

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.03/2025.27.12.B.01.15 RAQAMLI ILMIY
KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

XALILOVA KAMOLAXON OYBEK QIZI

**EUPLOID EMBRIONLARNI BACHADONGA KO‘CHIRISHDA
IMPLANTATSIYA SAMARADORLIGINI OSHIRISH: YONDASHUVLAR
VA NATIJALAR**

03.00.09–Umumiy genetika

**Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2026

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Xalilova Kamolaxon Oybek qizi

Euploid embrionlarni bachadonga ko‘chirishda implantatsiya samaradorligini oshirish: yondashuvlar va natijalar.....3

Халилова Камолахон Ойбек кизи

Повышение эффективности имплантации при переносе эуплоидных эмбрионов в матку: подходы и результаты.....21

Khalilova Kamolakhon Oybek kizi

Improving implantation efficiency in the transfer of euploid embryos into the uterus: approaches and results.....41

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ

List of published works.....46

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.03/2025.27.12.B.01.15 RAQAMLI ILMIY
KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

XALILOVA KAMOLAXON OYBEK QIZI

**EUPLOID EMBRIONLARNI BACHADONGA KO‘CHIRISHDA
IMPLANTATSIYA SAMARADORLIGINI OSHIRISH: YONDASHUVLAR
VA NATIJALAR**

03.00.09–Umumiy genetika

**Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2026

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2025.2.PhD/B1502 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya O'zbekiston Milliy universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasida (www.nuu.uz) va «ZiyoNet» Axborot-ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Boboyev Sayfulla G'afurovich
biologiya fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Yakubov Mirakbar Daniyarovich
biologiya fanlari doktori, katta ilmiy xodim

Muratova Nigora Juraevna
tibbiyot fanlari doktori, professor

Yetakchi tashkilot:

Genomika va bioinformatika markazi

Dissertatsiya himoyasi O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi ilmiy darajalar beruvchi DSc.03/2025.27.12.B.01.15 raqamli Ilmiy kengashining 2026-yil 30-oktyabr kuni soat 10:00 dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100174, Toshkent shahri, Olmazor tumani, Universitet ko'chasi, 4-uy, O'zbekiston Milliy universitetining Biologiya va ekologiya fakulteti binosi, 2-qavat, 203-xona. Tel.: (+998 71) 227-15-44).

Dissertatsiya bilan O'zbekiston Milliy universiteti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (№ 228-raqam bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100174, Toshkent shahri, Olmazor tumani, Universitet ko'chasi, 4-uy. Tel.: (+998 71) 246-67-72.

Dissertatsiya avtoreferati 2026-yil «16» oktyabr kuni tarqatildi.
(2026-yil «16» oktyabr dagi 18-raqamli reyestr bayonnomasi).



X.S. Eshova

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,
biologiya fanlari doktori, professor

J.A. Mirzayev

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy
kotibi, PhD, dotsent

M.D. Yakubov

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
qoshidagi ilmiy seminar rais o'rinbosari,
biologiya fanlari doktori, katta ilmiy xodim

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Dunyoda reproduktiv yoshdagi bemorlarda uchraydigan kasallik va ularga xavfsiz tibbiy xizmatlar ko'rsatishga alohida e'tibor qaratilmoqda.¹ So'nggi yillarda bepushtlikni davolash uchun murojaat qilayotgan 35 yoshdan oshgan ayollar soni keskin oshdi. Ta'kidlash joizki, ularning 35 yoshdan keyin tuxumdondan rezervining pasayishi, 40 yoshdan so'ng esa follikulalar atreziyasi tezligi ikki barobar ortadishi zamonaviy reproduktologiyada ayollarning farzand ko'rish imkoniyatini keskin kamaytiradi. Shuningdek, ushbu guruh ayollarida og'irlashtirilgan ginekologik anamnez, keyinchalik embrionlarda aneuploidiya rivojlanish xavfi ortadi, bu esa 35 yoshdan keyin homiladorlik ehtimolini pasaytiradi.² Shu sababli, embrion sifatini zamonaviy usullar yordamida euploid embrionlarni bachadonga ko'chirishda implantatsiya samaradorligini gialuronan bilan boyitilgan muhitni ishlab chiqish muhim ahamiyat kasb etadi.

Jahonda yordamchi reproduktiv texnologiyalar sohasida euploid embrionlarni bachadonga ko'chirish orqali homiladorlik natijalarini yaxshilashga qaratilgan ilmiy tadqiqotlar jadal olib borilmoqda. Ushbu yo'nalishda embrionlarni preimplantatsion genetik testlash, blastotsista bosqichida morfologik va genetik baholash, embrionning mitoxondrial potensialini aniqlash hamda endometriy reseptivligini optimallashtirishga qaratilgan zamonaviy yondashuvlar keng qo'llanilmoqda. Mazkur jarayonda embrion trofektodermasidagi mitoxondrial DNK nusxalar sonini aniqlash, euploid embrionlarning implantatsion salohiyatini bashorat qilish muhim biomarker sifatida o'rganilmoqda. Shu bilan birga, kreokonservatsiya jarayonlaridan keyin embrionlarning sifatini saqlab qolish, individual yondashuv asosida bemorlarda implantatsiya samaradorligini oshirish muhim hisoblanadi. Shu sababli, euploid embrionlarning bachadonga ko'chirilishida kompleks yondashuvlarni ishlab chiqish, ularning klinik samaradorligini tahlil qilish va amaliyotga joriy etish, homilani tirik tug'ilish ko'rsatkichlarini sezilarli darajada yaxshilash va tahlil qilishni ilmiy amaliy ahamiyat kasb etadi.

Respublikamizda reproduktiv salomatlikni mustahkamlash, bepushtlikni erta aniqlash va davolash, shuningdek, yordamchi reproduktiv texnologiyalar samaradorligini oshirish borasida muayyan natijalarga erishilmoqda. Xususan, preimplantatsion genetik testlash yordamida euploid embrionlarni tanlab ko'chirish, embrion va endometriy o'zaro mosligini baholash hamda implantatsiya jarayonini optimallashtirishga qaratilgan zamonaviy yondashuvlar klinik amaliyotga joriy etilmoqda. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-2026 yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekiston Taraqqiyot strategiyasida aholi salomatligini yaxshilash, onalik va bolalikni muhofaza qilish, yuqori texnologiyali tibbiy xizmatlar sifatini oshirish hamda tibbiyotda innovatsion texnologiyalarni keng joriy etish ustuvor vazifalar etib belgilangan. Mazkur vazifalarni amalga

¹ WHO, Infertility Prevalence Estimates, 2023: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>

² ESHRE – рекомендации по PGT/PGT-A: <https://www.eshre.eu/guideline/PGT>

o'shishda bepushtlikni davolashda individual yondashuvni takomillashtirish, genetik jihatdan sog'lom euploid embrionlarni bachadonga ko'chirish orqali, homiladorlik va tirik tug'ilish ko'rsatkichlarini yaxshilash muhim ahamiyat kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28-yanvardagi PF-60-sonli "2022–2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi"³ to'g'risidagi Farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 8 noyabrdagi PQ-4513-sonli "Reproduktiv yoshdagi ayollar, homiladorlar va bolalarga ko'rsatiladigan tibbiy yordam sifatini oshirish va ko'lamini yanada kengaytirish to'g'risida"⁴gi, 2022-yil 25-aprel PQ-216-sonli "2022 – 2026-yillarda onalik va bolalikni muhofaza qilishni kuchaytirish"⁵ to'g'risidagi, 2023 yil 8-sentyabrdagi PQ-296-sonli "Onalar va bolalar salomatligini muhofaza qilish, aholining reproduktiv salomatligini mustahkamlash chora-tadbirlari"⁶ to'g'risida"gi Qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga yordamchi reproduktiv texnologiyalarni joriy etish va uning ko'lamini kengaytirishda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertasiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi. Ushbu tadqiqot respublika fan va texnikasini rivojlantirishning ustuvor yo'nalishi – VI "Tibbiyot va farmakologiya"ga muvofiq amalga oshirildi.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Jahon ilmiy adabiyotlarida inson embrionlarining xromosoma holati, embrional rivojlanish bosqichlari va implantatsiya jarayonining biologik mexanizmlari bo'yicha keng qamrovli ma'lumotlar keltirilgan (Gardner va boshq., 2015; Scott va boshq., 2018). Tadqiqotlarda embrionlarning aneuploidiya darajasi reproduktiv yosh ortishi bilan sezilarli oshishi va bu holat implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, erta homila yo'qotilishi hamda bepushtlikning asosiy sabablaridan biri ekanligi ko'rsatilgan (Fragouli va boshq., 2019; McCoy, 2017). Shu bilan birga, euploid embrionlar bachadonga ko'chirilganda implantatsiya, klinik homiladorlik va tirik tug'ilish ko'rsatkichlari sezilarli darajada yuqori bo'lishi ilmiy jihatdan asoslab berilgan (Forman va boshq., 2013; Dahdouh va boshq., 2015). Zamonaviy tadqiqotlarda PGT-A texnologiyasining turli platformalari, jumladan, NGS (next-generation sequencing), aCGH va SNP-array asosida euploid embrionlarni aniqlashning aniqligi va klinik samaradorligi o'rganilgan (Fiorentino va boshq., 2014; Treff va boshq., 2019). Ushbu texnologiyalar yordamida tanlab olingan euploid embrionlarni bachadonga ko'chirish implantatsiya muvaffaqiyatini oshirishi, ko'p homilalik xavfini kamaytirishi va IVF sikllari sonini qisqartirishi ilmiy manbalarda qayd etilgan (Scott va boshq., 2013; Capalbo va boshq., 2021). Implantatsiya jarayonining muvaffaqiyati nafaqat embrionning genetik holatiga, balki bachadon

³ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28-yanvardagi PF-60-sonli farmoni

⁴ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 8 noyabrdagi PQ-4513-sonli qarori

⁵ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 8 noyabrdagi PQ-216 -sonli qarori

⁶ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 8 noyabrdagi PQ-296-sonli qarori

endometriysining retseptivligi, embrion–endometriy o‘zaro ta’siri, transfer vaqti hamda laboratoriya sharoitlariga ham bevosita bog‘liq ekanligi ko‘plab tadqiqotlarda ta’kidlangan (Lessey va Young, 2019; Macklon, 2017). Xususan, blastotsista bosqichida rivojlangan euploid embrionlarni ko‘chirish implantatsiya samaradorligini yanada oshirishi aniqlangan (Glujovsky va boshq., 2016; Coates va boshq., 2017).

MDH davlatlari orasida dastlab Rossiyada Yordamchi reproduktiv texnologiyalar “Onalik va bolalik” ilmiy markazida rivojlandi. Genetik jihatdan tekshirilgan euploid embrionlarni bachadonga ko‘chirilganda implantatsiya, klinik homiladorlik va tirik tug‘ilish ko‘rsatkichlari sezilarli darajada yuqori bo‘lishi ilmiy jihatdan (Nazarenko va boshq., 2011; Koroteyeva va boshq., 2017) asoslab berilgan. Shuningdek, so‘nggi yillarda sun‘iy intellekt asosidagi embrion tanlash tizimlari, time-lapse inkubatsiya texnologiyalari hamda endometriy retseptivligini baholash testlari euploid embrionlarning implantatsiya salohiyatini aniqlashda istiqbolli yondashuv sifatida baholanmoqda (Khosravi va boshq., 2019; Simon va boshq., 2020). Ushbu kompleks yondashuvlar yordamida euploid embrionlarni bachadonga ko‘chirish samaradorligini yanada oshirish va IVF dasturlarining umumiy natijadorligini yaxshilash imkoniyatlari yaratilmoqda.

O‘zbekistonda amalga oshirilgan tadqiqotlar hozirgi vaqtda o‘rib bormoqda respublikamiz olimlari tomonidan ilgari reproduktiv salohiyatni oshirish uchun inson embrionlarini baholash usullari, hususiyatlar bo‘yicha tadqiqotlar olib borilgan (Yuldasheva S.Z.2023). Biroq, mamlakatimizda euploid embrionlarning bachadonga ko‘chirishda, sun‘iy intellekt asosidagi embrion tanlash tizimlari, time-lapse inkubatsiya texnologiyalaridan foydalanish, implantatsiya samaradorligini oshirishda gialuronan bilan boyitilgan muhit asosida o‘stirish birinchi marotaba o‘rganilmoqda.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan oliy ta’lim yoki ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universitetining ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq IL-4821091572-sonli “Qalqonsimon bezning autopatologiyasi va uning me‘da osti bezidagi asoratlarini nutritiv korreksiyalashning fundamental asoslari” mavzusidagi ilmiy loyiha doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi. Gialuronan bilan boyitilgan muhitdan foydalanish, asosida implantatsiyagacha bo‘lgan genetik test (PGT-A) qo‘llanilishi va sun‘iy intellekt texnologiyalarining “quruq inkubator” sharoitida yetishtirilgan euploid embrionlarni ko‘chirishda homiladorlik va tirik tug‘ilish chastotasiga ko‘rsatadigan ta’sirini baholash.

Tadqiqotning vazifalari:

gialuronan saqlovchi muhitning “quruq inkubator” sharoitida samaradorligini o‘rganish;

preimplantation genetik testlash usuli yordamida tanlab olingan euploid embrionlarni ko‘chirish natijalarini baholash;

NGS tahlili asosida embrion sifat nazoratini amalga oshirish va yordamchi reproduktiv texnologiyalar sikllarining samaradorligini aniqlash;

implantatsiya muvaffaqiyatini bashorat qilish va ma'lumotlarni qayta ishlashda sun'iy intellekt algoritmlarini ishlab chiqish;

gialuronan saqlovchi transfer muhiti va oddiy muhit qo'llanilgan guruhlarda homiladorlik va tirik tug'ilishlar chastotasini solishtirish;

preimplantation genetik testlash qo'llanishi va gialuron kislotali muhitning kombinatsiyasi yordamchi reproduktiv texnologiyalar natijalarini yaxshilashdagi o'ziga xos jihatlarini aniqlash;

tarkibida gialuron kislota mavjud bo'lgan muhit asosida implantatsiya jarayonini yaxshilash va tirik tug'ilish chastotasini ulushini oshirish uchun amaliyotda foydalanishga tavsiya etish.

Tadqiqotning ob'ekti: preimplantation genetik testlash usuli yordamida tanlab olingan bitta euploid embrion transferi o'tkazilgan birlamchi va ikkilamchi bepushtlikka ega bemor ayollar.

Tadqiqotning predmetini: euploid embrionni tanlash, ularning implantatsiyasini baholash hamda tayyorlangan euploid embrion nomzodining xavfsizligi va genetik tahlilini tashkil etadi.

Tadqiqotning usullari: tadqiqot jarayonida molekular genetika, biotexnologiya, bioinformatik dasturlardan, biokimyo va statistik tahlil usullaridan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilarni o'z ichiga oladi:

ilk bor gialuronan bilan boyitilgan muhit, PGT-A va sun'iy intellekt texnologiyalarini birgalikda qo'llash orqali euploid embrionlarni tanlash va transfer samaradorligini oshirish imkoniyati ilmiy asoslangan;

ilk bor "quruq inkubator" sharoitida gialuronan saqlovchi muhitdan foydalanish euploid embrion transferining klinik natijalariga ijobiy ta'sir ko'rsatishi aniqlangan;

embrionlarning sifati va morfokinetik ko'rsatkichlarini baholash hamda implantatsiya natijalarini bashorat qilishda sun'iy intellekt algoritmlaridan foydalanish imkoniyati asoslangan;

PGT-A asosida euploid embrionlarni tanlashni zamonaviy kultivatsiya va embrion transferi usullari bilan uyg'unlashtirish YRT protokollarini individuallashtirish va optimallashtirish imkonini berishi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

PGT-A va sun'iy intellekt texnologiyalarini birlashtirgan holda euploid embrion transferi samaradorligini oshirishga qaratilgan tadqiqotlar ishlab chiqilgan;

quruq inkubator sharoitida gialuronan qo'shilgan muhitdan foydalanish embrion implantatsiyasini yaxshilashi mumkinligi ko'rsatilgan;

PGT-A ni innovatsion kultivatsiya va embrion transferi yondashuvlari bilan integratsiyalash samaradorligi aniqlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi. Zamonaviy bioinformatik dastur va yondashuvlardan foydalanilganligi, variatsiyalar tahlili χ^2 testi hamda Fisher aniq testi yordamida statistik qayta ishlanganligi, Kruskal–Wallis testi va grafiklar yaratish uchun quyidagi R paketlaridan foydalanildi. Ilmiy tadqiqot natijalarining

xalqaro va respublika ilmiy-amaliy anjumanlarda muhokama etilganligi hamda ilmiy nashrlarda chop qilinganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, euploid embrionlarni transfer qilish samaradorligini oshirish maqsadida gialuronan bilan boyitilgan kultivatsiya muhiti, PGT-A tahlillari va sun'iy intellekt yondashuvlari birlashtirilgan holda birinchi bor tizimli tadqiqot olib borildi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, quruq inkubator sharoitida gialuronanli muhitdan foydalanish embrionlarning bachadonga joylashish ehtimolini oshirishi mumkin, shuningdek, embrion sifati va muhit parametrlarini hisobga olgan holda klinik natijalarni bashorat qiluvchi sun'iy intellekt algoritmlari ishlab chiqildi va sinovdan o'tkazildi. Shu bilan birga, PGT-A metodini qo'llash va embrion transferi jarayoni bilan uyg'unlashtirish samarali ekanligi aniqlanib, yordamchi reproduktiv texnologiyalar protokollarini optimallashtirish uchun yangi imkoniyatlar yaratiladi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati, gialuronan bilan boyitilgan kultivatsiya muhiti va PGT-A orqali tanlangan euploid embrionlarni transfer qilishni sun'iy intellekt bilan qo'llab-quvvatlash orqali implantatsiya muvaffaqiyatini oshirish, individual yondashuvni takomillashtirish va reproduktiv texnologiyalar samaradorligini maksimal darajaga yetkazish mumkin bo'ladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Euploid embrionlarni bachadonga ko'chirishda implantatsiya samaradorligini oshirish bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

gialuronan bilan boyitilgan transfer muhitidan foydalanish, PGT-A asosida euploid embrionlarni tanlash hamda embrion transferi uchun maqbul sharoitlarni yaratishga qaratilgan ilmiy-amaliy tavsiyalar Toshkent shahar Yunusobod tumani 64-son oilaviy poliklinikasi amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2025-yil 4-dekabrda 02-28/29779-son ma'lumotnomasi). Gialuronan bilan boyitilgan transfer muhitidan foydalanilgan guruhda klinik homiladorlik 64,6%, davom etuvchi homiladorlik 55,1% va tirik tug'ilish 53,5% ni tashkil etib, gialuronan qo'llanilmagan guruhda ushbu ko'rsatkichlar mos ravishda 60,2%, 50,8% va 48,4% bo'lgan. Natijada gialuronan bilan boyitilgan transfer muhitidan foydalanish embrion va endometriy o'rtasidagi biologik muvofiqlikni yaxshilash, samarasiz embrion transferlari sonini kamaytirish va klinik natijaga erishishni tezlashtirish imkonini bergan;

PGT-A yordamida xromosomal jihatdan euploid embrionlarni tanlash, embrionlarning morfologik va morfokinetik ko'rsatkichlarini baholash hamda zamonaviy kultivatsiya va transfer usullarini uyg'unlashtirishga asoslangan yondashuvlar reproduktiv tibbiyot amaliyotiga tavsiya etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2025-yil 4-dekabrda 02-28/29779-son ma'lumotnomasi). Embrionlarning rivojlanish dinamikasi, bo'linish vaqti va morfologik xususiyatlarini sun'iy intellekt algoritmlari va Time-Lapse monitoringi asosida kompleks baholash transfer uchun istiqbolli embrionlarni tanlash imkoniyatini kengaytirgan. Natijada PGT-A ma'lumotlarini zamonaviy embrion baholash, kultivatsiya va transfer usullari bilan birgalikda qo'llash orqali embrion

tanlashdagi subyektiv omilni kamaytirish, implantatsiya imkoniyatini prognozlash hamda EKO dasturlarini individuallashtirish imkoniyati yaratilgan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Ushbu ilmiy tadqiqot natijalari bo'yicha jami 13 ta ilmiy ish chop etilgan bo'lib, shulardan 5 tasi xalqaro, 8 tasi respublika miqyosidagi ilmiy-amaliy anjumanlarda muhokama qilingan va nashr etilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 13 ta ilmiy ish chop etilgan bo'lib, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini chop etish uchun tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 4 ta ilmiy maqola, jumladan, 3 tasi respublika va 1 tasi xorijiy ilmiy jurnallarda nashr etilgan. Shuningdek, dissertatsiya mavzusi bo'yicha 3 ta qo'shimcha ilmiy maqola hamda 6 ta tezis respublika va xalqaro ilmiy-amaliy anjumanlar materiallarida chop etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya ishi kirish, uchta bob, xulosalar, amaliy tavsiyalar va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Dissertatsiya 9 ta jadval va 34 ta rasm bilan boyitilgan. Dissertatsiya hajmi 107 sahifa kompyuter matnini tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati asoslab berilgan, tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi hamda dissertatsiya mavzusining ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog'liqligi ko'rsatilgan, muammoning o'rganilganlik darajasi yoritilgan. Tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekti, predmeti hamda qo'llanilgan tadqiqot usullari bayon etilgan. Shuningdek, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari keltirilgan, olingan natijalarning ishonchliligi asoslangan, ularning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan. Tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy etish, aprobatsiyasi va e'lon qilinganligi to'g'risidagi ma'lumotlar, shuningdek, dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Gialuronan asosli transfer muhitining biologik asoslari va embrion implantatsiyasiga ta'siri**» deb nomlangan birinchi bobida reproduktiv salomatlik, bepushtlikning zamonaviy tibbiy-biologik jihatlari hamda yordamchi reproduktiv texnologiyalarning samaradorligini belgilovchi omillarga oid zamonaviy ilmiy adabiyotlar ma'lumotlari tahlil qilingan. Dastlab tug'ish yoshidagi ayollarning reproduktiv salomatligining tibbiy va amaliy ahamiyati, reproduktiv salohiyatning yoshga bog'liq pasayishining biologik, genetik va klinik jihatlari yoritilgan. Biologik yosh ortishi bilan ovarial zaxira, ootsitlar soni va sifatining pasayishi, mitoxondrial disfunktsiya, meyozi jarayonidagi buzilishlar va xromosomal aneuploidiyalar rivojlanishining reproduktiv natijalarga ta'siri ko'rib chiqilgan. Ootsit sifati va embrionlarning xromosomal holatini baholashda preimplantatsion genetik testlashning ahamiyatiga alohida e'tibor qaratilgan. Keyinchalik ovarial sikl, endometriy retseptivligi va embrion implantatsiyasi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik, implantatsiya oynasining shakllanishida gormonal va molekulyar mexanizmlarning o'rni tahlil qilingan. Gialuronanning endometriy va

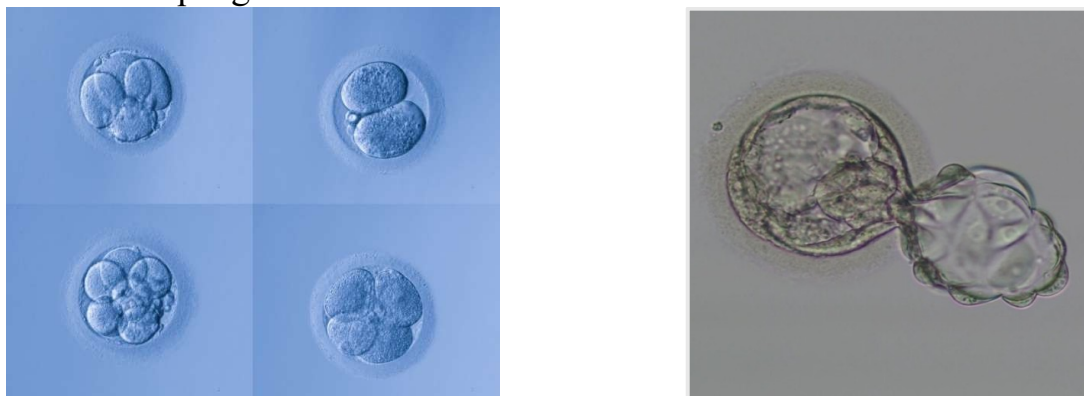
embrion o'rtasidagi molekulyar o'zaro ta'sir, hujayra adgeziyasi, migratsiyasi hamda implantatsiya jarayonidagi biologik ahamiyati yoritilib, gialuronan bilan boyitilgan transfer muhitlaridan foydalanishning implantatsiya, klinik homiladorlik va tirik tug'ilish natijalariga ta'siriga oid ma'lumotlar tahlil qilingan. Shuningdek, bobda erkaklar bepushtligi va spermatogenez buzilishlarining genetik mexanizmlari, xromosoma anomaliyalari, Y-xromosomaning AZF hududidagi mikrodeletsiyalar, Klaynfelter sindromi, CFTR geni bilan bog'liq o'zgarishlar hamda tashqi muhit omillarining erkaklar reproduktiv salomatligiga ta'siri ko'rib chiqilgan. Bepushtlik etiologiyasini molekulyar-genetik darajada o'rganishda zamonaviy sekvenirlash texnologiyalari, xususan NGS va PGT-A usullarining diagnostik imkoniyatlari, embrionlarning genetik holatini baholash va euploid embrionlarni tanlashdagi ahamiyati alohida bayon etilgan. Shu asosda yordamchi reproduktiv texnologiyalar samaradorligini oshirishda embrionning genetik sifatini baholash, endometriy retseptivligini hisobga olish, gialuronan bilan boyitilgan transfer muhitlaridan foydalanish hamda zamonaviy molekulyar-genetik texnologiyalarni kompleks qo'llash zarurati asoslab berilgan.

Dissertatsiyaning **«Euploid embrionni ko'chirib o'tkazish va transfer muhitini baholashning zamonaviy usullari»** deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqotning tashkil etilishi, klinik va laboratoriya bazasi, tadqiqot materiallari hamda qo'llanilgan embriologik, molekulyar-genetik va statistik usullar bayon etilgan. Tadqiqot 2022–2023-yillarda Toshkent shahridagi Isroil reproduktiv tibbiyot va oilaviy salomatlik markazida amalga oshirilgan. Tadqiqotga 20–45 yoshdagi 255 nafar ayol (o'rtacha yosh $31,5 \pm 6,8$ yosh) jalb etilib, ular 20–34 yosh – 172 nafar, 35–39 yosh – 62 nafar hamda 40 yosh va undan katta – 21 nafar guruhlariga ajratilgan. Shuningdek, 255 nafar erkakdan eyakulyat namunalari olingan va ular ham yoshiga ko'ra uch guruhga taqsimlangan. Biologik namunalarni olish, saqlash va ular bilan ishlash belgilangan axloqiy me'yorlarga muvofiq amalga oshirilgan.

Tadqiqotning laboratoriya-embriologik bosqichida spermogramma, spermatozoidlarning harakatchanligi, morfologiyasi va hayotiyligini baholash, eyakulyatni zichlik gradienti asosida tayyorlash hamda DNK fragmentatsiyasini aniqlash usullari qo'llanilgan. Ootsit-kumulus komplekslari gialuronidaza yordamida denudatsiya qilinib, yetilgan MII ootsitlar tanlab olingan va ICSI usuli orqali urug'lantirilgan. Urug'lanish ikkita pronukleus (2PN) mavjudligi asosida baholanib, embrionlar blastotsista bosqichigacha kultivatsiya qilingan. Embrionlarning rivojlanish dinamikasi, bo'linish tezligi, fragmentatsiya darajasi va morfologik xususiyatlari Time-Lapse monitoring yordamida kuzatilgan. Preimplantatsion davrda embrionlarning morfologik rivojlanish xususiyatlari 1-rasmda keltirilgan.

Blastotsistalar Gardner va Schoolcraft klassifikatsiyasi asosida ekspansiya darajasi, ichki hujayra massasi va trofektoderma sifatiga ko'ra baholangan. Embrionlarning morfokinetik ko'rsatkichlari va implantatsiya salohiyatini baholashda Time-Lapse tizimi bilan integratsiyalashgan sun'iy intellekt algoritmlaridan foydalanilgan. Transfer uchun genetik jihatdan maqbul embrionlarni tanlash maqsadida trofektoderma biopsiyasi olinib, PGT-A

o'tkazilgan, NGS texnologiyasi yordamida xromosomal holati baholanib, euploid embrionlar aniqlangan.



1-rasm. Preimplantatsion embrionlarning morfologik ko'rinishi.

Keyingi bosqichda gialuronan bilan boyitilgan va gialuronansiz transfer muhitlarida olingan klinik natijalar qiyosiy tahlil qilingan. Olingan ma'lumotlarga R dasturlash muhitida statistik ishlov berilib, guruhlar o'rtasidagi farqlar Kruskal–Wallis, χ^2 va Fisherning aniq testlari yordamida baholangan, klinik natijalar uchun imkoniyatlar nisbati (OR) va 95% ishonch oralig'i hisoblangan. Statistik ahamiyatlilik mezonini $p < 0,05$ deb qabul qilingan.

Dissertatsiyaning «**Reproduktiv yoshdagi bemorlarning klinik va anamnez ko'rsatkichlari va ularni baholash**» deb nomlangan uchinchi bobida bepushtlik bilan murojaat qilgan bemorlarning klinik va reproduktiv xususiyatlari, ayol va erkak yoshining embriologik ko'rsatkichlarga ta'siri, embrionlarni kultivatsiya qilish natijalari, Time-Lapse va sun'iy intellekt asosidagi monitoring imkoniyatlari, blastotsistalar sifati, PGT-A/NGS natijalari hamda euploid embrion transferida gialuronan saqlovchi muhitdan foydalanish samaradorligi tahlil qilindi.

Tadqiqotga jami 255 nafar ayol kiritilib, ularning 172 nafari erta reproduktiv yoshdagi (o'rtacha $27,9 \pm 3,6$ yosh), 83 nafari esa kech reproduktiv yoshdagi ($37,9 \pm 2,8$ yosh) bemorlardan iborat bo'ldi. Barcha bemorlar yordamchi reproduktiv texnologiyalar dasturi doirasida embrionlarning xromosomal holatini aniqlash uchun PGT-A tekshiruvidan o'tkazildi. Menstrual sikl aksariyat bemorlarda muntazam bo'lib, uning davomiyligi fiziologik chegaralarda saqlangan. Shu bilan birga, kech reproduktiv yoshdagi ayollarda og'riqli sikl 63,8% hollarda kuzatilib, erta reproduktiv yoshdagi bemorlardagi 37,3% ko'rsatkichga nisbatan yuqori bo'ldi.

Reproduktiv anamnez tahlili guruhlar o'rtasida muhim farqlar mavjudligini ko'rsatdi. Erta reproduktiv yoshdagi ayollarda birlamchi bepushtlik ustun bo'lib, 66,3% (114 nafar) holatda qayd etilgan bo'lsa, kech reproduktiv yoshdagi ayollarda bu ko'rsatkich 32,5% (27 nafar) ni tashkil etdi. Aksincha, ikkilamchi bepushtlik kech reproduktiv yoshdagi bemorlarda ko'proq uchrab, 67,5% (56 nafar) ga yetdi, erta reproduktiv yoshdagi guruhda esa 33,7% (58 nafar) ni tashkil etdi. Bu holat reproduktiv yosh ortishi bilan avvalgi homiladorliklar, ginekologik kasalliklar va reproduktiv tizimda vaqt davomida shakllanadigan o'zgarishlarning ahamiyati ortib borishini ko'rsatadi.

Tadqiqotning muhim yo'nalishlaridan biri ayol yoshining ovarial javob va keyingi embrional rivojlanishga ta'sirini baholashdan iborat bo'ldi. Olingan

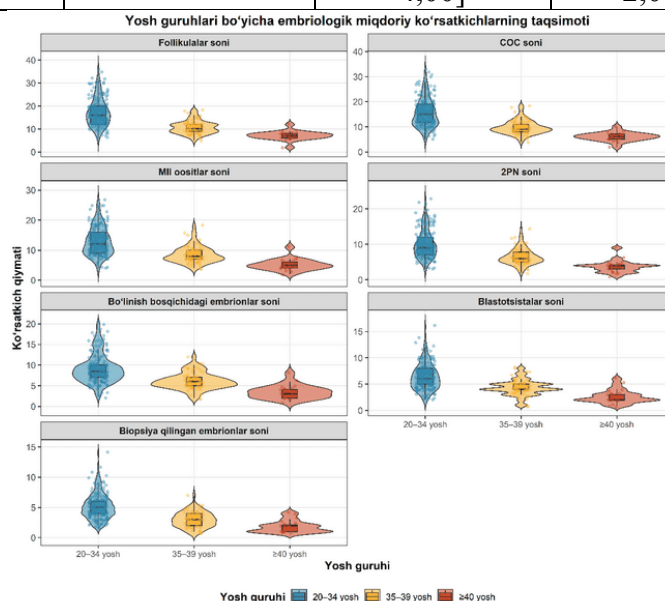
natijalar yosh ortishi bilan deyarli barcha asosiy embriologik ko'rsatkichlar izchil kamayishini ko'rsatdi. Follikulalar sonining median qiymati 20–34 yoshda 16,0 [12,0–20,0] bo'lgan bo'lsa, 35–39 yoshda 10,0 [9,0–12,0], 40 yosh va undan katta bemorlarda esa 7,0 [6,0–8,0] gacha kamaydi ($p<0,001$). Xuddi shunday, ootsit-kumulus komplekslari soni 15,0 dan 6,0 gacha, yetilgan MII ootsitlar soni esa 12,0 dan 5,0 gacha kamaydi.

Normal urug'lanishni ifodalovchi 2PN ko'rsatkichi ham yoshga bog'liq ravishda pasaydi: uning median qiymati 20–34 yoshdagi bemorlarda 9,0 [7,0–12,0], 35–39 yoshda 6,0 [5,0–7,75], ≥ 40 yoshda 4,0 [3,0–4,0] ni tashkil etdi ($p<0,001$). Mazkur tendensiya embrion rivojlanishining keyingi bosqichlarida ham saqlanib qoldi. Blastotsistalar soni mos ravishda 6,0 [5,0–8,0], 4,0 [4,0–5,0] va 2,0 [2,0–3,0] gacha, biopsiya qilish uchun yaroqli embrionlar soni esa 5,0 [4,0–6,0] dan ≥ 40 yosh guruhida 2,0 [1,0–2,0] gacha kamaydi.

1-jadval

Embriologik miqdoriy ko'rsatkichlarning yosh guruhlari bo'yicha taqsimoti

Ko'rsatkich	20–34 yosh	35–39 yosh	≥ 40 yosh	p	ϵ^2
Follikulalar soni	16,00 [12,00–20,00]	10,00 [9,00–12,00]	7,00 [6,00–8,00]	<0,001	0,404
COC soni	15,00 [11,75–19,00]	9,00 [8,00–11,00]	6,00 [5,00–7,00]	<0,001	0,399
MII ootsitlar soni	12,00 [9,00–16,00]	8,00 [7,00–10,00]	5,00 [4,00–6,00]	<0,001	0,347
2PN soni	9,00 [7,00–12,00]	6,00 [5,00–7,75]	4,00 [3,00–4,00]	<0,001	0,340
Bo'linayotgan embrionlar	8,50 [7,00–10,00]	6,00 [5,00–7,00]	3,00 [2,00–4,00]	<0,001	0,313
Blastotsistalar soni	6,00 [5,00–8,00]	4,00 [4,00–5,00]	2,00 [2,00–3,00]	<0,001	0,273
Biopsiya qilingan embrionlar	5,00 [4,00–6,00]	3,00 [2,00–4,00]	2,00 [1,00–2,00]	<0,001	0,342

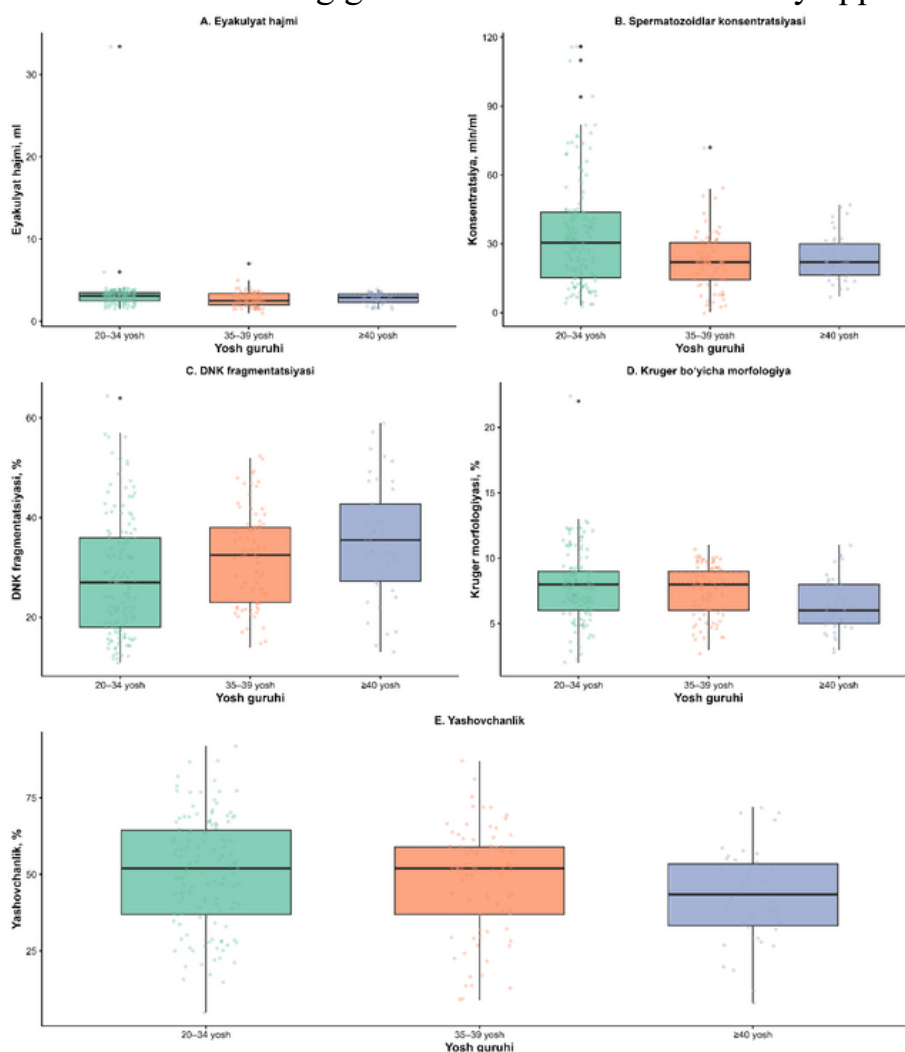


2-rasm. Yosh guruhlari bo'yicha embriologik miqdoriy ko'rsatkichlarning taqsimoti.

Olingan natijalar reproduktiv yoshning ortishi faqat olinadigan ootsitlar soniga emas, balki urug‘lanishdan blastotsista va biopsiya bosqichigacha bo‘lgan butun embriologik zanjirga ta’sir qilishini ko‘rsatdi. Ayniqsa, ≥ 40 yoshdagi bemorlarda follikulyar javobning pasayishi keyinchalik transfer uchun tanlash mumkin bo‘lgan embrionlar sonining ham kamayishi bilan kechdi.

Reproduktiv natijalarga erkak omilining ta’sirini aniqlash maqsadida 255 nafar erkakning spermilogik ko‘rsatkichlari yosh guruhleri bo‘yicha qiyosiy o‘rganildi. Spermatozoidlar konsentratsiyasi 20–34 yoshda 30,5 [15,25–43,75] mln/ml bo‘lib, 35–39 va ≥ 40 yosh guruhlarida 22,0 mln/ml gacha kamaydi ($p=0,004$). Biroq progressiv harakatchanlik bo‘yicha yosh guruhleri o‘rtasida statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi ($p=0,502$).

Eng yaqqol o‘zgarish spermatozoidlar DNK fragmentatsiyasida kuzatildi. DFI median qiymati 20–34 yoshda 27,0% [18,0–36,0], 35–39 yoshda 32,5% [23,0–38,0], ≥ 40 yoshdagi erkaklarda esa 35,5% [27,25–42,75] ni tashkil etdi ($p<0,001$). Shu bilan birga, Kruger mezoni bo‘yicha normal morfologiyali spermatozoidlar ulushi ≥ 40 yoshda 6,0% gacha ($p=0,002$), yashovchanlik esa 43,5% gacha kamaydi ($p=0,041$). Demak, erkak yoshining ortishi spermatozoidlarning oddiy miqdoriy ko‘rsatkichlaridan ko‘ra ularning genetik va funksional sifatida yaqqolroq aks etdi.



3-rasm. Erkaklarda yosh guruhleri bo‘yicha statistik ahamiyatli spermilogik ko‘rsatkichlarning taqsimlanishi.

Spermogramma natijalarini umumiy baholashda 31 nafar erkakda oligoastenozoospermiya, 10 nafarida astenozoospermiya, bir holatda azoospermiya va bir bemorda 47,XXY kariotipli Klaynfelter sindromi aniqlangan. Qolgan 222 nafar erkakda spermogrammaning asosiy ko'rsatkichlari me'yor chegarasida bo'lgan. Bu natijalar YRT dasturlarida ayol omili bilan bir qatorda erkakning yoshi, spermatozoidlarning morfologiyasi va ayniqsa DNK fragmentatsiyasi darajasini hisobga olish zarurligini ko'rsatdi.

Yosh omilining yakuniy klinik natijalarga ta'siri ham alohida tahlil qilindi. Klinik homiladorlik 20–34 yosh guruhida 118/172 (68,6%), 35–39 yoshda 30/62 (48,4%), ≥ 40 yoshda 11/21 (52,4%) holatda qayd etildi ($p=0,012$). Homiladorlikning keyingi davom etishi bo'yicha yoshning ta'siri yanada yaqqol namoyon bo'ldi. Davom etuvchi homiladorlik 20–34 yoshda 64,0% bo'lgan bo'lsa, 35–39 yoshda 35,5%, ≥ 40 yoshda esa atigi 14,3% ni tashkil etdi ($p<0,001$).

Shu bilan bir vaqtda homila tushishi 20–34 yosh guruhidagi 6,4% dan ≥ 40 yosh guruhida 33,3% gacha oshdi ($p<0,001$). Tirik tug'ilish ko'rsatkichi esa aksincha, 62,2% dan 32,3% va 14,3% gacha kamaydi ($p<0,001$).

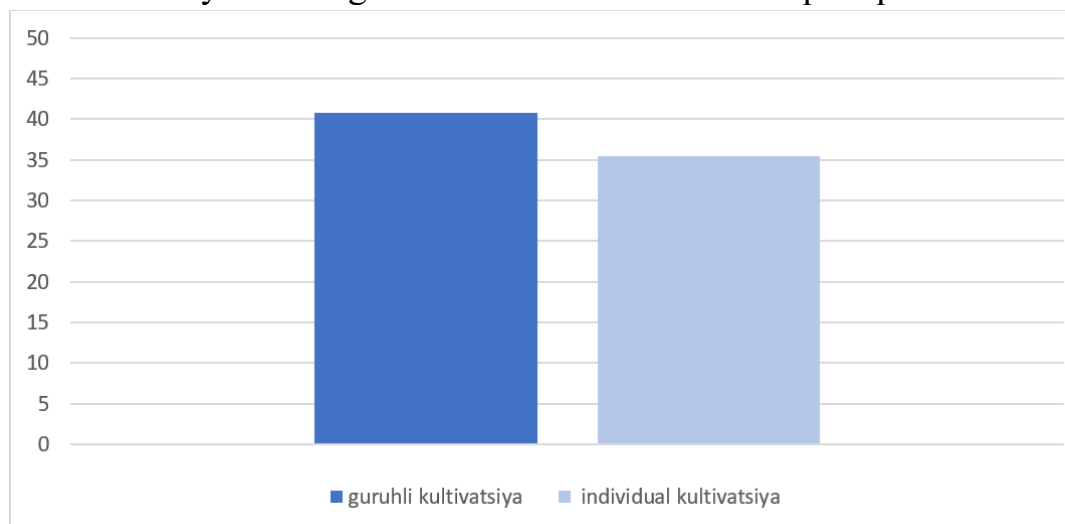
2-jadval

Klinik natijalarning yosh guruhlari bo'yicha taqsimoti

Ko'rsatkich	20–34 yosh	35–39 yosh	≥ 40 yosh	p
Klinik homiladorlik	118/172 (68,6%)	30/62 (48,4%)	11/21 (52,4%)	0,012
Davom etuvchi homiladorlik	110/172 (64,0%)	22/62 (35,5%)	3/21 (14,3%)	<0,001
Homila tushishi	11/172 (6,4%)	10/62 (16,1%)	7/21 (33,3%)	<0,001
Tirik tug'ilish	107/172 (62,2%)	20/62 (32,3%)	3/21 (14,3%)	<0,001

Mazkur natijalar yosh ortishi bilan klinik homiladorlikka erishish imkoniyati pasayishi bilan bir qatorda, boshlangan homiladorlikni davom ettirish va uni tirik tug'ilish bilan yakunlash ehtimoli ham sezilarli kamayishini ko'rsatdi.

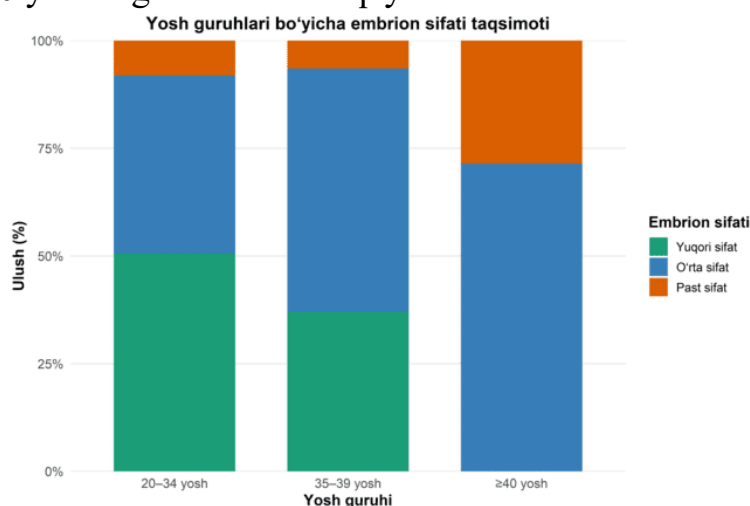
Embrionlarni kultivatsiya qilish texnologiyasining natijalarga ta'sirini aniqlash uchun guruhli kultivatsiya va individual Time-Lapse monitoringi sharoitlari qiyoslandi. Jami 255 ta IVF sikli tahlil qilinganda 5-kunda yaxshi sifatli blastotsistalar ulushi guruhli kultivatsiyada 40,8%, individual Time-Lapse tizimida 35,4% ni tashkil etdi. Fertilizatsiya darajasi va 6–7-kundagi blastulyatsiya ko'rsatkichlari bo'yicha esa guruhlar o'rtasida sezilarli farq aniqlanmadi.



4-rasm. 5-kunlik blastotsistalar sifati: kultivatsiya usullari bo'yicha taqqoslash.

Time-Lapse tizimiga integratsiyalashgan sun'iy intellekt algoritmlarining imkoniyatlarini baholash uchun 128 ta IVF siklida embrionlarning morfokinetik rivojlanishi uzluksiz monitoring qilindi, 127 ta siklda esa an'anaviy kuzatuv amalga oshirildi. Guruhlar o'rtasida fertilizatsiya va blastotsistagacha rivojlanish ko'rsatkichlari bo'yicha muhim farqlar kuzatilmadi. Shu bilan birga, Time-Lapse/AI monitoring embrionni inkubatordan tashqariga chiqarmasdan uning rivojlanish dinamikasini individual kuzatish, bo'linish vaqtlarini qayd etish va embriologik baholashni standartlashtirish imkonini berdi. Shuning uchun ushbu texnologiyaning asosiy afzalligi mazkur tadqiqotda homiladorlik ko'rsatkichini bevosita oshirishdan ko'ra, embrion tanlash jarayonini obyektivlashtirish va embriologning qaror qabul qilishini qo'llab-quvvatlashda namoyon bo'ldi.

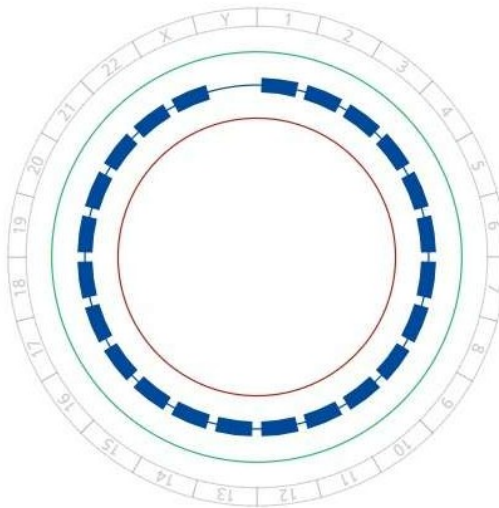
Blastotsistalar Gardner klassifikatsiyasi bo'yicha baholanganda ham yoshga bog'liq aniq o'zgarishlar kuzatildi. 20–34 yoshdagi bemorlarda yuqori sifatli blastotsistalar ulushi ko'proq bo'lgan bo'lsa, yosh ortishi bilan o'rta va past sifatli embrionlarning ulushi oshib bordi. O'rta sifatli embrionlar 20–34 yosh guruhida 41,3%, 35–39 yoshda 56,5%, ≥ 40 yoshda 71,4% ni tashkil etdi ($p < 0,001$). Past sifatli embrionlar ulushi esa mos ravishda 8,1%, 6,5% va 28,6% bo'lib, eng katta salbiy siljish ≥ 40 yoshdagi bemorlarda qayd etildi.



5-rasm. Embrion sifati kategoriyalarining yosh guruhlari bo'yicha foizli taqsimoti.

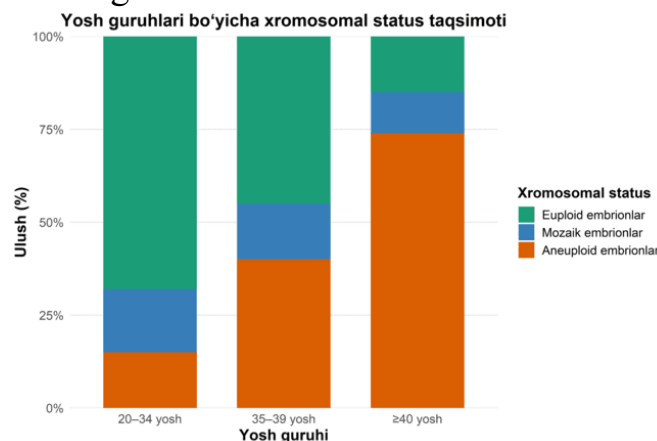
Embrionning morfologik jihatdan yaxshi ko'rinishi uning xromosomal jihatdan normal ekanligini to'liq kafolatlamasligi sababli tadqiqotning keyingi bosqichida blastotsistalar PGT-A tekshiruvidan o'tkazildi. Trofektoderma biopsiyasidan olingan genetik material NGS texnologiyasi yordamida tahlil qilinib, barcha autosomal va jinsiy xromosomalardagi nusxa soni o'zgarishlari baholandi. Bioinformatik tahlil euploid embrionlarni aneuploid va mozaik embrionlardan ajratish imkonini berdi.

NGS natijalarining klinik ahamiyatini ko'rsatish maqsadida genetik jihatdan normal embrionda barcha xromosomalarning muvozanatli diploid profili aniqlangan. Shu bilan birga, boshqa embrionlarda xromosomal materialning yo'qotilishi yoki ortishi, jumladan segmentar va mozaik o'zgarishlar qayd etilgan. Bunday embrionlar transfer uchun tanlanmagan.



6-rasm. Embrion genomining aylanma xromosoma xaritasi (Circos Plot) tahlili.

PGT-A natijalarining yosh bo'yicha tahlili tadqiqotning eng muhim natijalaridan birini ko'rsatdi. Euploid embrionlar ulushi 20–34 yoshdagi ayollarda 68% bo'lgan bo'lsa, 35–39 yoshda 45%, ≥ 40 yoshda esa 15% gacha kamaydi. Aksincha, aneuploid embrionlar ulushi mos ravishda 15%, 40% va 74% gacha oshdi. Mozaik embrionlar ulushi 17%, 15% va 11% ni tashkil etib, yosh guruhlari o'rtasida nisbatan kam o'zgarish ko'rsatdi.



7-rasm. Yosh guruhlari bo'yicha embrionlarning xromosomal holati taqsimoti.

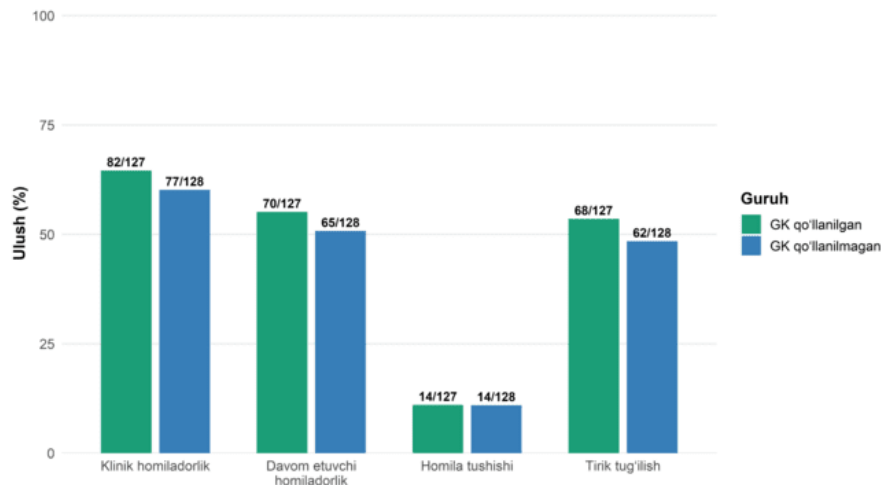
Shunday qilib, yosh ortishi bilan kuzatilgan ovarial javobning pasayishi faqat olinadigan ootsit va blastotsistalar sonining kamayishi bilan cheklanib qolmadi. PGT-A natijalari bu jarayon embrionlarning genetik tarkibida ham davom etishini ko'rsatdi: reproduktiv yosh oshgani sari transfer uchun genetik jihatdan maqbul euploid embrionni olish imkoniyati kamayib, aneuploidiya ehtimoli keskin oshdi.

Tadqiqotning yakuniy bosqichida PGT-A yordamida tanlangan bitta euploid embrionni ko'chirishda gialuronan saqllovchi transfer muhitining klinik samaradorligi baholandi. Jami 255 nafar bemordan 127 nafarida gialuronan qo'shilgan, 128 nafarida esa gialuronansiz transfer muhiti qo'llanildi.

Gialuronan qo'shilgan guruhda klinik homiladorlik 82/127 (64,6%) holatda qayd etilib, gialuronansiz guruhda 77/128 (60,2%) ni tashkil etdi ($p=0,467$). Davom etuvchi homiladorlik mos ravishda 55,1% va 50,8% bo'ldi ($p=0,488$). Homila tushishi ko'rsatkichlari ikki guruhda deyarli bir xil – 11,0% va 10,9% ni

tashkil etdi ($p=0,982$). Tirik tugʻilish gialuronan qoʻllanilgan guruhda 53,5%, standart muhit qoʻllanilgan guruhda esa 48,4% boʻldi ($p=0,415$).

Shunday qilib, gialuronan saqllovchi muhit qoʻllanilganda klinik homiladorlik, davom etuvchi homiladorlik va tirik tugʻilish koʻrsatkichlari standart muhitga nisbatan son jihatdan yuqoriroq boʻldi. Biroq aniqlangan farqlar statistik ahamiyatlilik darajasiga yetmadi (barcha holatlarda $p>0,05$). Shu sababli olingan natijalarni gialuronanning klinik samaradorligi qatʻiy isbotlandi, deb emas, balki euploid embrion transferida ijobiy klinik tendensiya kuzatildi, deb talqin qilish ilmiy jihatdan toʻgʻri hisoblanadi.



8-rasm. Gialuronan qoʻshilgan va gialuronansiz guruhlarda klinik natijalar.

Izoh: Ustunlar gialuronan qoʻshilgan va gialuronansiz guruhlarda klinik homiladorlik, davom etuvchi homiladorlik, homila tushishi va tirik tugʻilish koʻrsatkichlarini foizda aks ettiradi. Ustunlar ustidagi qiymatlar n/N nisbatini bildiradi.

Umuman, uchinchi bob natijalari yordamchi reproduktiv texnologiyalar samaradorligini belgilashda ayol yoshining yetakchi omillardan biri ekanligini koʻrsatdi. Yosh ortishi ovarial javobning pasayishi, yetilgan ootsitlar, normal urugʻlangan zigotalar, blastotsistalar va biopsiya uchun yaroqli embrionlar sonining kamayishi bilan birga kechdi. Bu jarayon embrionlarning morfologik sifatida ham, PGT-A orqali aniqlangan xromosomal holatida ham oʻz aksini topdi. Erkak yoshining ortishi, ayniqsa spermatozoidlar DNK fragmentatsiyasining oshishi bilan tavsiflandi. Time-Lapse va AI asosidagi monitoring embrion rivojlanishini uzluksiz va standartlashtirilgan tarzda baholash imkonini bergan boʻlsa, PGT-A/NGS transfer uchun genetik jihatdan maqbul euploid embrionni tanlash imkoniyatini yaratdi. Euploid embrion transferida gialuronan saqllovchi muhitdan foydalanish klinik homiladorlik va tirik tugʻilish koʻrsatkichlarida ijobiy sonli tendensiya bilan kechdi, ammo standart muhitga nisbatan statistik jihatdan ishonchli ustunlik aniqlanmadi.

Dissertatsiyaning **Xotima** qismida tadqiqot davomida olingan asosiy natijalar umumlashtirilib, yordamchi reproduktiv texnologiyalar samaradorligi ayol va erkakning reproduktiv yoshi, gametalar sifati, embrionning morfologik va xromosomal holati, kultivatsiya sharoiti hamda transfer muhiti bilan oʻzaro bogʻliq murakkab jarayon ekanligi asoslab berilgan. Tadqiqot natijalari ayol yoshi ortishi bilan ovarial javobning izchil pasayishini koʻrsatgan: follikulalar, ootsit-kumulus

komplekslari, yetilgan MII ootsitlar, normal urug'langan zigotalar, blastotsistalar va biopsiya uchun yaroqli embrionlar soni kamayib borgan. Shu bilan birga, embrionlarning morfologik sifati ham yomonlashgan: yuqori sifatli embrionlar 20–34 yoshdagi bemorlarda 50,6% ni tashkil etgan bo'lsa, 40 yosh va undan katta guruhda bunday embrionlar aniqlanmagan. PGT-A va NGS natijalari yosh omilining genetik darajadagi ta'sirini ham tasdiqlagan: euploid embrionlar ulushi 20–34 yoshda 68% dan 35–39 yoshda 45% va 40 yoshdan katta bemorlarda 15% gacha kamaygan, aneuploid embrionlar esa mos ravishda 15%, 40% va 74% gacha oshgan. Ushbu o'zgarishlar klinik natijalarda ham o'z aksini topib, davom etuvchi homiladorlik 64,0% dan 14,3% gacha, tirik tug'ilish esa 62,2% dan 14,3% gacha kamaygan, homila tushishi chastotasi esa 6,4% dan 33,3% gacha oshgan. Erkak omilini baholashda ham yoshga bog'liq o'zgarishlar aniqlanib, spermatozoidlar DNK fragmentatsiyasi 27,0% dan 35,5% gacha oshgan, normal morfologiya va yashovchanlik ko'rsatkichlari esa pasaygan. Shu tariqa, YRT natijalarini baholashda faqat ayol yoshini emas, balki juftlikning umumiy reproduktiv salohiyatini kompleks hisobga olish zarurligi ko'rsatib berilgan.

Tadqiqotda embrionlarni tanlash va transferga tayyorlashning zamonaviy yondashuvlari ham kompleks baholangan. Time-Lapse monitoringi va sun'iy intellekt algoritmlaridan foydalanish embrion rivojlanishini uzluksiz kuzatish, morfokinetik ko'rsatkichlarni standartlashtirilgan tarzda baholash va embriologik qaror qabul qilishni takomillashtirish imkonini bergan, biroq ushbu texnologiyalar PGT-A ning o'rnini bosuvchi emas, balki uni to'ldiruvchi usul sifatida baholangan. PGT-A va NGS esa xromosomal jihatdan normal euploid embrionlarni aniqlash va genetik nuqsonli embrionlarni transferdan chiqarib tashlash imkonini yaratgan. PGT-A asosida tanlangan bitta euploid embrionni ko'chirishda gialuronan saqlovchi va gialuronansiz transfer muhitlari qiyoslanganda, gialuronan qo'llanilgan guruhda klinik homiladorlik 64,6%, davom etuvchi homiladorlik 55,1% va tirik tug'ilish 53,5% ni tashkil etib, nazorat guruhidagi mos ravishda 60,2%, 50,8% va 48,4% ko'rsatkichlardan son jihatdan yuqori bo'lgan. Biroq guruhlar o'rtasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli darajaga yetmaganligi sababli, gialuronan saqlovchi transfer muhitining samarasi qat'iy ustunlik sifatida emas, balki ijobiy klinik tendensiya sifatida baholangan. Shu asosda euploid embrion transferining samaradorligini oshirishda ayol va erkak reproduktiv yoshini, ootsit va spermatozoidlarning sifatini, embrion morfologiyasi va xromosomal holatini, Time-Lapse/AI monitoringi natijalarini hamda transfer sharoitini birgalikda hisobga olishga asoslangan individual yondashuv maqsadga muvofiq ekanligi ko'rsatib berilgan. Olingan natijalar yordamchi reproduktiv texnologiyalarni individuallashtirish, embrion seleksiyasi aniqligini oshirish, genetik jihatdan maqbul embrionlarni tanlash va homiladorlik natijalarini prognozlashni takomillashtirish uchun ilmiy-amaliy asos bo'lib xizmat qiladi.

XULOSALAR

“Euploid embrionlarni bachadonga ko‘chirishda implantatsiya samaradorligini oshirish: yondashuvlar va natijalar” mavzusidagi dissertatsiyasi ishi bo‘yicha olib borilgan tadqiqotlar asosida quyidagi xulosalar taqdim etildi:

1. Gialuronan saqlovchi transfer muhiti “quruq inkubator” sharoitida qo‘llanilganda davom etuvchi homiladorlik 55,1%ni hamda tirik tug‘ilish ko‘rsatkichi 53,5% ni tashkil etgan bo‘lsada gialuron saqlamagan muhitlar bilan solishtirganda statistik farq kuzatilmadi.

2. PGT-A usuli yordamida tanlab olingan euploid embrionlarni ko‘chirish implantatsiya muvaffaqiyati va klinik homiladorlik ko‘rsatkichlarini sezilarli darajada oshirishi bilan tavsiflandi.

3. Sun‘iy intellekt texnologiyalaridan foydalanish implantatsiya muvaffaqiyatini bashorat qilish va klinik ma‘lumotlarni qayta ishlashda yuqori aniqlik va ishonchlilikni ta‘minlashi aniqlanib, AI monitoringi fertilizatsiya va embrion sifatini standartlashtirish va baholashda qo‘shimcha qulaylik yaratishi va klinik ahamiyati ko‘rsatib berildi.

4. Gialuronan saqlovchi transfer muhiti va PGT-A usulining kombinatsiyalangan qo‘llanilishi homiladorlik va tirik tug‘ilishlar chastotasini oshirishda muhim omil bo‘lib, yordamchi reproduktiv texnologiyalar samaradorligini yaxshilashda istiqbolli yo‘nalish ekanligi isbotlandi.

5. Preimplantatsion genetik testlash va tarkibida gialuron kislotasi bo‘lgan transfer muhitlarining kombinatsiyalangan holda qo‘llanilish yordamchi reproduktiv texnologiyalar samaradorligini oshirishga, embrion selsksiyasini takomillashtirishga va klinik natijalarni yashilashga xizmat qiladi

6. Tadqiqot natijalari asosida transfer muhitiga gialuronan qo‘shish orqali tirik tug‘ilish chastotasi 53.5% ga yetkazilganligi va samaradorlikni oshirish mumkinligini ko‘rsatdi, bu natijalar gialuron kislotali transfer muhitini implantatsiya jarayonini yaxshilash va tirik tug‘ilish chastotasini oshirish uchun amaliy tadqiqotlarda foydalanish uchun tavsiya etildi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/2025.27.12.B.01.15 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
УЗБЕКИСТАНА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ХАЛИЛОВА КАМОЛАХОН ОЙБЕК КИЗИ

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ
ПЕРЕНОСЕ ЭУПЛОИДНЫХ ЭМБРИОНОВ В МАТКУ: ПОДХОДЫ И
РЕЗУЛЬТАТЫ**

03.00.09 - Общая генетика

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам**

Ташкент – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Академии наук Республики Узбекистан под номером B2025.2.PhD/B1502.

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.nuu.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Бобоев Сайфулла Гафурович
Доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Якубов Миракбар Даниярович
Доктор биологических наук, старший научный сотрудник

Муратова Нигора Жураевна
Доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Центр геномики и биоинформатики

Защита диссертации состоится 30 октября 2026 года в 10:00 часов на заседании Научного совета DSc.03/2025.27.12.B.01.15 по присуждению ученых степеней при Национальном университете Узбекистана (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Университетская, д. 4, корпус факультета Биологии и экологии Национального университета Узбекистана, 2-й этаж, 203 кабинет. Тел.: (+99871-227-15-44).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирована за № 228). Адрес: 100174, город Ташкент, Алмазарский район, улица Университетская, дом 4. Тел.: (+998 71) 246-67-72.

Автореферат диссертации разослан «16» октября 2026 года.
(протокол реестра № 18 от «16» октября 2026 года).



Х.С. Эшова
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор биологических наук, профессор

Ж.А. Мирзаев
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, PhD, доцент

М.Д. Якубов
Заместитель председателя научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор биологических наук, старший научный сотрудник.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире особое внимание уделяется заболеваниям, встречающимся у пациентов репродуктивного возраста, и оказанию им безопасной медицинской помощи.¹ В последние годы резко увеличилось число женщин старше 35 лет, обращающихся по поводу лечения бесплодия. Следует отметить, что снижение овариального резерва после 35 лет, а после 40 лет – двукратное увеличение скорости атрезии фолликулов существенно снижает репродуктивные возможности женщин, что представляет собой одну из актуальных проблем современной репродуктологии. Кроме того, у женщин данной группы чаще отмечается отягощенный гинекологический анамнез, а в дальнейшем возрастает риск развития анеуплоидий у эмбрионов, что снижает вероятность наступления беременности после 35 лет.² В связи с этим важное значение приобретает оценка качества эмбрионов с использованием современных методов, а также разработка подходов к повышению эффективности имплантации при переносе эуплоидных эмбрионов в полость матки с применением среды, обогащенной гиалуронатом.

В мире в области вспомогательных репродуктивных технологий интенсивно проводятся научные исследования, направленные на улучшение исходов беременности путем переноса эуплоидных эмбрионов в полость матки. В данном направлении широко применяются современные подходы, направленные на преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов, морфологическую и генетическую оценку на стадии бластоцисты, определение митохондриального потенциала эмбриона, а также оптимизацию рецептивности эндометрия. В данном процессе определение количества копий митохондриальной ДНК в трофэктодерме эмбриона и прогнозирование имплантационного потенциала эуплоидных эмбрионов изучаются в качестве важных биомаркеров. Вместе с тем важное значение имеют сохранение качества эмбрионов после процессов криоконсервации и повышение эффективности имплантации у пациенток на основе индивидуального подхода. В связи с этим разработка комплексных подходов к переносу эуплоидных эмбрионов в полость матки, анализ их клинической эффективности и внедрение в практику, значительное улучшение и анализ показателей живорождения имеют научно-практическое значение.

В нашей республике достигаются определенные результаты в области укрепления репродуктивного здоровья, раннего выявления и лечения бесплодия, а также повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. В частности, в клиническую практику внедряются современные подходы, направленные на селективный перенос эуплоидных эмбрионов, отобранных с помощью преимплантационного генетического тестирования, оценку взаимодействия эмбриона и эндометрия, а также оптимизацию процесса имплантации. В Стратегии развития Нового

¹ WHO, Infertility Prevalence Estimates, 2023: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>

² ESHRE – рекомендации по PGT/PGT-A: <https://www.eshre.eu/guideline/PGT>

Узбекистана на 2022–2026 годы определены приоритетные задачи по улучшению здоровья населения, охране материнства и детства, повышению качества высокотехнологичной медицинской помощи и широкому внедрению инновационных технологий в медицину. При реализации данных задач важное значение имеют совершенствование индивидуального подхода к лечению бесплодия, перенос в полость матки генетически здоровых зуплоидных эмбрионов, а также улучшение показателей наступления беременности и живорождения.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, определенных Указом Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»³, Постановлением Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям»⁴, Постановлением от 25 апреля 2022 года № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022–2026 годах»⁵, Постановлением Президента Республики Узбекистан от 8 сентября 2023 года № ПП-296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения»⁶, а также другими нормативно-правовыми документами, регулирующими данную сферу, в части внедрения вспомогательных репродуктивных технологий и расширения масштабов их применения.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI – «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В мировой научной литературе представлены обширные данные о хромосомном статусе эмбрионов человека, этапах эмбрионального развития и биологических механизмах процесса имплантации (Gardner и соавт., 2015; Scott и соавт., 2018). Исследования показали, что частота анеуплоидий эмбрионов существенно возрастает с увеличением репродуктивного возраста и является одной из основных причин неудачной имплантации, ранней потери беременности и бесплодия (Fragouli и соавт., 2019; McCoy, 2017). Вместе с тем научно обосновано, что при переносе зуплоидных эмбрионов в полость матки показатели имплантации, клинической беременности и живорождения значительно выше (Forman и соавт., 2013; Dahdouh и соавт., 2015). В современных исследованиях изучены точность и клиническая эффективность различных платформ PGT-A, включая NGS (next-generation sequencing), aCGH и SNP-array, для выявления зуплоидных эмбрионов (Fiorentino и соавт., 2014; Treff и соавт., 2019). В научной литературе отмечено, что

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60.

⁴ Постановление Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513.

⁵ Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП-216.

⁶ Постановление Президента Республики Узбекистан от 8 сентября 2023 года № ПП-296.

перенос отобранных с помощью данных технологий эуплоидных эмбрионов способствует повышению успешности имплантации, снижению риска многоплодной беременности и сокращению числа циклов ЭКО (Scott и соавт., 2013; Capalbo и соавт., 2021). В многочисленных исследованиях подчеркивается, что успешность имплантации непосредственно зависит не только от генетического статуса эмбриона, но и от рецептивности эндометрия, взаимодействия эмбриона и эндометрия, времени проведения переноса и лабораторных условий (Lessey и Young, 2019; Macklon, 2017). В частности, установлено, что перенос эуплоидных эмбрионов, достигших стадии бластоцисты, способствует дальнейшему повышению эффективности имплантации (Glujovsky и соавт., 2016; Coates и соавт., 2017).

Среди государств СНГ вспомогательные репродуктивные технологии первоначально получили развитие в России, в научном центре «Охрана материнства и детства». Научно обосновано, что при переносе в полость матки генетически исследованных эуплоидных эмбрионов показатели имплантации, клинической беременности и живорождения значительно повышаются (Назаренко и соавт., 2011; Коротеева и соавт., 2017). Кроме того, в последние годы системы отбора эмбрионов на основе искусственного интеллекта, технологии Time-Lapse инкубации и тесты для оценки рецептивности эндометрия рассматриваются как перспективные подходы к определению имплантационного потенциала эуплоидных эмбрионов (Khosravi и соавт., 2019; Simon и соавт., 2020). Комплексное применение данных подходов создает возможности для дальнейшего повышения эффективности переноса эуплоидных эмбрионов в полость матки и улучшения общей результативности программ ЭКО.

В Узбекистане в настоящее время увеличивается число исследований в данном направлении. Ранее учеными нашей республики проводились исследования методов и особенностей оценки эмбрионов человека с целью повышения репродуктивного потенциала (Юлдашева С.З., 2023). Однако в нашей стране применение систем отбора эмбрионов на основе искусственного интеллекта и технологий Time-Lapse инкубации при переносе эуплоидных эмбрионов в полость матки, а также использование среды, обогащенной гиалуронатом, для повышения эффективности имплантации изучается впервые.

Связь диссертационного исследования с научно-исследовательскими работами высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека в рамках научного проекта № IL-4821091572 «Фундаментальные основы нутритивной коррекции аутопатологии щитовидной железы и её осложнений со стороны поджелудочной железы».

Цель исследования. Оценить влияние применения среды, обогащенной гиалуронатом, преимплантационного генетического тестирования (PGT-A) и технологий искусственного интеллекта на частоту наступления

беременности и живорождения при переносе эуплоидных эмбрионов, культивированных в условиях «сухого инкубатора».

Задачи исследования:

изучить эффективность гиалуронансодержащей среды в условиях «сухого инкубатора»;

оценить результаты переноса эуплоидных эмбрионов, отобранных с помощью преимплантационного генетического тестирования;

осуществить контроль качества эмбрионов на основе NGS-анализа и определить эффективность циклов вспомогательных репродуктивных технологий;

разработать алгоритмы искусственного интеллекта для прогнозирования успешности имплантации и обработки данных;

сравнить частоту наступления беременности и живорождения в группах с применением гиалуронансодержащей и стандартной трансферной среды;

определить особенности сочетанного применения преимплантационного генетического тестирования и среды, содержащей гиалуроновую кислоту, в улучшении результатов вспомогательных репродуктивных технологий;

рекомендовать к практическому применению среду, содержащую гиалуроновую кислоту, с целью улучшения процесса имплантации и повышения частоты живорождения.

Объект исследования: женщины с первичным и вторичным бесплодием, которым был выполнен перенос одного эуплоидного эмбриона, отобранного с помощью преимплантационного генетического тестирования.

Предмет исследования: отбор эуплоидных эмбрионов, оценка их имплантации, а также безопасность и генетический анализ подготовленного к переносу эуплоидного эмбриона.

Методы исследования. В процессе исследования использованы методы молекулярной генетики, биотехнологии, биоинформатики, биохимические методы и методы статистического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые научно обоснована возможность отбора эуплоидных эмбрионов и повышения эффективности переноса путем совместного применения среды, обогащенной гиалуронаном, PGT-A и технологий искусственного интеллекта;

впервые установлено, что использование гиалуронансодержащей среды в условиях «сухого инкубатора» оказывает положительное влияние на клинические результаты переноса эуплоидных эмбрионов;

обоснована возможность использования алгоритмов искусственного интеллекта при оценке качества и морфокинетических показателей эмбрионов, а также прогнозировании результатов имплантации;

установлено, что сочетание отбора эуплоидных эмбрионов на основе PGT-A с современными методами культивирования и переноса эмбрионов позволяет индивидуализировать и оптимизировать протоколы ВРТ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны подходы, направленные на повышение эффективности переноса зуплоидных эмбрионов посредством интеграции PGT-A и технологий искусственного интеллекта;

показано, что использование среды с добавлением гиалуронана в условиях «сухого инкубатора» может способствовать улучшению имплантации эмбрионов;

установлена эффективность интеграции PGT-A с инновационными подходами к культивированию и переносу эмбрионов.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования обусловлена применением современных биоинформатических программ и подходов, статистической обработкой вариаций с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера, применением критерия Краскела–Уоллиса и пакетов программной среды R для построения графиков, а также обсуждением результатов научного исследования на международных и республиканских научно-практических конференциях и их публикацией в научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые проведено системное исследование, объединяющее применение среды, обогащенной гиалуронаном, PGT-A и подходов на основе искусственного интеллекта с целью повышения эффективности переноса зуплоидных эмбрионов. Результаты исследования показали, что использование гиалуронансодержащей среды в условиях «сухого инкубатора» может способствовать повышению вероятности имплантации эмбриона в полости матки, а также разработаны и апробированы алгоритмы искусственного интеллекта для прогнозирования клинических результатов с учетом качества эмбриона и параметров среды. Наряду с этим установлена эффективность применения метода PGT-A в сочетании с процессом переноса эмбрионов, что создает новые возможности для оптимизации протоколов вспомогательных репродуктивных технологий.

Практическая значимость результатов исследования заключается в возможности повышения успешности имплантации, совершенствования индивидуального подхода и максимального повышения эффективности репродуктивных технологий посредством переноса зуплоидных эмбрионов, отобранных с помощью PGT-A, с использованием среды, обогащенной гиалуронаном, и поддержки технологий искусственного интеллекта.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных по повышению эффективности имплантации при переносе зуплоидных эмбрионов в полость матки:

научно-практические рекомендации по использованию трансферной среды, обогащённой гиалуронаном, отбору зуплоидных эмбрионов на основе PGT-A и созданию оптимальных условий для переноса эмбрионов внедрены в практическую деятельность семейной поликлиники №64 Юнусабадского района города Ташкента (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №02-28/29779 от 4 декабря 2025 года). В группе с

использованием трансферной среды, обогащённой гиалуронатом, частота клинической беременности составила 64,6%, продолжающейся беременности – 55,1%, живорождения – 53,5%, тогда как в группе без применения гиалуроната данные показатели составили соответственно 60,2%, 50,8% и 48,4%. В результате применение трансферной среды, обогащённой гиалуронатом, позволило улучшить биологическую совместимость между эмбрионом и эндометрием, снизить число неэффективных переносов эмбрионов и ускорить достижение клинического результата;

подходы, основанные на отборе хромосомно эуплоидных эмбрионов с помощью PGT-A, оценке морфологических и морфокинетических показателей эмбрионов, а также сочетании современных методов культивирования и переноса, рекомендованы для применения в практике репродуктивной медицины (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №02-28/29779 от 4 декабря 2025 года). Комплексная оценка динамики развития эмбрионов, времени их деления и морфологических характеристик с использованием алгоритмов искусственного интеллекта и Time-Lapse-мониторинга расширила возможности отбора перспективных для переноса эмбрионов. В результате комплексное применение данных PGT-A, современных методов оценки, культивирования и переноса эмбрионов позволило снизить влияние субъективного фактора при выборе эмбриона, усовершенствовать прогнозирование вероятности имплантации и индивидуализировать программы ЭКО.

Апробация результатов исследования. По результатам данного научного исследования опубликовано в общей сложности 13 научных работ, из которых 5 обсуждены и опубликованы на международных, а 8 – на республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 13 научных работ, из них 4 научные статьи в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 статьи в республиканских и 1 статья в зарубежном научном журнале. Кроме того, по теме диссертации опубликованы 3 дополнительные научные статьи и 6 тезисов в материалах республиканских и международных научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 34 рисунками. Объем диссертации составляет 107 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, а также связь темы

диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, освещена степень изученности проблемы. Изложены цель и задачи исследования, объект, предмет и примененные методы исследования. Также представлены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их научная и практическая значимость. Приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, их апробации и публикации, а также о структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Биологические основы трансферной среды на основе гиалуронана и ее влияние на имплантацию эмбриона»**, проанализированы данные современной научной литературы, посвященные репродуктивному здоровью, современным медико-биологическим аспектам бесплодия и факторам, определяющим эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. Вначале освещены медицинская и практическая значимость репродуктивного здоровья женщин детородного возраста, а также биологические, генетические и клинические аспекты возрастного снижения репродуктивного потенциала. Рассмотрено влияние снижения овариального резерва, количества и качества ооцитов, митохондриальной дисфункции, нарушений мейоза и развития хромосомных анеуплоидий с увеличением биологического возраста на репродуктивные исходы. Особое внимание уделено значению преимплантационного генетического тестирования при оценке качества ооцитов и хромосомного статуса эмбрионов. Далее проанализирована взаимосвязь между овариальным циклом, рецептивностью эндометрия и имплантацией эмбриона, а также роль гормональных и молекулярных механизмов в формировании окна имплантации. Освещено биологическое значение гиалуронана в молекулярном взаимодействии между эндометрием и эмбрионом, клеточной адгезии, миграции и процессе имплантации, а также проанализированы данные о влиянии применения трансферных сред, обогащенных гиалуронаном, на показатели имплантации, клинической беременности и живорождения. Кроме того, в главе рассмотрены генетические механизмы мужского бесплодия и нарушений сперматогенеза, хромосомные аномалии, микроделеции в области AZF Y-хромосомы, синдром Клайнфельтера, изменения, связанные с геном CFTR, а также влияние факторов внешней среды на репродуктивное здоровье мужчин. Отдельно изложены диагностические возможности современных технологий секвенирования, в частности NGS и PGT-A, при изучении этиологии бесплодия на молекулярно-генетическом уровне, а также их значение для оценки генетического статуса эмбрионов и отбора эуплоидных эмбрионов. На этой основе обоснована необходимость комплексного применения оценки генетического качества эмбриона, учета рецептивности эндометрия, использования трансферных сред, обогащенных гиалуронаном, и современных молекулярно-генетических технологий для повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Современные методы переноса эуплоидного эмбриона и оценки трансферной среды»**, изложены организация исследования, клиническая и лабораторная база, материалы исследования, а также примененные эмбриологические, молекулярно-генетические и статистические методы. Исследование проводилось в 2022–2023 годах в Израильском центре репродуктивной медицины и семейного здоровья в городе Ташкенте. В исследование были включены 255 женщин в возрасте 20–45 лет, средний возраст которых составил $31,5 \pm 6,8$ года. В зависимости от возраста они были разделены на три группы: 20–34 года – 172 женщины, 35–39 лет – 62 женщины, 40 лет и старше – 21 женщина. Кроме того, были получены образцы эякулята от 255 мужчин, которые также были распределены на три возрастные группы. Получение, хранение и работа с биологическими образцами осуществлялись в соответствии с установленными этическими нормами.

На лабораторно-эмбриологическом этапе исследования применялись методы спермограммы, оценки подвижности, морфологии и жизнеспособности сперматозоидов, подготовки эякулята методом градиента плотности и определения фрагментации ДНК. Ооцит-кумулюсные комплексы подвергались денудации с использованием гиалуронидазы, после чего отбирались зрелые ооциты стадии МII и проводилось их оплодотворение методом ICSI. Оплодотворение оценивали по наличию двух пронуклеусов (2PN), после чего эмбрионы культивировали до стадии бластоцисты. Динамика развития эмбрионов, скорость деления, степень фрагментации и морфологические особенности отслеживались с помощью Time-Lapse мониторинга. Особенности морфологического развития эмбрионов в преимплантационном периоде представлены на рисунке 1.

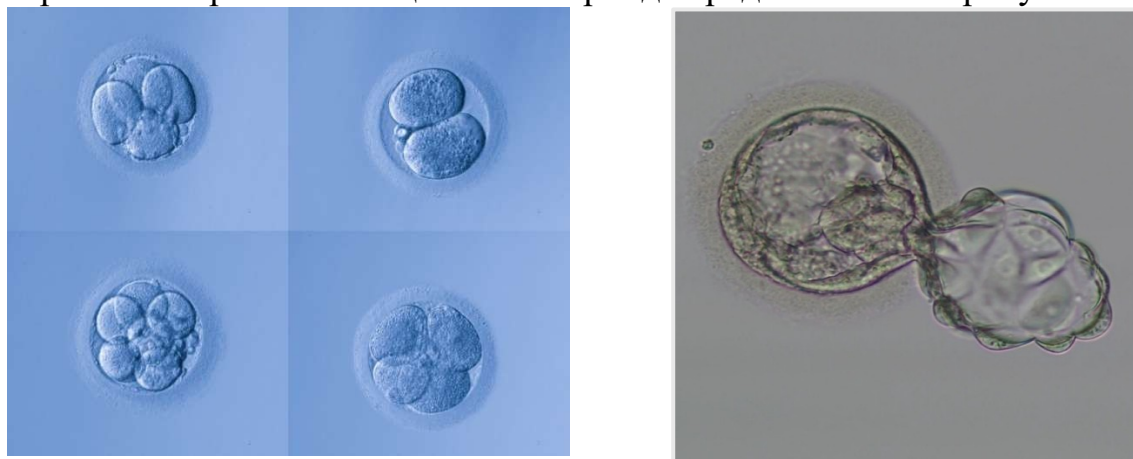


Рисунок 1. Морфологический вид преимплантационных эмбрионов.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ клинических результатов, полученных при использовании трансферных сред, обогащенных гиалуронатом, и сред без гиалуронана. Статистическая обработка полученных данных проводилась в программной среде R. Межгрупповые различия оценивали с использованием критерия Краскела–Уоллиса, χ^2 и точного критерия Фишера; для клинических исходов

рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал. Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Клинические и анамнестические показатели пациентов репродуктивного возраста и их оценка»**, проанализированы клинические и репродуктивные особенности пациентов, обратившихся по поводу бесплодия, влияние возраста женщин и мужчин на эмбриологические показатели, результаты культивирования эмбрионов, возможности мониторинга на основе Time-Lapse и искусственного интеллекта, качество бластоцист, результаты PGT-A/NGS, а также эффективность применения гиалуронансодержащей среды при переносе зуплоидных эмбрионов.

В исследование были включены 255 женщин, из которых 172 пациентки относились к раннему репродуктивному возрасту (средний возраст $27,9 \pm 3,6$ года), а 83 – к позднему репродуктивному возрасту ($37,9 \pm 2,8$ года). Всем пациенткам в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий было проведено PGT-A для определения хромосомного статуса эмбрионов. У большинства пациенток менструальный цикл был регулярным, а его продолжительность сохранялась в пределах физиологических значений. Вместе с тем у женщин позднего репродуктивного возраста болезненный менструальный цикл отмечался в 63,8% случаев, что превышало показатель 37,3% у пациенток раннего репродуктивного возраста.

Анализ репродуктивного анамнеза выявил существенные различия между группами. У женщин раннего репродуктивного возраста преобладало первичное бесплодие, зарегистрированное в 66,3% (114 пациенток) случаев, тогда как среди женщин позднего репродуктивного возраста данный показатель составил 32,5% (27 пациенток). Напротив, вторичное бесплодие чаще встречалось у пациенток позднего репродуктивного возраста и достигало 67,5% (56 пациенток), тогда как в группе раннего репродуктивного возраста оно составило 33,7% (58 пациенток). Это свидетельствует о том, что с увеличением репродуктивного возраста возрастает значение предшествующих беременностей, гинекологических заболеваний и изменений репродуктивной системы, формирующихся с течением времени.

Одним из важных направлений исследования являлась оценка влияния возраста женщины на овариальный ответ и последующее эмбриональное развитие. Полученные результаты показали последовательное снижение практически всех основных эмбриологических показателей с увеличением возраста. Медиана количества фолликулов в возрасте 20–34 лет составила 16,0 [12,0–20,0], в возрасте 35–39 лет – 10,0 [9,0–12,0], а у пациенток в возрасте 40 лет и старше снизилась до 7,0 [6,0–8,0] ($p < 0,001$). Аналогичным образом количество ооцит-кумулюсных комплексов уменьшилось с 15,0 до 6,0, а количество зрелых ооцитов МП – с 12,0 до 5,0.

Показатель 2PN, характеризующий нормальное оплодотворение, также снижался с увеличением возраста: его медиана у пациенток в возрасте 20–34 лет составила 9,0 [7,0–12,0], в возрасте 35–39 лет – 6,0 [5,0–7,75], а в возрасте ≥ 40 лет – 4,0 [3,0–4,0] ($p < 0,001$). Данная тенденция сохранялась и на

последующих этапах развития эмбрионов. Количество бластоцист составило соответственно 6,0 [5,0–8,0], 4,0 [4,0–5,0] и 2,0 [2,0–3,0], а количество эмбрионов, пригодных для проведения биопсии, снизилось с 5,0 [4,0–6,0] до 2,0 [1,0–2,0] в группе пациенток в возрасте ≥ 40 лет.

Таблица 1

Распределение количественных эмбриологических показателей по возрастным группам

Показатель	20–34 года	35–39 лет	≥ 40 лет	p	ε^2
Количество фолликулов	16,00 [12,00–20,00]	10,00 [9,00–12,00]	7,00 [6,00–8,00]	<0,001	0,404
Количество СОС	15,00 [11,75–19,00]	9,00 [8,00–11,00]	6,00 [5,00–7,00]	<0,001	0,399
Количество ооцитов МП	12,00 [9,00–16,00]	8,00 [7,00–10,00]	5,00 [4,00–6,00]	<0,001	0,347
Количество 2PN	9,00 [7,00–12,00]	6,00 [5,00–7,75]	4,00 [3,00–4,00]	<0,001	0,340
Делящиеся эмбрионы	8,50 [7,00–10,00]	6,00 [5,00–7,00]	3,00 [2,00–4,00]	<0,001	0,313
Количество бластоцист	6,00 [5,00–8,00]	4,00 [4,00–5,00]	2,00 [2,00–3,00]	<0,001	0,273
Биопсированные эмбрионы	5,00 [4,00–6,00]	3,00 [2,00–4,00]	2,00 [1,00–2,00]	<0,001	0,342

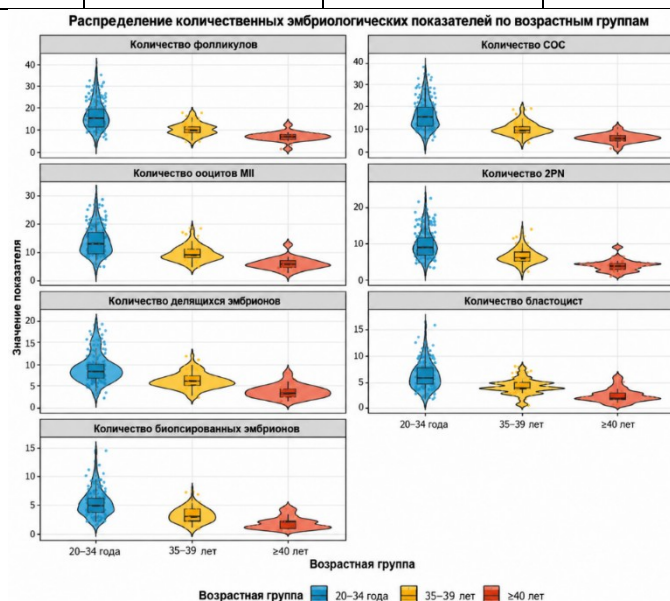


Рисунок 2. Распределение количественных эмбриологических показателей по возрастным группам.

Полученные результаты показали, что увеличение репродуктивного возраста влияет не только на количество получаемых ооцитов, но и на всю эмбриологическую цепь – от оплодотворения до формирования бластоцисты и этапа биопсии. Особенно у пациенток в возрасте ≥ 40 лет снижение фолликулярного ответа сопровождалось последующим уменьшением количества эмбрионов, доступных для отбора и переноса.

С целью определения влияния мужского фактора на репродуктивные результаты проведено сравнительное изучение спермиологических показателей 255 мужчин в зависимости от возрастной группы. Концентрация сперматозоидов в возрасте 20–34 лет составила 30,5 [15,25–43,75] млн/мл, тогда как в группах 35–39 и ≥ 40 лет она снизилась до 22,0 млн/мл ($p=0,004$). Вместе с тем по показателю прогрессивной подвижности статистически значимых различий между возрастными группами не выявлено ($p=0,502$).

Наиболее выраженные изменения наблюдались в показателях фрагментации ДНК сперматозоидов. Медиана DFI в возрасте 20–34 лет составила 27,0% [18,0–36,0], в возрасте 35–39 лет – 32,5% [23,0–38,0], а у мужчин в возрасте ≥ 40 лет – 35,5% [27,25–42,75] ($p<0,001$). Одновременно доля сперматозоидов с нормальной морфологией по критериям Крюгера в возрасте ≥ 40 лет снизилась до 6,0% ($p=0,002$), а жизнеспособность – до 43,5% ($p=0,041$). Таким образом, увеличение возраста мужчин более отчетливо отражалось на генетических и функциональных характеристиках сперматозоидов, чем на их обычных количественных показателях.

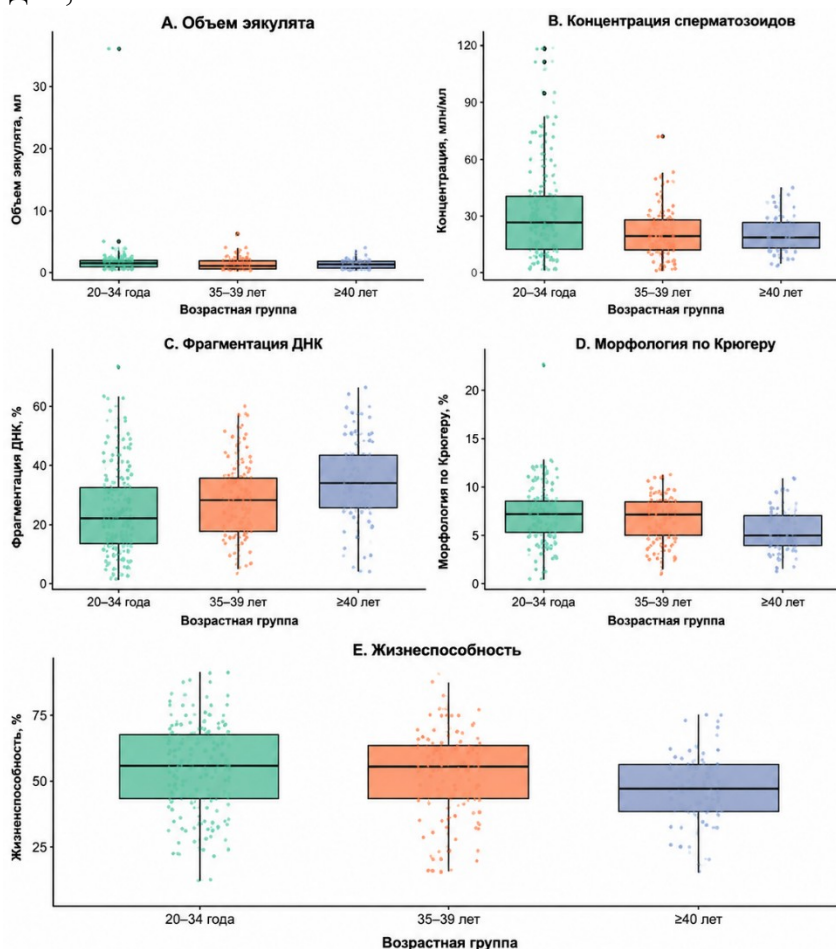


Рисунок 3. Распределение статистически значимых спермиологических показателей у мужчин по возрастным группам.

При общей оценке результатов спермограммы у 31 мужчины была выявлена олигоастенозооспермия, у 10 – астенозооспермия, в одном случае – азооспермия и у одного пациента – синдром Клайнфельтера с кариотипом 47,XXY. У остальных 222 мужчин основные показатели спермограммы

находились в пределах нормы. Полученные результаты показали необходимость учитывать в программах вспомогательных репродуктивных технологий наряду с женским фактором также возраст мужчины, морфологию сперматозоидов и, в особенности, степень фрагментации их ДНК.

Отдельно было проанализировано влияние возрастного фактора на конечные клинические результаты. Клиническая беременность была зарегистрирована в группе 20–34 лет у 118/172 (68,6%) пациенток, в возрасте 35–39 лет – у 30/62 (48,4%), в возрасте ≥ 40 лет – у 11/21 (52,4%) пациенток ($p=0,012$). Влияние возраста еще более отчетливо проявлялось при оценке дальнейшего прогрессирования беременности. Частота продолжающейся беременности в возрасте 20–34 лет составила 64,0%, в возрасте 35–39 лет – 35,5%, а в возрасте ≥ 40 лет – всего 14,3% ($p<0,001$).

Одновременно частота выкидышей увеличилась с 6,4% в группе 20–34 лет до 33,3% в группе ≥ 40 лет ($p<0,001$). Показатель живорождения, напротив, снизился с 62,2% до 32,3% и 14,3% соответственно ($p<0,001$).

Таблица 2

Распределение клинических результатов по возрастным группам

Показатель	20–34 года	35–39 лет	≥ 40 лет	p
Клиническая беременность	118/172 (68,6%)	30/62 (48,4%)	11/21 (52,4%)	0,012
Продолжающаяся беременность	110/172 (64,0%)	22/62 (35,5%)	3/21 (14,3%)	$<0,001$
Выкидыш	11/172 (6,4%)	10/62 (16,1%)	7/21 (33,3%)	$<0,001$
Живорождение	107/172 (62,2%)	20/62 (32,3%)	3/21 (14,3%)	$<0,001$

Полученные результаты показали, что с увеличением возраста снижается не только вероятность достижения клинической беременности, но и существенно уменьшается вероятность сохранения наступившей беременности и ее завершения живорождением.

Для определения влияния технологии культивирования эмбрионов на результаты были сопоставлены условия группового культивирования и индивидуального Time-Lapse мониторинга. При анализе в общей сложности 255 циклов IVF доля blastocyst хорошего качества на 5-е сутки составила 40,8% при групповом культивировании и 35,4% при использовании индивидуальной системы Time-Lapse. При этом по уровню оплодотворения и показателям бластуляции на 6–7-е сутки существенных различий между группами выявлено не было.

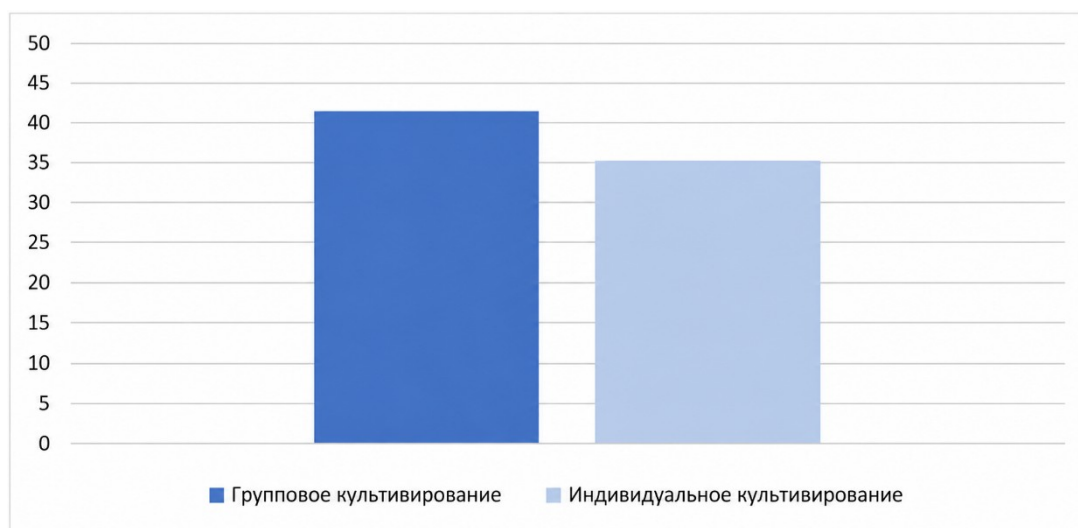


Рисунок 4. Качество бластоцист на 5-е сутки: сравнение методов культивирования.

Для оценки возможностей алгоритмов искусственного интеллекта, интегрированных с системой Time-Lapse, в 128 циклах IVF проводился непрерывный мониторинг морфокинетического развития эмбрионов, тогда как в 127 циклах осуществлялось традиционное наблюдение. Между группами не выявлено существенных различий по показателям оплодотворения и развития эмбрионов до стадии бластоцисты. Вместе с тем мониторинг Time-Lapse/AI позволил индивидуально отслеживать динамику развития эмбриона без его извлечения из инкубатора, регистрировать время деления и стандартизировать эмбриологическую оценку. Поэтому основное преимущество данной технологии в настоящем исследовании проявилось не столько в непосредственном повышении частоты наступления беременности, сколько в объективизации процесса отбора эмбрионов и поддержке принятия решений эмбриологом.

При оценке бластоцист по классификации Gardner также были выявлены отчетливые возрастные изменения. У пациенток в возрасте 20–34 лет доля бластоцист высокого качества была выше, тогда как с увеличением возраста возрастала доля эмбрионов среднего и низкого качества. Доля эмбрионов среднего качества составила 41,3% в группе 20–34 лет, 56,5% – в группе 35–39 лет и 71,4% – в группе ≥ 40 лет ($p < 0,001$). Доля эмбрионов низкого качества составила соответственно 8,1%, 6,5% и 28,6%, при этом наиболее выраженные неблагоприятные изменения были зарегистрированы у пациенток в возрасте ≥ 40 лет.

Поскольку хорошие морфологические характеристики эмбриона не являются полной гарантией его нормального хромосомного статуса, на следующем этапе исследования бластоцисты подвергались PGT-A. Генетический материал, полученный при биопсии трофэктодермы, анализировали с использованием технологии NGS с оценкой изменений числа копий всех аутосом и половых хромосом. Биоинформатический анализ позволил дифференцировать эуплоидные эмбрионы от анеуплоидных и мозаичных.

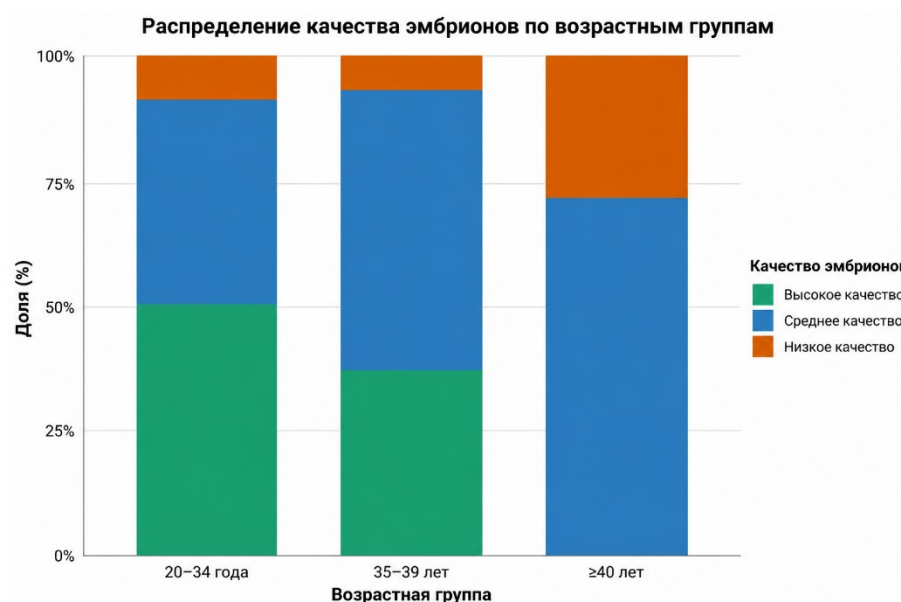


Рисунок 5. Процентное распределение категорий качества эмбрионов по возрастным группам.

Для демонстрации клинической значимости результатов NGS у генетически нормального эмбриона был выявлен сбалансированный диплоидный профиль всех хромосом. Вместе с тем у других эмбрионов были зарегистрированы потери или увеличение хромосомного материала, включая сегментарные и мозаичные изменения. Такие эмбрионы не отбирались для переноса.

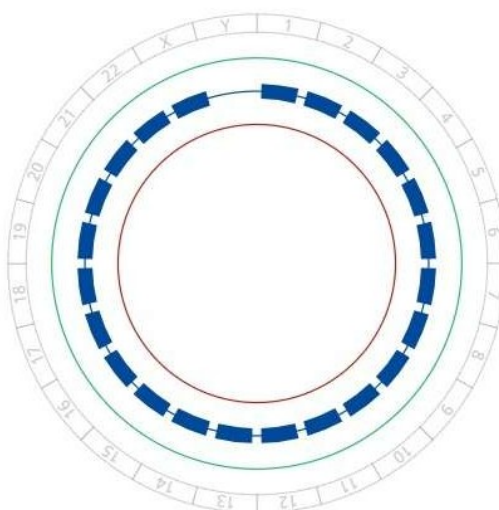


Рисунок 6. Анализ циркулярной хромосомной карты генома эмбриона (Circos Plot).

Анализ результатов PGT-A в зависимости от возраста продемонстрировал один из наиболее значимых результатов исследования. Доля эуплоидных эмбрионов у женщин в возрасте 20–34 лет составила 68%, в возрасте 35–39 лет – 45%, а в возрасте ≥ 40 лет снизилась до 15%. Напротив, доля анеуплоидных эмбрионов увеличилась соответственно с 15% до 40% и 74%. Доля мозаичных эмбрионов составила 17%, 15% и 11% соответственно, демонстрируя относительно небольшие различия между возрастными группами.

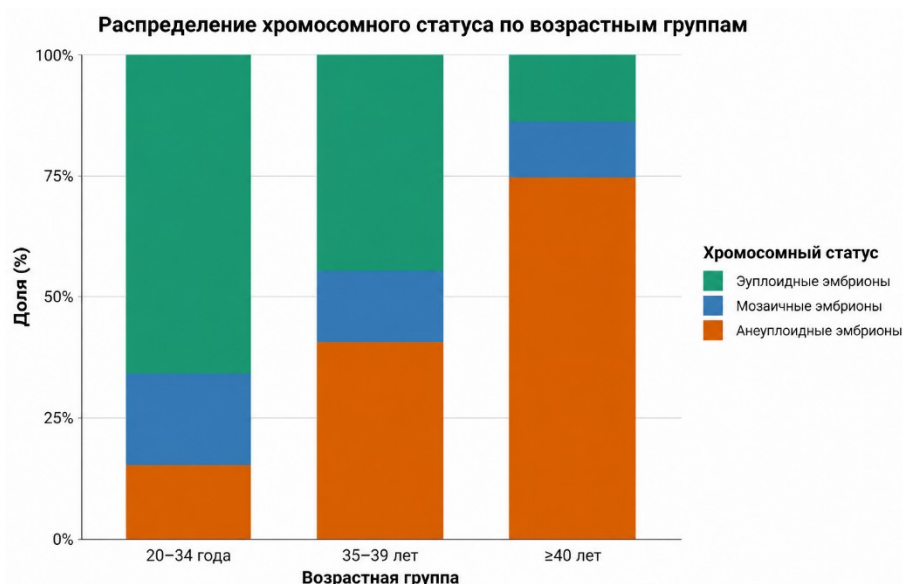


Рисунок 7. Распределение хромосомного статуса эмбрионов по возрастным группам.

Таким образом, наблюдаемое с увеличением возраста снижение овариального ответа не ограничивалось только уменьшением количества полученных ооцитов и бластоцист. Результаты PGT-A показали, что данный процесс также отражается на генетическом составе эмбрионов: с увеличением репродуктивного возраста снижается вероятность получения генетически приемлемого эуплоидного эмбриона для переноса и резко возрастает вероятность анеуплоидии.

На заключительном этапе исследования была оценена клиническая эффективность гиалуронансодержащей трансферной среды при переносе одного эуплоидного эмбриона, отобранного с помощью PGT-A. Из 255 пациенток у 127 применялась трансферная среда с добавлением гиалуронана, а у 128 – трансферная среда без гиалуронана.

В группе с применением гиалуронана клиническая беременность была зарегистрирована у 82/127 (64,6%) пациенток, тогда как в группе без гиалуронана – у 77/128 (60,2%) ($p=0,467$). Частота продолжающейся беременности составила соответственно 55,1% и 50,8% ($p=0,488$). Частота выкидышей была практически одинаковой в обеих группах – 11,0% и 10,9% соответственно ($p=0,982$). Частота живорождения в группе с применением гиалуронана составила 53,5%, а в группе со стандартной средой – 48,4% ($p=0,415$).

Таким образом, при применении гиалуронансодержащей среды показатели клинической беременности, продолжающейся беременности и живорождения были численно выше по сравнению со стандартной средой. Однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (во всех случаях $p>0,05$). В связи с этим с научной точки зрения полученные результаты следует интерпретировать не как строго доказанную клиническую эффективность гиалуронана, а как наличие положительной клинической тенденции при переносе эуплоидных эмбрионов.

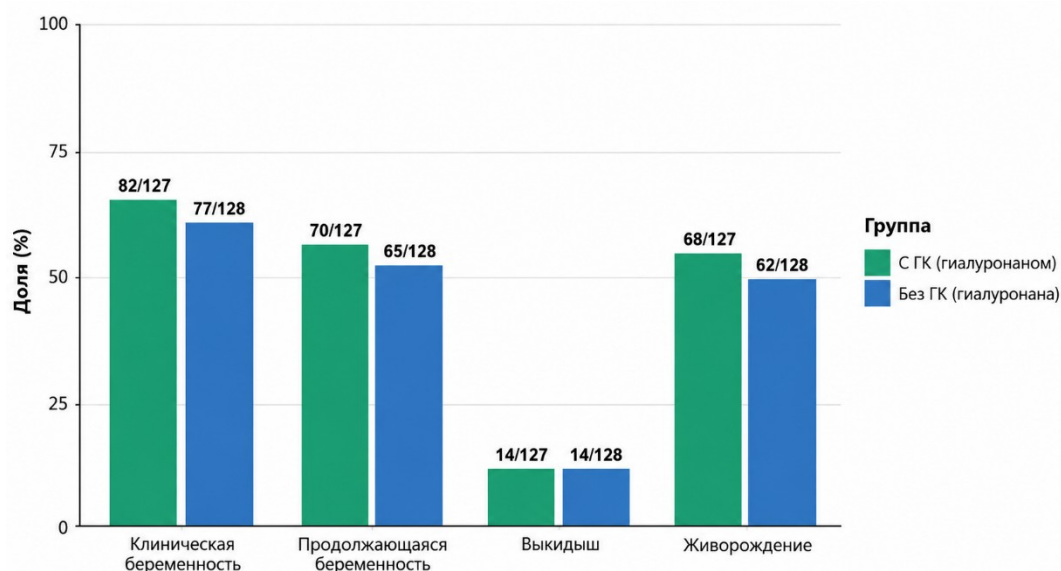


Рисунок 8. Клинические результаты в группах с применением гиалуронана и без гиалуронана.

Примечание: столбцы отражают в процентах показатели клинической беременности, продолжающейся беременности, выкидышей и живорождения в группах с применением гиалуронана и без гиалуронана. Значения над столбцами обозначают соотношение n/N.

В целом результаты третьей главы показали, что возраст женщины является одним из ведущих факторов, определяющих эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. Увеличение возраста сопровождалось снижением овариального ответа, уменьшением количества зрелых ооцитов, нормально оплодотворенных зигот, бластоцист и эмбрионов, пригодных для биопсии. Данный процесс нашел отражение как в морфологическом качестве эмбрионов, так и в их хромосомном статусе, определенном с помощью PGT-A. Увеличение возраста мужчин характеризовалось, в частности, повышением уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Мониторинг на основе Time-Lapse и AI позволил осуществлять непрерывную и стандартизированную оценку развития эмбрионов, тогда как PGT-A/NGS обеспечил возможность отбора генетически приемлемых эуплоидных эмбрионов для переноса. Использование гиалуронансодержащей среды при переносе эуплоидных эмбрионов сопровождалось положительной численной тенденцией показателей клинической беременности и живорождения, однако статистически значимого преимущества по сравнению со стандартной средой выявлено не было.

В разделе диссертации «**Заключение**» обобщены основные результаты, полученные в ходе исследования, и обосновано, что эффективность вспомогательных репродуктивных технологий представляет собой сложный процесс, взаимосвязанный с репродуктивным возрастом женщины и мужчины, качеством гамет, морфологическим и хромосомным статусом эмбриона, условиями культивирования и трансферной средой. Результаты исследования показали последовательное снижение овариального ответа с увеличением возраста женщины: уменьшалось количество фолликулов,

ооцит-кумулюсных комплексов, зрелых ооцитов МП, нормально оплодотворенных зигот, бластоцист и эмбрионов, пригодных для биопсии. Одновременно ухудшалось морфологическое качество эмбрионов: если доля эмбрионов высокого качества у пациенток в возрасте 20–34 лет составляла 50,6%, то в группе пациенток в возрасте 40 лет и старше такие эмбрионы не были выявлены. Результаты PGT-A и NGS подтвердили влияние возрастного фактора и на генетическом уровне: доля эуплоидных эмбрионов снизилась с 68% в возрасте 20–34 лет до 45% в возрасте 35–39 лет и до 15% у пациенток старше 40 лет, тогда как доля анеуплоидных эмбрионов увеличилась соответственно до 15%, 40% и 74%. Данные изменения нашли отражение и в клинических результатах: частота продолжающейся беременности снизилась с 64,0% до 14,3%, живорождения – с 62,2% до 14,3%, тогда как частота выкидышей увеличилась с 6,4% до 33,3%. При оценке мужского фактора также были выявлены возрастные изменения: показатель фрагментации ДНК сперматозоидов увеличился с 27,0% до 35,5%, в то время как показатели нормальной морфологии и жизнеспособности снизились. Таким образом, показана необходимость комплексного учета при оценке результатов ВРТ не только возраста женщины, но и общего репродуктивного потенциала пары.

В исследовании также была проведена комплексная оценка современных подходов к отбору эмбрионов и их подготовке к переносу. Использование Time-Lapse мониторинга и алгоритмов искусственного интеллекта позволило осуществлять непрерывное наблюдение за развитием эмбрионов, стандартизированно оценивать морфокинетические показатели и совершенствовать процесс принятия эмбриологических решений, однако данные технологии рассматривались не как замена PGT-A, а как дополняющий его метод. PGT-A и NGS, в свою очередь, позволили выявлять хромосомно нормальные эуплоидные эмбрионы и исключать из переноса эмбрионы с генетическими нарушениями. При сравнении гиалуронансодержащей и не содержащей гиалуронан трансферных сред при переносе одного эуплоидного эмбриона, отобранного на основе PGT-A, в группе с применением гиалуронана частота клинической беременности составила 64,6%, продолжающейся беременности – 55,1%, живорождения – 53,5%, что численно превышало соответствующие показатели контрольной группы – 60,2%, 50,8% и 48,4%. Однако, поскольку различия между группами не достигли уровня статистической значимости, эффект гиалуронансодержащей трансферной среды был расценен не как доказанное преимущество, а как положительная клиническая тенденция. На этом основании показана целесообразность индивидуального подхода к повышению эффективности переноса эуплоидных эмбрионов, основанного на комплексном учете репродуктивного возраста женщины и мужчины, качества ооцитов и сперматозоидов, морфологического и хромосомного статуса эмбриона, результатов Time-Lapse/AI мониторинга и условий трансфера. Полученные результаты служат научно-практической основой для индивидуализации вспомогательных репродуктивных технологий,

повышения точности селекции эмбрионов, отбора генетически приемлемых эмбрионов и совершенствования прогнозирования исходов беременности.

ВЫВОДЫ

На основании результатов исследований, выполненных в рамках диссертационной работы на тему «Повышение эффективности имплантации при переносе эуплоидных эмбрионов в матку: подходы и результаты, были сформулированы следующие выводы:

1. При использовании гиалуронансодержащей трансферной среды в условиях «сухого инкубатора» частота продолжающейся беременности составила 55,1%, а частота живорождения – 53,5%, однако по сравнению со средой, не содержащей гиалуронан, статистически значимых различий не выявлено.

2. Перенос эуплоидных эмбрионов, отобранных с помощью метода PGT-A, характеризовался значительным повышением успешности имплантации и показателей клинической беременности.

3. Установлено, что применение технологий искусственного интеллекта обеспечивает высокую точность и надежность при прогнозировании успешности имплантации и обработке клинических данных. Показано, что AI-мониторинг создает дополнительные возможности для стандартизации и оценки показателей оплодотворения и качества эмбрионов и имеет клиническую значимость.

4. Комбинированное применение гиалуронансодержащей трансферной среды и метода PGT-A является важным фактором повышения частоты наступления беременности и живорождения и представляет собой перспективное направление повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

5. Комбинированное применение преимплантационного генетического тестирования и трансферных сред, содержащих гиалуроновую кислоту, способствует повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий, совершенствованию селекции эмбрионов и улучшению клинических результатов.

6. Результаты исследования показали, что при добавлении гиалуронана в трансферную среду частота живорождения составила 53,5%, что свидетельствует о возможности повышения эффективности данного подхода. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование трансферной среды, содержащей гиалуроновую кислоту, в практических исследованиях, направленных на улучшение процесса имплантации и повышение частоты живорождения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.03/2025.27.12.B.01.15 FOR THE
CONFERMENT OF ACADEMIC DEGREES AT THE NATIONAL
UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

KHALILOVA KAMOLAKHON OYBEK KIZI

**IMPROVING IMPLANTATION EFFICIENCY IN THE TRANSFER OF
EUPLOID EMBRYOS INTO THE UTERUS: APPROACHES AND
RESULTS**

03.00.09–General genetics

Dissertation ABSTRACT of doctoral dissertation (PhD) of biological science

Tashkent – 2026

The topic of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan under number B2025.2.PhD/B1502.

The dissertation was carried out at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.nuu.uz) and on the website of the “ZiyoNet” information and educational portal (www.ziynet.uz).

Research consultant:

Boboev Sayfulla Gafurovich
Doctor of Biological Sciences, Professor

Official opponents:

Yakubov Mirakbar Daniyarovich
Doctor of Biological Sciences, Senior scientist

Muratova Nigora Juraevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Center of Genomics and Bioinformatics

The defense of the dissertation will be held on 30 october 2026, at 10:00 at the meeting of the Scientific Council DSc.03/2025.27.12.B.01.15 for the Awarding of Academic Degrees at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Almazar district, University Street, 4, building of the Faculty of Biology and Ecology of the National University of Uzbekistan, 2nd floor, room 203. Tel.: (+998 71) 227-15-44).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the National University of Uzbekistan (registered under No. 228). Address: 100174, Tashkent, Almazar district, University Street, 4. Tel.: (+998 71) 246-67-72.

The abstract of the dissertation was distributed on "16" october 2026.
(register of the mailing protocol No. 18 dated "16" october 2026).



Kh.S. Eshova
Chairman of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

J.A. Mirzaev
Scientific Secretary of the Scientific Council for awarding of the scientific degrees, PhD in Biological sciences, docent

M.D. Yakubov
Deputy Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Biological Sciences, Senior scientist

INTRODUCTION (Abstract of the Dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research. To assess the effect of the use of a hyaluronan-enriched medium, preimplantation genetic testing (PGT-A), and artificial intelligence technologies on pregnancy and live birth rates following the transfer of euploid embryos cultured under “dry incubator” conditions.

The object of the research: women with primary and secondary infertility who underwent the transfer of a single euploid embryo selected using preimplantation genetic testing.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, the possibility of improving the efficiency of selection and transfer of euploid embryos through the combined use of a hyaluronan-enriched medium, PGT-A, and artificial intelligence technologies has been scientifically substantiated;

for the first time, a positive effect of the use of a hyaluronan-containing medium under “dry incubator” conditions on the clinical outcomes of euploid embryo transfer has been established;

the possibility of using artificial intelligence algorithms to assess embryo quality and morphokinetic parameters, as well as to predict implantation outcomes, has been substantiated;

it has been substantiated that combining PGT-A-based selection of euploid embryos with modern methods of embryo culture and transfer makes it possible to individualize and optimize assisted reproductive technology protocols.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to improve implantation efficiency in the transfer of euploid embryos into the uterine cavity:

scientific and practical recommendations on the use of a hyaluronan-enriched embryo transfer medium, selection of euploid embryos based on PGT-A, and creation of optimal conditions for embryo transfer were implemented in the clinical practice of Family Polyclinic No. 64 of the Yunusabad District of Tashkent (Certificate No. 02-28/29779 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 4, 2025). In the group in which the hyaluronan-enriched transfer medium was used, the clinical pregnancy rate was 64.6%, the ongoing pregnancy rate was 55.1%, and the live birth rate was 53.5%, whereas in the group without hyaluronan these rates were 60.2%, 50.8%, and 48.4%, respectively. As a result, the use of a hyaluronan-enriched transfer medium improved biological compatibility between the embryo and the endometrium, reduced the number of unsuccessful embryo transfers, and facilitated faster achievement of clinical outcomes;

approaches based on the selection of chromosomally euploid embryos using PGT-A, assessment of embryo morphological and morphokinetic parameters, and integration of modern embryo culture and transfer methods were recommended for use in reproductive medicine practice (Certificate No. 02-28/29779 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 4, 2025). Comprehensive

assessment of embryo developmental dynamics, cleavage timing, and morphological characteristics using artificial intelligence algorithms and Time-Lapse monitoring expanded the possibilities for selecting embryos with favorable transfer potential. As a result, the integrated use of PGT-A data with modern embryo assessment, culture, and transfer methods reduced the influence of subjective factors in embryo selection, improved prediction of implantation potential, and enabled greater individualization of IVF programs.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The dissertation is illustrated with 9 tables and 34 figures. The volume of the dissertation is 107 pages of computer-typed text.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXAT
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Khalilova K.O., Yunik T.P., Boboyev S.G. Impact of Hyaluronan-Enriched Transfer Medium on Pregnancy and Live Birth Rates in Euploid Frozen Embryo Transfers Performed in Dry Incubator Conditions // *International Journal of Genetic Engineering*. 2026. Vol. 14, No. 1. P. 33–38. doi: 10.5923/j.ijge.20261401.06. e-ISSN: 2167-7220.
<http://article.sapub.org/10.5923.j.ijge.20261401.06.html>
2. Xalilova K.O., Boboyev S.G. Quruq inkubatorida yetishtirilgan euploid embrionlarni ko'chirishda gialuron kislotasi bo'lgan muhitning homiladorlik va tirik tug'ilish holatlariga ta'siri // *O'zbekiston Milliy universiteti xabarлари*. Toshkent, 2025. Vol. 3, No. 3.1.1. P. 141–143. doi: 10.69617/nuuz.v3i3.1.1.7992. ISSN: 2181-7324.
<https://journals.nuu.uz/index.php/actanuuz/article/view/7992/4048>
3. Халилова К.О., Абдурахмонова С.И., Бабаев С.Г., Гойхман Я.Б. Оценка влияния ПГТ-А на частоту наступления беременности при криопереносе эмбрионов в гиалуронан-содержащей среде в различных возрастных группах // *Infeksiya, immunitet va farmakologiya*. Tashkent, 2026. № 1. С. 295–300. ISSN: 2181-5534.
https://infection-immunity.uz/media/attachments/2026/03/11/infeksiya-jurnal_1_2026-.pdf
4. Xalilova K.O., Boboyev S.G., Abduraxmanova S.I., Gohman Y. Embryon rivojlanishi: guruhli kultivatsiyaning individual Time-Lapse tizimiga nisbatan ustunligi // *O'zbekiston Milliy universiteti xabarлари (ACTA NUUZ)*. Toshkent, 2026. Vol. 3, No. 3.1. P. 182–184. doi: 10.69617/nuuz.v3i3.1.1.1334. ISSN: 2181-7324. <https://journals.nuu.uz/index.php/actanuuz/article/view/11334/6865>

II bo'lim (II часть, part II)

5. Халилова К.О., Абдурахманова С.И., Бобоев С.Г. Роль культуральной среды с гиалуроновой кислотой при наступлении беременности после переноса эуплоидных эмбрионов (обзор литературы) // *Tibbiyotda yangi kun*. 2024. № 12(74). С. 776–779. doi: 10.71337/inlibrary.uz.archive.80045. e-ISSN: 2181-2187.
<https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/download/80542/82062/107100>
6. Xalilova K.O., Abdurahmonova S.I., Babayev S.G. Homiladorlikka erishish samaradorligini oshirish uchun euploid embrionlarni ko'chirishda gialuron kislotali muhitdan foydalanishning o'rni // *Journal of Reproductive Health and Uro-Nephrology Research*. Samarqand, 2024. Vol. 5, No. 4. P. 58–60. doi: 10.5281/zenodo.14729820.
<https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/80487/82006>
7. Xalilova K.O., Boboyev S.G., Abduraxmanova S.I. Gialuronan euploid embrion transferida implantatsiya potentsialini oshirish omili sifatida: zamonaviy ma'lumotlarni ko'rib chiqish // *O'zbekiston tibbiyot jurnali*. Toshkent, 2025. № 2.

P. 216–224. doi: 10.64156/mju.7835. ISSN: 0025-830X.
https://dukmedjournal.uz/wp-content/uploads/2025/05/MJU_1_2_2025_216-224.pdf

8. Kullyev A., Avdeichik S., Kartuesov A., Iunik T., Khalilova K., Shoyusupova I., Temirgalieva M., Islambekova M., Nadirashvili L., Kazarinov V., Sergeev S., Goikhman Y. Quality control in preimplantation genetic testing for aneuploidies: beyond Vienna consensus // *European Human Genetics Conference (ESHG 2025)*; 24–27 May 2025; Milan, Italy. Abstract 2025-A-466-ESHG. P. 571–572. <https://www.nature.com/articles/s41431-025-01935-5.pdf>

9. Юник Т.П., Халилова К.О., Кумачев К.В. Оптимизированный метод получения и подготовки сперматозоидов при ретроградной эякуляции: повышение качества blastocyst и улучшение исходов беременности в программах ЭКО // *XII Региональная конференция КАРМ «Современные проблемы репродуктивной медицины»*. Шымкент, Казахстан, 3–4 апреля 2025 г. С. 19. <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/download/54/78>

10. Халилова К.О. Сравнительный анализ группового и индивидуального культивирования в одношаговых средах до стадии blastocyst // *XX International Pirogov Scientific Medical Conference of Students and Young Scientists*. Moscow, Russia, 2025. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University; 2025. P. 27. https://pirogovka.rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Conferences/Pirogovka/Pirogovka_sbornik_2025.pdf

11. Халилова К.О., Юник Т.П., Гойхман Я.Б., Бобоев С.Г. Оптимизация имплантации euploidных blastocyst: использование гиалуронан-содержащей среды в условиях сухого инкубатора // *XXXV Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»: сборник тезисов*. Федеральная территория «Сириус», Россия, 3–6 сентября 2025 г. С. 110–111. <https://storage.yandexcloud.net/med.studio/files/Programs/RARCH/september25/naucnaa-programma-xhkv-ezegodnoj-mezdunarodnoj-konferencii-rarc-reproduktivnye-tehnologii-segodna-i-zavtra.pdf>

12. Халилова К.О. Экологическое загрязнение и эпигенетика: можно ли «унаследовать» бесплодие? // *Ekologik ta'lim tizimini rivojlantirishning dolzarb masalalari: Respublika ilmiy-amaliy konferensiya materiallari to'plami*. Farg'ona, Uzbekistan, 14–15 апреля 2025 г. Farg'ona davlat universiteti, 2025. С. 265–267.

13. Abdurakhmanova S., Khalilova K., Ruzmukhammedova S. Comparative assessment of pregnancy rates using embryo transfer media with and without hyaluronan // *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*. 40th Anniversary Congress; Rome, Italy, 4–6 March 2026. 2026;7(Suppl. 1). Poster P.154. <https://gremjournal.com/wp-content/uploads/2026/04/GREM-supplement-2026-abstracts.pdf>

Avtoreferat «O‘zMU xabarlari» jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.

Bosishga ruxsat etildi: 10.07.2026-yil.
Bichimi 60x84 1/16 , “Times New Roman”
garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 4. Adadi: 65. Buyurtma: №28.
Tel (33) 273 44 44.
Guvohnoma reestr № 1191485
“RENOVA PRINT” MCHJ nashriyotida bosildi.
Toshkent sh., Navnihol MFY,
Shaxriobod ko‘chasi, 42, 42/1-uy