

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



ISSN 3060-5202

РЕПРОДУКТИВ ТИББИЙОТ ВА ГЕНЕТИКА

REPRODUCTIVE & G MEDICINE GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Спецвыпуск



ВРЕМЯ — ГЛАВНЫЙ ФАКТОР В РЕПРОДУКТОЛОГИИ.

МЫ ГАРАНТИРУЕМ,
ЧТО ВЫ ЕГО НЕ ПОТЕРЯЕТЕ.

Kadyrov Medical Trade —

официальный поставщик решений
для ЭКО-лабораторий от мировых лидеров:

FertiPro, Candore Bioscience, CellVision



KADYROV

MEDICAL TRADE



Всегда в наличии

Собственный склад
в Ташкенте.
Никаких длительных ожиданий.



Фиксированные цены

Стоимость в сумах
закрепляется на весь год.



Европейский термоконтроль

Холодовая цепь 2–8 °C
на всех этапах.



Быстрая логистика

Отгрузка в клинику в день заказа.



REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA
REPRODUCTIVE & G MEDICINE
ENETICS
РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Бош мухаррир Д.С. Иргашев, Репродуктив тиббиёт ва генетика институти бош директори, уролог-андролог, тиббиёт фанлари доктори

Бош мухаррир ўринбосари Н.А. Мирзаахмедова, тиббиёт фанлари доктори, акушер-гинеколог, репродуктолог, «Doctor D» ЭКУ клиникаси бош шифокори

Тахририят хайъати:

Д.К. Нажмутдинова, ТТА УАШ Акушерлик-гинекология кафедраси мудири, профессор, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Д. Фелдберг, Тель-Авив тиббиёт университети профессори, Хелен Шнайдер номидаги аёллар шифохонаси директори ўринбосари, Рабин тиббиёт маркази қошидаги кўп тармоқли Бейлинсон ва Кампус Гольда шифохоналари акушерлик ва гинекология бўлимлари мудири, Акушерлик ва гинекология халқаро федерациясининг репродуктив тиббиёт бўйича қўмитаси вице-раиси (FIGO), т.ф.д. (Исроил, Тель-Авив)

С. Демирель, профессор, PhD, Аджибадем Аташехир шифохонаси гинеколог шифокори (Туркия, Истанбул)

Н.А. Мирзаахмедова, «Doctor D – IVF» клиникаси ЭКУ бўлими мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор, репродуктолог (Ўзбекистон, Тошкент)

А.А. Олина, Д.О. Отта номидаги акушерлик, гинекология ва репродуктологияни ривожлантириш бўйича илмий текшириш институти директори ўринбосари, академик Е.А. Вагнер номидаги ПДТУ (Перм давлат тиббиёт университети) Акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, акушер-гинеколог шифокор, т.ф.д., профессор (Россия, Санкт-Петербург)

А.Х. Каримов, ТТА УАШ акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Г.А. Ихтиёрова, Бухоро тиббиёт институти 1-сонли Акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Ш.А. Zufarova, Республика аҳоли репродуктив саломатлиги маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Н.С. Нодирхонов, Республика ихтисослашган акушерлик-гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог (Ўзбекистон, Тошкент)

Тахририят аъзолари:

В. Б. Ахмад, «Bilmed Group of Institutions» бош директори, профессор, т.ф.д., (Хиндистон)

К.Т. Бабаев, РИПИАТМ Тиббиёт генетикаси кафедраси мудири, т.ф.д., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

С.Б. Байкошкарлова, «Экомед» инсон репродукцияси клиникаси гуруҳининг илмий раҳбари, ҚР Фанлар миллий академиясининг фахрий аъзоси, б.ф.д., профессор, эмбриолог (Қозғистон, Алмата)

И.В. Виноградов, «Репродуктив ва регенератив тиббиёт» илмий-амалий маркази илмий раҳбари, уролог-андролог шифокор, т.ф.д. (Россия, Москва)

С.И. Гамидов, РДМУ урология кафедраси профессори, И.М. Сеченова номидаги Биринчи МДТУ акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, В.И. Кулаков номидаги НМИЦ АГП урология бўлими раҳбари (Россия, Москва)

Ж.И. Глинкина, МЧЖ «Хайтек Генетикс» бош директори, б.ф.д. (Россия, Москва)

А.М. Гзгзян, Д.О. Отта номидаги ВРТ НИИ акушерлик, гинекология ва репродуктология бўлими илмий раҳбари, Санкт-Петербург давлат университети акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

И.А. Корнеев, Халқаро Репродуктив тиббиёт маркази уролог-андролог шифокори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

Л.А. Левков, «Vasteras IVF» эмбриология лабораторияси мудири (Швеция), Каролина университети лектори, т.ф.н., эмбриолог (Швеция, Стокгольм)

Р.С. Муҳамедов, МЧЖ «Hayot Technology» илмий консултант, б.ф.н., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

М. Бренгауз, Тель-Авив «Assuta medical center» катта эмбриолог, «IVF lab Sheba Medical Center» собик директори, PhD (Исроил, Тель-Авив)

Э. Гирш, Ашкелондаги «Pirion HaNegev» андрология лабораторияси директори, МЧЖ «QART Medical Ltd» илмий раҳбари, Ришон-ле-Ционе да «RefaelCare» тиббиёт маркази ҳамтаъсисчиси, Халқаро оошцит ва суррогат оналик донорлиги маркази директори, PhD, эмбриолог (Исроил)

Ж.Е. Пахомова, ЎзР акушер-гинекологлар ассоциацияси президенти, ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д., акушер-гинеколог

Чорақлик илмий журнал

Нашр Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Ахборот ва оммавий коммуникация агентлигида 2023 йил 12 июлда 101399 рақами билан рўйхатга олинган.
Индекс - 1445
ISSN 3060-5202

Таъсисчи: Ўзбекистон Репродуктив тиббиёт ассоциацияси
Нашр босма табоғи
Босма усули
Формат А4
Нархи шартнома асосида

Тахририят манзили: 100019 Тошкент ш.
Олмазор тумани
Фурқат боғи кўчаси, 6-уй.
Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056
«Printwell» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Чилонзор 9,
Қатортол МФЙ, 16
Тел.: +998 (55) 501-35-35
Буюртма № 221-7

Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг 2026 йил 10 апрелдаги 384/5-сон қарорига мувофиқ, «Reproductive Medicine and Genetics» («Репродуктив тиббиёт ва генетика») илмий журнали тиббиёт фанлари бўйича PhD ва DSc илмий даражалари учун диссертацияларнинг асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган миллий илмий нашрлар рўйхатига киритилди.

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Главный редактор Д. С. Иргашев, генеральный директор Института репродуктивной медицины и генетики, врач уролог-андролог, д. м. н.

Заместитель главного редактора Н. А. Мирзахмедова, доктор медицинских наук, акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач клиники «Doctor D» ЭКО

Редакционная коллегия:

Нажмудинова Д. К., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Фелдберг Д., профессор медицинского факультета Тель-Авивского университета, заместитель директора женской больницы им. Хелен Шнайдер, заведующий отделением акушерства и гинекологии многопрофильной больницы Бейлинсон и Кампуса Гольды при медицинском центре Рабин, вице-председатель комитета по репродуктивной медицине Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), д. м. н. (Тель-Авив, Израиль)

Демирель С., профессор, PhD, врач-гинеколог больница Аджибадем Атасехир (Стамбул, Турция)

Мирзахмедова Н. А., заведующая отделом ЭКО клиники «Doctor D – IVF», д. м. н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог (Ташкент, Узбекистан)

Олина А. А., заместитель директора по развитию НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессор кафедры АиГ ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, врач акушер-гинеколог, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Каримов А. Х., профессор кафедры акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Ихтиярова Г. А., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Бухарского медицинского института №1 (Бухара, Узбекистан)

Зуфарова Ш. А., директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Надырханова Н. С., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Редакционный совет:

Ахмад В. Б., генеральный директор «Bilmed Group of Institutions», профессор, д. ф. н. (Индия)

Бабаев К. Т., заведующий кафедрой медицинской генетики РСГНПМЦ, д. м. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Байкошкарлова С. Б., научный руководитель группы клиник репродукции человека «Экомед», почетный член Национальной академии наук РК, д. б. н., профессор, эмбриолог (Алматы, Казахстан)

Виноградов И. В., научный руководитель НПЦ «Репродуктивной и регенеративной медицины», врач уролог-андролог, д. м. н. (Москва, Россия)

Гамидов С. И., профессор кафедры урологии РГМУ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, руководитель отделения урологии «НМИЦ АГП имени В. И. Кулакова» (Москва, Россия)

Глинка Ж. И., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс», д. б. н. генетик (Москва, Россия)

Газзян А. М., научный руководитель отделения ВРТ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Корнеев И. А., врач уролог-андролог Международного центра репродуктивной медицины, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Левков Л. А., заведующий эмбриологической лабораторией «Vasteras IVF» (Швеция), лектор Каролинского университета, к. м. н., эмбриолог (Стокгольм, Швеция)

Мухамедов Р. С., профессор, научный консультант ООО «Hayot Tecnology», д. б. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Бренгауз М., старший эмбриолог «Assuta medical center» в Тель-Авиве, бывший директор «IVF lab Sheba Medical Center», PhD (Тель-Авив, Израиль)

Гирш Э., директор Андрологической лаборатории «Pigion HaNegev» в Ашкелоне, научный руководитель ООО «QART Medical Ltd», соучредитель Медицинского центра «RefaelCare» в Ришон-ле-Ционе, директор Международного центра донорства ооцитов и суррогатного материнства, PhD, эмбриолог (Израиль)

Пахомова Ж. Е., президент Ассоциации акушеров-гинекологов РУз, профессор кафедры акушерства и гинекологии ТашМИ, д. м. н., врач акушер-гинеколог

Ежеквартальный научный журнал

Издание зарегистрировано Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан 12.07.2023 г.

Регистрационный номер 101399.

Индекс - 1415

ISSN 3060-5202

Учредитель: Ассоциация репродуктивной медицины Узбекистана

Формат (объем) издания п/л

Способ печати

Формат А4

Цена договорная

Адрес редакции: 100019 Ташкент,

Алмазарский район,

ул. Фуркат боги, 6.

Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056

Отпечатано в типографии:

ООО «Printwell» г. Ташкент. Чилазар 9,

махалинский комитет "Катартал", 16

Тел. +998 (55) 501-35-35

Заказ № 221-7

В соответствии с решением Высшей аттестационной комиссии при

Министерстве высшего образования, науки

и инноваций Республики Узбекистан от 10

апреля 2026 года №384/5, научный журнал

«Reproductive Medicine and Genetics»

(«Репродуктивная медицина и генетика»)

включён в перечень национальных научных

изданий, рекомендованных для публикации

основных результатов диссертаций на

соискание учёных степеней PhD и DSc по

медицинским наукам.



REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA
**REPRODUCTIVE & G MEDICINE
ENETICS**
РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

MUNDARIJA / СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

| | |
|---|--|
| The significance of the G681A allelic polymorphism of the CYP2C19 gene in the genesis of male fertility disorders. Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. 7 | Surunkali nospetsifik servisitda qin mikrobiotsenozi va mahalliy immunitet holatining roli. Adizova Z.O., Amanboyeva F.B., An A.V. 53 |
| Механизм старения яичников. Обзор литературы. Иргашев Д.С., Хикматиллаева Н.А., Мирзахмедова Н.А. 11 | Assessment of diagnostic and therapeutic effectiveness in women with inflammatory infertility. Abdullayeva L.M., Abdiyeva U.U. 58 |
| Correction of clinical and metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome. Alieva A.V., Batirova M.A. 16 | Прогностическое значение лабораторных маркеров при антифосфолипидном синдроме: от классических антител к молекулярно-генетическим предикторам. Аскарова Э.Ж. (илмий раҳбар: Иргашев Д.С.) 63 |
| 41 haftadan ortiq davom etgan homiladorlikda tugʻruq va perinatal asoratlari: retrospektiv tahlil. Muxtorova S.A., Magzumova N.M. .. 26 | Социальная и экономическая эффективность применения протромбинового комплексного концентрата у беременных с циррозом печени. Умматова Р.Ш., Юсупов У.Ю. 68 |
| Клинико-гормональные и ультразвуковые предикторы снижения овариального резерва у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста из групп риска: разработка прогностической модели для амбулаторной практики. Ибрагимова Х.Р., Юлдашева С.З. 34 | Комплексная ультразвуковая оценка состоятельности рубца на матке после кесарева сечения и разработка тактики ведения родов. Олимжонова С.М., Ан А.В. 79 |
| Роль мутаций генов тромбофилии в неудачах имплантации при ЭКО у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Усманова Х.А., Максудова М.М., Каюмов А.А., Маматкулова С.Т. 40 | Joining Efforts in the Management of Miscarriage: Expert Dialogue on Progestogens. Resolution of the First Expert Forum on Miscarriage in the Republic of Uzbekistan. Pakhomova Zh.E. va boshqalar 83 |
| Ovulyatsiya stimulyatsiyasining turli dasturlari samaradorligini taqqoslash. Shopulotova Z.A., Xudoyarova D.R. 45 | Antiphospholipid syndrome and its impact on women's reproductive outcomes in ART programs. Askarova Ezozakhon Jahongir qizi 96 |
| Prevention and risk factors of adhesions in women after surgical interventions. Bakhtiarova G.M., An A.V. 49 | |



Уважаемые коллеги!

От имени Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана рад приветствовать вас и пригласить к участию в IV Конгрессе УзАРМ — международной научно-практической площадке для профессионального диалога, обмена знаниями и формирования общих векторов развития репродуктивной медицины.

С момента принятия закона о вспомогательных репродуктивных технологиях в Узбекистане отечественная репродуктивная медицина прошла путь стремительного развития — от первых лабораторных достижений до активной интеграции в мировое научное и клиническое сообщество. Сегодня узбекская школа репродуктологии уверенно заявляет о себе на международных конгрессах, в научных публикациях и совместных исследовательских проектах, становясь полноценным участником глобального профессионального пространства.

В соответствии с решением Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан от 10 апреля 2026 года №384/5, научный журнал «Reproductive Medicine and Genetics» («Репродуктивная медицина и генетика») включён в перечень национальных научных изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней PhD и DSc по медицинским наукам. Включение журнала в перечень ВАК стало ещё одним значимым достижением нашей научной школы и важным подтверждением растущего международного и национального авторитета отечественной репродуктивной медицины.

IV Конгресс УзАРМ объединяет ведущих экспертов из разных стран — учёных, клиницистов и исследователей в области акушерства и гинекологии, эмбриологии, генетики, андрологии, эндокринологии и смежных дисциплин. Такое международное представительство подчёркивает высокий научный уровень Конгресса, его открытость и признание со стороны мирового профессионального сообщества.

В условиях стремительного развития репродуктивных технологий особенно важным становится международный обмен опытом, сопоставление клинических подходов и обсуждение единых стандартов ведения пациентов. Именно в диалоге, основанном на доказательной медицине и взаимном уважении, рождаются решения, определяющие будущее нашей специальности.

Пусть IV Конгресс УзАРМ станет пространством профессионального единения, источником новых научных идей, международных партнёрств и совместных проектов, направленных на развитие репродуктивной медицины во имя здоровья, семьи и будущих поколений.

Желаю всем участникам плодотворной работы, глубоких дискуссий и яркого, вдохновляющего профессионального общения!

*С уважением,
Дилмурод ИРГАШЕВ
Главный редактор журнала,
Председатель Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана,
Генеральный директор Института репродуктивной медицины и генетики,
Президент холдинга “Doctor D”, доктор медицинских наук*

The significance of the G681A allelic polymorphism of the CYP2C19 gene in the genesis of male fertility disorders

IRGASHEV Dilmurod Saatovich

Hospital Director, Candidate of Sciences, Andrologist-Sexopathologist-Reproductive Specialist, Doctor of Medical Sciences

LLC JV "Doctor-D-IVF." Uzbekistan, Tashkent city

GASANOVA Shahina Sardarovna

Geneticist, 2nd category Laboratory Assistant, LLC JV "Doctor-D-IVF"

Uzbekistan, Tashkent city

BOBOEV Kodirjon Toxtaboevich

MD, Candidate of Sciences, Leading Researcher of the Molecular Department

Medicine and Cellular Technologies at RSSPMCG

Annotation

The role of the G681A polymorphism of the CYP2C19 gene in the formation of male infertility was analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. Despite the involvement of this locus in the regulation of the synthesis of sex hormones, especially androgens, the carriage of an unfavorable variant of this gene does not have an independent phenotypic effect on male fertility disorders, which allows us to conclude that this gene does not play an independent role in the genesis of male fertility disorders.

Key words: male infertility, G681A polymorphism of the CYP2C19 gene, allele, genotype.

Annotatsiya

CYP2C19 genining G681A polimorfizmining erkaklar bepusthtligining shakllanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepusthtligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Ushbu lokusning jinsiy gormonlar, ayniqsa androgenlar sintezini tartibga solishda ishtirok etishiga qaramay, ushbu genning noqulay variantini tashish erkaklarning fertilligining buzilishiga mustaqil fenotipik ta'sir ko'rsatmaydi, bu bizga ushbu genning jinsiy gormonlar, ayniqsa, androgenlar sintezini tartibga solishda ishtirok etmaydi, degan xulosaga kelishimizga imkon beradi. Erkaklarning tug'ilishining buzilishi geneziyasida mustaqil rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar: erkaklar bepusthtligi, CYP2C19 genining G681A polimorfizmi, allel, genotip.

Аннотация

Проведен анализ роли полиморфизма G681A гена CYP2C19 в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Несмотря на вовлеченность данного локуса в регуляции синтеза половых гормонов, особенно андрогенов, носительства неблагоприятного варианта этого гена не обладает самостоятельным фенотипическим эффектом нарушения мужской фертильности, что позволяет сделать вывод об отсутствии самостоятельной роли этого гена в генезе нарушения мужской фертильности.

Ключевые слова: мужское бесплодие, полиморфизм G681A гена CYP2C19, аллель, генотип.

Relevance

Male infertility is a pressing issue in modern andrology and contributes significantly (45-50%) [1] to various forms of infertile marriages, with approximately 15% of childbearing-age couples worldwide suffering from this pathology [2].

It is known that male infertility can be caused by genetic factors such as chromosomal changes (Klinefelter syndrome, etc.) or point gene mutations (Kallmann, Kartagener syndromes, etc.) [3,4], as well as more frequent cases of azoospermia caused by deletions in the AZF genetic locus or combinations of CFTR gene mutations [5].

Additionally, a significant factor in the development of male infertility, from the perspective of evidence-based medicine, is the disruption of the xenobiotic detoxification gene system [6]. The CYP19 cytochrome gene participates in the regulation of steroid hormone synthesis, including sex hormones, especially in the synthesis of male sex hormones - androgens, which subsequently form female sex hormones [7,8]. This gene plays a very important role in regulating the conversion of male sex hormones into female sex hormones [9]. Unfavorable genotypic variants of these genes can lead to disruption of androgen or estrogen synthesis and deficiency [10], which can be accompanied by a risk of infertility.

Objective of the study. To assess the role of the CYP2C19 (G681A) first-phase detoxification gene polymorphism in the development of male infertility.

Materials and methods. The study included 140 men with infertility. Of these: 35 (25.0%) were patients with azoospermia, 105 (75.5%) were patients without azoospermia. The control group included 155 fertile men.

Genotyping of the G681A polymorphic locus of the CYP2C19 gene was carried out using real-time polymerase chain reaction (RotorGene Q, Qiagen, Germany), with preliminary isolation of genomic DNA from blood samples using the «Ribo-prep» reagent kit («InterLabService,» Russia). The analysis of the associations of this locus was conducted by comparing two samples using the «case-control» method.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the OpenEpi V.9.2 software package. Assessment of the deviation of the G681A locus genotype distribution of the CYP2C19 gene from the Hardy-Weinberg equilibrium was

carried out using the modified Pearson chi-square test. Data calculations were performed using the online «Hardy-Weinberg equilibrium calculator.»

Results and discussion

In both studied samples, the actual distribution of genotypic variants of the G681A locus of the CYP2C19 gene corresponds to the theoretically expected one in HWE ($p > 0.05$). Study of the frequency distribution of the G and A alleles of this polymorphism in the healthy control group ($n=155$) revealed their occurrence in 85.5% ($n=265$) and 14.5% ($n=45$) of cases, respectively. G/G, G/A, and A/A genotypic frequencies for this polymorphism in the control group were found in 73.6% ($n=114$), 23.9% ($n=37$), and 2.5% ($n=4$) of cases, respectively (see Figures 1 and 2 and Table 1).

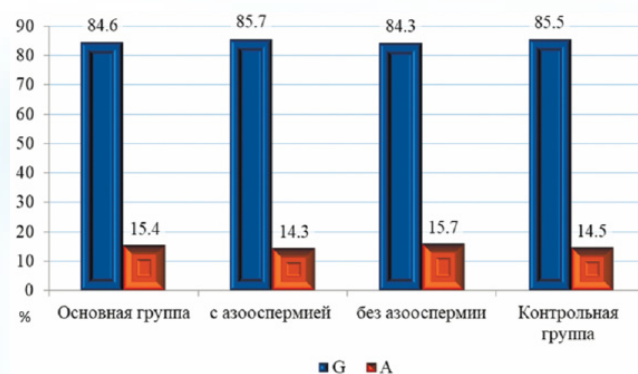


Figure 1. Distribution of alleles for the G681A polymorphism of the CYP2C19 gene in patient and control groups

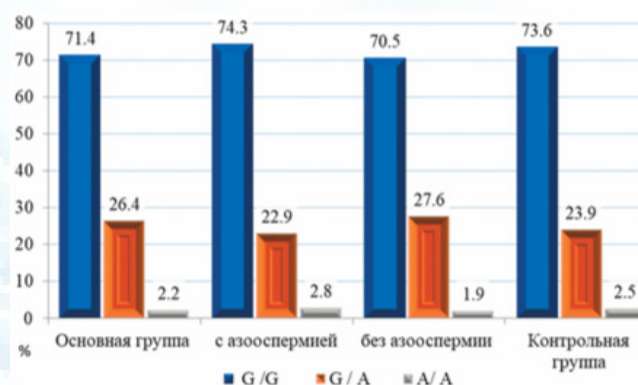


Figure 2. Distribution of CYP2C19 gene G681A polymorphism genotypes in patient and control groups

Table 1
Frequency distribution of alleles and genotypes of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in patient and control groups

| № | Group | Allele frequency | | | | Genotype distribution frequency | | | | | |
|---|---------------------------|------------------|------|----|------|---------------------------------|------|-----|------|-----|-----|
| | | G | | A | | G/G | | G/A | | A/A | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 1 | Main group (n = 140) | 237 | 84.6 | 43 | 15.4 | 100 | 71.4 | 37 | 26.4 | 3 | 2.2 |
| 2 | with azoospermia (n = 35) | 60 | 85.7 | 10 | 14.3 | 26 | 74.3 | 8 | 22.9 | 1 | 2.8 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----|------|----|------|-----|------|----|------|---|-----|
| 3 | without azoospermia (n = 105) | 177 | 84.3 | 33 | 15.7 | 74 | 70.5 | 29 | 27.6 | 2 | 1.9 |
| 4 | Control group (n = 155) | 265 | 85.5 | 45 | 14.5 | 114 | 73.6 | 37 | 23.9 | 4 | 2.5 |

Simultaneously, in our studies among the main group of examined infertile men (n=140), the frequency of the major G allele was 84.6% (n=237), while the minor A allele was 15.4% (n=43). Additionally, the proportion of the G/G genotype reached 71.4% (n=100), whereas the G/A and A/A genotypes were observed in 26.4% (n=37) and 2.2% (n=3) of cases, respectively.

Among men with azoospermia, the frequencies of the G (85.7%) and A (14.3%) alleles were found to be almost identical to those in the control group. Moreover, similar data were obtained for the distribution of G/G (74.3%), G/A (22.9%), and A/A (2.8%) genotype frequencies. Although not substantial, some differences were observed in the allele frequencies (G - 84.3% and A - 15.7%) and genotype frequencies (G/G - 70.5%,

G/A - 27.6%, and A/A - 1.9%) in the group of infertile men without azoospermia compared to the control group.

The observed non-significant difference in the frequency distribution of the A allele between the main group of infertile men and the control group was characterized by its 1.1-fold increase among patients (15.4% versus 14.5%; $\chi^2=0.1$; $P=0.76$; $OR=1.1$; $95\%CI: 0.61-1.99$). This was accompanied by a non-significant 1.1-fold increase in the heterozygous G/A genotype in the main group (26.4% versus 23.9%; $\chi^2=0.3$; $P=0.60$; $OR=1.1$; $95\%CI: 0.78-1.55$) and a decrease in the homozygous mutant A/A genotype to less than once (2.1% versus 2.6%; $\chi^2=0.1$; $P=0.76$; $OR=0.8$; $95\%CI: 0.2-3.19$) compared to the control group (see Table 2).

Table 2

Differences in the frequency of allelic and genotypic variants of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in patient groups

| Alleles and Genotypes | Number of examined alleles and genotypes | | | | χ^2 | P | RR | 95%CI | OR | 95%CI |
|-----------------------|--|------|---------------|------|----------|------|-----|-----------|-----|-----------|
| | Main group | | Control group | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| G | 237 | 84.6 | 265 | 85.5 | 0.1 | 0.76 | 1.0 | 0.63-1.58 | 0.9 | 0.47-1.73 |
| A | 43 | 15.4 | 45 | 14.5 | 0.1 | 0.76 | 1.0 | 0.65-1.54 | 1.1 | 0.61-1.99 |
| G / G | 100 | 71.4 | 114 | 73.5 | 0.2 | 0.67 | 1.0 | 0.6-1.67 | 0.9 | 0.57-1.43 |
| G / A | 37 | 26.4 | 37 | 23.9 | 0.3 | 0.60 | 1.1 | 0.65-1.86 | 1.1 | 0.78-1.55 |
| A / A | 3 | 2.1 | 4 | 2.6 | 0.1 | 0.76 | 0.8 | 0.15-4.35 | 0.8 | 0.2-3.19 |

Among men with azoospermia, no significant differences were found in the frequency of alleles and genotypes for the studied genetic polymorphism compared to the control values. The frequency of alleles G (85.7% vs. 85.5%) and A (14.3% vs. 14.5%) among men with azoospermia closely matched their values in the control group ($\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$). Similarly, the frequencies of genotypes G/G (74.3% vs. 73.5%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$), G/A (22.9% vs. 23.9%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=0.9$), and A/A (2.9% vs. 2.6%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.1$) also showed almost no differences from those in the control group. Consequently, the absence of an association between the G681A polymorphism of the CYP2C19 gene and the development of male infertility with azoospermia is quite evident (see Figures 3 and 4).

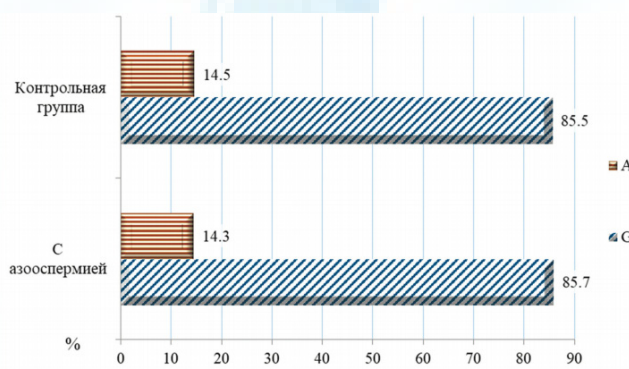


Figure 3. Frequency of CYP2C19 gene G681A polymorphism alleles in azoospermia patients and in the control group

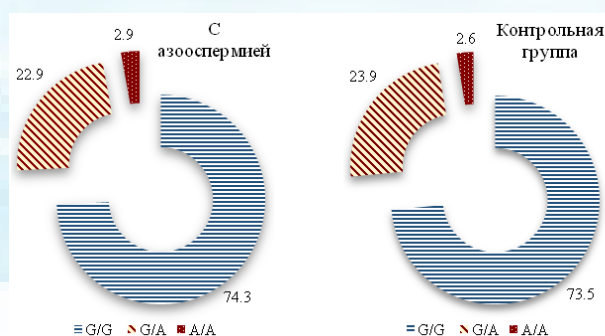


Figure 4. Distribution of genotypic variants of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in groups of patients with azoospermia and in the control group

Unfortunately, when analyzing the world literature, we were unable to find studies devoted to the analysis of the role of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in the etiopathogenesis of male infertility. At the same time, works related to the relationship between other genes of the detoxification system and male infertility formation are also limited to isolated studies, and the obtained data are quite contradictory [7, 11]. Due to conflicting

global literature data [9, 12], it appears that the frequencies of G681A genotypic variants of the CYP2C19 gene and its role in the formation of various estrogen imbalance-related conditions vary across different populations and ethnic groups.

Thus, we have not found a significant relationship between the risk of male infertility development and the polymorphic variant of the G681A of the CYP2C19 gene, which allows us to conclude that this gene has no independent role in the genesis of male fertility disorders. Despite the involvement of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in the regulation of sex hormone synthesis, especially androgens, carrying the unfavorable variant of this gene does not have an independent phenotypic effect on male fertility disorders. This may indicate a possible weak effect of the functionally unfavorable genotypic variant 681A in relation to male infertility manifestation.

Since this is one of the few studies examining the relationship between the CYP2 cytochrome gene polymorphism and the risk of male infertility development, to definitively confirm our conclusions, we consider it necessary to conduct an extended study of various phases of the xenobiotic detoxification system and its synergistically interacting gene families.

LITERATURE:

1. Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril.* 2000 Mar;73(3):435-42. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00551-8. PMID: 10688992.
2. Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, Nie SS, Quan Q. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Jun;29(6):521-7. doi: 10.1007/s10815-012-9741-y. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22415247; PMCID: PMC3370047.
3. Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Res* 2016; 15(2):gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426.
4. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):14. doi: 10.1186/s12958-018-0330-5.
5. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15(6):369-84. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
6. N. T. Trang and V. T. Huyen. Polymorphism of Xenobiotic Detoxification Genes and Male Infertility. Published: November 5th, 2018, DOI: 10.5772/intechopen.79233
7. Fang J, Wang S, Wang H, Zhang S, Su S, Song Z, Deng Y, Qian J, Gu J, Liu B, Cao J, Wang Z. The Cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and idiopathic male infertility risk: a meta-analysis. *Gene.* 2014 Feb 10;535(2):93-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.011. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316127.
8. Wang T, Hu T, Zhen J, Zhang L, Zhang Z. Association of MTHFR, NFKB1, NFKBIA, DAZL and CYP1A1 gene polymorphisms with risk of idiopathic male infertility in a Han Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017 Jul 1;10(7):7640-7649. PMID: 31966609; PMCID: PMC6965235.
9. Carreau S, Lambard S, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bilinska B, Bourguiba S. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003 Apr 11;1:35. doi: 10.1186/1477-7827-1-35. PMID: 12747806; PMCID: PMC155680.
10. Carreau S, Levallet J. Cytochrome P450 aromatase in male germ cells. *Folia Histochem Cytobiol.* 1997;35(4):195-202. PMID: 9619418.
11. Исакова Г.М., Измайлова С.М., Измайлов А.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3
12. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы - новое направление исследований в эндокринологии // Вестник РАМН. - 2012. - №3. - С. 56-61.

МЕХАНИЗМ СТАРЕНИЯ ЯИЧНИКОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**ИРГАШЕВ Д.С., ХИКМАТИЛЛАЕВА Н.А.,
МИРЗАХМЕДОВА Н.А.**
СП ООО "Doctor-D-IVF",
Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Резерв яичников важнейший фактор показания фертильности у женщин. Старший репродуктивный возраст женщины коррелирует с прогрессирующей потерей как количества, так и качества ооцитов. Плохое качество ооцитов с увеличением возраста может быть связана с укорочением теломер, повреждения ДНК и генетических мутаций, окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и эпигенетических изменений.

Ключевые слова: овариальный резерв, окислительный стресс, преждевременная недостаточность яичников, митохондриальная недостаточность.

Annotatsiya

Tuxumdon zaxirasi ayollarda fertil holatni ko'rsatuvchi eng muhim omildir. Ayolning reproduktiv yoshining kattalashuvi ootsitlarning ham soni, ham sifatining asta-sekin yo'qolishi bilan bog'liqdir. Yosh ortishi bilan ootsitlar sifatining yomonlashuvi telomerlarning qisqarishi, DNK shikastlanishi va genetik mutatsiyalar, oksidlanish stressi, mitoxondrial disfunktsiya hamda epigenetik o'zgarishlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: tuxumdon zaxirasi, oksidlanish stressi, tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligi, mitoxondrial yetishmovchilik.

Annotation

Ovarian reserve is a crucial factor in women's fertility. Advanced reproductive age in women correlates with a progressive loss of both quantity and quality of oocytes. Poor oocyte quality with increasing age may be associated with telomere shortening, DNA damage and genetic mutations, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and epigenetic changes.

Keywords: ovarian reserve, oxidative stress, premature ovarian insufficiency, mitochondrial dysfunction.

Введение

На сегодняшний день продолжительность жизни человека значительно возросла с 45 до 85 лет за последние 150 лет [1], но возраст естественной менопаузы (ANM) остался неизменным в возрасте 50 лет [2]. Согласно когортным исследованиям, снижение женской фертильности начинается примерно в конце 20-х - начале 30-х годов и ускоряется после 35 лет, особенно среди нерожавших женщин [3–6], таким образом, фертильность снижается с увеличением возраста. Старение яичников может быть частью нормального биологического старения, когда генетические, а также экологические факторы влияют на его начало и определяют возраст менопаузы [7–10].

Резерв яичников (РО) отражает репродуктивный потенциал женщины и определяется числом и качеством фолликулов на различных стадиях их развития в яичниках. Снижение резерва яичников (СРЯ) характеризуется уменьшением базального количества антральных фолликулов (АФК) и уровнем антимюллера гормона (АМГ), а также повышением базального уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Пациенты с СРЯ демонстрируют ухудшение овариального резерва, что связано с низким ответом на стимуляцию яичников, уменьшением числа полученных ооцитов и повышенной вероятностью отмены репродуктивных циклов, что значительно снижает шансы на успешное зачатие [1].

Этиологические и патогенетические механизмы развития СРЯ являются многофакторными и включают возрастные изменения, генетическую предрасположенность, нарушения иммунной регуляции, воздействие химиотерапии и радиации, а также влияние факторов окружающей среды [2]. Тем не менее, точное определение основной причины данной патологии остаётся сложной задачей.

Развитие фолликулов в яичнике играет ключевую роль в формировании функционально компетентного ооцита, способного поддерживать эмбриональное развитие. Фолликул содержит антральную полость, которая появляется на стадии раннего антрального фолликула, и фолликулярная жидкость в этой полости непосредственно окружает ооцит, формируя важнейший компонент микросреды, обеспечивающей его рост и созревание. Фолликулярная жидкость формируется за счёт секретов гранулёзных клеток, клеток тека и самого ооцита, а также путём диффузии плазменных компонентов через барьер «кровь–фолликул» (БКФ). В состав фолликулярной жидкости входят разнообразные липиды, микроРНК, полисахариды, цитокины, факторы роста, воспалительные медиаторы, реактивные формы кислорода (РОК) и антиоксидантные ферменты [3–6]. Химический состав фолликулярной жидкости отражает состояние микросреды вокруг ооцита, коррелирует с развитием фолликула и его способностью к оплодотворению [7–9], и может служить основой для изучения механизмов различных нарушений функции яичников.

Окислительный стресс (ОС) представляет собой дисбаланс между образованием реактивных форм кислорода и

системой антиоксидантной защиты организма, что приводит к окислительному повреждению ДНК, белков и липидов. ОС считается важным фактором, способствующим старению яичников [10]. Маркеры окислительного стресса можно разделить на две категории: антиоксиданты, включая ферментные и неферментные молекулы, а также продукты окислительного повреждения биомолекул. Восстановленный глутатион является неферментным антиоксидантом, нейтрализующим перекиси. К ферментным антиоксидантам относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатионпероксидаза (ГПХ) и пероксидаза (ПОД). Общая антиоксидантная ёмкость отражает совокупный уровень защитных механизмов. Малновый диальдегид (МДА) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) служат маркерами липидной перекисидации; карбонилирование белков указывает на окислительное повреждение белков; 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) является одним из основных индикаторов окислительного повреждения ДНК. Уровни окислительного стресса в фолликулярной жидкости исследовались в контексте различных репродуктивных патологий, включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [11], эндометриоз [12, 13] и ожирение [14]. Однако систематический анализ маркеров окислительного стресса в фолликулярной жидкости у пациентов с СРЯ отсутствует.

Концентрация воспалительных факторов в фолликулярной жидкости оказывает влияние на процессы созревания ооцита, разрыва фолликулярной оболочки, оплодотворения и развития ранних эмбрионов [8, 15]. В стареющем яичнике в моделях на грызунах была выявлена активация воспалительных реакций, опосредованных рецептором NOD-подобного семейства NLRP3 и транскрипционным фактором NF-κB [16, 17], в то время как данные по человеческим тканям остаются ограниченными. Активация NLRP3 приводит к увеличению продукции интерлейкинов IL-1β и IL-18 [18]. NF-κB регулирует экспрессию множества молекул, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях, таких как TNF-α, IL-1β, IL-2 и IL-6 [18]. Однако данные о концентрациях этих воспалительных медиаторов в фолликулярной жидкости у пациентов с СРЯ носят противоречивый характер.

В настоящее время существует ограниченное количество исследований, посвящённых маркерам воспаления и окислительного стресса в фолликулярной жидкости у пациентов с СРЯ. Liang и соавторы выявили снижение уровня 15 оксилипиновых метаболитов в фолликулярной жидкости у таких пациентов при помощи UHPLC-MS/MS анализа [19]. Bouet и коллеги провели количественный анализ 27 цитокинов и обнаружили, что фактор роста, производимый тромбоцитами BB (PDGF-BB), является единственным цитокином с достоверно сниженной концентрацией в группе СРЯ [20]. Мультиплексный иммунный анализ позволил определить концентрации 480 цитокинов и связанных факторов роста в фолликулярной жидкости у пациенток с СРЯ [21]. Было выявлено 59 цитокинов с существенно изменёнными концентрациями, при этом

большинство из них не было связано с сигнальными путями NLRP3 и NF-κB.

Основные механизмы старения яичников

Количество ооцитов и старение яичников. Женщины рождаются с фиксированным количеством ооцитов. На пятой неделе внутриутробного развития женских эмбриональных яичников содержится от 500 до 1300 примордиальных герминативных клеток (PGCs), которые делятся митотически и к 20-й неделе беременности достигают примерно 6–7 миллионов [18]. После завершения митоза герминативные клетки вступают в профазу мейоза I — у мышей это происходит на стадии E12.5–E13.5, у человека — примерно на 10–11 неделе эмбрионального развития [19]. В ходе профазы клетки проходят стадии лептотена, зиготена, пахитена и диплотена, на котором мейоциты задерживаются на длительный период — у мышей это несколько месяцев, у человека — годы. Профаза возобновляется на стадии диакинеза с наступлением полового созревания.

В этот период герминативные клетки формируют кисти, которые затем превращаются в примордиальные фолликулы, где каждый ооцит окружён одним слоем гранулёзных клеток. К моменту рождения остаётся около 1–2 миллионов жизнеспособных фолликулов, однако механизмы потери примордиальных фолликулов до конца не изучены [20]. К началу полового созревания число фолликулов снижается до примерно 400 000, а в течение репродуктивного периода у женщины овулирует около 350 ооцитов [21].

Снижение количества фолликулов сопровождается уменьшением продукции яичниками эстрогенов и ингибина, что нарушает гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось и приводит к наступлению менопаузы [26]. При средней возрастной менопаузе (около 51 года) остаётся менее 1000 примордиальных фолликулов — их количество уже недостаточно для поддержания овуляции [27]. Моделирование показывает, что скорость истощения овариального резерва увеличивается с возрастом, главным образом из-за усиленной атрезии ооцитов [18]. Таким образом, возраст наступления менопаузы определяется невозполняемым овариальным резервом, сформированным в эмбриональном периоде и постепенно истощающимся в течение жизни.

Возраст наступления менопаузы значительно варьирует у разных женщин под влиянием генетических и внешних факторов. Среди негенетических факторов курение доказано как основной, ускоряющий менопаузу примерно на три года, тем самым сокращая репродуктивный потенциал [28]. Первичная недостаточность яичников (ПНЯ) возникает при преждевременном истощении резерва у женщин с генетическими нарушениями, аутоиммунными заболеваниями или после химио- и радиотерапии, приводя к бесплодию до 40 лет [29]. Также повышенный возраст матери снижает шансы успешной беременности [30]. Следовательно, истощение фолликулов является биологическим часовым механизмом женской репродукции и старения яичников.

Качество ооцитов и старение яичников. Помимо уменьшения запаса фолликулов, качество ооцитов также снижается с возрастом женщины. При рождении в яичниках содержится конечный запас незрелых примордиальных фолликулов, находящихся в состоянии ареста в диктиате мейоза, который не завершается до наступления полового созревания. Некоторые ооциты вместе с окружающими клетками остаются в этом состоянии более 40 лет. Активные формы кислорода (АФК) вызывают окислительный стресс (ОС), повреждая клетки и со временем приводя к структурным и функциональным изменениям, характерным для клеточного старения и сенесценции. Повышение уровня АФК в яичниках считается ключевым фактором развития возрастного бесплодия у млекопитающих [31,32]. Постепенное ухудшение качества ооцитов начинается примерно после 31 года, что совпадает с уменьшением их количества и частично объясняет снижение фертильности задолго до менопаузы, а также сопровождается изменениями эндокринного профиля у женщин старшего репродуктивного возраста.

На клеточном уровне старение ооцитов проявляется в виде нарушения функционирования коезинов, неэффективности созревания кроссоверов [56], неправильного выравнивания хромосом и разрушения мейотического веретена деления, укорочения теломер, повреждений ДНК и дисфункции митохондрий [36]. Неэффективность созревания кроссоверов является одной из главных причин увеличения числа хромосомных аномалий с возрастом. Снижение качества ооцитов связано с возрастанием числа мейотических ошибок, ведущих к анеуплоидии и неудачам в беременности у женщин старше 35 лет.

Нарушения функций митохондрий при старении яичников. В ооцитах млекопитающих митохондрии имеют округлую форму с небольшим количеством крист и плотной матрицей. Их работа требует взаимодействия между митохондриальной и ядерной ДНК. Митохондрии формируются в ходе оогенеза, после чего их производство прекращается в зрелом ооците. С возрастом митохондрии подвергаются структурным и функциональным изменениям, таким как отёк и вакуолизация, что сопровождается снижением уровня АТФ и содержания митохондриальной ДНК. Эти органеллы активно реагируют на стресс, меняя свою массу, форму и местоположение в клетке. Основные механизмы, с помощью которых митохондрии влияют на старение яичников, включают нарушение их работы, сбои в процессах биогенеза, слияния и деления, а также накопление мутаций в митохондриальной ДНК. Мутации в mtDNA ухудшают восстановление NADH/NAD⁺ и ускоряют старение, тогда как повышение NAD⁺ способствует улучшению функции митохондрий и замедлению процессов старения. Биогенез митохондрий регулируется рядом ядерных факторов, таких как PPARα, PPARγ, NRF-1/2 и коактиватором PGC-1α, чья активность зависит от энергетического состояния клетки. Снижение биогенеза митохондрий характерно для состояний преждевременного истощения овариального резерва и возрастного снижения фертильности. Процессы слияния ми-

тохондрий контролируются белками Mfn1, Mfn2 и Opa1, а деление — белком Drp1; нарушения в этих процессах вызывают снижение качества ооцитов и бесплодие. Масса митохондрий также регулируется процессами митофагии и митоцитоза, в которых участвует белок PGAM5, активирующий Drp1 и способствующий фрагментации митохондрий.

Эпигенетические изменения при старении яичников. У зрелых ооцитов уровень метилирования ДНК высок, но с возрастом уменьшается из-за снижения активности ферментов DNMTs и увеличения активности деметилаз TETs. Дефицит TET1 и TET2 у мышей приводит к снижению числа фолликулов, преждевременному истощению овариального резерва и ухудшению качества ооцитов. В процессе созревания ооцитов происходит динамическое изменение ацетилирования гистонов H4K12 и H4K16, которое с возрастом нарушается, что способствует возникновению анеуплоидий и гибели эмбрионов. Метилирование гистонов, в частности H3K4me3, с возрастом снижается, что связано с уменьшением экспрессии белка CXXC1, ускоряющего процессы старения и снижению эффективности регуляции мРНК.

Влияние микроокружения яичников на их старение. Яичники состоят из коркового и мозгового вещества; микроокружение включает соединительную ткань, сосуды и соматические клетки. Взаимодействие между ооцитами и окружающими соматическими клетками, такими как клетки кумулюса, критически важно для качества ооцитов. Клетки кумулюса способствуют старению ооцитов через активацию сигнальных путей, например Fas/FasL, а также передают молекулы, которые усиливают апоптоз. Нарушения баланса компонентов внеклеточного матрикса вызывают фиброз яичников, который увеличивается с возрастом и служит маркером старения. Антифибротические препараты способны снижать фиброз и восстанавливать овуляцию у пожилых животных. Контролируемое подавление ангиогенеза позволяет сохранять овариальный резерв и продлевать репродуктив-

ный период. Регуляция старения ооцитов происходит также с участием малых некодирующих РНК — miRNA и циркулярных РНК, изменяющих экспрессию генов, влияющих на созревание и стрессоустойчивость ооцитов. Некоторые circRNA увеличиваются с возрастом и связаны с ухудшением репродуктивных показателей.

Заклучение и перспективы. Женщины во всём мире всё чаще откладывают рождение детей на более поздний возраст. Несмотря на то, что криоконсервация яйцеклеток или тканей яичников помогает избежать негативного влияния биологических и внешних факторов, ухудшающих качество яйцеклеток, эти процедуры вместе с вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) остаются дорогими и дают примерно 6,5% шансов на беременность с каждой размороженной зрелой яйцеклеткой, причем этот показатель снижается с возрастом. Кроме того, после наступления менопаузы яичники теряют способность поддерживать секрецию женских гормонов, что приводит к повышенному риску развития возрастных хронических заболеваний. Поэтому лучшее понимание биологии яйцеклеток имеет ключевое значение для разработки стратегий предотвращения снижения фертильности с возрастом.

Последние исследования глубже раскрыли механизмы старения яичников и основные факторы, влияющие на него: отсутствие овариальных стволовых клеток (non-OSCs) во взрослом возрасте, ухудшение связей между хромосомами, укорочение теломер, повреждения ДНК и мутации, связанные с механизмами репарации ДНК, дисфункция митохондрий, окислительный стресс, эпигенетические изменения и стареющее микроокружение яичника. Все эти факторы влияют как на количество, так и на качество яйцеклеток. Разработано множество перспективных стратегий для продления фертильности женщин. Ограничение воздействия окислительного повреждения может помочь сохранить больше яйцеклеток высокого качества во время старения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Inter LST. Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Hum Reprod* 2019;34:881–93.
2. Rothman KJ, Wise LA, Sorensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. *Fertil Steril* 2013;99:1958–64.
3. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod* 2014;29:1304–12.
4. Zhou Z, Zheng D, Wu H, Li R, Xu S, Kang Y, et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG* 2018;125: 432–41.
5. Moslehi N, Mirmiran P, Tehrani FR, Azizi F. Current evidence on associations of nutritional factors with ovarian reserve and timing of menopause: a systematic review. *Adv Nutr* 2017;8: 597–612.
6. Chow ET, Mahalingaiah S. Cosmetics use and age at menopause: is there a connection? *Fertil Steril* 2016;106:978–90.
7. Ruth KS, Day FR, Hussain J, Martinez-Marchal A, Aiken CE, Azad A, et al. Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing. *Nature* 2021;596:393–7.
8. Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science* 2019;365: 1466–9.
9. Tehrani FR, Firouzi F, Behboudi-Gandevani S. Investigating the clinical utility of the anti-mullerian hormone testing for the prediction of age at menopause and assessment of functional ovarian reserve: a practical approach and recent updates. *Aging Dis* 2022;13:458–67.

10. Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas* 2009;63:280–91.
11. Qiao J, Wang Y, Li X, Jiang F, Zhang Y, Ma J, et al. A lancet commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China. *Lancet* 2021; 397:2497–536.
12. Gook DA, Edgar DH. Cryopreservation of female reproductive potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;55: 23–36.
13. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update* 2016;22:440–9.
14. Li L, Dong J, Yan L, Yong J, Liu X, Hu Y, et al. Single-cell RNA-seq analysis maps development of human germline cells and gonadal niche interactions. *Cell Stem Cell* 2017;20:891–2.
15. Buratini J, Dellaqua TT, Dal Canto M, La Marca A, Carone D, Mignini Renzini M, et al. The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. *Hum Reprod Update* 2022;28:232–54.
16. Casarini L, Crepieux P. Molecular mechanisms of action of FSH. *Front Endocrinol* 2019;10:305.
17. Xiong J, Kang SS, Wang Z, Liu X, Kuo TC, Korkmaz F, et al. FSH blockade improves cognition in mice with alzheimer's disease. *Nature* 2022;603:470–6.
18. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2007;13:175–87.
19. Honour JW. Biochemistry of the menopause. *Ann Clin Biochem* 2018;55:18–33.
20. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Peeters PH, Wijmenga C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Hum Reprod Update* 2005;11:483–93.
21. Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas* 2012;72:346–52.
22. Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci* 2012;55:677–86.
23. Yan J, Wu K, Tang R, Ding L, Chen Z. Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Sci China Life Sci* 2012;55:694–8.
24. Zou K, Yuan Z, Yang Z, Luo H, Sun K, Zhou L, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6. 604 Zhu et al.: Progress on ovarian aging research
25. Guo K, Li CH, Wang XY, He DJ, Zheng P. Germ stem cells are active in postnatal mouse ovary under physiological conditions. *Mol Hum Reprod* 2016;22:316–28.
26. Sheng X, Tian C, Liu L, Wang L, Ye X, Li J, et al. Characterization of oogonia stem cells in mice by *Fragilis*. *Protein Cell* 2019;10: 825–31.
27. Niu W, Spradling AC. Two distinct pathways of pregranulosa cell differentiation support follicle formation in the mouse ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:20015–26.
28. Handel MA, Eppig JJ, Schimenti JC. Applying “gold standards” to in-vitro-derived germ cells. *Cell* 2014;157:1257–61.
29. Yuan J, Zhang D, Wang L, Liu M, Mao J, Yin Y, et al. No evidence for neo-oogenesis may link to ovarian senescence in adult monkey. *Stem Cell* 2013;31:2538–50.
30. Wagner M, Yoshihara M, Douagil, Damdimopoulos A, Panula S, Petropoulos S, et al. Single-cell analysis of human ovarian cortex identifies distinct cell populations but no oogonial stem cells. *Nat Commun* 2020;11:1147.
31. Woods DC, Tilly JL. Isolation, characterization and propagation of mitotically active germ cells from adult mouse and human ovaries. *Nat Protoc* 2013;8:966–88.
32. Li L, Yang R, Yin C, Kee K. Studying human reproductive biology through single-cell analysis and in vitro differentiation of stem cells into germ cell-like cells. *Hum Reprod Update* 2020;26: 670–88.
33. Hainaut M, Clarke HJ. Germ cells of the mammalian female: a limited or renewable resource? *Biol Reprod* 2021;105: 774–88.
34. Pomatto LCD, Davies KJA. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med* 2018;124:420–30.
35. Sasaki H, Hamatani T, Kamijo S, Iwai M, Kobanawa M, Ogawa S, et al. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence. *Front Endocrinol* 2019;10:811.
36. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:49.

CORRECTION OF CLINICAL AND METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ALIEVA Anna Valeryevna,

DSc, Republican Specialized
Scientific and Practical Medical Centre of Endocrinology
named after academician Yo. Kh. Turakulov

BATIROVA Madina Akbarovna,

PhD student, Republican Specialized
Scientific and Practical Medical Centre of Endocrinology
named after academician Yo. Kh. Turakulov.

Аннотация

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой гетерогенное эндокринно-метаболическое расстройство, характеризующееся гиперандрогенией, нарушением овуляции и частой инсулинорезистентностью. Хотя ожирение широко распространено при СПКЯ и вносит значительный вклад в кардиометаболический риск, у значительной части пациенток наблюдается нормальный индекс массы тела при наличии неблагоприятных метаболических характеристик, соответствующих фенотипу «метаболически ожиревших при нормальной массе тела» (MONW). Традиционные методы лечения, включая модификацию образа жизни, применение метформина и гормональную терапию, улучшают отдельные показатели, однако часто демонстрируют ограниченную долгосрочную эффективность и приверженность терапии. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1, GLP-1 RA) рассматриваются как перспективные метаболические препараты благодаря их влиянию на регуляцию аппетита, снижение массы тела, повышение чувствительности к инсулину и уменьшение висцерального жира. Клинические исследования у женщин со СПКЯ показывают, что агонисты рецепторов ГПП-1 способствуют снижению массы тела, уменьшению окружности талии и индексов инсулинорезистентности, а также могут улучшать уровень андрогенов и регулярность менструального цикла, зачастую превосходя по эффективности метформин в монотерапии. Комбинированное применение с метформином, по-видимому, обеспечивает дополнительные метаболические преимущества. Тем не менее, имеющиеся данные в основном получены у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, тогда как сведения о женщинах с нормальным ИМТ и фенотипом MONW остаются ограниченными. Кроме того, многие исследования не учитывают детальную фенотипическую стратификацию и не включают достаточное количество репродуктивных конечных точек. Эти пробелы подчеркивают необходимость проведения фенотип-ориентированных исследований, направленных на оценку эффективности агонистов рецепторов ГПП-1 в различных метаболических подтипах СПКЯ. Такой подход может способствовать персонализации терапии и снижению метаболических рисков у данной гетерогенной группы пациенток.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; СПКЯ; агонисты рецепторов ГПП-1; инсулинорезистентность; метаболические фенотипы; метаболически ожиревшие при нормальной массе тела; MONW; ожирение; висцеральный жир; НОМА-IR; гиперандрогения; метформин.

Annotatsiya

Polikistoz tuxumdon sindromi - giperandrogenizm, ovulyatsiya buzilishi va ko'p hollarda insulinrezistentlik bilan tavsiflanadigan heterogen endokrin va metabolik kasallikdir. Semizlik PCOSda keng tarqalgan bo'lib, kardiometabolik xavfni oshiradi. Shu bilan birga, bemorlarning muhim bir qismi tana vazni indeksi normal bo'lsa ham, metabolik jihatdan noqulay ko'rsatkichlarga ega bo'ladi; bu holat metabolik semiz, lekin normal vaznli (MONW -metabolically obese normal weight) fenotipiga mos keladi. An'anaviy davolash usullari turmush tarzini o'zgartirish, metformin va gormonal terapiya ayrim ko'rsatkichlarni yaxshilaydi, biroq uzoq muddatli samaradorlik va bemorlarning davoga rioya qilishi ko'pincha cheklangan bo'lib qoladi. GLP-1 retseptor agonistlari so'nggi yillarda metabolik yo'naltirilgan dori vositalari sifatida katta qiziqish uyg'otmoqda. Ular ishtahani kamaytiradi, tana vaznini pasaytiradi, insulin sezgirligini oshiradi va visseral yog' miqdorini kamaytiradi. PCOSli ayollarda o'tkazilgan klinik tadqiqotlar GLP-1 agonistlari tana vazni, bel aylanasi va insulinrezistentlik ko'rsatkichlarini (HOMA-IR) sezilarli kamaytirishini, shuningdek androgen darajasi va hayz sikli muntazamligini ham yaxshilashi mumkinligini ko'rsatgan. Ko'p hollarda bu ta'sirlar faqat metformin bilan davolashdan kuchliroq bo'ladi. Metformin bilan kombinatsiyalangan sxemalar qo'shimcha metabolik foyda berishi mumkin. Shu bilan birga, mavjud dalillarning asosiy qismi ortiqcha vaznli va semiz PCOS bemorlarida olingan. Normal BMI va MONW fenotipiga ega bemorlarda GLP-1 agonistlari samaradorligi bo'yicha ma'lumotlar yetarli emas. Bundan tashqari, ko'plab tadqiqotlarda fenotipik stratifikatsiya yetarli darajada o'tkazilmagan va reproduktiv natijalar to'liq baholanmagan. Bu esa PCOSning turli metabolik fenotiplarida GLP-1 retseptor agonistlarini baholovchi, fenotipga yo'naltirilgan tadqiqotlar zarurligini ko'rsatadi. Bunday yondashuv individual davolashni yaxshilash va metabolik xavfni kamaytirishga yordam berishi mumkin.

Kalit so'zlar: polikistoz tuxumdon sindromi; PCOS; GLP-1 retseptor agonistlari; insulinrezistentlik; metabolik fenotiplar; MONW; metabolik semizlik; visseral yog'; HOMA-IR; giperandrogenizm; metformin.

Annotation

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrine and metabolic disorder characterized by hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and frequent insulin resistance. While obesity is highly prevalent in PCOS and contributes to cardiometabolic risk, a substantial subgroup of patients presents with normal body mass index but adverse metabolic features consistent with the metabolically obese normal weight (MONW) phenotype. Traditional management strategies including lifestyle intervention, metformin, and hormonal therapy improve selected outcomes but often show limited long-term effectiveness and adherence. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have emerged as promising metabolic agents due to their effects on appetite regulation, weight reduction, insulin sensitivity, and visceral fat loss. Clinical studies in women with PCOS demonstrate that GLP-1 RAs reduce body weight, waist circumference, and insulin resistance indices, and may also improve androgen levels and menstrual regularity, with effects often exceeding those of metformin alone. Combination regimens with metformin appear to provide additive metabolic benefits. However, current evidence is largely derived from overweight and obese PCOS populations, with limited data in normal-BMI and MONW phenotypes. In addition, many trials lack detailed phenotypic stratification and robust reproductive endpoints. These gaps highlight the need for phenotype-oriented research evaluating GLP-1 receptor agonists across metabolic subtypes of PCOS. Such an approach may improve individualized therapy and metabolic risk reduction in this diverse patient population.

Key words: polycystic ovary syndrome; PCOS; GLP-1 receptor agonists; insulin resistance; metabolic phenotypes; metabolically obese normal weight; MONW; obesity; visceral fat; HOMA-IR; hyperandrogenism; metformin

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most prevalent endocrine disorders affecting women of reproductive age and is characterized by clinical and metabolic heterogeneity. In addition to reproductive dysfunction (chronic anovulation and hyperandrogenism), metabolic disturbances play a central role in disease pathogenesis and long-term risk (Dokras et al., 2019; Teede et al., 2018). Insulin resistance, present in up to 70% of women with PCOS, is a key pathophysiologic factor that contributes to hyperinsulinemia, reduced sex hormone binding globulin (SHBG), and exacerbated androgen excess (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012; Legro et al., 2013). Obesity is highly prevalent among women with PCOS and is associated with worsened metabolic and reproductive outcomes. Excess adiposity amplifies insulin resistance, increases visceral fat deposition, and heightens cardiometabolic risk (Lim et al., 2012; Moran et al., 2015). However, a subset of women with PCOS have a normal body mass index (BMI) yet exhibit features of “metabolic obesity”, that is, elevated visceral adiposity, insulin resistance, and dyslipidemia - analogous to the metabolically obese normal weight (MONW) phenotype described in the general population. These “metabolic” phenotypes confer cardiometabolic risks comparable to those seen in overt obesity and may be underrecognized when BMI is used as the sole metric (Wildman et al., 2008; O'Reilly & Reynolds, 2010). Current therapeutic strategies for PCOS include lifestyle modification, weight reduction, insulin sensitizers such as metformin, and hormonal treatments. Although lifestyle intervention remains foundational, many women struggle to sustain weight loss and achieve durable metabolic improvement, prompting interest in novel pharmacologic strategies (Moran et al., 2013; Palomba et al., 2015).

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have emerged as promising agents in this context due to their effects on weight, appetite, and glycemic regulation. Mechanistically, GLP-1 RAs augment glucose-dependent insulin secretion, suppress glucagon, delay gastric emptying, and promote satiety - leading to significant weight loss and improvements in metabolic parameters in individuals with obesity and type 2 diabetes mellitus (Meier, 2012; Nauck & Meier, 2018). Their role in PCOS has been evaluated in a growing number of clinical studies. Systematic reviews and meta-analyses suggest that GLP-1 RAs can significantly reduce body weight, waist circumference, insulin resistance (HOMA-IR), and androgenic markers in women with PCOS compared with placebo or other comparators (Jung et al., 2021; Li et al., 2020). However, long-term data are limited, and adverse effects (predominantly gastrointestinal) remain an important consideration (Aronis et al., 2022). Moreover, evidence directly comparing responses to GLP-1 RAs in women with PCOS with overt obesity versus those with metabolic obesity and normal BMI is scarce, despite biological plausibility for differential responses based on adiposity phenotype.

PCOS phenotypes, the role of hyperandrogenism, anovulation and prevalence

From a clinical and pathogenetic perspective, PCOS is considered a heterogeneous syndrome that includes several phenotypic variants with differing degrees of hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and metabolic disturbances. Current concepts of PCOS are based on international expert consensus statements and large clinical reviews that emphasize the multifactorial nature of the disorder and the complex interaction between genetic, neuroendocrine, and metabolic mechanisms (Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al., 2009; Azziz R. et al., 2016).

Diagnostic approaches to PCOS have evolved with the accumulation of clinical and laboratory evidence. The earliest widely accepted criteria were proposed by the National Institutes of Health (NIH, 1990), according to which the diagnosis requires the presence of both clinical and/or biochemical hyperandrogenism and chronic anovulation, after exclusion of other causes of androgen excess and menstrual dysfunction (Zawadzki J.K., Dunaif A., 1992). These criteria define a relatively narrow group of patients with more pronounced clinical manifestations and a higher prevalence of metabolic abnormalities. A significant expansion of the diagnostic framework occurred after the Rotterdam consensus of the European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) in 2003. According to these criteria, PCOS can be diagnosed when at least two of the following three features are present: oligo- or anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology on ultrasound examination, provided that related disorders are excluded (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). The introduction of the Rotterdam criteria allowed inclusion of patients without overt hyperandrogenism, which increased the estimated prevalence of PCOS and led to the identification of milder phenotypic forms.

In 2006, the Androgen Excess and PCOS Society proposed an alternative definition in which hyperandrogenism is considered the central and mandatory feature of the syndrome. According to this approach, PCOS is diagnosed in the presence of androgen excess combined with ovulatory dysfunction and/or polycystic ovarian morphology. This concept reflects the view that hyperandrogenism represents the key pathogenetic component of the disorder (Azziz R. et al., 2006). Application of the Rotterdam criteria led to the development of the PCOS phenotype classification, which reflects the clinical heterogeneity of the syndrome. Four phenotypes are commonly described: phenotype A - hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovarian morphology; phenotype B - hyperandrogenism and anovulation without polycystic ovarian morphology; phenotype C - hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology with preserved ovulation; phenotype D - ovulatory dysfunction and polycystic ovarian morphology with-

out hyperandrogenism. Clinical studies demonstrate that these phenotypes differ not only in reproductive presentation but also in the severity of metabolic disturbances. Classic phenotypes that include both hyperandrogenism and anovulation are more frequently associated with insulin resistance, abdominal obesity, and an adverse cardiometabolic profile, whereas non-classic phenotypes often show milder metabolic impairment (Azziz R. et al., 2016; Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A., 2012).

Hyperandrogenism occupies a central position in both the clinical presentation and pathogenesis of PCOS. It may manifest clinically as hirsutism, acne, and androgenic alopecia, and biochemically as elevated total or free testosterone and other circulating androgens. The primary source of androgen excess is the ovary, with an additional contribution from the adrenal glands in a subset of patients. Evidence indicates that women with PCOS demonstrate increased theca cell activity and an exaggerated steroidogenic response to luteinizing hormone stimulation. Hyperinsulinemia plays a major amplifying role in androgen production: insulin enhances ovarian steroidogenesis by increasing the activity of key steroidogenic enzymes and suppresses hepatic production of sex hormone-binding globulin, thereby increasing the biologically active fraction of circulating androgens (Dunaif A., 1997; Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A., 2012).

Ovulatory dysfunction represents the second principal component of PCOS and is clinically expressed as oligomenorrhea or amenorrhea, chronic anovulation, and infertility. Impaired ovulation is mainly related to disordered folliculogenesis. Excess androgen exposure and altered gonadotropin regulation lead to arrest of follicular development at early stages, resulting in the accumulation of multiple small antral follicles. An additional mechanism involves altered gonadotropin secretion, particularly an increased pulse frequency of luteinizing hormone and relatively insufficient follicle-stimulating hormone activity, which disrupts the selection and maturation of a dominant follicle (Franks S., 2008). The prevalence of PCOS in the general population varies depending on the diagnostic criteria applied, the age of the studied cohorts, and ethnic background. According to systematic reviews and meta-analyses, the average prevalence among women of reproductive age is approximately 6–10%. Estimates based on the Rotterdam criteria are generally higher than those based on NIH criteria due to the inclusion of additional phenotypes without hyperandrogenism. Epidemiological studies conducted in different regions demonstrate considerable variability in prevalence rates, reflecting both methodological differences and population characteristics (Bozdag G. et al., 2016; Azziz R. et al., 2016).

Insulin resistance as a key pathogenetic mechanism in polycystic ovary syndrome

Insulin resistance (IR) is currently regarded as one of the key pathogenetic components of polycystic ovary syndrome (PCOS), contributing not only to metabolic abnormalities but also to reproductive manifestations of the disorder. The concept

of a central role of impaired insulin sensitivity was consistently developed in the work of A. Dunaif (1997), who demonstrated that a substantial proportion of women with PCOS exhibit significant insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia regardless of the presence of obesity. Subsequent reviews by E. Diamanti-Kandarakis and A. Dunaif (2012) confirmed that insulin resistance is observed both in overweight patients and in a subset of women with normal body mass index, indicating an independent pathogenetic role of this mechanism within the syndrome.

The molecular mechanisms of insulin resistance in PCOS have several distinctive features. In the classical studies by Dunaif A. (1997), post-receptor defects in insulin signaling were identified in women with PCOS, associated with impaired tyrosine kinase activity of the insulin receptor. Later, Diamanti-Kandarakis and Dunaif (2012) described excessive serine phosphorylation of the insulin receptor and downstream insulin signaling proteins, which reduces signaling efficiency and diminishes the metabolic response of tissues to insulin. These abnormalities predominantly affect the metabolic branch of insulin signaling (PI3K-dependent), whereas mitogenic and steroidogenic insulin effects may remain preserved. This phenomenon of selective insulin resistance explains the paradoxical coexistence of systemic insulin resistance with preserved or enhanced insulin-stimulated steroidogenesis in ovarian tissue. Additional contributors to insulin resistance in PCOS include adipose tissue dysfunction and chronic low-grade inflammation. In their review, Rojas J. et al. (2014) reported that women with PCOS frequently demonstrate adipocyte dysfunction, altered adipokine secretion (reduced adiponectin and increased leptin and resistin), and elevated pro-inflammatory cytokines, all of which further impair insulin sensitivity. These mechanisms are particularly pronounced in visceral obesity but may also be present in patients without marked elevation of body mass index. More recent molecular analyses, including the review by Sangaraju S.L. et al. (2022), emphasize the role of inflammatory signaling pathways and mitochondrial dysfunction in shaping the metabolic phenotype of PCOS.

The relationship between hyperinsulinemia and hyperandrogenism represents one of the most clinically significant aspects of PCOS pathogenesis. Baptiste C.G. et al. (2009) showed that insulin acts synergistically with luteinizing hormone to enhance steroidogenesis in theca cells. At the same time, insulin suppresses hepatic production of sex hormone-binding globulin (SHBG), resulting in increased circulating free testosterone concentrations. The review by Diamanti-Kandarakis and Dunaif (2012) highlights that insulin-mediated reduction of SHBG is a major mechanism amplifying clinical hyperandrogenism even when total testosterone levels are only moderately elevated. Experimental and clinical data further support a causal role of insulin in the development of the androgen excess state. Hyperinsulinemic clamp studies have demonstrated increased ovarian androgen production in re-

sponse to elevated insulin levels, whereas therapeutic interventions aimed at reducing hyperinsulinemia are associated with decreased androgen concentrations and improvement of ovulatory function. These findings are summarized in the analyses by Diamanti-Kandarakis and Dunaif (2012) and Rojas J. et al. (2014).

The effect of insulin on ovarian steroidogenesis is mediated at the cellular level. According to the reviews by Franks S. (2008), insulin increases the expression and activity of key steroidogenic enzymes, including CYP17 (P450c17), in ovarian theca cells. It also enhances the sensitivity of these cells to luteinizing hormone, leading to excessive androgen production even at normal gonadotropin concentrations. Importantly, ovarian tissue appears to retain sensitivity to the steroidogenic actions of insulin despite the presence of peripheral insulin resistance in skeletal muscle and adipose tissue. This phenomenon of tissue-specific insulin responsiveness is considered one of the mechanisms explaining the coexistence of insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS. The metabolic risks associated with insulin resistance in PCOS extend beyond reproductive dysfunction. A systematic review and meta-analysis by Bozdag G. et al. (2016) demonstrated that women with PCOS have a significantly higher prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes compared with population controls. In the work of Azziz R. et al. (2016), PCOS is associated with an increased prevalence of metabolic syndrome, dyslipidemia, and abdominal obesity. According to Rojas J. et al. (2014), even normal-weight women with PCOS may exhibit adverse lipid profiles and elevated cardiometabolic risk markers. Recent cardiometabolic reviews, including the analysis by , indicate that the combination of insulin resistance, chronic inflammation, endothelial dysfunction, and dyslipidemia contributes to long-term cardiovascular risk in women with PCOS. Thus, insulin resistance in PCOS should be regarded not merely as a biochemical abnormality but as a systemic pathogenetic factor linking reproductive dysfunction with metabolic and vascular complications, which underscores the importance of its targeted identification and correction.

Metabolic phenotypes in patients with polycystic ovary syndrome

Polycystic ovary syndrome is characterized by marked metabolic heterogeneity, which is reflected in the presence of different metabolic phenotypes among affected women. In addition to reproductive manifestations, PCOS is closely associated with disturbances in energy metabolism, body fat distribution, and insulin sensitivity. Current research shows that metabolic risk in PCOS is determined not only by body mass index (BMI), but also by fat distribution pattern, functional status of adipose tissue, and the degree of insulin resistance (Azziz et al., 2016; Lim et al., 2012). Obesity is one of the most common comorbid conditions in women with PCOS and, according to epidemiological studies, is present in approximately 40–70% of patients, depending on the population and diag-

nostic criteria used. A meta-analysis by Lim S.S. et al. (2012) demonstrated that women with PCOS have a significantly higher prevalence of overweight and obesity compared with age-matched controls. Obesity in PCOS is not only a coexisting condition but also a factor that worsens the clinical course of the syndrome. It is associated with more pronounced hyperandrogenism, higher rates of anovulation, and more severe menstrual disturbances. At the same time, PCOS is also observed in women with normal body weight, which indicates that mechanisms other than obesity also play an important role in the development of the syndrome.

In PCOS, not only the total amount of body fat but also its distribution is important. Several imaging studies using CT, MRI, and DXA have shown that women with PCOS more often demonstrate an abdominal and visceral fat pattern, even when BMI is similar to that of controls. In the study by Yildiz B.O. et al. (2008), patients with PCOS had higher waist circumference and greater visceral fat accumulation compared with women without PCOS. Visceral adipose tissue is metabolically active and is associated with increased secretion of pro-inflammatory cytokines and free fatty acids. These factors contribute to insulin resistance and endothelial dysfunction. The review by Diamanti-Kandarakis and Dunaif (2012) highlights that visceral obesity is more strongly associated with metabolic complications of PCOS than BMI alone. Central fat accumulation is also correlated with more severe hyperandrogenism and a higher frequency of glucose metabolism disorders.

Metabolically Obese Normal Weight (MONW)

In recent years, increasing attention has been paid to the phenotype known as metabolically obese normal weight (MONW). This phenotype describes individuals with normal BMI but with metabolic abnormalities such as insulin resistance, increased visceral fat, dyslipidemia, and a pro-inflammatory state. The MONW concept was described in detail by Ruderman N. et al. (1998; 2004), who showed that normal body weight does not necessarily indicate low metabolic risk. Among women with PCOS, the MONW phenotype appears to be more common than in the general population. Body composition studies show that even with normal BMI, these patients may have an increased total fat percentage, especially visceral fat, together with reduced lean muscle mass. Reviews by Azziz R. et al. (2016) and clinical analyses by Rojas J. et al. (2014) emphasize that normal BMI in PCOS does not guarantee metabolic safety, and such patients still require metabolic screening and risk assessment. The MONW phenotype is especially important in studies of metabolic therapy, because selection of patients based only on BMI may fail to identify those with significant insulin resistance and cardiometabolic risk. Body mass index remains the most widely used indicator for diagnosing obesity in clinical practice, but its value in assessing metabolic risk in PCOS is limited. BMI does not reflect fat distribution, does not distinguish between visceral and subcutaneous fat, and does not account for body composition. Several studies

have shown that individuals with the same BMI may have very different metabolic risk depending on the proportion of visceral fat and lean mass (Yildiz et al., 2008; Azziz et al., 2016). Current clinical recommendations suggest that BMI assessment should be supplemented by measurement of waist circumference, waist-to-hip ratio, and, when possible, body composition methods such as DXA or bioimpedance analysis. Reviews by Lim S.S. et al. (2012) conclude that metabolic phenotype stratification in women with PCOS is more informative than BMI classification alone.

Current Treatment of PCOS and Its Limitations

Current treatment strategies for polycystic ovary syndrome (PCOS) are aimed at correcting reproductive, hyperandrogenic, and metabolic disturbances. Since PCOS is a heterogeneous disorder, the therapeutic approach is determined by clinical priorities, including infertility, severity of hyperandrogenism, metabolic abnormalities, and the presence of obesity. International guidelines emphasize that management should be individualized and include both lifestyle-based and pharmacological interventions (Teede et al., 2018; Azziz et al., 2016).

Lifestyle modification and weight loss are considered first-line therapy in women with PCOS who are overweight or obese. International evidence-based guidelines led by Teede H.J. et al. (2018) state that even a moderate weight reduction of 5–10% can result in clinically meaningful improvements in metabolic and reproductive outcomes. Weight loss is associated with improved insulin sensitivity, decreased androgen levels, increased sex hormone-binding globulin (SHBG), and partial restoration of ovulatory cycles. A systematic review by Moran L.J. et al. (2011) demonstrated that dietary and behavioral interventions in women with PCOS lead to improvements in insulin resistance, menstrual regularity, and glucose metabolism parameters. However, in routine clinical practice, achieving and especially maintaining weight loss remains challenging. Long-term adherence to dietary changes and physical activity is often low, and the achieved effect is frequently not sustained, which limits the overall effectiveness of lifestyle interventions.

Metformin is the most widely used insulin-sensitizing agent in PCOS management. Its primary mechanisms include reduction of hepatic glucose production, improvement of peripheral insulin sensitivity, and reduction of hyperinsulinemia. In the review by Diamanti-Kandarakis and Dunaif (2012), metformin was shown to moderately reduce androgen levels and improve ovulatory function in a subset of patients. A meta-analysis by Morley L.C. et al. (2017) reported that metformin therapy improves metabolic parameters and ovulation rates; however, its effect on live birth rates and long-term reproductive outcomes appears to be limited. According to the international guideline by Teede H.J. et al. (2018), metformin is mainly recommended for women with PCOS who have impaired glucose metabolism or significant insulin resistance, particularly

in the presence of overweight or obesity.

Other insulin sensitizers, such as thiazolidinediones, were studied previously but are currently used less frequently due to safety concerns. Reviews by Azziz R. et al. (2016) note that their clinical use in PCOS has markedly declined. In clinical practice, inositols (myo-inositol and D-chiro-inositol) are also used and have shown beneficial effects on ovulation and metabolic parameters in several studies, although the overall evidence remains heterogeneous, as discussed by Unfer V. et al. (2017).

Combined oral contraceptives (COCs) are considered first-line pharmacological therapy for the treatment of clinical hyperandrogenism and menstrual cycle irregularities in women with PCOS who are not planning pregnancy. According to Teede H.J. et al. (2018) and Azziz R. et al. (2016), COCs effectively reduce clinical signs of hyperandrogenism by suppressing gonadotropin secretion, decreasing ovarian steroidogenesis, and increasing SHBG levels.

Antiandrogen agents, such as spironolactone, may be used as adjunct therapy in cases of moderate to severe hirsutism. Clinical recommendations emphasize that antiandrogens should be combined with reliable contraception due to teratogenic risk. According to Azziz R. et al. (2016), hormonal therapy is effective for symptom control but does not directly improve insulin resistance or underlying metabolic risk. Some studies indicate that certain hormonal regimens may have unfavorable effects on glucose metabolism and lipid profile, especially in women with pre-existing metabolic disturbances, which requires individualized risk assessment (Teede et al., 2018).

Limitations of Efficacy and Treatment Adherence

Despite the availability of multiple therapeutic options, PCOS treatment is often associated with limited overall efficacy and adherence challenges. The review by Azziz R. et al. (2016) emphasizes that none of the currently available treatments simultaneously targets all major pathogenetic components of PCOS hyperandrogenism, insulin resistance, obesity, and anovulation. Metformin therapy is commonly associated with gastrointestinal side effects, which frequently reduce treatment adherence. Lifestyle interventions require strong motivation and long-term behavioral change, which are difficult to maintain over time (Moran et al., 2011). Hormonal therapy effectively controls androgen-related symptoms but does not address metabolic dysfunction and is not suitable for women seeking pregnancy. Therefore, the limitations of current treatment approaches support the need for new metabolically targeted therapies for PCOS that can simultaneously improve body weight, insulin resistance, and hormonal imbalance (Teede et al., 2018; Azziz et al., 2016).

Incretin System and GLP-1 Receptor Agonists

The incretin system plays an important role in the regulation of glucose metabolism, energy balance, and appetite. Over the past two decades, it has been recognized as a major therapeutic target in metabolic diseases, including obesi-

ty and type 2 diabetes. The best studied incretin hormone is glucagon-like peptide-1 (GLP-1). GLP-1 receptor agonists have demonstrated significant effects on body weight reduction, improvement of insulin resistance, and lowering of cardiometabolic risk. These effects are of particular interest in the context of PCOS, where insulin resistance and visceral obesity are central pathogenetic components (Drucker, 2018; Holst et al., 2018). Glucagon-like peptide-1 is a gut-derived hormone secreted by intestinal L-cells in the distal small intestine and colon in response to nutrient intake. The physiological role of GLP-1 has been extensively described by Holst (2007, 2018) and Drucker (2018). GLP-1 enhances glucose-dependent insulin secretion from pancreatic beta cells, suppresses glucagon secretion, slows gastric emptying, and reduces postprandial glucose levels. GLP-1 receptors are expressed not only in the pancreas but also in the central nervous system, cardiovascular system, and adipose tissue. Central GLP-1 signaling contributes to appetite regulation and satiety through hypothalamic pathways. Native GLP-1 has a very short half-life due to rapid degradation by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), which led to the development of long-acting GLP-1 receptor agonists suitable for clinical use (Holst et al., 2018; Drucker, 2018). They reduce appetite, increase satiety, and lower overall caloric intake. Mechanisms of appetite and weight regulation mediated by GLP-1 pathways are summarized in the reviews by Müller et al. (2019) and Drucker (2018). Clinical trials have consistently demonstrated significant and sustained weight loss in patients with obesity treated with GLP-1 receptor agonists. In addition to weight reduction, these agents improve glucose metabolism and insulin sensitivity. According to Nauck and Meier (2019), GLP-1 receptor agonist therapy is associated with lower glycemia, reduced hyperinsulinemia, and improvement in insulin resistance indices such as HOMA-IR. These improvements are partly mediated by weight loss, but direct metabolic effects on target tissues have also been proposed.

An important aspect of GLP-1 receptor agonist therapy is its effect on body fat distribution. Several clinical and imaging studies using MRI and DXA have shown that treatment with GLP-1 receptor agonists leads not only to total fat loss but also to a preferential reduction in visceral adipose tissue. This pattern is metabolically relevant because visceral fat is strongly associated with insulin resistance and cardiometabolic risk. Reviews by Blundell et al. (2017) and Müller et al. (2019) note that the reduction in visceral adiposity observed with GLP-1-based therapies is closely linked to improvements in insulin sensitivity, triglyceride levels, and inflammatory markers. These findings are particularly relevant for metabolic conditions characterized by central fat accumulation and insulin resistance. Current evidence indicates that the benefits of GLP-1 receptor agonists extend beyond glucose control and weight loss. Experimental and clinical studies suggest anti-inflammatory and organ-protective effects. According to Drucker (2018), GLP-1 signaling may reduce the expression of pro-inflammatory

cytokines and improve endothelial function. Cardiometabolic outcome studies have also demonstrated favorable effects on blood pressure, lipid profile, and vascular function. Reviews by Nauck and Meier (2019) report that GLP-1 receptor agonist therapy is associated with a reduction in cardiometabolic risk in patients with diabetes and obesity. In addition, direct effects on adipose tissue have been proposed, including modulation of lipolysis and adipokine secretion. These mechanisms may further contribute to improvement of the overall metabolic profile. Taken together, the central, metabolic, and anti-inflammatory actions of GLP-1 receptor agonists support their role as promising agents in metabolically oriented therapy for insulin-resistant and obesity-related conditions (Holst et al., 2018; Müller et al., 2019; Drucker, 2018).

GLP-1 Receptor Agonists in PCOS

In recent years, GLP-1 receptor agonists have been actively studied as a potential therapeutic option in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), particularly in the presence of obesity and insulin resistance. Given their established effects on weight reduction, glucose metabolism, and insulin sensitivity, these agents are considered promising for targeting the metabolic component of PCOS. A growing number of clinical trials and meta-analyses have evaluated their effects on body weight, insulin resistance indices, androgen levels, and menstrual function in this population (Elkind-Hirsch et al., 2014; Jensterle et al., 2015; Frøssing et al., 2018). Clinical studies consistently demonstrate that GLP-1 receptor agonists produce greater weight loss in women with PCOS compared with standard therapy alone. In a randomized study, Elkind-Hirsch et al. (2014) showed that liraglutide therapy in obese women with PCOS led to significantly greater weight reduction compared with metformin. Participants receiving liraglutide achieved clinically meaningful decreases in body weight and waist circumference.

Similarly, Frøssing et al. (2018) reported that treatment with liraglutide in overweight women with PCOS resulted in significant weight loss and reduction in central fat mass measured by imaging techniques. Reviews and pooled analyses conclude that GLP-1 receptor agonists are more effective for weight reduction in PCOS than metformin monotherapy, particularly in patients with obesity (Jensterle et al., 2015). Improvement in insulin resistance is another consistent finding across PCOS studies using GLP-1 receptor agonists. Trials by Jensterle et al. (2015) demonstrated significant reductions in fasting insulin and HOMA-IR in women treated with liraglutide, either alone or in combination with metformin. These metabolic improvements were partly associated with weight loss but also exceeded what would be expected from weight change alone in some participants. In the study by Elkind-Hirsch et al. (2014), liraglutide treatment led to greater improvements in insulin sensitivity markers compared with metformin. Observational and interventional data summarized in later reviews support that GLP-1 receptor agonists improve glycemic pa-

rameters and insulin resistance indices in women with PCOS and excess weight.

Beyond metabolic outcomes, several studies report beneficial reproductive and hormonal effects. Weight loss and reduced hyperinsulinemia under GLP-1 receptor agonist therapy are associated with decreases in circulating androgen levels. In the randomized trial by Frøssing et al. (2018), liraglutide treatment was associated with reductions in free testosterone and improvements in markers of hyperandrogenism. Clinical observations reported by Jensterle et al. (2015) indicate that GLP-1-based therapy may contribute to improved menstrual regularity and higher rates of ovulatory cycles, likely mediated through combined metabolic and hormonal mechanisms. However, most available studies are relatively small and of limited duration, and reproductive endpoints are often secondary outcomes.

Several head-to-head and comparative studies have evaluated GLP-1 receptor agonists versus metformin. Overall, GLP-1 receptor agonists show superior efficacy in weight reduction and at least comparable or greater effects on insulin resistance markers. In the randomized study by Elkind-Hirsch et al. (2014), liraglutide produced greater weight loss and metabolic improvement than metformin in obese women with PCOS. Meta-analytic assessments and controlled trials summarized by Jensterle et al. (2015) support that metformin improves insulin sensitivity but has more modest effects on body weight, whereas GLP-1 receptor agonists provide stronger weight-centered and metabolic benefits. However, metformin remains more widely used due to cost, longer clinical experience, and oral administration.

Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and metformin has also been investigated. Studies by Jensterle et al. (2015) showed that combined treatment resulted in greater weight loss and greater reduction in HOMA-IR compared with metformin alone in obese women with PCOS who had an inadequate response to prior therapy. Combination regimens appear to have additive or synergistic metabolic effects, targeting different mechanisms, metformin primarily reducing hepatic glucose production and GLP-1 receptor agonists reducing appetite and body weight while enhancing glucose-dependent insulin secretion. Early clinical data suggest that such combined approaches may be especially useful in patients with severe obesity and marked insulin resistance, although larger long-term trials are still needed.

7. Unresolved Questions and Evidence Gaps

Despite the growing interest in metabolic-targeted therapies for polycystic ovary syndrome (PCOS), including GLP-1 receptor agonists, the current evidence base remains incomplete and uneven across patient subgroups. Most available clinical trials focus on overweight and obese women with PCOS, while important phenotypic and metabolic subgroups remain underrepresented. Current reviews and guidelines

repeatedly emphasize the heterogeneity of PCOS and the need for more stratified and phenotype-oriented research designs (Azziz et al., 2016; Teede et al., 2018). Most interventional studies of GLP-1 receptor agonists in PCOS have been conducted in women with overweight or obesity. Trials by Elkind-Hirsch et al. (2014), Jensterle et al. (2015), and Frøssing et al. (2018) primarily included obese participants, and weight reduction was one of the main inclusion targets and outcomes. As a result, clinical evidence in women with PCOS and normal BMI remains limited. However, epidemiologic and metabolic studies show that a substantial proportion of women with PCOS have normal BMI but still demonstrate insulin resistance and adverse metabolic features. Reviews by Azziz et al. (2016) and Diamanti-Kandarakis & Dunaif (2012) emphasize that normal-weight PCOS patients may still carry significant metabolic risk. Nevertheless, they are rarely included in metabolic drug trials, creating a gap between pathophysiologic knowledge and interventional evidence.

Insufficient Research in MONW Phenotype

The metabolically obese normal weight (MONW) phenotype characterized by normal BMI with increased visceral fat, insulin resistance, and metabolic dysfunction is increasingly recognized in PCOS populations. Foundational work by Ruderman et al. (1998; 2004) established that normal body weight does not exclude high metabolic risk. Later PCOS-focused metabolic reviews, including Rojas et al. (2014), note that MONW features are relatively frequent in PCOS. Despite this, there are very few interventional studies specifically targeting MONW patients with PCOS. Most clinical trials use BMI-based inclusion criteria and do not assess body composition or visceral fat as primary stratification variables. As a result, the therapeutic response of MONW PCOS patients to GLP-1 receptor agonists and other metabolic agents remains poorly characterized.

Inadequate Phenotypic Stratification in Clinical Trials

Another major limitation of the current literature is insufficient phenotypic stratification. PCOS includes several diagnostic and metabolic phenotypes with different degrees of hyperandrogenism, insulin resistance, and adiposity. As described by Azziz et al. (2016) and reflected in international guidelines by Teede et al. (2018), these phenotypes differ in cardiometabolic risk and possibly in treatment response. Many clinical trials evaluate PCOS as a single entity without stratification by diagnostic phenotype (A–D by Rotterdam criteria), degree of insulin resistance, or fat distribution pattern. GLP-1 receptor agonist studies in PCOS, including those by Jensterle et al. (2015) and Frøssing et al. (2018), generally use broad inclusion criteria and relatively small samples, limiting subgroup analyses. This lack of stratification reduces the ability to identify which subgroups benefit most from metabolic therapies.

LITERATURE

1. Aronis, K.N., et al. (2022). GLP-1 receptor agonists in endocrine and metabolic disorders: effects and mechanisms. *Endocrine Reviews*.
2. Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited. *Endocrine Reviews*.
3. Dokras, A., et al. (2019). PCOS prevalence, phenotypes, and cardiometabolic risk. *Fertility and Sterility*.
4. Jung, S., et al. (2021). Effects of GLP-1 receptor agonists on metabolic and hormonal outcomes in PCOS: A systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
5. Legro, R.S., et al. (2013). Diagnosis and treatment of PCOS: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
6. Li, X., et al. (2020). Meta-analysis of GLP-1 receptor agonists in PCOS. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.
7. Lim, S.S., et al. (2012). Overweight, obesity, and central obesity in women with PCOS: systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*.
8. Meier, J.J. (2012). GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes: physiology and mechanisms. *Diabetes*.
9. Moran, L.J., et al. (2013). Dietary and pharmacologic management of PCOS: evidence and guidelines. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
10. Moran, L.J., et al. (2015). Cardiometabolic risk profile in normal-weight vs obese women with PCOS. *Obesity Reviews*.
11. Nauck, M.A., & Meier, J.J. (2018). Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.
12. O'Reilly, M.W., & Reynolds, R.M. (2010). Metabolically obese, normal-weight individuals: emerging evidence and definitions. *Clinical Endocrinology*.
13. Palomba, S., et al. (2015). Effectiveness of medical therapy for PCOS: updated systematic review. *Fertility and Sterility*.
14. Teede, H.J., et al. (2018). International PCOS guideline: evidence-based guideline for assessment and management. *Human Reproduction*.
15. Wildman, R.P., et al. (2008). The obese without cardiometabolic risk factors and the normal weight with risk factors: prevalence and correlates of 2 phenotypes. *Archives of Internal Medicine*.
16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456–488. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
17. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. doi:10.1038/nrdp.2016.57
18. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377–384.
19. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237–4245. doi:10.1210/jc.2006-0178
21. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030. doi:10.1210/er.2011-1034
22. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications

- for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800. doi:10.1210/edrv.18.6.0318
23. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:106–114. doi:10.1056/NEJMra071536
24. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841–2855. doi:10.1093/humrep/dew21
25. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S. E., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J., & Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
26. Baptiste, C. G., Battista, M. C., Trottier, A., & Baillargeon, J. P. (2010). Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 122(1–3), 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.12.010>
27. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, & Yildiz B. O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 31(12), 2841–2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
28. Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981–1030. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
29. Dunaif, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 18(6), 774–800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>
30. Franks, S. (2008). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 358(2), 106–114. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071536>
31. Rojas, J., Chávez, M., Olivar, L., Rojas, M., Morillo, J., Mejías, J., Calvo, M., & Bermúdez, V. (2014). Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: Navigating the pathophysiologic labyrinth. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 719050. <https://doi.org/10.1155/2014/719050>
32. Sangaraju, S. L., Yepez, D., Grandes, X. A., Talanki Manjunatha, R., & Elizondo, J. V. (2022). Cardio-metabolic disease and polycystic ovarian syndrome (PCOS): A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9208. <https://doi.org/10.3390/ijms23179208>
33. Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., Flint, A., Gibbons, C., Kvist, T., & Hjerpsted, J. B. (2017). Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(9), 1242–1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>
34. Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism*, 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
35. Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*, 87(4), 1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
36. Holst, J. J., Deacon, C. F., & Vilsbøll, T. (2018). Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 24(4), 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.01.003>
37. Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., ... DiMarchi, R. D. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
38. Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2019). Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(Suppl 1), 5–21. <https://doi.org/10.1111/dom.13620>
39. Elkind-Hirsch, K., Marrionaux, O., Bhushan, M., Vernor, D., & Bhushan, R. (2014). Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(8), 2670–2678. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4106>

41 HAFTADAN ORTIQ DAVOM ETGAN HOMILADORLIKDA TUG'RUQ VA PERINATAL ASORATLAR: RETROSPEKTIV TAHLIL

Muxtorova Salomat Alisher qizi,

Toshkent davlat tibbiyot universiteti akusherlik va ginekologiya
kafedrası tayanch doktoranti;

Magzumova Nargiza Mahkamovna,

Toshkent davlat tibbiyot universiteti akusherlik va
ginekologiya kafedrası professori, t.f.d.

Аннотация

Переношенная беременность является одной из актуальных проблем акушерства, ассоциированной с повышением частоты перинатальных осложнений, фетоплацентарной недостаточности, макросомии плода и оперативных родоразрешений. Оценка материнских и неонатальных исходов при данном состоянии имеет важное значение для оптимизации тактики ведения родов. Цель исследования. Провести сравнительный анализ материнских и неонатальных исходов в зависимости от способа родоразрешения при беременности сроком более 41 недели. Материалы и методы исследования. Исследование проведено ретроспективным методом. Проанализировано 1020 случаев родов при сроке беременности 41 неделя и более. Проведён сравнительный анализ клинических, акушерских и неонатальных показателей. Результаты исследования. Мекониальные околоплодные воды достоверно чаще отмечались в группе оперативных родов (33,1% против 25%; $p=0,0048$). Частота макросомии плода также была выше при оперативном родоразрешении (28,2% и 16%). Показатель по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте чаще наблюдался в группе самопроизвольных родов (6,21% и 1,2%; $p<0,0001$). Заключение. При переношенной беременности оперативное родоразрешение чаще ассоциировано с наличием мекониальных вод и макросомии плода, тогда как низкие показатели по шкале Апгар относительно чаще отмечаются при самопроизвольных родах. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуализированного подхода к ведению родов и раннего выявления перинатальных факторов риска.

Ключевые слова: переношенная беременность, макросомия, мекониальные воды, шкала Апгар, оперативные роды, неонатальные исходы.

Annotatsiya

Annotatsiya: Muddatidan o'tgan homiladorlik perinatal asoratlar, fetoplatsentar yetishmovchilik, makrosomiya va operativ tug'ruqlar chastotasining oshishi bilan bog'liq dolzarb akusherlik muammolaridan biridir. Ushbu holatda ona va neonatal natijalarni baholash tug'ruqni boshqarish strategiyasini optimallashtirishda muhim ahamiyat kasb etadi. Tadqiqot maqsadi: 41 haftadan ortiq davom etgan homiladorlikda tug'ruq usuliga qarab ona va neonatal natijalarni qiyosiy tahlil qilish. Tadqiqot material va usullari: Tadqiqot retrospektiv usulda olib borildi. 41 hafta va undan ortiq muddatda tug'ruq bilan yakunlangan 1020 ta holat tahlil qilindi. Klinik, akusherlik va neonatal ko'rsatkichlar qiyosiy o'rganildi. Tadqiqot natijalari: Mekonial suvlar operativ tug'ruq guruhida ishonchli darajada ko'proq kuzatildi (33,1% ga nisbatan 25%; $p=0,0048$). Makrosomiya ham operativ tug'ruqlarda yuqoriroq qayd etildi (28,2% va 16%). Apgar shkalasi bo'yicha 5-daqiqada 7 balldan past ko'rsatkich tabiiy tug'ruq guruhida ko'proq uchradi (6,21% va 1,2%; $p<0,0001$). Xulosa. Muddatidan

o'tgan homiladorlikda operativ tug'ruqlar mekonial suvlar va makrosomiya bilan ko'proq bog'liq bo'lsa, past Apgar ko'rsatkichlari tabiiy tug'ruqlarda nisbatan ko'proq qayd etildi. Olingan natijalar tug'ruqni individual yondashuv asosida boshqarish va perinatal xavf omillarini barvaqt aniqlash zarurligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: muddatidan o'tgan homiladorlik, makrosomiya, mekonial suvlar, Apgar shkalasi, operativ tug'ruq, neonatal natijalar.

Annotation

Post-term pregnancy remains an important issue in obstetrics, as it is associated with an increased risk of perinatal complications, fetoplacental insufficiency, fetal macrosomia, and a higher rate of operative deliveries. Evaluation of maternal and neonatal outcomes in this condition is essential for optimizing labor management strategies. Objective. To perform a comparative analysis of maternal and neonatal outcomes depending on the mode of delivery in pregnancies beyond 41 weeks of gestation. Materials and Methods.:A retrospective study was conducted. A total of 1,020 cases of delivery at 41 weeks of gestation or later were analyzed. Clinical, obstetric, and neonatal parameters were comparatively assessed. Results: Meconium-stained amniotic fluid was significantly more frequent in the operative delivery group (33.1% vs. 25%; $p=0.0048$). The incidence of fetal macrosomia was also higher in operative deliveries (28.2% vs. 16%). An Apgar score of less than 7 at 5 minutes was more common in the spontaneous vaginal delivery group (6.21% vs. 1.2%; $p<0.0001$). Conclusion. In post-term pregnancy, operative delivery is more frequently associated with meconium-stained amniotic fluid and fetal macrosomia, whereas lower Apgar scores are relatively more common after spontaneous vaginal delivery. These findings highlight the importance of an individualized approach to labor management and early identification of perinatal risk factors.

Keywords: post-term pregnancy, macrosomia, meconium-stained amniotic fluid, Apgar score, operative delivery, neonatal outcomes.

KIRISH. Muddatidan o'tgan homiladorlik — bu oxirgi hayz ko'rishning birinchi kunidan boshlab hisoblanganda 42 haftadan (294 kun) uzoq davom etgan homiladorlikdir. Amerika akusher va ginekologlar kolleji (ACOG) va Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) muddatidan keyingi homiladorlikni oxirgi hayz ko'rishning (OXM) birinchi kunidan boshlab 42 hafta (294 kun) yoki undan ko'proq davom etadigan homiladorlik deb ta'riflagan.[1] Ushbu holat ona va homila salomatligi uchun xavf tug'dirishi, shuningdek, keyingi homiladorliklarda qaytalanish ehtimoli mavjudligi sababli muhim klinik va ijtimoiy ahamiyatga ega muammo hisoblanadi. Muddatidan o'tgan homiladorlikning dunyo bo'yicha uchrash chastotasi mamlakatlarga qarab farq qiladi; sanoati rivojlangan, past va o'rta daromadli mamlakatlarda o'tkazilgan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar tahliliga ko'ra, uning tarqalish darajasi 3% dan 14% gacha bo'lgan [3]. Yevropada 13 ta davlatni qamrab olgan tadqiqotda muddatidan o'tgan homiladorlikning uchrash chastotasi 0,5% dan 10% gacha ekanligi aniqlangan [2, 6]. Turli mualliflarning fikriga ko'ra, homiladorlikdan keyingi homiladorlik chastotasi 2 dan 14% gacha [4].

Muddatidan o'tgan homiladorlik ona va homila salomatligi uchun jiddiy xavf tug'diradi, bu esa uni jiddiy sog'liqni saqlash muammosiga aylantiradi. Taxminan 40-41 haftalik homiladorlikkacha optimal ishlaydigan platsenta bu davrdan keyin degenerativ o'zgarishlarga uchrashi mumkin, bu esa platsenta yetishmovchiligi olib keladi [5]. Bu patofiziologik jarayon homilaga kislorod va ozuqa moddalarining o'tkazilishining pasayishiga, bu esa homila gipoksiyasiga, bachadon ichidagi o'sishning cheklanishiga va oligogidramniozga olib kelishi mumkin. Platsenta funksiyasining progressiv pasayishi salbiy perinatal natijalar xavfini oshiradigan noqulay intranatal muhitni yaratadi. Homiladorlik muddatidan oshib borishi bilan homila monitoringi va baholash davolashning muhim tarkibiy qismlariga aylanadi.

Perinatal o'lim va kasallanish muddatidan o'tgan homiladorlikda sezilarli darajada oshadi, tadqiqotlar 42 haftalik homiladorlikdan keyin o'lik tug'ilish darajasining ikki baravar oshi-

shini ko'rsatmoqda [6]. Ushbu o'limning ortishiga asos bo'lgan mexanizmlar bachadon-platsenta yetishmovchiligi, mekoniy aspiratsiya sindromi, tug'ilish asfiksiyasi va kindik ichak asoratlari o'z ichiga oladi. Mekoniy bilan bo'yalgan amniotik suyuqlik muddatidan o'tgan homiladorlikda ko'proq uchraydi, bu homila stressini va oshqozon-ichak tizimining yetukligini aks ettiradi. Tug'ruq paytida aspiratsiya qilinganda, mekoniy intensiv neonatal parvarishni talab qiladigan jiddiy nafas olish asoratlari keltirib chiqarishi mumkin. Mekoniy aspiratsiya sindromi xavfi homiladorlik yoshi o'tishi bilan asta-sekin oshib boradi, bu esa tug'ruq paytida hushyor monitoring muhimligini ta'kidlaydi.

Keng ko'lami tadqiqotlarga qaramay, muddatidan o'tgan homiladorlik haqidagi bilimlardagi bo'shliqlar saqlanib qolmoqda, bu esa tadqiqotlarni davom ettirishni talab qiladi.

TADQIQOT MAQSADI: Muddati 41 haftadan ortiq davom etgan homiladorlikda tug'ruq jarayoni xususiyatlari va perinatal asoratlarni retrospektiv baholash.

TADQIQOT MATERIAL VA USULLARI: Tadqiqot retrospektiv usulda o'tkazildi. Surxondaryo viloyati Jarqo'rg'on tuman tibbiyot birlashmasi tug'ruq kompleksiga 2024 yil murojaat qilgan homiladorlik muddati 41 haftadan ortiq davom etgan va tug'ruq bilan yakunlangan ayollarning tibbiy hujjatlari tahlil qilindi.

Tadqiqot obyekti sifatida 41 haftadan ortiq davom etgan homiladorlik va tug'ruq bilan yakunlangan ayollarning ambulator va statsionar hujjatlari o'rganildi.

TADQIQOT NATIJALARI

Surxondaryo viloyati Jarqo'rg'on tuman tibbiyot birlashmasi tug'ruq kompleksiga 2024-yil 1-yanvardan 2024-yil 31-dekabrgacha bo'lgan davrda o'tkazilgan retrospektiv tadqiqot doirasida homiladorlik muddati 41 haftadan ortiq davom etgan bemorlarning 1020 ta tug'ilish tarixi tahlil qilindi. 2024 yil davomida jami tug'ruqlar soni 5829 tani tashkil etib, cho'zilgan homiladorlik 17.5% ni tashkil etdi. Tug'ruq natijasiga ko'ra bemorlar ikki guruhga bo'lingan: tabiiy tug'ruq (n= 612) va operativ tug'ruq (n=408).

1-jadval.

Tekshiruvga qamrab olingan ayollar haqida ba'zi demografik va akusherlik ko'rsatkichlar

| Ko'rsatkichlar | guruh. Tabiiy tug'ruq (n=612) | | guruh. Operativ tug'ruq (n=408) | | P |
|-----------------------|-------------------------------|----------|---------------------------------|----------|--------|
| | M (SD), abs. (%) | Min-maks | M (SD), abs. (%) | Min-maks | |
| Yosh (yil) | 28,25 (4,21) | 21-35 | 28,5 (6,84) | 20-38 | 0.51 |
| Homiladorlik (n) | 1,73 (1,13) | 1-6 | 1,42 (0,75) | 1-5 | <0,001 |
| Tug'ruq (n) | 1,36 (0,61) | 1-4 | 1,08 (0,31) | 1-3 | <0,001 |
| Birinchi homiladorlik | 153 (25%) | | 72 (17,6%) | | 0,005 |
| Birinchi tug'ruq | 226 (37%) | | 102 (25%) | | <0,001 |
| Qayta tug'ruq | 386 (63%) | | 306 (75%) | | <0,001 |
| Menarxe | 14,1 (0,34) | 13-15 | 13,9 (0,66) | 13-15 | <0,001 |
| Jinsiy hayoti (yosh) | 22,6 (3,3) | 19-29 | 21,4 (1,37) | 19-36 | <0,001 |
| Tana vazni (kg) | 72,93(10,60) | 47-92 | 75,23(12,58) | 45-90 | <0,001 |
| TVI kg/m2 | 26,23(3,73) | 17-42 | 27,60(4,57) | 17-42 | 0,002 |
| Kasbiy faoliyati | 153 (25%) | | 68 (16,7%) | | <0,01 |
| Uy bekasi | 459 (75%) | | 340 (83,3) | | 0,001 |

Tahlil natijalariga ko'ra, ayollarning o'rtacha yoshi 1- guruhda $28,25 \pm 4,21$ yilni, 2- guruhda $28,5 \pm 6,84$ yilni tashkil etdi ($p=0,51$). Demak, yosh bo'yicha guruhlar o'rtasida ishonchli farq aniqlanmadi.

Homiladorliklar soni tabiiy tug'ruq guruhida $1,73 \pm 1,13$, operativ guruhda $1,42 \pm 0,75$ bo'lib, farq statistik ahamiyatli ($p < 0,001$) ekanligi qayd etildi. Tug'ruqlar soni ham mos ravishda $1,36 \pm 0,61$ va $1,08 \pm 0,31$ ni tashkil etdi ($p < 0,001$).

Birinchi homiladorlik holati tabiiy tug'ruq guruhida 25% (153 nafar), operativ tug'ruq guruhida 17,6% (72 nafar) kuzatildi ($p=0,005$). Birinchi tug'ruq mos ravishda 37% va 25% holatlarda uchradi ($p < 0,001$). Aksincha, qayta tug'ruqlar operativ guruhda ko'proq qayd etildi (75%), tabiiy guruhda esa 63% ni tashkil qildi ($p < 0,001$).

Menarxe yoshi tabiiy tug'ruq guruhida $14,1 \pm 0,34$, ope-

rativ guruhda $13,9 \pm 0,66$ bo'lib, farq ishonchli ($p < 0,001$). Jinсий hayot boshlangan yosh ham guruhlar o'rtasida farq qildi: $22,6 \pm 3,3$ va $21,4 \pm 1,87$ ($p < 0,001$).

Antropometrik ko'rsatkichlar tahlilida tana vazni operativ tug'ruq guruhida yuqoriroq ekanligi aniqlandi ($75,23 \pm 12,58$ kg), tabiiy tug'ruq guruhida esa $72,93 \pm 10,60$ kg ($p < 0,001$). Tananing vazn indeksi (TVI) ham operativ guruhda yuqori bo'lib, $27,60 \pm 4,57$ kg/m² ni, tabiiy guruhda $26,23 \pm 3,73$ kg/m² ni tashkil etdi ($p=0,002$).

Ijtimoiy holat tahlilida kasbiy faol ayollar tabiiy tug'ruq guruhida 25%, operativ guruhda 16,7% ni tashkil etdi ($p < 0,01$). Uy bekalari esa operativ tug'ruq guruhida ko'proq uchradi (83,3% ga qarshi 75%; $p=0,001$).

2-jadval.

Somatik kasalliklar uchrash chastotasi

| Kasalliklar | Tabiiy tug'ruq (n=612) | Operativ tug'ruq (n=408) | P |
|---|------------------------|--------------------------|------|
| | Abs. (%) | Abs. (%) | |
| Ko'rish tizimi (miopiya) | 220 (35,9%) | 166 (40,7%) | 0,47 |
| Nafas olish organlari (tonzillit, otit, bronxit) | 80 (13,1%) | 54 (13,2%) | 0,98 |
| Yurak qon tomir tizimi (surunkali gipertenziya) | 119 (19,4%) | 94 (23%) | 0,45 |
| Endokrin tizimi (gipertireoz, gipotireoz, tugunli buqoq) | 137 (22,4%) | 75 (18,4%) | 0,48 |
| Oshqozon – ichak tizimi (gastrit, o't tosh kasalligi, pankreatit) | 87 (14,2%) | 54 (13,2%) | 0,82 |
| Siydik ajratish tizimi (sistit, pielonefrit) | 100 (16,3%) | 62 (15,2%) | 0,83 |

Ekstragenital kasalliklar tahlili shuni ko'rsatdiki:

Ko'rish tizimi kasalliklari (miopiya) tabiiy tug'ruq guruhida 220 (35,9%), operativ tug'ruq guruhida 166 (40,7%) holatda qayd etildi ($p=0,47$).

Nafas olish organlari kasalliklari (tonzillit, otit, bronxit) mos ravishda 80 (13,1%) va 54 (13,2%) holatda kuzatildi ($p=0,98$). Yurak-qon tomir tizimi kasalliklari (surunkali gipertenziya) tabiiy tug'ruqda 119 (19,4%), operativ tug'ruqda 94 (23%) holatda aniqlandi ($p=0,45$). Endokrin tizimi kasalliklari (gipertireoz, gi-

potireoz, tugunli buqoq) tabiiy tug'ruq guruhida 137 (22,4%), operativ tug'ruq guruhida 75 (18,4%) holatda qayd etildi ($p=0,48$). Oshqozon-ichak tizimi kasalliklari (gastrit, o't-tosh kasalligi, pankreatit) mos ravishda 87 (14,2%) va 54 (13,2%) holatda kuzatildi ($p=0,82$). Siydik ajratish tizimi kasalliklari (sistit, pielonefrit) tabiiy tug'ruq guruhida 100 (16,3%), operativ tug'ruq guruhida 62 (15,2%) holatda qayd etildi ($p=0,83$).

Barcha ko'rsatkichlar bo'yicha $p > 0,05$ bo'lib, guruhlar o'rtasida statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi.

3-jadval.

Ilgarigi homiladorlik natijalari

| Natijalar | Tabiiy tug'ruq (n=612) | Operativ tug'ruq (n=408) | P |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| | Abs. (%) | Abs. (%) | |
| O'z-o'zidan homila tushishi | 51 (8,3%) | 28 (6,8%) | 0,58 |
| Tibbiy abort | 62 (10,1%) | 49 (12%) | 0,62 |
| Rivojlanmagan homiladorlik | 86 (14,1%) | 40 (9,8%) | 0,35 |
| Anamnezida muddatidan o'tgan tug'ruq | 24 (3,92%) | 5 (1,2%) | 0,52 |
| Anamnezida muddatidan oldingi tug'ruq | 86 (14,1%) | 27 (6,7%) | <0,05 |

Tadqiqotda ilgari homiladorlik natijalari tabiiy tug'ruq ($n=612$) va operativ tug'ruq ($n=408$) guruhlarida o'rtasida qiyosiy tahlil qilindi. O'z-o'zidan homila tushishi tabiiy tug'ruq guruhida 51 (8,3%), operativ tug'ruq guruhida esa 28 (6,8%) holatda kuzatildi ($p=0,58$). Guruhlar o'rtasida statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi. Tibbiy abort tabiiy tug'ruq guruhida 62 (10,1%), operativ tug'ruq guruhida 49 (12%) holatda qayd etildi ($p=0,62$). Ko'rsatkichlar o'rtasida ishonchli farq kuzatilmadi. Rivojlanmagan homiladorlik tabiiy tug'ruq guruhida 86 (14,1%), operativ tug'ruq guruhida 40 (9,8%) holatda uchradi ($p=0,35$). Ushbu ko'rsatkich bo'yicha ham guruhlar o'rtasida statistik ahamiyatli tafovut aniqlanmadi.

Anamnezida muddatidan o'tgan tug'ruq tabiiy tug'ruq guruhida 24 (3,9%), operativ tug'ruq guruhida 5 (1,2%) holatda kuzatildi ($p=0,52$), ishonchli farq qayd etilmadi. Anamnezida muddatidan oldingi tug'ruq tabiiy tug'ruq guruhida 86 (14,1%), operativ tug'ruq guruhida 27 (6,7%) holatda qayd etildi ($p<0,05$). Mazkur ko'rsatkich bo'yicha guruhlar o'rtasida statistik ahamiyatli farq aniqlandi.

Shunday qilib, tahlil natijalariga ko'ra, ilgari homiladorlik natijalari ichida faqat anamnezida muddatidan oldingi tug'ruq holatlari bo'yicha guruhlar o'rtasida ishonchli farq mavjudligi aniqlandi.

4-jadval.

Ushbu homiladorlikda o'tkazgan kasalliklar

| Ko'rsatkichlar | Tabiiy tug'ruq ($n=612$) | Operativ tug'ruq ($n=408$) | P |
|--|----------------------------|------------------------------|---------|
| | Abs. (%) | Abs. (%) | |
| Erta toksikoz | 167 (27,3%) | 162 (39,7%) | <0,0001 |
| Homila tushish xavfi | 208 (34%) | 116 (28,4%) | 0,063 |
| Siydik ajratish tizimi kasalliklari | 342 (55,9%) | 257 (63%) | 0,026 |
| Trombofiliya | 51 (8,3%) | 10 (2,4%) | <0,0001 |
| O'RI | 487 (79,6%) | 356 (87,2%) | 0,0018 |
| Anemiya | | | |
| 1 daraja | 194 (31,7%) | 106 (25,9%) | 0,05 |
| 2 daraja | 342 (55,9%) | 268 (65,7%) | 0,002 |
| 3 daraja | 76 (12,4%) | 34 (8,3%) | 0,038 |
| Jinsiy a'zolar yallig'lanish kasalliklari (kandidoz, vulvovaginit) | 544 (89%) | 310 (76%) | <0,0001 |

Homiladorlik davrida ayol organizmida yuzaga keladigan fiziologik o'zgarishlar turli somatik va akusherlik patologiyalarining rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin. Ushbu kasalliklar homiladorlikning kechishiga, perinatal natijalarga hamda tug'ruq usulini tanlashga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. So'nggi yillarda operativ tug'ruq (kesarcha kesish) ko'rsatkichlarining oshishi homiladorlik davridagi patologik holatlarning o'rni va ahamiyatini chuqurroq o'rganishni talab qilmoqda. Erta toksikoz, anemiya, siydik ajratish tizimi kasalliklari, trombofiliya, o'tkir respirator infeksiyalar hamda jinsiy a'zolar yallig'lanish kasalliklari homiladorlik asoratlari rivojlanishida muhim omil sifatida qaraladi.

Homiladorlik davrida qayd etilgan quyidagi patologik holatlar tahlil qilindi:

erta toksikoz, homila tushish xavfi, siydik ajratish tizimi kasalliklari, trombofiliya, o'tkir respirator infeksiyalar (O'RI), anemiya (1-, 2-, 3-daraja), jinsiy a'zolar yallig'lanish kasalliklari (kandidoz, vulvovaginit)

Tahlil natijalariga ko'ra: erta toksikoz tabiiy tug'ruq guruhida 27,3% (167 holat), operativ tug'ruq guruhida 39,7% (162 holat) ni tashkil etdi. Farq statistik jihatdan yuqori ishonchli bo'ldi ($p<0,0001$). Homila tushish xavfi mos ravishda 34% va 28,4% ni tashkil etdi, biroq farq ishonchli emas ($p=0,063$). Siydik ajratish tizimi kasalliklari tabiiy tug'ruqda 55,9%, operativ tug'ruqda 63% aniqlanib, farq ishonchli bo'ldi ($p=0,026$). Trombofiliya tabiiy tug'ruqda 8,3%, operativ tug'ruqda 2,4% ni tashkil etdi ($p<0,0001$). O'tkir respirator infeksiyalar (O'RI) operativ tug'ruq guruhida yuqori ko'rsatkichga ega bo'lib (87,2%), tabiiy tug'ruq guruhida 79,6% ni tashkil etdi ($p=0,0018$).

Anemiya:

1-daraja: 31,7% (tabiiy) va 25,9% (operativ), $p=0,05$

2-daraja: 55,9% va 65,7%, $p=0,002$

3-daraja: 12,4% va 8,3%, $p=0,038$

Jinsiy a'zolar yallig'lanish kasalliklari tabiiy tug'ruqda 89%, operativ tug'ruqda 76% bo'lib, farq statistik jihatdan yuqori ishonchli ($p<0,0001$)

5-jadval.

| Tug'ruq natijalari | | | | |
|---|-------------|------------------------|--------------------------|----------|
| Natijalar | | Tabiiy tug'ruq (n=612) | Operativ tug'ruq (n=408) | P |
| | Abs. (%) | Abs. (%) | | |
| Tug'ruq davomiyligi umumiy davr, (soat) | | 6,3 | | |
| Tug'ruq aktiv faza davomiyligi, (soat) | | 2,8 | | |
| Tug'ruqdan so'ng qon ketishi | | 59 (9,6%) | | |
| Tug'ruq faoliyati sustligi | | 38 (6,2%) | 68 (16,7%) | <0,001 |
| Tug'ruq yo'llari yumshoq to'qimasi jarohati | | 191 (31,2%) | | |
| Tug'ruq vaqtidagi amaliyotlar | | | | |
| Amniotomiya | 201 (32,8%) | 57 (14%) | | <0,00001 |
| Oksitotsin (stimulyatsiya) | 115 (18,8%) | 15 (3,7%) | | <0,001 |
| Epidural og'riqsizlantirish | 6 (0,98%) | | | |

Tug'ruq jarayoni har bir ayol hayotidagi muhim bosqichlardan biridir. Zamonaviy tibbiyotda tug'ruq jarayonini kuzatish va yangi tug'ilgan chaqaloqning sog'lig'ini baholashga oid ko'plab tadqiqotlar olib borilmoqda. Ushbu maqolada tug'ruq natijalari va neonatal ko'rsatkichlar bo'yicha olib borilgan tadqiqot natijalari tahlil qilinadi.

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, tug'ruq davomiyligi tabiiy tug'ruqda o'rtacha 6,3 soatni tashkil etgan bo'lsa, operativ tug'ruqda bu ko'rsatkich 1 soatga yaqin. Tug'ruq aktiv fazasi davomiyligi ham tabiiy tug'ruqda 2,8 soatni tashkil etgan. Tug'ruqdan keyingi qon ketishi tabiiy tug'ruqlarda 9,6% holalarda kuzatilgan. Tug'ruq faoliyati sustligi operativ tug'ruqlarda (16,7%) tabiiy tug'ruqlarga (6,2%) nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lganligi statistik jihatdan isbotlangan ($P < 0,001$). Tug'ruq yo'llarining yumshoq to'qimasi jarohati tabiiy tug'ruqlarda ko'proq kuzatilgan (31,2%). Shuningdek, tug'ruq jarayonida qo'llanilgan tibbiy muolajalar ham tahlil qilingan: amnio-

tomiya tabiiy tug'ruqlarda (32,8%) operativ tug'ruqlarga (14%) nisbatan ko'proq qo'llanilganligi statistik jihatdan muhim farqni ko'rsatadi ($P < 0,00001$). Oksitotsin qo'llanilishi ham tabiiy tug'ruqlarda sezilarli yuqori (18,8%) bo'lgan ($P < 0,001$). Epidural og'riqsizlantirish asosan tabiiy tug'ruqlarda qo'llanilgan (0,98%).

Olib borilgan tahlillar shuni ko'rsatadiki, tug'ruqning tabiiy va operativ usullari o'rtasida sezilarli statistik farqlar mavjud. Tug'ruq davomiyligi, ayrim asoratlarning uchralish chastotasi va tibbiy muolajalarni qo'llashda bu farqlar yaqqol ko'zga tashlanadi. Neonatal ko'rsatkichlarni tahlil qilish esa ushbu ikki usulning chaqaloq salomatligiga ta'sirini yanada chuqurroq tushunishga yordam beradi. Tadqiqot natijalari tug'ruqni boshqarish strategiyalarini optimallashtirish va onalar hamda bolalar uchun eng yaxshi natijalarga erishishda muhim ahamiyat kasb etadi.

6-jadval.

Neonatal ko'rsatkichlar

| Natijalar | Tabiiy tug'ruq (n=612). M (SD), abs. (%) | Operativ tug'ruq (n=408). M (SD), abs. (%) | P |
|---------------------------------------|--|--|---------|
| Suvlar mekonial aralashmalar bilan | 153 (25%) | 135 (33,1%) | 0,0048 |
| Homila vazni | 3676 (355) | 3675 (491) | 0,97 |
| Makrosomiya | 98 (16%) | 115 (28,2%) | |
| Homila bo'yi | 50,4 (0,81) | 50,5 (1,5) | 0,22 |
| Homila jinsi | | | |
| O'g'il | 191 (31,2%) | 170 (41,7%) | 0,0006 |
| Qiz | 421 (68,8%) | 238 (58,3%) | 0,0006 |
| Apgar shkalasi 5 daqiqada 7dan kichik | 38 (6,21%) | 5 (1,2%) | <0,0001 |

6-jadval ma'lumotlariga ko'ra, tabiiy tug'ruq ($n=612$) va operativ tug'ruq ($n=408$) guruhlarida neonatal ko'rsatkichlar qiyosiy o'rganildi.

Mekonial aralash suvlar tabiiy tug'ruq guruhida 153 (25%) holatda, operativ tug'ruq guruhida esa 135 (33,1%) holatda qayd etildi. Ushbu farq statistik jihatdan ishonchli bo'lib, operativ tug'ruq guruhida mekonial suvlar sezilarli darajada ko'proq uchragan ($p=0,0048$). Bu holat operativ tug'ruq ko'rsatmalarida homila gipoksiyasi ehtimoli yuqoriroq bo'lganini ko'rsatishi mumkin.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning o'rta tana vazni tabiiy tug'ruq guruhida 3676 ± 355 g, operativ tug'ruq guruhida esa 3675 ± 491 g ni tashkil etdi. Guruhlar o'rtasida vazn ko'rsatkichlari bo'yicha statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi ($p=0,97$).

Makrosomiya holatlari tabiiy tug'ruq guruhida 98 (16%) ni, operativ tug'ruq guruhida esa 115 (28,2%) ni tashkil etdi. Operativ tug'ruq guruhida makrosomiya ko'rsatkichi yuqoriroq bo'lib, bu omil operativ aralashuvga sabab bo'luvchi muhim ko'rsatkichlardan biri ekanligini ko'rsatadi.

Homila bo'yi tabiiy tug'ruq guruhida $50,4 \pm 0,81$ sm, operativ tug'ruq guruhida $50,5 \pm 1,5$ sm ni tashkil etdi. Ushbu ko'r-

satkichlar o'rtasida statistik jihatdan ishonchli farq aniqlanmadi ($p=0,22$).

Homila jinsiga ko'ra tahlilda tabiiy tug'ruq guruhida o'g'il bolalar 191 (31,2%), qiz bolalar 421 (68,8%) ni tashkil etdi. Operativ tug'ruq guruhida esa o'g'il bolalar 170 (41,7%), qiz bolalar 238 (58,3%) bo'ldi. Jinsiy nisbatlar o'rtasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli bo'ldi ($p=0,0006$), ya'ni operativ tug'ruqlarda o'g'il bolalar ulushi nisbatan yuqoriroq kuzatildi.

Apgar shkalasi bo'yicha 5-daqiqada 7 balldan kichik ko'rsatkich tabiiy tug'ruq guruhida 38 (6,21%) holatda, operativ tug'ruq guruhida esa 5 (1,2%) holatda qayd etildi. Farq yuqori darajada statistik ishonchli bo'lib ($p<0,0001$), tabiiy tug'ruq guruhida past Apgar ko'rsatkichlari ko'proq uchragan.

Shunday qilib, neonatal ko'rsatkichlar tahlili shuni ko'rsatadiki, operativ tug'ruqlarda mekonial suvlar va makrosomiya ko'rsatkichi yuqoriroq bo'lgan bo'lsa, tana vazni va bo'yi bo'yicha sezilarli farq aniqlanmadi. Past Apgar ballari esa aksincha, tabiiy tug'ruq guruhida ko'proq uchradi. Ushbu natijalar tug'ruq usulini tanlashda perinatal xavf omillarini chuqur baholash zarurligini ko'rsatadi.

7-jadval.

Operativ tug'ruq sabablari

| Ko'rsatkichlar | II guruh, (n=408) |
|--------------------------------|-------------------|
| Tug'ruq faoliyatining sustligi | 68 (16,7%) |
| Induksiya samarasizligi | 41 (10,05%) |
| Bosh-chanoq disproportsiyasi | 102 (25%) |
| Shoshilinch holatlar | 33 (8,1%) |
| Xorioamnionit | 29 (7,1%) |
| Bachadon chandig'i | 135 (33,1%) |

So'nggi yillarda operativ tug'ruq (kesarcha kesish) ko'rsatkichlarining ortib borishi akusherlik amaliyotida dolzarb muammolardan biri hisoblanadi. Operativ tug'ruq ona va homila hayotini saqlab qolishda muhim ahamiyatga ega bo'lsa-da, u jarrohlik aralashuv sifatida ma'lum xavf va asoratlar bilan bog'liq. Shu sababli operativ tug'ruq ko'rsatmalarining tuzilmasini o'rganish, ularning yetakchi sabablarini aniqlash va profilaktik choralarni ishlab chiqish muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

Operativ tug'ruq sabablari tibbiy hujjatlar asosida quyidagi mezonlar bo'yicha guruhlashtirildi: tug'ruq faoliyatining sustligi, induksiya samarasizligi, bosh-chanoq disproportsiyasi, shoshilinch holatlar, xorioamnionit, bachadon chandig'i. Tahlil natijalariga ko'ra, operativ tug'ruq sabablari tuzilmasida yetakchi o'rinni bachadon chandig'i egalladi. Bachadon chandig'i 135 holatda (33,1%) aniqlanib, operativ tug'ruqning eng ko'p uchraydigan sababi bo'ldi. Bosh-chanoq disproportsiyasi 102 holatda (25%) qayd etildi va ikkinchi o'rinni egalladi. Tug'ruq faoliyatining sustligi 68 holatda (16,7%) aniqlanib, muhim klinik omil sifatida baholandi. Induksiya samarasizligi 41 holatda (10,05%) operativ tug'ruqqa sabab bo'lgan. Shoshilinch holatlar 33 holatda (8,1%) qayd etildi. Xorioamnionit esa 29 holatda (7,1%)

aniqlanib, nisbatan kam uchraydigan sabab sifatida qayd etildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, operativ tug'ruqlarning asosiy qismi avvalgi kesarcha kesishdan keyingi bachadon chandig'i va mexanik to'siqlar (bosh-chanoq disproportsiyasi) bilan bog'liq.

XULOSA. O'tkazilgan retrospektiv tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, 41 haftadan ortiq davom etgan homiladorlikda tug'ruq usuli ona va neonatal ko'rsatkichlarga ma'lum darajada ta'sir ko'rsatadi.

Operativ tug'ruqlar guruhida mekonial suvlar va makrosomiya ko'rsatkichlari ishonchli darajada yuqori bo'ldi. Bu holat operativ aralashuv ko'rsatmalarining ko'p hollarda homila yirikligi va intrauterin gipoksiya xavfi bilan bog'liqligini tasdiqlaydi. Shu bilan birga, yangi tug'ilgan chaqaloqlarning o'rta tana vazni va bo'yi bo'yicha guruhlar o'rtasida sezilarli farq aniqlanmadi.

Qiziqarli jihat shundaki, 5-daqiqada Apgar shkalasi bo'yicha 7 balldan past ko'rsatkich tabiiy tug'ruq guruhida nisbatan ko'proq qayd etildi. Bu esa muddatidan o'tgan homiladorlikda tug'ruq jarayonining uzoq davom etishi yoki tug'ruq vaqtidagi gipoksiya xavfi bilan izohlanishi mumkin.

Umuman olganda, muddatidan o'tgan homiladorlik perinatal xavf omillari yuqori bo'lgan klinik holat hisoblanadi.

Tug'ruq usulini tanlashda homilaning vazni, amniotik suyuqlik holati, fetoplatsentar yetishmovchilik belgilari va intrapartum monitoring natijalari inobatga olinishi zarur.

Olingan natijalar 41 haftadan ortiq homiladorlikda tug'

ruqni individual yondashuv asosida boshqarish, perinatal xavf omillarini erta aniqlash va o'z vaqtida operativ aralashuvni amalga oshirish perinatal natijalarni yaxshilashga xizmat qilishini ko'rsatadi.

LITERATURE

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of lateterm and post-term pregnancies. Practice Bulletin No. 146. Reafirmed 2020.
2. Girma W, Tseadu F, Wolde M. Outcome of Induction and Associated Factors among Term and Post-Term Mothers Managed at Jimma University Specialized Hospital: A Two Years, Retrospective Analysis. *Ethiop J Health Sci.* 2016; 26 (2): 121-130.
3. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD004945. doi: 10.1002/14651858.CD004945.pub4. PMID: 29741208; PMCID: PMC6494436.
4. Schierding W, O'Sullivan JM, Derraik JG, Cutfield WS. Genes and post-term birth: late for delivery. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 720. doi: 10.1186/1756-0500-7-720.
5. Smithers LG, Searle AK, Chittleborough CR, Scheil W, Brinkman SA, Lynch JW. A whole-of-population study of term and post-term gestational age at birth and children's development. *BJOG.* 2
6. Vayssière C, Haumonte JB, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, et al. Prolonged and post-term pregnancies: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Vol. 169, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* Elsevier Ireland Ltd; 2013. p. 10–6. PMID:23434325

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ И ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ИЗ ГРУПП РИСКА: РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Ибрагимова Х.Р.,

Ферганский медицинский институт общественного здоровья,
научный руководитель, доцент, д.м.н.

Юлдашева С.З.,

Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация

Цель исследования — разработать и валидировать прогностическую модель раннего выявления снижения овариального резерва у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста из групп риска в амбулаторной практике на основе клинико-anamnestических, гормональных и ультразвуковых показателей. Материалы и методы: выполнено проспективно-аналитическое исследование, включившее девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста, обследованных в амбулаторных условиях. Оценивали клинико-anamnestические данные, гормональный профиль (в том числе ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол), ультразвуковые параметры органов малого таза, количество антральных фолликулов, объем яичников и показатели кровотока по данным доплерометрии. Для выявления независимых предикторов снижения овариального резерва использовали многофакторный статистический анализ с последующим построением прогностической модели, шкалы риска и клинического калькулятора. Результаты: установлено, что наибольшую прогностическую значимость имеют сочетание клинических факторов риска, гормональных маркеров овариального резерва и ультразвуковых характеристик яичников; включение доплерометрических показателей повышает точность стратификации риска. Разработанная модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность и позволила выделять пациенток с высоким риском снижения овариального резерва на доклиническом/раннем этапе в амбулаторном звене. Созданная балльная шкала и калькулятор обеспечивают удобство практического применения и поддерживают принятие клинических решений при отборе пациенток для углубленного обследования и персонализированного наблюдения. Заключение: комплексная оценка клинико-гормональных и ультразвуковых предикторов является информативным подходом для раннего прогнозирования снижения овариального резерва у пациенток из групп риска. Внедрение прогностической модели в амбулаторную практику способствует повышению выявляемости, оптимизации маршрутизации пациенток и рациональному использованию диагностических ресурсов.

Ключевые слова: овариальный резерв, АМГ, ФСГ, ультразвуковое исследование, доплерометрия, подростки, женщины репродуктивного возраста, прогностическая модель, амбулаторная практика

Abstract

The aim of the study was to develop and validate a prognostic model for early detection of diminished ovarian reserve in adolescent girls and women of reproductive age from risk groups in outpatient practice based on clinical-anamnestic, hormonal, and ultrasound parameters. Materials and methods: a prospective analytical study was conducted including adolescent girls and women of reproductive age examined in an outpatient setting. Clinical and anamnestic data, hormonal profile (including FSH, LH, AMH, and estradiol), pelvic ultrasound parameters, antral follicle count, ovarian volume, and Doppler blood flow indices were assessed. Independent predictors of diminished ovarian reserve were identified using multivariable statistical analysis, followed by the development of a prognostic model, a risk scoring system, and a clinical calculator. Results: the combination of clinical risk factors, hormonal markers of ovarian reserve, and ultrasound ovarian characteristics showed the greatest prognostic value; inclusion of Doppler parameters improved risk stratification accuracy. The developed model demonstrated high diagnostic performance and enabled identification of patients at high risk of diminished ovarian reserve at the preclinical/early stage in outpatient care. The created point-based score and calculator provide convenience for practical use and support clinical decision-making in selecting patients for extended evaluation and personalized follow-up. Conclusion: comprehensive assessment of clinical-hormonal and ultrasound predictors is an informative approach for early prediction of diminished ovarian reserve in patients from risk groups. Implementation of the prognostic model in outpatient practice may improve detection rates, optimize patient routing, and promote rational use of diagnostic resources.

Keywords: ovarian reserve, AMH, FSH, ultrasound, Doppler, adolescents, reproductive-age women, prediction model, outpatient practice.

Annotatsiya

Tadqiqotning maqsadi — ambulator amaliyotda xavf guruhiga kiruvchi o'smir qizlar va reproduktiv yoshdagi ayollarda tuxumdon zaxirasining pasayishini erta aniqlash uchun klinik-anamnestik, gormonal va ultratovush ko'rsatkichlari asosida prognostik modelni ishlab chiqish va validatsiya qilish. Materiallar va usullar: ambulator sharoitda tekshirilgan o'smir qizlar va reproduktiv yoshdagi ayollarni qamrab olgan prospektiv-analitik tadqiqot bajarildi. Klinik-anamnestik ma'lumotlar, gormonal profil (jumladan FSG, LG, AMH, estradiol), kichik chanoq a'zolarining ultratovush parametrlari, antral follikulalar soni, tuxumdon hajmi hamda dopplerometriya bo'yicha qon oqimi ko'rsatkichlari baholandi. Tuxumdon zaxirasi pasayishining mustaqil prediktorlarini aniqlash uchun ko'p omilli statistik tahlil qo'llanilib, keyinchalik prognostik model, xavf shkalasi va klinik kalkulyator ishlab chiqildi. Natijalar: klinik xavf omillari, tuxumdon zaxirasining gormonal markerlari va tuxumdonlarning ultratovush tavsiflari kombinatsiyasi eng yuqori prognostik ahamiyatga ega ekani aniqlandi; dopplerometrik ko'rsatkichlarni kiritish xavfni stratifikatsiya qilish aniqligini oshirdi. Ishlab chiqilgan model yuqori diagnostik samaradorlikni namoyish etdi va ambulator bo'g'inda tuxumdon zaxirasi pasayishi xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni preklinik/erta bosqichda ajratib olish imkonini berdi. Yaratilgan balli shkala va kalkulyator amaliy qo'llash qulayligini ta'minlaydi hamda chuqurlashtirilgan tekshiruv va shaxsiylashtirilgan kuzatuv uchun bemorlarni tanlashda klinik qaror qabul qilishni qo'llab-quvvatlaydi. Xulosa: klinik-gormonal va ultratovush prediktorlarini kompleks baholash xavf guruhidagi bemorlarda tuxumdon zaxirasining pasayishini erta prognozlash uchun informativ yondashuv hisoblanadi. Prognostik modelni ambulator amaliyotga joriy etish aniqlanish ko'rsatkichini oshirishga, bemorlarni marshrutizatsiya qilishni optimallashtirishga va diagnostik resurslardan oqilona foydalanishga xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: Ovarial rezerv, AMG, FSG, Ultratovush tekshiruvi, Dopler, o'smir qizlar, prognozlash modeli, amulator amaliyot.

Введение. Снижение овариального резерва является одной из ключевых причин снижения репродуктивного потенциала и требует раннего выявления, особенно на амбулаторном этапе. В клинической практике используются гормональные маркеры и ультразвуковые параметры, однако их изолированное применение не всегда позволяет точно определить риск. Материалы диссертационного исследования показали, что наибольшую практическую ценность имеет комплексная оценка клиничко-анамнестических, гормональных, ультразвуковых и доплерометрических показателей.

Цель исследования - разработать прогностическую модель раннего выявления снижения ОР в амбулаторной практике на основе клиничко-гормональных и ультразвуковых предикторов у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста из групп риска.

Материал и методы. Дизайн исследования - проспективный сравнительный. Материалом послужили данные

обследования девочек-подростков 14-18 лет и женщин 19-45 лет, наблюдавшихся в амбулаторных условиях. Основные и контрольные группы сформированы согласно критериям диссертационного исследования.

В подростковом блоке проанализированы 57 пациенток основной группы (1-я и 2-я подгруппы: 29 и 28) и 50 пациенток контроля. Во взрослом блоке проанализированы 139 женщин основной группы (62 со сниженным ОР и 77 с нормальным ОР) и 105 женщин контроля.

Оценивали клиничко-анамнестические данные, гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, АМГ, пролактин, ТТГ, тиреоидные гормоны, АТ-ТПО), ультразвуковые показатели яичников (объем, КАФ, структура стромы) и доплерометрию маточных и яичниковых артерий (RI, PI, PSV). Статистическая обработка включала ROC-анализ, корреляционный анализ и многофакторную логистическую регрессию. На основе значимых предикторов разработаны шкала и клинический калькулятор риска.

Таблица 1.

Общая характеристика обследованных групп (по данным диссертации)

| Группа | n | Возраст, лет | Средний возраст (M +/- m) |
|---|-----|--------------|---------------------------|
| Девочки-подростки, основная группа | 57 | 14-18 | 16,3 +/- 0,1 |
| Женщины репродуктивного возраста, основная группа | 139 | 19-45 | 33,7 +/- 0,5 |
| Контрольная группа девочек-подростков | 96 | 14-18 | 16,0 +/- 0,3 |
| Контрольная группа женщин | 105 | 19-45 | 31,5 +/- 0,7 |

Результаты исследования. В подростковом блоке у пациенток со сниженным ОР выявлены статистически значимые гормональные и ультразвуковые отличия от групп срав-

нения и контроля. Наиболее характерными были снижение АМГ, уменьшение КАФ и объема яичников, а также повышение отдельных нейроэндокринных показателей (ФСГ, ТТГ).

Таблица 2.

Выбранные гормональные и ультразвуковые показатели в подростковом блоке

| Показатель | 1-я подгр. (n=29) | 2-я подгр. (n=28) | Контроль (n=50) | p (1-я vs 2-я) |
|--|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| АМГ, нг/мл | 1,12 +/- 0,08 | 2,02 +/- 0,12 | 2,45 +/- 0,15 | <0,0001 |
| ФСГ, мМЕ/мл | 7,1 +/- 0,32 | 6,3 +/- 0,28 | 5,8 +/- 0,24 | 0,014 |
| КАФ (правый), п | 4,1 +/- 0,4 | 6,2 +/- 0,5 | 7,3 +/- 0,4 | 0,002 |
| КАФ (левый), п | 4,3 +/- 0,3 | 6,0 +/- 0,4 | 7,1 +/- 0,5 | 0,001 |
| Объем правого яичника, см ³ | 2,6 +/- 0,14 | 3,1 +/- 0,18 | 3,4 +/- 0,15 | 0,013 |
| Объем левого яичника, см ³ | 2,5 +/- 0,12 | 3,0 +/- 0,16 | 3,3 +/- 0,14 | 0,009 |
| ТТГ, мкМЕ/мл | 3,42 +/- 0,15 | 2,98 +/- 0,13 | 2,51 +/- 0,11 | 0,018 |

Допплерометрические критерии у подростков показали высокую информативность. Максимальная диагностическая точность достигнута при использовании ком-

бинированного PSV-критерия для яичниковых и маточных артерий.

Таблица 3.

ROC-параметры доплерометрических критериев у подростков

| Параметр | Cut-off | AUC | Se, % | Sp, % |
|------------------------------|-------------------------|------|-------|-------|
| PSV OA, см/с | ≤13,0 | 0,84 | 79 | 78 |
| PSV UA, см/с | ≤34,0 | 0,82 | 76 | 80 |
| Комбинированный PSV-критерий | ≤13,0 (OA) + ≤34,0 (UA) | 0,89 | 86 | 82 |

Многофакторная логистическая регрессия выделила шесть независимых предикторов снижения ОР у подростков. Эти показатели были включены в итоговую

прогностическую шкалу раннего выявления группы риска.

Таблица 4.

Независимые предикторы снижения ОР у подростков (логистическая регрессия)

| Предиктор | beta | p | OR | 95% ДИ OR |
|---|-------|--------|------|-----------|
| АМГ (на 1 нг/мл снижение) | -1,98 | 0,0002 | 0,14 | 0,05-0,39 |
| ФСГ (на 1 мМЕ/мл повышение) | +0,71 | 0,003 | 2,03 | 1,27-3,64 |
| КАФ (на 1 фолликул снижение) | -0,48 | 0,005 | 0,62 | 0,44-0,86 |
| Объем яичника (на 1 см ³ снижение) | -0,92 | 0,003 | 0,40 | 0,20-0,78 |
| Пролактин (на 5 нг/мл повышение) | +0,63 | 0,004 | 1,88 | 1,22-2,91 |
| ТТГ (на 1 мкМЕ/мл повышение) | +0,84 | 0,002 | 2,32 | 1,32-3,89 |

Во взрослом блоке наиболее существенные различия между женщинами со сниженным и нормальным ОР касались клинико-anamnestических факторов, гормональ-

ного профиля, КАФ, объема яичников и доплерометрических индексов. Наибольшую силу ассоциации имели низкий АМГ и уменьшение КАФ.

Таблица 5.

Ключевые предикторы снижения ОР у женщин репродуктивного возраста

| Показатель | OR | 95% ДИ | p |
|-----------------------------------|------|------------|--------|
| АМГ <1,2 нг/мл | 6,54 | 3,91-10,33 | <0,001 |
| КАФ ≤5 | 5,21 | 2,99-8,11 | <0,001 |
| Нерегулярный цикл | 4,89 | 2,45-9,12 | <0,001 |
| ФСГ ≥10 мМЕ/мл | 3,88 | 2,11-6,92 | <0,001 |
| PI яичниковой артерии >0,65 | 3,44 | 1,99-5,41 | <0,001 |
| Операции на яичниках | 3,01 | 1,41-5,20 | 0,008 |
| Семейная история ранней менопаузы | 2,78 | 1,44-4,62 | <0,01 |
| PI >1,8 | 2,89 | 1,67-4,92 | <0,001 |

Разработанная балльная шкала позволила выполнять амбулаторную стратификацию пациенток по трем уровням риска и определять необходимость расширенной диагностики и ранней профилактической/лечебной тактики.

Таблица 6.

Интерпретация суммарного балла прогностической шкалы (женщины)

| Уровень риска | Суммарный балл | Клиническая интерпретация |
|---------------|----------------|---|
| Низкий риск | 0-7 | Профилактический контроль, динамическое наблюдение |
| Средний риск | 8-15 | Расширенная диагностика, уточнение гормонального профиля и УЗ-мониторинг |
| Высокий риск | ≥ 16 | Высокая вероятность сниженного ОР; ранняя коррекция и персонализированная тактика |

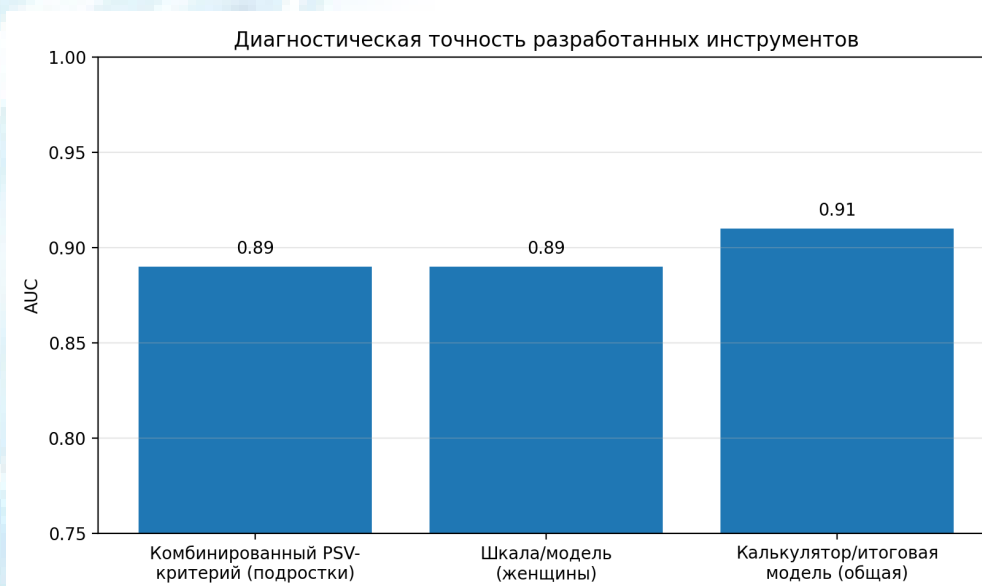


Диаграмма 1. Сравнительная диагностическая точность (AUC) ключевых инструментов прогнозирования

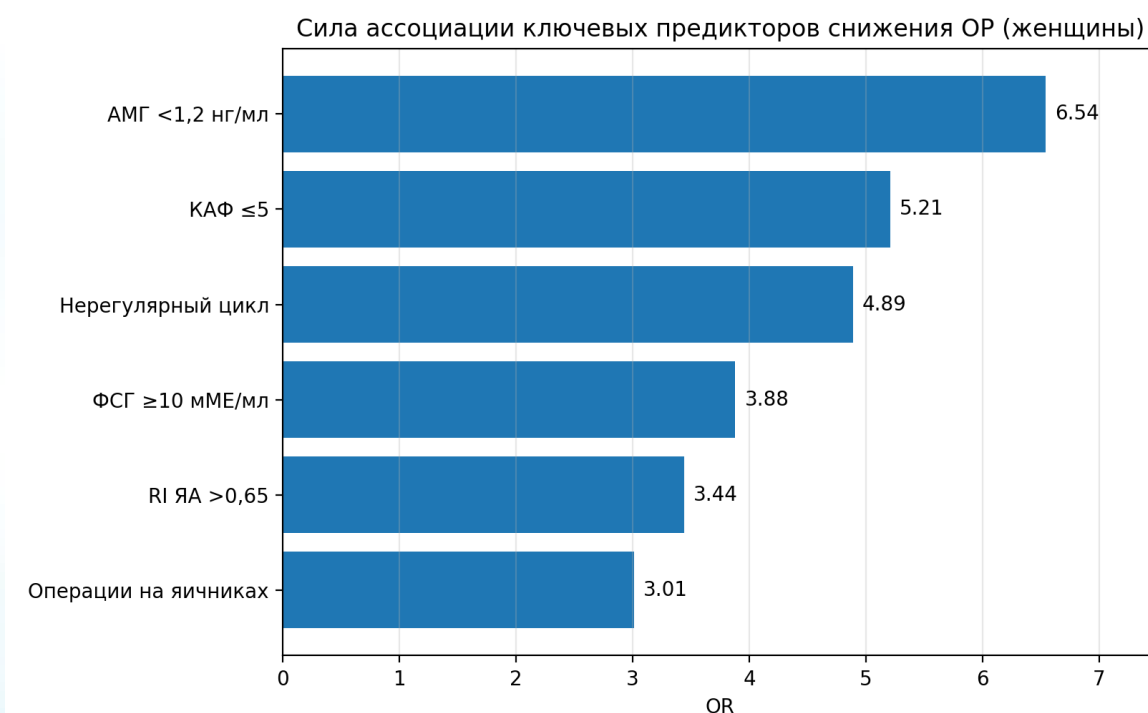


Диаграмма 2. Сила ассоциации (OR) ключевых предикторов снижения ОР у женщин

Обсуждение результатов. Полученные результаты демонстрируют, что снижение ОР имеет мультифакторную природу. У подростков существенный вклад в раннее выявление вносят гемодинамические признаки и комбинированные ультразвуково-доплерометрические критерии, тогда как у женщин репродуктивного возраста возрастает роль клинико-анамнестических факторов, гормонального дисбаланса и структурных изменений яичников.

Практическая значимость разработанной модели заключается в возможности стандартизации первичного амбулаторного приема, унификации риск-стратификации и рационализации объема лабораторных и инструментальных исследований. Высокая дискриминирующая способность итоговой модели/калькулятора (AUC 0,91) позволяет рассматривать ее как инструмент поддержки клинических решений.

Выводы. 1. У девочек-подростков со сниженным ОР выявляются достоверное снижение АМГ, КАФ и объема яичников, а также нарушения маточно-яичниковой гемодинамики.

2. Комбинированный PSV-критерий у подростков обладает высокой диагностической точностью (AUC 0,89; Se 86%; Sp 82%) и пригоден для раннего амбулаторного скрининга.

3. Независимыми предикторами снижения ОР у под-

ростков являются АМГ, ФСГ, КАФ, объем яичника, пролактин и ТТГ; их объединение в логистической модели повышает прогностическую ценность.

4. У женщин репродуктивного возраста наибольшую прогностическую значимость имеют низкий АМГ, уменьшенный КАФ, нерегулярный цикл, повышенный ФСГ, доплерометрические признаки снижения перфузии и операции на яичниках в анамнезе.

5. Разработанные шкала и калькулятор обеспечивают амбулаторную риск-стратификацию и демонстрируют высокую дискриминирующую способность итоговой модели (AUC 0,91).

Практические рекомендации

1. На первичном амбулаторном этапе оценка риска снижения ОР должна включать клинико-анамнестический опрос, гормональный профиль, УЗИ яичников и доплерометрию маточных/яичниковых артерий.

2. Пациенток со средним и высоким риском по шкале следует направлять на расширенную диагностику и динамический мониторинг с ранним консультированием по вопросам репродуктивного планирования.

3. Клинический калькулятор целесообразно внедрять в семейных поликлиниках и специализированных амбулаторных кабинетах для унификации маршрутизации и ресурсосбережения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л. В. и др. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика тканей яичников и эндометрия у пациенток со сниженным овариальным резервом //Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27. – №. 4. – С. 26-31.
2. Башмакова Н. В., Гончарова С. В., Данькова И. В. Овариальный резерв у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного роста //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13. – №. 6. – С. 36-41.
3. Борисова Е.Н., Семенова А.Н. Антимюллеров гормон в оценке овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2021; 12: 45–49. DOI 10.18565/aig.2021.12.45-49.
4. Всемирная организация здравоохранения. Infertility prevalence estimates, 2000–2021. Geneva: World Health Organization; 2023. 58 p. ISBN 978-92-4-007880-8.
5. Гаспаров, А.С. Биохимические маркеры оценки овариального резерва (обзор литературы) / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, Д.С. Титов // Гинекология. - 2014. - № 3. - С. 60-63.
6. Гасимова Д. М. и др. Овариальный резерв в urgentной гинекологии-оценка и методы сохранения //Скорая медицинская помощь. – 2015. – Т. 16. – №. 4. – С. 62-64.
7. Зенкина В. Г. Формирование фолликулярного резерва яичников //Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – №. 3. – С. 197-206.
8. ASRM Practice Committee. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A Committee Opinion. Fertility and Sterility. 2020; 114(6): 1151–1157. DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134.
9. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency // Human Reproduction Open. – 2017. – № 2. – С. 1–25. – DOI 10.1093/hropen/hox001.
10. Wallace W.H.B., Kelsey T.W. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS ONE. 2010; 5(1): e8772. DOI 10.1371/journal.pone.0008772.

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ В НЕУДАЧАХ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Усманова Х.А.¹, Максудова М.М.¹, Каюмов А.А.², Маматкулова С.Т.¹,

¹ Клиника Центр ЭКО «Сиз она буласиз», Узбекистан, Ташкент

² РСНПМЦ. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗРУз, Узбекистан, Ташкент

Аннотация

Наследственная тромбофилия рассматривается как один из ключевых факторов неудач имплантации и ранних репродуктивных потерь в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), однако роль отдельных мутаций и особенно их сочетаний в исходах имплантации изучена недостаточно. Цель исследования — изучить спектр, частоту и патогенетическую значимость мутаций генов тромбофилии у пациенток с привычным невынашиванием беременности и неудачами ЭКО. Обследовано 120 женщин репродуктивного возраста, из них контрольную группу (n=20) составили пациентки с успешными циклами ЭКО без нарушений гемостаза, основную группу (n=100) — женщины с привычным невынашиванием и повторными неудачами ЭКО. Проведено генотипирование полиморфизмов генов F5 (G1691A), F2 (G20210A), PAI-1 (4G/5G), ITGA2 (C807T), ITGB3 (PIA1/A2), FGB, MTHFR методом ПЦР в реальном времени, а также оценка показателей системы гемостаза (фибриноген, D-димер, РФМК, антитромбин III, аЧТВ) с последующим корреляционным анализом. Установлено, что у 94% пациенток основной группы выявлены комбинированные формы мутаций по сравнению с 15% в контрольной группе. Наиболее частыми комбинациями были PAI-1 (4G/5G) и ITGB3 PIA1/A2 (41,3%), PAI-1 и MTHFR C677T (32,0%), F5 Leiden и PAI-1 (2,5%). Выявлены статистически значимые корреляции мутаций F5 Leiden и F2 G20210A с уровнем D-димера ($r=0,422$; $p<0,001$) и обратная связь с антитромбином III ($r=-0,347$; $p=0,004$), а также связь PAI-1 4G/4G с повышением уровня фибриногена ($r=0,295$; $p=0,016$) и ассоциация ITGB3 и ITGA2 с показателями тромбоцитарного звена гемостаза ($r=0,304$; $p=0,011$). Максимальная частота неудач имплантации (83,3%) наблюдалась при сочетании мутаций, затрагивающих коагуляционное, фибринолитическое и тромбоцитарное звенья гемостаза. Полученные данные свидетельствуют о том, что ключевым патогенетическим фактором неудач ЭКО являются именно комбинированные мутации генов тромбофилии, а не изолированные полиморфизмы, поскольку их совокупность приводит к усилению коагуляционного потенциала и формированию субклинической гиперкоагуляции, нарушающей процессы имплантации и вынашивания беременности.

Ключевые слова: тромбофилия, гены, мутация, полиморфизм, ЭКО, невынашивание беременности, имплантация, F5 Leiden, F2 G20210A, PAI-1, ITGB3, ITGA2.

Аннотация

Наслий тромбофилия экстракорпорал уруғлантериш (ЭКО) дастурларида имплантация муваффақиятсизлиги ва эрта репродуктив йўқотишларнинг муҳим сабабларидан бири сифатида қаралади, бироқ тромбофилия генлари мутациялари, айниқса уларнинг комбинациялари имплантация натижасига таъсири етарлича ўрганилмаган. Тадқиқотнинг мақсади — одатий ҳомила тушиши ва ЭКО муваффақиятсизлиги кузатилган аёлларда тромбофилия генлари мутацияларининг спектри, частотаси ва патогенетик аҳамиятини ўрганиш. Тадқиқотда репродуктив ёшдаги 120 нафар аёл иштирок этди, назорат гуруҳи (n=20) — муваффақиятли ЭКО натижаларига эга бўлган, гемостаз бузилишлари аниқланмаган аёллардан, асосий гуруҳ (n=100) — одатий ҳомила тушиши ва ЭКО муваффақиятсизлиги кузатилган беморлардан иборат бўлди. Барча иштирокчиларда F5 (G1691A), F2 (G20210A), PAI-1 (4G/5G), ITGA2 (C807T), ITGB3 (PIA1/A2), FGB, MTHFR генларининг полиморфизмлари реал вақтда ПЦР

узулида генотипланди, шунингдек гемостаз кўрсаткичлари (фибриноген, D-димер, РФМК, антитромбин III, аЧТВ) баҳоланди ва корреляцион таҳлил ўтказилди. Натижаларга кўра, асосий гуруҳдаги аёлларнинг 94%ида мутацияларнинг комбинацияланган шакллари аниқланди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 15%ни ташкил этди, энг кўп учраган комбинациялар сифатида PAI-1 (4G/5G) ва ITGB3 PIA1/A2 — 41,3%, PAI-1 ва MTHFR C677T — 32,0%, F5 Leiden ва PAI-1 — 2,5% ҳолатларда кузатилди. F5 Leiden ва F2 G20210A мутациялари D-димер даражаси билан мусбат ($r=0,422$; $p<0,001$), антитромбин III билан эса манфий корреляция ($r=-0,347$; $p=0,004$) кўрсатди, PAI-1 4G/4G фибриноген ошиши билан ($r=0,295$; $p=0,016$), ITGB3 ва ITGA2 эса тромбоцитлар сони ва агрегация фаоллиги билан боғлиқлиги аниқланди ($r=0,304$; $p=0,011$). Коагуляция, фибринолиз ва тромбоцитар звеноларни бир вақтда қамраб олган мутациялар комбинациясида имплантация муваффақиятсизлиги 83,3%га етди, бу эса ЭКО жараёнида муваффақиятсизликнинг асосий патогенетик омили айнан тромбофилия генларининг комбинацияланган мутациялари эканини кўрсатади, яъни алоҳида полиморфизм эмас, балки генетик мутацияларнинг йиғиндиси гиперкоагуляция ҳолатини кучайтириб, имплантация ва ҳомиланинг сақланишига салбий таъсир кўрсатади.

Ключевые слова: тромбофилия, генлар, мутация, полиморфизм, ЭКО, ҳомиланинг тушиши, имплантация, F5 Leiden, F2 G20210A, PAI-1, ITGB3, ITGA2.

Annotation

Hereditary thrombophilia is considered one of the key factors contributing to implantation failure and early reproductive losses in assisted reproductive technology (ART) programs; however, the role of individual gene mutations, and especially their combinations, in determining implantation outcomes remains insufficiently studied. The aim of this study was to investigate the spectrum, frequency, and pathogenetic significance of thrombophilia gene mutations in patients with recurrent pregnancy loss and repeated ART failures. A total of 120 women of reproductive age were examined, including a control group ($n=20$) of women with successful ART cycles and no hemostatic disorders, and a main group ($n=100$) consisting of patients with recurrent miscarriage and repeated ART failure. Genotyping of polymorphisms in the F5 (G1691A), F2 (G20210A), PAI-1 (4G/5G), ITGA2 (C807T), ITGB3 (PIA1/A2), FGB, and MTHFR genes was performed using real-time PCR. Hemostasis parameters (fibrinogen, D-dimer, soluble fibrin-monomer complexes, antithrombin III, and aPTT) were assessed, followed by correlation analysis. Combined forms of gene mutations were identified in 94% of patients in the main group compared to 15% in the control group. The most frequent combinations included PAI-1 (4G/5G) with ITGB3 PIA1/A2 (41.3%), PAI-1 with MTHFR C677T (32.0%), and F5 Leiden with PAI-1 (2.5%). Significant positive correlations were found between F5 Leiden and F2 G20210A mutations and D-dimer levels ($r=0.422$; $p<0.001$), along with a negative correlation with antithrombin III ($r=-0.347$; $p=0.004$). The PAI-1 4G/4G genotype was associated with increased fibrinogen levels ($r=0.295$; $p=0.016$), while ITGB3 and ITGA2 polymorphisms were associated with platelet count and aggregation activity ($r=0.304$; $p=0.011$). The highest rate of implantation failure (83.3%) was observed in cases with combined mutations affecting coagulation, fibrinolytic, and platelet pathways. These findings indicate that combined thrombophilia gene mutations, rather than isolated polymorphisms, play a crucial pathogenetic role in ART failure by increasing the procoagulant state and contributing to subclinical hypercoagulation, thereby impairing implantation and pregnancy maintenance.

Keywords: thrombophilia, genes, mutation, polymorphism, ART, recurrent pregnancy loss, implantation, F5 Leiden, F2 G20210A, PAI-1, ITGB3, ITGA2

Актуальность: Привычное невынашивание беременности является одной из наиболее актуальных проблем репродуктивной медицины на сегодняшний день. По данным эпидемиологических исследований, повторные потери беременности встречаются примерно у 1–4% женщин репродуктивного возраста, при этом более чем в половине случаев причины остаются невыясненными [3]. Рост числа супружеских пар с нарушением фертильности обусловили развитие вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ, в частности широкое внедрение программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при лечении бесплодия. Однако, несмотря на значительные успехи в развитии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), проблема неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) сохраняет свою высокую актуальность. Частота наступления клинической беременности после ЭКО в среднем составляет 30%-45%, при этом доля неудачных имплантаций зачастую остается высокой - порядка 50% и выше [4]. Одним из возможных причин репродуктивных потерь связаны с нарушениями в системе гемостаза, и прежде всего с наследственными формами тромбофилии [1,2,5]. Даже субклинические формы гиперкоагуляции способны приводить к микротромбозу сосудов эндометрия и плаценты, нарушению ее микроциркуляции и рецептивности. Проблема приобретает особую остроту в программах ЭКО, которые сами по себе сопровождаются значительной гормональной нагрузкой, что в ряде пациентов способно провоцировать коагуляционные сдвиги. Это, в свою очередь, создает неблагоприятный фон для внедрения эмбриона и может стать причиной ранней репродуктивной потери. В настоящий момент наиболее изученным маркером тромбофилии является мутация гена фактора V (F5 Leiden, G1691A), мутация гена протромбина (F2 G20210A), а также полиморфизмы генов фибриногена, PAI-1, ITGA2, ITGB3 и MTHFR [3, 5]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, большинство из них изучает мутации фрагментарно, обособленно друг от друга. К клинической практике не редки случаи, когда одни пациенты могут нести в себе несколько генетических полиморфизмов одновременно. Связи с этим, изучение комбинаций тромбофилических мутаций, а также их комплексного влияния на состояние гемостаза у пациенток с привычным невынашиванием и неудачами ЭКО определяет актуальность настоящего исследования [1, 6].

Цель исследования: Изучить частоту и патогенетическую значимость сочетанных мутаций генов тромбофилии в формировании нарушений гемостаза у пациенток с привычным невынашиванием и их влияние на имплантацию при проведении программ ЭКО.

Материалы и методы исследования: Данное исследование является проспективным контролируемым исследованием и было проведено в клинике «Siz ona bolasisz» с 2021 по 2023 гг. В исследование включены 120 пациенток

репродуктивного возраста (от 19 до 35 лет) с отягощенным акушерским анамнезом проходивших обследование в рамках программ ЭКО. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от клинических и лабораторных данных: Контрольную группу (n=20) составили пациентки без клинико-лабораторных признаков нарушений системы гемостаза, у которых ранее проведенные циклы ЭКО завершились наступлением и прогрессированием беременности. Средний возраст контрольной группы составил $31,9 \pm 4,8$ года. Основную группу (n=100) составили пациентки с привычным невынашиванием беременности и повторными неудачами программ ЭКО, и с лабораторно подтвержденными наследственными формами тромбофилии. Средний возраст пациенток основной группы $27,9 \pm 5,0$ года, что было сопоставимо с контрольной группой (p=0,742). Всем пациенткам проводилось комплексное исследование системы гемостаза с измерением показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, концентрации фибриногена, уровня D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов и активности антитромбина III. Днк выделяли из цельной венозной крови (EDTA) методом аффинной сорбции. Генотипирование полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией, выполняли методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфичными праймерами. Исследованы следующие полиморфизмы генов F5 (G1691A), F2 (G20210A), PAI-1 (4G/5G), ITGA2 (C807T), ITGB3 (PIA1/A2), MTHFR (C677T, A1298C). Обработка данных проводилась с помощью стандартных программ «Ststistika», EXEL с выявлением средних значений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: Анализ показателей коагулограммы у пациенток показал наличие признаков субклинической гиперкоагуляции у исследуемых основной группы по сравнению с контрольной. Уровень фибриногена у женщин наследственными формами тромбофилии составил $4,0 \pm 0,5$ г/л против $3,2 \pm 0,4$ г/л в контроле (p<0,001), что свидетельствовало об активации прокоагулянтного звена гемостаза. Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе уровня D-димера, который превышал контрольные значения более чем в 1,5 раза ($530,6 \pm 92,7$ нг/мл против $278,4 \pm 82,3$ нг/мл; p<0,001), указывая на усиление процессов фибринообразования и последующего фибринолиза. Дополнительно у пациенток основной группы выявлено статистически значимое укорочение активированного частичного тромбопластинового времени ($30,1 \pm 2,5$ с против $32,1 \pm 2,2$ с в контроле; p=0,028) и снижение протромбинового индекса, выраженного в единицах INR ($0,96 \pm 0,05$ против $1,00 \pm 0,05$; p=0,032). Также в основной группе повышен уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до $5,9 \pm 0,9$ мг/100 мл. Анализ молекулярно-генетического исследования основной группы выявлены различные варианты носительства протром-

ботических полиморфизмов. У большинства пациенток с основной группы выявленное сочетание двух и более полиморфизмов, тогда как в контрольной группе преобладало изолированное носительство или его полное отсутствие.

Наиболее часто встречались следующие комбинации мутации генов :PAI-1 (4G/5G), ITGB3 PIA1/A2— у 41,3% пациенток; PAI-1 + MTHFR C677T — у 32,0% пациенток; F5 Leiden + PAI-1 — у 2,5% пациенток.

Таблица 1: Корреляции показателей гемостаза с генотипами

| Показатель гемостаза | F5 G1691A | F2 G20210A | PAI-1 4G/5G | ITGB3 PIA1/A2 | ITGA2 C807 |
|----------------------|-----------|------------|-------------|---------------|------------|
| Фибриноген | 0,316 | 0,316 | 0,316 | 0,316 | 0,316 |
| D-димер | 0,422* | 0,422* | 0,422* | 0,422* | 0,422* |
| РФМК | 0,391* | 0,391* | 0,391* | 0,391* | 0,391* |
| Антитромбин III | -0,347* | -0,347* | -0,347* | -0,347* | -0,347* |
| аЧТВ | -0,284 | -0,284 | -0,284 | -0,284 | -0,284 |
| Тромбоциты | 0,217 | 0,217 | 0,217 | 0,217 | 0,217 |

Статистически значимые показатели отмечены (*) $p < 0,05$ *

Мутации F5 и F2 ассоциировались с повышением D-димера и снижением антитромбина III. Выявлено, что полиморфизм PAI-1 коррелировал с уровнем фибриногена и D-димера. Варианты ITGB3 и ITGA2 показали связь с количеством тромбоцитов.

Связь мутаций с исходами программ ЭКО: по мере увеличения числа мутаций, снижалась частота удачных имплантаций. При единичных полиморфизмах частота неудач не превышала 25%, при сочетании двух мутаций достигала 50-60%. Максимальная частота неудач (71,4-83,3%) зафиксирована при комбинациях мутаций, которые одновременно нарушают коагуляционное (F5/F2), фибринолитическое (PAI-1) и тромбоцитарное (ITGB3/ITGA2) звенья гемостаза, что подтверждает данные о кумулятивном эффекте тромбофилических мутаций [1, 2, 5].

Выводы: При прохождении лечения в рамках программ ЭКО у пациенток с наследственными формами тромбофилии и отягощенным репродуктивным анамнезом (привычное невынашивание беременности и повторные неудачи ЭКО) выявлены существенные изменения системы гемостаза, и формирования состояния субклинической гиперкоагуляции характеризующееся укорочением активированного частичного тромбопластинового времени, повышением уровней фибриногена ($4,0 \pm 0,5$ г/л), D-димера ($530,6 \pm 92,7$ нг/мл), растворимых фибрин-мо-

номерных комплексов ($5,9 \pm 0,9$ мг/100 мл), увеличением количества и агрегационной активности тромбоцитов, а также снижением активности антитромбина III ($85,3 \pm 8,8$) по сравнению с контролируемой группой ($p < 0,05$). Наличие мутаций генов F2, F5, PAI-1, ITGA2, ITGB3 и FGB ассоциировано с признаками активации коагуляционного звена гемостаза, что проявляется повышением уровней фибриногена, D-димера и РФМК, а также снижением активности антитромбина III. У пациенток основной группы выявлено сочетание двух и более вариантов полиморфизмов, наиболее распространенными являются сочетания генов PAI-1 4G/5G (30,0%), ITGB3 PIA1/A2 (34,0%) и ITGA2 C807T (30,0%). Положительный результат имплантаций в рамках программ ЭКО носит кумулятивный характер и зависит от сочетания мутаций. Максимальная частота неудач имплантации (от 71,4% до 83,3%) наблюдается при комбинациях, одновременно нарушающих коагуляционное (F5/F2), фибринолитическое (PAI-1) и тромбоцитарное (ITGB3/ITGA2) звенья системы гемостаза, что подтверждает патогенетическую значимость комбинированного носительства. Полученные данные выявляют, что определение мутаций генов тромбофилии у пациенток с привычным невынашиванием беременности имеет важное прогностическое значение при планировании программ ЭКО и оценке риска имплантационных нарушений [2, 3, 6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D'Ippolito S., et al. The role of inherited thrombophilia in recurrent pregnancy loss and IVF failure. *Human Reproduction Update*. 2016;22(4):487-501
2. Hussein A., et al. Thrombophilia and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(8):1855-1864.
3. Ибрагимова С.М., Курманова А.М., Саиджалилова Д.Д. Наследственные тромбофилии и репродуктивные потери: патогенетические механизмы и принципы диагностики. *Гематология и трансфузиология*. 2021;66(3):45-52.
4. Жуковская С.В., Шитикова О.Г., Яковлева О.А. Генетические маркеры тромбофилии у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020;8:32-38
5. Hamed B., et al. Association of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2018;168:134-142.
6. Kavosh Z., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent implantation failure: a case-control study. *Journal of Reproductive Immunology*.

OVULYATSIYA STIMULYATSIYASINING TURLI DASTURLARI SAMARADORLIGINI TAQQOSLASH

SHOPULOTOVA Zarina Abdumuminovna¹, XUDOYAROVA Dildora Raximovna²

¹ 1-son "Akusherlik va ginekologiya" kafedrası tayanch doktoranti, Samarqand davlat tibbiyot universiteti,

² t.f.d., SamDTU prof., 1-son "Akusherlik va ginekologiya" kafedrası mudiri, Samarqand, O'zbekiston,

Annotation

The article presents a comparative study of the effectiveness of ovulation stimulation programs: modified natural cycle (MNC) and standard short protocol in the context of in vitro fertilization (IVF). The study involved 60 patients divided into two groups (30 people each). The main group (MNC) demonstrated superiority in key performance indicators (ovulation frequency, number of mature follicles), but the gynecological history of patients in the control group (standard protocol) was characterized by greater severity (PCOS, endometriosis, decreased ovarian reserve). It was found that the modified natural cycle is the optimal choice for patients with male factor infertility or without complicated gynecological/somatic pathology, due to the minimal hormonal load and physiological synchronization of processes. In cases with complicated gynecological status, the use of standard protocols ensuring control of the multifollicular response is recommended. The authors emphasize the need for further research to develop personalized protocol selection algorithms taking into account multidimensional parameters: age, ovarian reserve, comorbid conditions and biomarkers. The results of the work indicate the importance of patient stratification and the integration of precision approaches into reproductive medicine.

Keywords: modified natural cycle, standard stimulation protocol, IVF, male infertility, gynecological history, ovarian reserve, personalized reproductive medicine, PCOS

Annotatsiya

Maqolada ovulyatsiyani rag'batlantirish dasturlari samaradorligini qiyosiy o'rganish keltirilgan: o'zgartirilgan tabiiy sikl (MTS) va ekstrakorporal urug'lantirish (EKU) kontekstida standart qisqa protokol. Tadqiqotda ikki guruhga (har biri 30 kishidan) bo'lingan 60 nafar bemor ishtirok etdi. Asosiy guruh (MTS) asosiy samaradorlik ko'rsatkichlari (ovulyatsiya chastotasi, yetuk follikullar soni) bo'yicha ustunlikni ko'rsatdi, ammo nazorat guruhidagi (standart protokol) bemorlarning ginekologik tarixi kattaroq zo'rvonlik bilan tavsiflangan (PKTS, endometrioz, tuxumdona zaxirasining pasayishi). O'zgartirilgan tabiiy sikl erkak omilining bepushtligi yoki murakkab ginekologik/somatik patologiyasi bo'lmagan bemorlar uchun minimal gormonal yuk va jarayonlarning fiziologik sinxronlashuvi tufayli optimal tanlov ekanligi aniqlandi. Ginekologik holat murakkab bo'lgan hollarda multifollikulyar javobni nazorat qilishni ta'minlaydigan standart protokollardan foydalanish tavsiya etiladi. Mualliflar ko'p o'lovchi parametrlarni hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan protokol tanlash algoritmlarini ishlab chiqish uchun keyingi tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydilar: yosh, tuxumdona zaxirasi, komorbid holatlar va biomarkerlar. Tadqiqot natijalari bemorlarni stratifikatsiya qilish va reproduktiv tibbiyotga aniq yondashuvlarni integratsiyalash muhimligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: modifikatsiyalashirilgan tabiiy sikl, standart stimulyatsiya protokoli, EKU, erkaklarning bepushtligi, ginekologik tarix, tuxumdona zaxirasi, shaxsiy reproduktiv tibbiyot, PKTS

Аннотация

АННОТАЦИЯ. В статье проведено сравнительное исследование эффективности программ стимуляции овуляции: модифицированного естественного цикла (МЕЦ) и стандартного короткого протокола в контексте экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В исследовании участвовали 60 пациенток, разделенных на две группы (по 30 человек). Основная группа (МЕЦ) продемонстрировала превосходство по ключевым показателям эффективности (частота овуляции, количество зрелых фолликулов), однако гинекологический анамнез пациенток контрольной группы (стандартный протокол) характеризовался большей тяжестью (СПКЯ, эндометриоз, сниженный овариальный резерв). Установлено, что модифицированный естественный цикл является оптимальным выбором для пациенток с мужским фактором бесплодия или без отягощенной гинекологической/соматической патологии, благодаря минимальной гормональной нагрузке и физиологической синхронизации процессов. В случаях с осложненным гинекологическим статусом рекомендовано применение стандартных протоколов, обеспечивающих контроль мультифолликулярного ответа. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных алгоритмов выбора протокола с учетом многомерных параметров: возраста, овариального резерва, коморбидных состояний и биомаркеров. Результаты работы указывают на важность стратификации пациенток и интеграции прецизионных подходов в репродуктивную медицину.

Ключевые слова: модифицированный естественный цикл, стандартный протокол стимуляции, ЭКО, мужское бесплодие, гинекологический анамнез, овариальный резерв, персонализированная репродуктология, СПКЯ.

Dolzarbligi. JSST ning ma'lumotlariga ko'ra (2023), bepustlik — Bu butun dunyo bo'ylab reproduktiv yoshdagi millionlab odamlarga ta'sir qiladigan global sog'liq muammosi. Mavjud ma'lumotlarga ko'ra, dunyo bo'ylab 48 million juftlik va 186 million odam bepustlikdan aziyat chekmoqda. Jeneva shahridagi 2023-yildagi JSST ning bayonnomasida: "Bepustlik kattalar aholisining taxminan 17,5 foizini yoki butun dunyo bo'ylab har olti kishidan biriga ta'sir qiladi, bu esa barcha muhtojlar uchun arzon, yuqori sifatli tug'ilishni davolash usullaridan foydalanishni kengaytirish zarurligini ta'kidlaydi" deb qayd etilgan [1].

Timofeev O.S. (2023) va boshqalar tadqiqotida, funksional tuxumdon kistalari va bepustlik holatlarida stimulyatsiya paytida kamroq miqdordagi oositlar olinganligi aniqlandi, ammo yuqori sifatli embrionlar soni, homiladorlik va tirik tug'ilish chastotasi farq qilmadi [10].

Myagkix I.I. (2022) o'z tadqiqotida, bepustlik foizi ortib borishi hamda kechki reproduktiv davrdagi ayollarda stimulyatsiyalar samaradorligi pasayishi kuzatilishini ta'kidlab, EKU va embrion ko'chirish amaliyotlaridan oldin tayyorgarlik sifatida rux va magniy qabul qilish hamda somatic holatni yaxshilash natijadorlikni ortitirishini ko'rsatgan [9].

Ruihong Cai (2021) va boshqalarning meta-tahlilida progesterin bilan prayingli tuxumdon stimulyatsiyasi guruhida yetuk tuxum hujayralar soni, mavjud embrionlar, optimal embrionlar va homiladorlik darajasi nazorat guruhidagiga qaraganda yaxshiroq ekanligini aniqlagan ($P < 0,05$). Inson xorionik gonadotropini qabul qilingan kuni progesterin bilan ishlab chiqarilgan tuxumdonni stimulyatsiya qi-

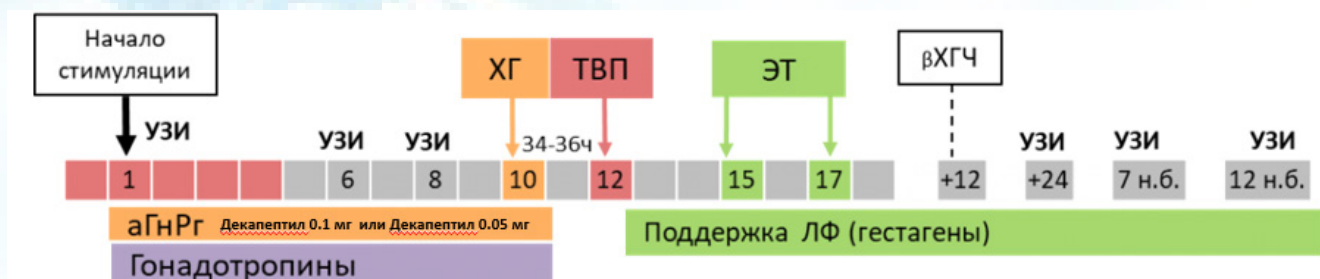
lish guruhida qon zardobidagi lyuteinlashtiruvchi gormonning past darajasi va past siklni bekor qilish darajasi kuzatildi ($P < 0,05$) [2].

Turli ma'lumotlarga ko'ra stimulyatsiyaning hozirda uzoq va tez muddatliarga bo'linadi shu bilan birga turli holatlarda personalashtirilgan eng maqbul usulni tanlashga zaruratni ko'rsatadi [3, 4, 8, 12-13].

Tadqiqot maqsadi. EKU amaliyoti uchun o'tkaziladigan ovulyatsiya stimulyatsiyasi dasturlarini taqqoslash.

Tadqiqot materiallari va metodlari. Tadqiqotda "Mediofarm" xususiy korxonasi MEDIOFARM HOSPITAL klinikasi ma'lumotlari asosida olib borildi. Barcha tanlab olingan ayollarga standart asosida klinik-laborator tekshiruvlar o'tkazildi hamda tadqiqot uchun stimulyatsiyaga normal javob qaytaruvchi ayollar tanlab olindi (AMG=1,0-2,5 ng/ml CAF 7-10). Tadqiqotda o'rganilgan ayollarning Yoshi 28 dan 42 gacha edi, o'rtacha $35,4 \pm 1,3$ ni tashkil qildi, bu Poseidon tasnifiga ko'ra 2-guruhga to'g'ri keladi. Tadqiqot guruhlari stimulyatsiya turiga ko'ra 2ga bo'lindi: Asosiy guruh – modifikatsiyalashtirilgan tabiiy siklda o'tkaziladigan EKU amaliyoti bo'lib ($n=30$), trigger ishlatishni nazarda tutadi, taqqoslash guruhi – oddiy EKU amaliyotidagi qisqa muddatli stimulyatsiya ($n=30$).

Odatiy EKU muolajasida qo'llaniladigan qisqa muddatli stimulyatsiya GnRH agonisti (Dekapeptil 0,1 mg) tuxumdonni stimulyatsiya qilishning 1 yoki 3-kunida, trigger kiritilishidan oldin ishlatilishi, odam GT 10-kunida, 36 soat ichida TVP, lyutein fazani qo'llab-quvvatlash 12-kundan boshlab buyurilishini o'z ichiga oladi (rasm 1).



Rasm 1. Odatiy EKU muolajasida qo'llaniladigan qisqa muddatli stimulyatsiyaning sxematik ko'rinishi

Tadqiqot natijalari shaxsiy kompyuterda Excell dasturiga kiritilib, statistik tahlildan "Statistic 6.0" dasturidan foydalanilgan holda o'tkazildi.

Tadqiqot natijalari. Asosiy guruh ayollariga stimulyatsiya bilan birgalikda somatic holatini yaxshilash bo'yicha tavsiya hamda kompleks vitamin terapiya buyurildi. Ushbu guruhdagi ayollarda og'ir somatic patologiya yoki ginekologik muammo aniqlanmagan edi, bepustlikning sababi ko'p hollarda erkaklik faktori bilan birga kelgandi. Taqqoslash guruhidagi ayollarda anamnezga ko'ra stimulyatsiya va/yoki inseminatsiya muolajalari o'tkazilgan edi, somatik holati va yosh hamda laborator ko'rsatkichlarga ko'ra ular asosiy guruh bilan mos kelishar edi. Nazorat guruhida yuqori TVI ($26,8 \pm 3,7$ va $23,1 \pm 2,5$) bo'lgan, bu insulin qarshiligi va stimu-

yatsiya protokollari samaradorligining pasayishi bilan bog'liq.

Ginekologik kasalliklar bo'yicha ikkala guruhda farqlar aniqlandi. Nazorat guruhida PKTS 4 marta ko'proq aniqlandi (40% ga nisbatan 10%), bu anovulyatsiya va gonadotropinlarga qarshilik xavfini keltirib chiqaradi. Nazorat guruhida endometriozning tarqalishi ham 4 baravar yuqori (26,7% ga nisbatan 6,7%), bu tuxumdonlar anatomiyasini buzishi va muvaffaqiyatli ovulyatsiya ehtimolini kamaytirishi mumkin. Nazorat guruhida embrion implantatsiyasiga potensial ta'sir ko'rsatadigan mioma bilan kasallanish ko'rsatkichi (16,7% ga nisbatan 3,3%) yuqori bo'lgan. Nazorat guruhidagi bemorlarning 50 foizida muvaffaqiyatsiz EKU amaliyotlari bo'lgan, bu esa asosiy guruhda 13,3% ga teng bo'lib, dastlab yomonroq prognozni ko'rsatadi.

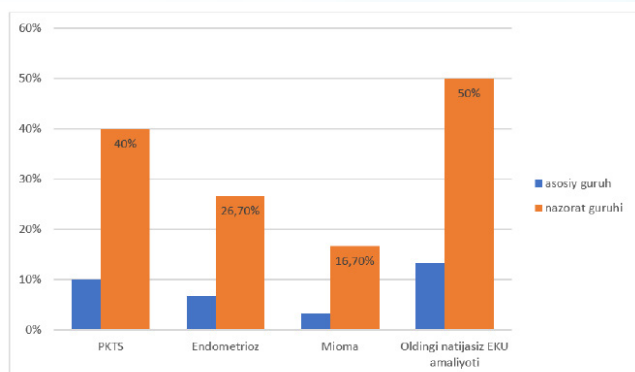


Diagramma 1. Asosiy va nazorat guruhining ginekologik anamnezi ko'rsatkichlari

Tadqiqot reproduktiv yoshdagi bemorlarda ovulyatsiyani stimulyatsiya qilishning ikkita yondashuvini taqqosladi. Tabiiy tiklda ovulyatsiya stimulyatsiyasi triggerlar yordamida amalga oshirilgan asosiy guruh yuqori samaradorlikni ko'rsatdi: muvaffaqiyatli ovulyatsiya chastotasi 83,3% ga yetdi va olingan tuxumlarning o'rtacha soni 10 ± 3 ni tashkil etdi. Bundan tashqari, yetuk (yaxshi sifatli) tuxum hujayralarning ko'rsatkichi yuqoriroq edi (76,7%), bu olingan hujayralar sifatini hamda kelgusi homiladorlik yuzaga kelish ehtimolini ko'rsatadi. Bunday protokollar natijasida 40% yuqori klinik homiladorlik darajasi kuzatildi, bu standart qisqa stimulyatsiya protokoli (23,3%) ishlatilgan nazorat guruhining ko'rsatkichlaridan sezilarli darajada oshadi.

Ovulyatsiya stimulyatsiyasining qo'shimcha foydasi nazorat protokoli (6,7%) bilan solishtirganda tuxumdonlarning giperstimulyatsiyasi (3,3%) kabi nojo'ya ta'sirlarning kamayishi edi.

Ushbu natijalar ovulyatsiya stimulyatsiyasidan foydalanish kontsepsiyasiga qiymat qo'shadi, uning samaradorligi va xavfsizligini tasdiqlaydi, shuningdek, yordamchi reproduktiv texnologiyalarning muvaffaqiyatini oshirish potensialini tasdiqlaydi.

Jadval 1.

Tadqiqotning asosiy natijalari

| Parametrlar | Asosiy guruh | Taqqoslash guruhi |
|---------------------------------------|--------------|-------------------|
| Bemorlar soni | 30 | 30 |
| Muvaffaqiyatli ovulyatsiya chastotasi | 83,3% | 70% |
| Olingan tuxumlarning o'rtacha soni | 10 ± 3 | 7 ± 2 |
| Yetuk tuxumlarning ulushi | 76,7% | 63,3% |
| Umumiy homiladorlik darajasi (TPR) | 40% | 23,3% |
| Nojo'ya ta'sir (giperstimulyatsiya) | 3,33% | 6,7% |

O'tkazilgan tahlillar reproduktiv tibbiyotda shaxsiy yondashuv uchun asosiy tezislarni shakllantirishga imkon beradi: O'zgartirilgan (modifikatsiyalashgan) tabiiy sikl (MTS) erkak omilining bepustligi yoki og'ir ginekologik/somatik patologiyalar bo'lmagan bemorlarning guruhlarida yuqori samaradorlikni ko'rsatadi. Uning afzalliklari: Gormonal yukni minimallashtirish, asoratlar xavfini kamaytirish (masalan, tuxumdonlarning giperstimulyatsiya sindromi), endometriy va ovulyatsiyani fiziologik sinxronlashtirish. Bu MTSni tuxumdonlar zaxirasi saqlanib qolgan va asoratlanmagan tibbiy tarixga ega bo'lgan bemorlar uchun optimal tanlov qiladi, bunda asosiy to'siq erkak omil hisoblanadi.

Murakkab ginekologik sharoitlarda standart stimulyatsiya protokollari dolzarb bo'lib qoladi: PKTS, endometrioz, past tuxumdon zaxirasi, miomatoz o'zgarishlar anatomik va funksional cheklovlarni bartaraf etish uchun agressiv stimulyatsiyani talab qiladi. Dozaning moslashuvchanligi va multifolikulyar javobni nazorat qilish qobiliyati standart protokollarni murakkab klinik ssenariylarda tanlov vositasiga aylantiradi.

Natijalar Eku rejalashtirish bosqichida bemorlarni stratifikatsiya qilish zarurligini ta'kidlaydi: MTS mezonlari: yoshi <35 yosh, AMG >1,5 ng/ml, PKTS/endometriozning yo'qligi, bepustlikning asosiy sababi sifatida erkak omili bo'lishi. Standart protokollar mezonlari: ginekologik patologiya, tuxumdonlar zaxirasining kamayishi, MTSning oldingi muvaffaqiyatsizliklari.

Nafaqat tashxislarni, balki biokimyoviy, genetik va psixosotsial belgilarni ham hisobga oladigan ko'p o'lchovli algoritmlarni ishlab chiqish Eku samaradorligini oshirishning zaruriy shartiga aylanmoqda.

Protokollarning komorbid holatlar bilan o'zaro ta'sirini yanada chuqurroq tahlil qilish (masalan, semizlikning MTS samaradorligiga ta'siri) uning samaradorligini oshiradi. Rag'batlantirishga javobning bashoratli biomarkerlarini izlash (antioksidant holatining roli, endometriyal mikrobioma profili) yetarlicha o'rganilmagan bo'lib qolmoqda va qo'shimcha o'rganishni talab qiladi. Zamonaviy reproduktiv fan real vaqtda follikulogenez dinamikasiga moslashuvchi gibril protokollarni ishlab chiqish muammosiga ham duch kelmoqda.

Xulosa. Zamonaviy reproduktiv tibbiyot empirik paradigmalardan aniq tibbiyotga o'tmoqda, bu holda protokolni tanlash nafaqat tashxis bilan, balki bemorning ko'p o'lchovli portreti bilan ham belgilanadi. O'zgartirilgan tabiiy sikl "ideallashtirilgan" klinik sharoitlarda istiqbolli strategiyadir, ammo uning afzalliklari intensiv aralashuvni talab qiladigan ginekologik patologiya bilan qoplanadi. Keng miqyosli tadqiqotlarsiz, natijalarni bashorat qilish uchun sun'iy intellektni joriy qilmasdan va biologiya, texnologiya va klinik tajribani o'zida mujassam etgan individual "davolash xaritalari" yaratilmasdan Eku bo'yicha keyingi taraqqiyotni amalga oshirish mumkin emas.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. https://www.who.int/ru/health-topics/infertility#tab=tab_1
2. Cai, Ruihong et al. "A meta-analysis of the efficacy of progestin-primed ovarian stimulation with medroxyprogesterone acetate in ovulation induction in poor ovarian responders." *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* vol. 50,7 (2021): 102049. doi:10.1016/j.jogoh.2020.102049
3. Datta, Adrija Kumar et al. "Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis". *Human reproduction update* vol. 27,2 (2021): 229-253. doi:10.1093/humupd/dmaa035
4. Dildora K., Gulchexra I., Zarina S. Modern Differentiated Approach to the Treatment of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome // *International journal of health sciences*. – Т. 6. – №. S10. – С. 94-107.
5. Yang, Meina et al. "Effects of vitamin D supplementation on ovulation and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Frontiers in endocrinology* vol. 14 1148556. 1 Aug. 2023, doi:10.3389/fendo.2023.1148556
6. Адамов А.М., Ткачева Н.Ю. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ЕСТЕСТВЕННЫХ И СТИМУЛИРОВАННЫХ ЦИКЛАХ // *Теоретические и практические аспекты современной медицины*. – 2023. – С. 24-25.
7. Дмитриева М.Л. и др. Прогнозирование «бедного ответа» в программах вспомогательных репродуктивных технологий после оперативных вмешательств на яичниках // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2023. – Т. 22. – №. 4. – С. 31-38.
8. Железная А.А., Мягих И.И. Преодоление бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте со сниженным овариальным резервом // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2021. – Т. 26. – №. 3. – С. 39-45.
9. Мягих И.И. Персонифицированный подход в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ эко и пэ в анамнезе // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2022. – Т. 27. – №. 1. – С. 37-44.
10. Тимофеева О.С. и др. Анализ программ экстракорпорального оплодотворения при ановуляторном бесплодии у пациенток с ретенционными образованиями яичников // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2023. – Т. 22. – №. 4. – С. 107-113.
11. Урюпина К.В. и др. Исследование структуры бесплодия и исходов программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста // *Медицинский вестник Юга России*. – 2022. – Т. 13. – №. 2. – С. 59-71.
12. Худоярова Д.Р., Шопулотова З.А. БЕСПЛОДИЕ: ПРИЧИНЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ // *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. – 2024. – Т. 4. – №. 9. – С. 124-128.
13. Худоярова Д.Р., Абдумуминовнаврач Ш. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИХ ВИДЫ // *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. – 2024. – Т. 4. – №. 9. – С. 129-133.

Prevention and prevention, risk factors of adhesions in women after surgical interventions

BAKHTIAROVA Guzal Madiyar qizi,

Master's Degree in Obstetrics and Gynecology at TMA

AN Andrey Vladimirovich,

Associate Professor of the Department of
Obstetrics and Gynecology at TMA

Annotation

The relevance of studying the role of adhesion formation in the rehabilitation of women after surgical interventions is due to the high incidence and significant consequences associated with postoperative adhesions. Adhesion formation is one of the most common postoperative complications and can substantially affect clinical outcomes and the functional recovery of patients, significantly reducing their quality of life. This issue is especially critical in surgeries involving the abdominal cavity, pelvic organs, and female reproductive system, where adhesions can lead to chronic pelvic pain, organ dysfunction, functional impairment, and even infertility.

Keywords: rehabilitation, cesarean section, anti-adhesive agents.

Annotatsiya

Annotatsiya: Jarrohlik amaliyotlaridan keyin ayollarni reabilitatsiya qilishda yopishqoqlik shakllanishining rolini o'rganish dolzarbligi operatsiyadan keyingi yopishqoqliklarning yuqori darajada uchrashligi va ular bilan bog'liq muhim oqibatlar tufayli yuzaga keladi. Yopishqoqlikning shakllanishi operatsiyadan keyingi eng keng tarqalgan asoratlardan biri bo'lib, u klinik natijalarga va bemorlarning funksional tiklanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi, ularning hayot sifatini jiddiy ravishda pasaytirishi mumkin. Bu muammo, ayniqsa, qorin bo'shlig'i, kichik chanoq a'zolari va ayollarning reproduktiv tizimi bilan bog'liq operatsiyalarda juda muhim hisoblanadi, chunki yopishqoqliklar chanoqning surunkali og'rig'iga, a'zolar faoliyatining buzilishiga, funksional qobiliyatlarning pasayishiga va hatto bepushtlikka olib kelishi mumkin.

Kalit so'zlar: reabilitatsiya, kesarcha kesish, yopishqoqlikka qarshi vositalar.

Аннотация

Резерв яичников важнейший фактор показания фертильности у женщин. Старший репродуктивный возраст женщины коррелирует с прогрессирующей потерей как количества, так и качества ооцитов. Плохое качество ооцитов с увеличением возраста может быть связана с укорочением теломер, повреждения ДНК и генетических мутаций, окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и эпигенетических изменений.

Ключевые слова: овариальный резерв, окислительный стресс, преждевременная недостаточность яичников, митохондриальная недостаточность.

Introduction : The relevance of studying the role of adhesions in the rehabilitation of women after surgery is due to the high incidence and significant consequences associated with the formation of adhesions in the postoperative period. The adhesive process, being one of the most frequent postoperative complications, can have a significant impact on the clinical outcome and functional recovery of patients, significantly impairing their quality of life. This problem is especially acute in surgery of the abdominal cavity, pelvis and reproductive system in women, where the formation of adhesions leads to prolonged pain, organ failure, functional disability and possibly even infertility.

The adhesive process is the result of an excessive fibrous reaction to tissue damage resulting from injury and inflammation during surgery. Despite significant progress in surgery and the introduction of minimally invasive techniques, the problem of adhesions remains relevant, since even modern methods of intervention do not exclude their formation. This necessitates the development of effective methods for the prevention, diagnosis and therapy of adhesions.

The topic of rehabilitation of women after surgical interventions in the context of the adhesive process is especially important, since it affects not only issues of eliminating physical discomfort and improving the quality of life, but also issues of reproductive health, which plays a key role in this group of patients. Early detection and comprehensive rehabilitation, including both pharmacological therapy and physiotherapy methods aimed at preventing the formation of adhesions, are important for reducing the incidence of complications and increasing the effectiveness of the recovery process.

Adhesion formation results from an excessive fibrotic response to tissue damage caused by trauma and inflammation during surgical procedures. Despite considerable progress in surgical techniques and the introduction of minimally invasive approaches, the problem of adhesions remains unresolved, as even modern methods do not fully eliminate their formation. This underscores the need to develop effective strategies for the prevention, diagnosis, and treatment of adhesions.

The topic of rehabilitation of women after surgical interventions in the context of adhesion formation is of particular importance, as it addresses not only the elimination of physical discomfort and improvement in quality of life but also reproductive health issues, which are critical for this patient group. Early di-

agnosis and comprehensive rehabilitation, including both pharmacological therapy and physiotherapeutic methods aimed at preventing adhesions, are essential for reducing the incidence of complications and enhancing the effectiveness of recovery.

Thus, further investigation of the pathogenesis of adhesion formation and the development of new preventive and rehabilitative approaches represent a vital task in modern medicine, particularly in gynecology and abdominal surgery, emphasizing the practical importance of this issue in public health.

Research Objective: To reduce postoperative adhesion formation in patients through the improvement of rehabilitation protocols and preventive measures, along with the assessment of risk factors.

Research Methods:

1. General clinical methods: medical history collection, physical examination, bimanual examination.
2. Clinical-laboratory methods: CBC, urinalysis.
3. Instrumental methods: ultrasound examination.
4. Intraoperative documentation: photo and video materials.

Study Materials:

The study will involve 90 women after surgical interventions:

* Study group: 30 women without adhesion formation.

* Control group: 60 women with documented adhesions, subdivided as follows:

* Subgroup 1: 30 women with a history of 1 cesarean section (CS)

* Subgroup 2: 20 women with 2 CS

* Subgroup 3: 10 women with 3 or more CS

All participants had undergone one or more cesarean sections and had two or more subsequent pregnancies. Analysis included birth histories and neonatal outcomes.

Inclusion criteria:

- * Single uterine scar
- * Singleton pregnancy (≥ 22 weeks gestation)
- * At least two previous pregnancies following CS

Exclusion criteria:

- * Pregnancy < 22 weeks
- * No prior pregnancies
- * Pregnancies following surgeries other than CS
- * Multiple pregnancies

There were no statistically significant differences between groups regarding age, clinical course, disease duration, comorbidities, or types of surgical intervention (Table 2).

| Type of Surgery | Type of Delivery | | | |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | 1st Subgroup (1 CS) (n=30) | 2nd Subgroup (2 CS) (n=20) | 3rd Subgroup (3+ CS) (n=10) | Control Group (n=30) |
| Elective C-Section | 17 (56.7%) | 8 (40%) | 6 (60%) | 20 (66.7%) |
| Emergency C-Section | 13 (43.3%) | 12 (60%) | 4 (40%) | 10 (33.3%) |

Results: Adhesion prevention in pelvic surgery remains a key area in modern obstetric and gynecologic surgery. Adhesions represent a localized inflammatory response to peritoneal injury.

Indications for Primary Cesarean Section (abs., %)

| Indications | 1st Subgroup (n=30) | 2nd Subgroup (n=20) | 3rd Subgroup (n=10) | Control Group (n=30) |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Labor abnormalities | 9 (30%) | 6 (30%) | 2 (20%) | 10 (33.3%) |
| Fetal distress | 5 (16.7%) | 5 (25%) | 3 (30%) | 4 (13.3%) |
| Clinically narrow pelvis | 4 (13.3%) | 3 (15%) | 1 (10%) | 5 (16.7%) |
| Transverse lie of a large fetus | 3 (10%) | 1 (5%) | 2 (20%) | 1 (3.3%) |
| Severe forms of pre-eclampsia | 5 (16.7%) | 2 (10%) | – | 4 (13.3%) |
| Premature placental abruption | 2 (6.7%) | 1 (5%) | 1 (10%) | 2 (6.7%) |
| Other | 2 (6.7%) | 2 (10%) | 1 (10%) | 2 (6.7%) |

Analysis showed that the frequency of adhesion formation increases with the number of cesarean sections:

* 80% of women with only one CS did not develop adhesions.

* Risk of adhesion formation:

* 1 CS – 20%

* 2 CS – 25%

* 3+ CS – 50%

Severity also increased with each subsequent CS:

* After 1 CS: mild and moderate adhesions in 10% and 8%, respectively; severe (grade III) in only 2%.

* After 2 CS: moderate adhesions more frequent; grade III–IV rare (2%).

* After 3+ CS: extensive adhesions in 10% of cases, significantly worsening patient outcomes.

Women with chronic pelvic inflammatory diseases had a significantly higher risk of adhesion formation.

Impact of Inflammatory Disease on Adhesions

| Presence of Inflammatory Diseases | Number of Patients | Adhesions Detected (%) |
|--|--------------------|------------------------|
| Chronic inflammation present (endometritis, salpingitis) | 30 | 21 (70%) |
| No history of inflammation | 60 | 9 (15%) |

Patients with chronic pelvic inflammatory diseases had a 4.6-fold increased risk of developing adhesions.

Conclusion:

Cesarean section (CS) is one of the most commonly performed surgical procedures in obstetrics. However, repeated CS significantly increases the risk of developing adhesions, which may lead to chronic pelvic pain syndrome, infertility, impaired embryo implantation, placental complications, and difficulties during subsequent operative deliveries.

In this study, a retrospective analysis was conducted involving 90 women who had undergone cesarean section. Among them, 60 patients were found to have adhesions of varying severity. It was established that the incidence of adhesions increases proportionally with the number of cesarean sections

performed: adhesions were detected in 10% of patients after the first CS, in 20% after the second CS, and in 40% after three or more CS procedures.

The most significant risk factors for adhesion formation included chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (such as endometritis, adnexitis, and salpingitis), hypercoagulability (elevated levels of fibrinogen and D-dimer), and repeated uterine surgeries accompanied by impaired tissue regeneration. Notably, thinning of the uterine scar (<2.5 mm) was observed in 40% of patients with three or more CS, which substantially increases the risk of placental abnormalities (including placenta previa and accreta), chronic placental insufficiency, and the development of dense adhesions.

LITERATURE:

1. Durante-Mangoni E. Is “upon request” cesarean section acceptable? “Voluntary” or “non therapeutic” cesarean delivery: ethical-deontologic problems // *Minerva Ginecologica*. 2000. Vol. 6, № 52. P. 269–273.
2. Захарова С. А. Структура показаний к операции кесарева сечения на современном этапе // *StudArctic forum*. 2018. Vol. 1 (9). С. 8.
3. Старикова Д. В., Богачева Н. В., Макарова И. А. Проблема риска развития инфекции хирургической акушерской раны после кесарева сечения у женщин Кировской области // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022. Т. 67, № 6. С. 374–379. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-374-379
4. Wingert A., Hartling L., Sebastianski M., Johnson C., Featherstone R., Vandermeer B., Wilson R. D. Clinical interventions that influence vaginal birth after cesarean delivery rates: Systematic Review & Meta-Analysis // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019. Vol. 19 (1). P. 529. doi: 10.1186/s12884-019-2689-5
5. Стрижаков А. Н., Бадма-Гаряев М. С., Давыдов А. И., Подтетнев А. Д., Проценко Д. Н., Буданов П. В. Акушерский перитонит после кесарева сечения: дифференцированный подход к выбору хирургической тактики // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013. Т. 12, № 6. С. 53–62.
6. Мартынов С. А., Адамян Л. В. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты // *Гинекология*. 2020. Vol. 22, № 5. С. 70–76.

SURUNKALI NOSPETSIFIK SERVISITDA QIN MIKROBIOTSENOZI VA MAHALLIY IMMUNITET HOLATINING ROLI

ADIZOVA Z.O., AMANBOYEVA F.B.,
t.f.d. An A.V.
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston

Annotation

The relevance of studying the role of adhesion formation in the rehabilitation of women after surgical interventions is due to the high incidence and significant consequences associated with postoperative adhesions. Adhesion formation is one of the most common postoperative complications and can substantially affect clinical outcomes and the functional recovery of patients, significantly reducing their quality of life. This issue is especially critical in surgeries involving the abdominal cavity, pelvic organs, and female reproductive system, where adhesions can lead to chronic pelvic pain, organ dysfunction, functional impairment, and even infertility.

Keywords: rehabilitation, cesarean section, anti-adhesive agents.

Annotatsiya

Annotatsiya: Jarrohlik amaliyotlaridan keyin ayollarni reabilitatsiya qilishda yopishqoqlik shakllanishining rolini o'rganish dolzarbligi operatsiyadan keyingi yopishqoqliklarning yuqori darajada uchrashligi va ular bilan bog'liq muhim oqibatlar tufayli yuzaga keladi. Yopishqoqlikning shakllanishi operatsiyadan keyingi eng keng tarqalgan asoratlardan biri bo'lib, u klinik natijalarga va bemorlarning funksional tiklanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi, ularning hayot sifatini jiddiy ravishda pasaytirishi mumkin. Bu muammo, ayniqsa, qorin bo'shlig'i, kichik chanoq a'zolari va ayollarning reproduktiv tizimi bilan bog'liq operatsiyalarda juda muhim hisoblanadi, chunki yopishqoqliklar chanoqning surunkali og'rig'iga, a'zolar faoliyatining buzilishiga, funksional qobiliyatlarining pasayishiga va hatto bepushtlikka olib kelishi mumkin.

Kalit so'zlar: reabilitatsiya, kesarcha kesish, yopishqoqlikka qarshi vositalar.

Аннотация

Резерв яичников важнейший фактор показания фертильности у женщин. Старший репродуктивный возраст женщины коррелирует с прогрессирующей потерей как количества, так и качества ооцитов. Плохое качество ооцитов с увеличением возраста может быть связана с укорочением теломер, повреждения ДНК и генетических мутаций, окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и эпигенетических изменений.

Ключевые слова: овариальный резерв, окислительный стресс, преждевременная недостаточность яичников, митохондриальная недостаточность.

Aktualligi. Qin mikrobiotsenozi bachadon bo'ynining mahalliy immunitetini shakllantirishda muhim rol o'ynaydi. Mikrobiotsenoz turli organlar va tizimlarning epidermisi va shilliq pardalarida yashaydigan mikroorganizmlar (bakteriyalar, viruslar va zamburug'lar) mikrobiotsenozidir [1]. Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, vaginal mikrobiotsenoz inson mikrobiotsenozining ekologik va fazoviy jihatdan alohida qismi bo'lib, u genetik jihatdan o'xshash mikroorganizmlar tur-laridan iborat bo'lib, ular yashash muhitiga o'xshash talablar bilan bog'liq.

Mikrobiotsenozning miqdoriy va sifat tarkibidagi o'zgarishlar ko'plab kasalliklarda ko'rsatiladi. Mikrobiotsenoz tarkibiy qismlari nafaqat himoya qiladi patogenlar va toksinlarga nisbatan roli, shuningdek, ko'plab boshqa funksiyalarga ega, shu jumladan immunitetni himoya qilishda juda faol ishtirok etish [2].

Vaginal mikrobiotsenoz patogen mikrofloraning o'sishidan himoya qilishda va homiladorlikning normal rivojlanishini ta'minlashda muhim rol o'ynaydi. Homiladorlik va trofoblast invazyasi paytida mahalliy immunologik tolerantlikni shakllantirishda qin mikrobiotsenozining ishtiroki ham isbotlangan [3].

Vaginal mikrobiotsenozdagi o'zgarishlar jinsiy yo'l bilan yuqadigan infeksiyalar sonining ko'payishi, OIV infeksiyasi xavfining oshishi, turli xil KCHAYKvariantlarining rivojlanishi, tushish va erta tug'ilish xavfi bilan doimiy ravishda bog'liq [9].

Odatda, vaginal mikrobiotsenoz tarkibida *Lactobacillus* spp. ustunlik qiladi. pH sut kislotasi ishlab chiqarish orqali pH ni 3,5–4,0 ga kamaytirishda hal qiluvchi rol o'ynaydi, bu patogen mikrofloraning o'sishiga to'sqinlik qiladi [5].

Laktobakteriyalardan tashqari vaginal mikrobiotsenoz tarkibiga anaerob va fakultativ anaerob bakteriyalar va *Candida* guruhidagi zamburug'lar kiradi. Oddiy mikroflora odatda himoya ta'siriga ega.

Shu munosabat bilan reproduktiv yoshdagi ayollarda bachadon bo'yni fon kasalliklarini erta aniqlash, aniqlangan patologiyani etarli darajada davolash prekanserov va bachadon bo'yni saratonining samarali profilaktikasi hisoblanadi [3].

Hozirgi vaqtda ushbu lokalizatsiya kasalliklarining etiologiyasi va patogenezi to'g'risida yagona fikr mavjud emas. Adabiyotda keltirilgan ko'plab ma'lumotlar ekzo va endobachadon bo'ynining patologik jarayonlarining polietiologiyasini ko'rsatadi [9].

Tadqiqot maqsadi:

Reproduktiv yoshdagi ayollarda servisit profilaktikasi va diagnostikasini takomillashtirish.

Tadqiqot materiallari:

Vazifalarni hal qilishda 25 yoshdan 44 yoshgacha bo'lgan ayollar uchun keng qamrovli klinik va laboratoriya tekshi-

rivi o'tkazildi, ular uchta klinik guruhga bo'lingan: taqqoslash, asosiy va nazorat. Asosiy uslubiy yondashuv sifatida "yo'naltirilgan tanlov" usuli ishlatilgan.

Taqqoslash guruhiga ushbu patologiyani davolashning umumiy qabul qilingan usuli bilan davolangan surunkali nospetsifik servitsitli 30 bemor kiritilgan. Asosiy guruh anti-bakterial, yallig'lanishga qarshi, immunokorreksiyalovchi (Pavisin) va vitamin-metabolik (vitamin B kompleksi) terapiyasidan foydalangan surunkali nospetsifik servitsitli 67 nafar bemordan iborat edi. Surunkali nospetsifik servitsitni kompleks davolashni va oldini olishni aniqroq o'rganish uchun asosiy guruhdagi bemorlar uchta kichik guruhga bo'lingan.

Birinchi kichik guruhda ($p=21$) kombinatsiyalangan vitamin B kompleksi ishlatilgan, ikkinchisida ($p=22$) Pavisin preparati qo'llanilgan, uchinchisida ($p=24$) vitamin B kompleksi va Pavisin ishlatilgan.

Tadqiqot usullari:

Bemorlarning standart klinik tekshiruv shikoyatlarni baholashni, somatik holat, anamnezni batafsil yig'ish, shu jumladan, immunitet holatiga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan omillarni aniqlash, fizik tekshiruv, somatik va ginekologik, shu jumladan yuqumli kasalliklarni aniqlashni o'z ichiga oladi. Ginekologik tekshiruvga bachadon bo'ynini ko'zgular bilan tekshirish, bimanual va rektovaginal tekshirish, kengaytirilgan kolposkopiya, bachadon bo'yni vaginal qismdan va servikal kanaldan davolashdan oldin va keyin olingan surtmalarni sitologik usulda va bachadon bo'yni biopsiyalarini gistologik tekshirish kiradi.

Anamnezda genital infeksiyaning yuqori chastotasi ayol jinsiy yo'llarining shilliq qavatlar holatiga ta'sir qiladi, xususan, bachadon bo'yni shilliq qavatining va mahalliy immuno-reaktivlikning o'zgarishi sabablaridan biri bo'lishi mumkin. So'rovda qatnashgan ayollarning aksariyati (asosiy guruhda 95,5% va taqqoslash guruhida 96,7%) muntazam jinsiy hayot kechirgan. Tekshirilgan ayollarning asosiy guruhida jinsiy hayot boshlanishi o'rtacha yoshi $18,9 \pm 0,26$ yoshni, taqqoslash guruhida $18,5 \pm 0,21$ yoshni, nazorat guruhida $19,6 \pm 0,43$ yoshni tashkil etdi. Jinsiy organlarning yallig'lanish kasalliklari etiologiyasida jinsiy hayot boshlanishi yoshining ahamiyatiga kelsak, shuni ta'kidlash kerakki, asosiy guruhdagi bemorlarning taxminan yarmi (47,8%) va taqqoslash guruhi (46,7%) 18 yoshdan oldin jinsiy hayotni boshlagan.

Tadqiqot natijalari:

Ikkala guruhdagi bemorlarning asosiy shikoyatlari jinsiy yo'llardan vaqti vaqti bilan yoki doimiy ravishda ajralmalar kelishiga, tashqi jinsiy a'zolar sohasida noqulaylik hissi yoki achishishga edi. Dastlabki anamnez yig'ishi jarayonida asosiy guruhdagi 36 (53,7%) nafar ayol va taqqoslash guruhidagi 17 (56,7%) nafar ayol yuqoridagi belgilardan shikoyat qilgan.

1-jadval

Surunkali nospetsifik servisitli ayollarda shikoyatlar va klinik simptomlarning tavsifi

| Ko'rsatkichlar | Asosiy guruh (n=67) | | Taqqoslash guruhi (n=30) | |
|---------------------------------|---------------------|------|--------------------------|------|
| | soni | % | soni | % |
| Gipersekretsiya | 15 | 22,4 | 7 | 23,3 |
| Kam miqdordagi ajralmalar | 14 | 20,9 | 7 | 23,3 |
| Qindagi noqulaylik | 12 | 17,9 | 5 | 16,6 |
| Noxush hidli ajralmalar | 10 | 14,9 | 4 | 13,4 |
| Dispareuniya | 9 | 13,5 | 4 | 13,4 |
| Qindagi qichishish va achishish | 7 | 10,4 | 3 | 10,0 |

Eslatma: foiz asosiy guruh va taqqoslash guruhidagi bemorlarga nisbatan hisoblandi.

Shuni ta'kidlash kerakki, asosiy guruhdagi 31 (46,3%) nafar ayol va taqqoslash guruhidagi 13 (43,3%) nafar ayol urogenital traktdan hech qanday shikoyati bo'lmagan va profilaktik tekshiruv uchun murojaat qilgan. Ular o'zlarini kasal deb hisoblamaganlar va ular buni normaning bir varianti deb biladilar. Shu bilan birga, ushbu ayollarni sinchkovlik bilan batafsil o'rganish bilan kam miqdorda ajralmalar, qindagi noqulaylik, dispareuniya shikoyatlari mavjudligini aniqlandi. Ushbu kuzatuv natijalari patologiyani o'z vaqtida aniqlash uchun profilaktik tekshiruvlar va bemorlardan batafsil anamnez yig'ish zarurligini isbotlaydi. Dastlabki tekshiruv paytida

bachadon bo'yni patologiyasi bo'lgan ayollarda shikoyatlarining tavsifi.

Normal sitologik rasm (I sinf) asosiy guruhdagi 25 (37,3%) ayollarda, taqqoslash guruhidagi 10 (33,3%) va nazorat guruhidagi barcha bemorlarda (100%) topilgan. Yallig'lanishli sitologik rasm (II sinf) asosiy guruhdagi 42 (62,7%) bemorda, 30 (66,6%) taqqoslash guruhida aniqlandi. Ushbu sitogrammalar juda ko'p miqdorda kokk florasining mavjudligi bilan ajralib turadi. Shuni ta'kidlash kerakki, bachadon bo'yni yallig'lanish jarayoni belgilari yetarlicha namoyon bo'lmaganda surtmaning sitologik ko'rinishi normadan farq qilmasligi mumkin.

2-jadval.

Tekshiruv vaqtida kasallikning davomiyligi

| Kasallik davomiyligi, yil | Asosiy guruh(n=67) | | Taqqoslash guruhi (n=30) | |
|---------------------------|--------------------|------|--------------------------|------|
| | soni | % | soni | % |
| 1 -2 yil | 13 | 19,4 | 5 | 16,7 |
| 3-4 yil | 24 | 35,8 | 11 | 36,6 |
| 5 yil va ko'p | 30 | 44,8 | 14 | 46,7 |

Eslatma: foiz asosiy guruh va taqqoslash guruhidagi bemorlarga nisbatan hisoblanadi.

O'rtacha leykotsitozli bemorlarda sitologik va bakterioskopik tadqiqotlar natijalarini moslashtirganda sitologik rasm Papanikolau tasnifi bo'yicha surtma I sinfiga to'g'ri keldi. Shunday qilib, sitologik skrining natijalariga ko'ra faqat dastlabki tashxis qo'yish mumkin, chunki faqat olingan materialdagi hujayralar tekshiriladi, bular esa patologik o'zgargan sohaning yuza qismlaridan olinadi.

Qin ajralmasining mikroskopik tekshirishda normal laktobakteriyalar florasining sezilarli darajada pasayishi, shartli-patogen floraning ko'pligi qayd etildi. Qin surtmasida epiteliy hujayralari va leykotsitlarning nisbati o'rtacha 1:3 nisbatda, norma 1:1.

3-jadval

| Mikroorganizmlar | Asosiy guruh (n=67) | Taqqoslash guruhi (n=30) | Nazorat guruhi (n=22) |
|---------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| Staphylococcus spp. | 44 (65,7%) | 18(60%) | 0 |
| Enterococcus spp. | 30 (44,8%) | 11 (36,6%) | 1(4,5%) |
| Mycoplasma spp. | 12 (17,9%) | 5 (16,7%) | 0 |
| Streptococcus spp. | 9 (13,4%) | 4 (13,3%) | 2 (9,1%) |

| | | | |
|-----------------------|----------|----------|-----------|
| Gardnerella vaginalis | 5 (7,5%) | 2 (6,7%) | 0 |
| Candida albicans | 4 (6,0%) | 1 (3,3%) | 1(4,5%) |
| Corinebacterium spp. | 4 (6,0%) | 1 (3,3%) | 0 |
| Kultura aniqlanmadi | 0 | 0 | 19(86,4%) |

Eslatma: Spp. lotincha "Species" (turlar) dan mikroorganizmlarning umumiy turlarining qabul qilingan belgisi.

Shunday qilib, vaginal disbioz va yallig'lanish kasalliklarining mavjudligi endo va ekzoservitsit uchun eng muhim xavf omillari bo'lib hisoblanadi, immunologik gomeostazning buzilishiga va mahalliy ikkilamchi immunitet tanqisligining rivojlanishiga olib keladi. Bunday buzilishlar bachadon bo'ynidagi uzoq kechuvchi sust yallig'lanishiga olib keladi, jarayonlar nafaqat yuzada, balki chuqur qavatlarida ham morfologik o'zgarishlarning shakllanishiga olib keladi.

SNS qatlamlar sonining ko'payishi va epiteliy hujayra-

larining umumiy sonining ko'payishi bilan tavsiflanadi. Klinik jihatdan yaqqol qo'zish davrida epiteliyning intensiv deskvamatsiyasi kuzatildi. Sitogrammalardagi epiteliy hujayralarining ulushi nazorat guruhiga nisbatan 2,6 baravar oshdi (taqqoslash guruhida $22,1 \pm 1,19\%$ dan $58,6 \pm 2,61\%$ gacha, $p < 0,01$; asosiy guruhda $22,1 \pm 1,19\%$ dan $57,3 \pm 3,37\%$ gacha, $p < 0,01$) va ko'p qavatli yassi epiteliyning oraliq va parabazal qatlamlarida destruksiya va distrofiya belgilari bilan epiteliy hujayralarining ustunligi qayd etildi.

4-jadval

Taqqoslash guruhidagi bemorlar servikal kanaldan ajratilgan mikroorganizmlar kulturasi an'anaviy davolash fonidagi ko'rsatkichlar

| Mikroorganizmlar | Sog'lom (n=22) | Taqqoslash guruhi | |
|-----------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| | | Davolashdan oldin (n=30) | Davolashdan keyin (n=30) |
| Staphylococcus spp. | 0 | 20 (66,6%) 10^4 | 9(30%) $< 10^4$ |
| Enterococcus spp. | 1 (4,5%) | 3 (10,0%) | 1 (3,3%) |
| Mycoplasma spp. | 0 | 8 (26,6%) | 0 |
| Streptococcus spp. | 2(9,1%) | 7 (23,3%) | 4 (13,3%) |
| Gardnerella vaginalis | 0 | 6(20,0%) | 2 (6,7%) |
| Candida albicans | 1 (4,5%) | 10(33,3%) | 0 |
| Corenbacterium spp. | 0 | 3 (10,0%) | 0 |
| Kultura aniqlanmadi | 19 (86,4%) | 0 | 14 (46,7%) |

Distrofiya belgilari bo'lgan epiteliotsitlarning ulushi asosiy guruhda $5,40 \pm 0,74\%$ va taqqoslash guruhida $3,53 \pm 0,84\%$ ni tashkil etdi ($p > 0,05$). Epiteliy hujayralari populyatsiyasida destruksiyaga uchragan hujayralar soni sezilarli darajada oshdi va asosiy guruhda $16,1 \pm 1,30\%$ va taqqoslash guruhida $13,1 \pm 1,68\%$ ga yetdi ($p > 0,05$).

Surunkali nospetsifik servitsitni kompleks davolashni aniqroq o'rganish uchun asosiy guruhdagi bemorlar uchta kichik guruhga bo'lingan. Birinchi subguruhda "Vitamin B kompleksi" kombinatsiyalangan preparati ishlatilgan, ikkinchisida mahalliy immunkorreksiya, yallig'lanishga qarshi va keng antibakterial ta'sirga ega "kurkuma moyi – 82 mg, borneol-75mg" tarkibli "Pavisin" preparati bilan immunokorreksiya qilingan, uchinchi subguruhda "Vitamin B kompleksi va Pavisin" ishlatilgan.

Xulosalar:

1. Surunkali nospetsifik servitsitli bemorlarni an'anaviy davolash mahalliy yallig'lanish jarayonini butunlay bartaraf etishni ta'minlamaydi (bunda davolash samaradorligi 46,7%ni

tashkil etib, 53,3% holatda mikroorganizmlar kulturasi saqlanib qolgan).

2. Asosiy guruhning birinchi subguruhida an'anaviy davoga qo'shimcha Vitamin B kompleks qo'llanilganda davolash samaradorligi 66,6 %ga, ikkinchi subguruhda an'anaviy davoga qo'shimcha Pavisin shamchali qo'llanilganda samaradorlik 81,8 %ga, uchinchi subguruhda an'anaviy davoga + Pavisin shamlari va Vitamin B kompleks qo'llanilganda esa samaradorlik 91,6 %ga oshganligini ko'rish mumkin. Eslatma nazorat guruhidagi sog'lom ayollarda ham hech qanday mikroorganizm aniqlanmagan ayollar 81,8 %ni tashkil etadi.

3. "PAVISIN" immunomodulyatori va vitamin B kompleksidan foydalangan holda surunkali nospetsifik servitsitni kompleks davolash mahalliy immunitet muvozanatini tiklashga, antibiotik terapiyasining davomiyligini 1,4 baravar kamaytirishga, bachadon bo'yni patologiyasini ambulatoriya sharoitida davolash vaqtini 1,8 baravar kamaytirishga va shu bilan ayollarning reproduktiv salomatligini saqlashga, kasallik qaytalanishi xavfini oldini olishga imkon beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Аминодова И. П. и др. Причины несвоевременной диагностики гиперпластических и онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин // Новые материалы и перспективные технологии. – 2020. – С. 619-622.
2. Астафьева А. С., Юрасова Е. А. Особенности диагностики у пациенток с хроническим рецидивирующим цервицитом // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. – 2022. – С. 82-87.
3. Ахмедова Р. С., Омарова С. М., Муслимов М. О. Диагностическая эффективность методов лабораторной диагностики хламидийных цервицитов // Инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии. – 2017. – С. 114-116.
4. Баггиш, М. Кольпоскопия. Атлас-справочник / Пер. с англ, к.м.н. В.М. Нечушкиной. — М.: Практика, 2008. - 340 с.
5. Байрамова Г. Р. и др. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток // Доктор. Ру. – 2019. – №. 11 (166). – С. 61-67.
6. Байрамова, Г.Р. Бактериальный вагиноз / Г.Р. Байрамова // Поликлиническая гинекология / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. — 2-е изд., доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - С. 126-135.
7. Байрамова, Г.Р. Диагностика и лечение экзо- и эндоцервицитов / Г.Р. Байрамова // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. - 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - С. 201-212.
8. Бауэр, Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Пер. с нем.: Под. ред. С.И. Роговской. - М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2007. — 288 с.
9. Белокриницкая, Т.Е. Цитокины и экспрессия тканевого фактора тромботических осложнений у больных с дисплазией и раком шейки матки / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Ю.Н. Пономарева // Акушерство и гинекология. - 2001. - №6. — С. 36-39.
10. Белокриницкая, Т.Е. Роль цитокинов в патогенезе нарушений иммунитета и гемостаза у больных с тяжелыми дисплазиями и раком шейки матки / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Ю.Н. Пономарева // Вопросы онкологии. - 2003. — Т. 49, №1. - С. 51-54.
11. Берлин, А.А. Способ прогнозирования развития неопластических заболеваний шейки матки на основе анализа иммуногистохимических показателей пролиферации и апоптоза / А.А. Берлин, В.В. Авруцкая, С.О. Дубровина // Мать и дитя: Материалы 8 Всерос. форума. - Москва, 2006. - С. 331-332.
12. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии. - СПб.: ООО Изд-во Фолиант, 2002. - 542 с.
13. Буданов, П.В. Проблемы терапии генитального герпеса / П.В. Буданов // Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - С. 18-26.
14. Буланов, М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике / М.Н. Буланов. - 2002. - Режим доступа: <http://www.iskra-medikal.ru/articles.htm>.
15. Быковская, О.В. Уреаплазменная инфекция в практике врача акушера-гинеколога / О.В. Быковская // Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. — 3-е изд., доп. -М.: МЕДпресс-информ, 2006. - С. 231-245.

ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC EFFECTIVENESS IN WOMEN WITH INFLAMMATORY INFERTILITY

ABDULLAYEVA L.M, ABDIYEVA U.U.

Department of Obstetrics and Gynecology of
Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan

Аннотация

В данной статье рассматривается совершенствование современных подходов к диагностике и лечению воспалительного бесплодия у женщин. Целью исследования является разработка комплексного подхода к выявлению воспалительного бесплодия у женщин и создание алгоритма дифференциальной диагностики с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов. Всего было обследовано 115 женщин, в том числе 40 с первичным бесплодием, 40 со вторичным бесплодием и 35 здоровых женщин (контрольная группа). Обследование включало клинический осмотр, бактериоскопию, функциональные тесты (УЗИ, гистеросальпингографию, лапароскопию) и ПЦР-тестирование. Для лечения была применена комплексная реабилитационная стратегия. Результаты показывают, что комплексный диагностический алгоритм имеет решающее значение для раннего выявления и повышения эффективности лечения воспалительного бесплодия.

Ключевые слова: воспалительное бесплодие, ИППП, диагностика, ПЦР, ГСГ.

Annotatsiya

Ushbu maqolada ayollardagi yallig'lanishga bog'liq bepushtlikni zamonaviy tashxislash va davolash usullarini takomillash-tirish masalalari muhokama qilinadi. Tadqiqotning maqsadi ayollarda yallig'lanishga bog'liq bepushtlikni aniqlashda kompleks yondashuvni ishlab chiqish va klinik-laboratoriya hamda instrumental usullardan foydalangan holda differensial tashxis algoritmini yaratishdan iborat. Jami 115 nafar ayol tekshirildi, ulardan 40 nafari birlamchi bepushtlik, 40 nafari ikkilamchi bepushtlik bilan og'rigan va 35 nafari sog'lom ayollar (nazorat guruhi) edi. Baholash klinik tekshiruv, bakterioskopiya, funksional tekshiruvlar (ultratovush, gisterosalpingografiya, laparoskopiya) va PZR testidan iborat bo'ldi. Davolash uchun kompleks reabilitatsiya strategiyasi qo'llanildi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, yallig'lanishga bog'liq bepushtlikni erta aniqlash va davolash samaradorligini oshirish uchun yaxlit diagnostika algoritmi muhim ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: yallig'lanishga bog'liq bepushtlik, JYOYK, tashxis, PZR, GSG.

Annotation

This article addresses the improvement of modern diagnostic and treatment approaches for inflammatory infertility in women. The objective of the study was to develop a comprehensive approach for identifying inflammatory infertility in women and to create a differential diagnostic algorithm using clinical, laboratory, and instrumental methods. A total of 115 women were examined, including 40 with primary infertility, 40 with secondary infertility, and 35 healthy women (control group). The evaluation involved clinical examination, bacterioscopy, functional tests (ultrasound, hysterosalpingography, laparoscopy), and PCR testing. A comprehensive rehabilitation strategy was applied for treatment. The results demonstrate that an integrated diagnostic algorithm is crucial for early detection and improving the effectiveness of treatment in inflammatory infertility.

Keywords: inflammatory infertility, STIs, diagnosis, PCR, HSG.

Introduction: Infertility remains a pressing medical and social issue in modern reproductive health care, affecting millions of women worldwide. Among the various etiological factors, inflammation-related causes are gaining increasing recognition due to their high prevalence and serious long-term consequences. Chronic pelvic inflammatory diseases, often resulting from sexually transmitted infections (STIs), play a key role in the disruption of reproductive function, leading to tubal damage, pelvic adhesions, and impaired endometrial receptivity. According to global epidemiological data, inflammatory factors are responsible for approximately 35% to 60% of female infertility cases, particularly involving tubal-peritoneal pathology. Infections such as *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* are among the most common pathogens leading to asymptomatic or oligo-symptomatic inflammation of the upper genital tract. The insidious nature of these infections often delays diagnosis and treatment, thereby reducing the chances of natural conception and increasing the risk of complications. Timely identification of inflammation-induced infertility requires a multidisciplinary approach that combines clinical evaluation, microbiological analysis, imaging diagnostics, and molecular techniques. Conventional methods, such as bacterioscopy and ultrasound, provide basic insights, but they are often insufficient for detecting subclinical or chronic inflammatory processes. Advanced techniques like polymerase chain reaction (PCR), hysterosalpingography (HSG), and laparoscopy are necessary for a more precise diagnosis and individualized treatment planning. Given the complexity of the condition, there is a critical need to improve diagnostic accuracy and therapeutic outcomes through comprehensive assessment protocols. This study aims to develop and validate a clinical algorithm that integrates modern diagnostic modalities for effective management of inflammatory infertility in women.

The purpose of this study is to improve diagnostic and therapeutic approaches in women with inflammatory infertility by developing a comprehensive strategy that integrates clinical, laboratory, instrumental, and molecular diagnostic methods for more effective identification and treatment.

Materials and Methods: The study was conducted among 115 married women aged 18 to 40 years. Participants were divided into the following groups:

1st group – Women with inflammatory primary infertility (n=40)

2nd group – Women with inflammatory secondary infertility (n=40)

3rd group – Control group, clinically healthy women (n=35)

The diagnostic methods applied included:

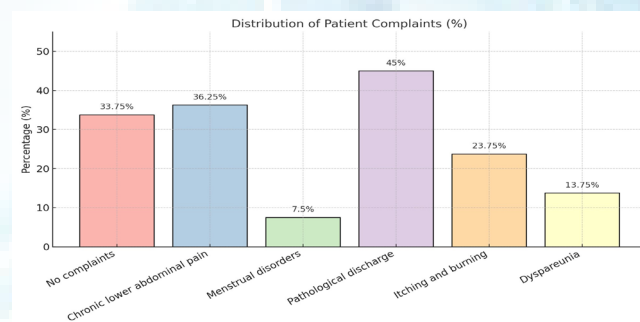
- ✓ Clinical and anamnestic evaluation
- ✓ Bacterioscopic and bacteriological analysis
- ✓ Ultrasound examination (USG)
- ✓ Hysterosalpingography (HSG)

- ✓ Laparoscopy
- ✓ PCR testing for *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, and *Ureaplasma*

Results: A total of 115 women participated in the study and were divided into three groups: primary infertility (n=40), secondary infertility (n=40), and a control group of healthy women (n=35). The following results were observed: Among the women with inflammatory infertility (n=80), the average age was 23.4 ± 3.2 years in the primary infertility group, 26.5 ± 2.3 years in the secondary infertility group, and 26.2 ± 1.9 years in the control group.

The most common reason for seeking medical help among all participants was the inability to conceive. The average duration of infertility was 4 ± 3.7 years in the primary group and 6.4 ± 2.4 years in the secondary group. The duration of infertility was less than 2 years in 3 women (3.75%), up to 5 years in 40 women (50%), and more than 5 years in 37 women (46.25%).

The majority of the women reported specific symptoms: absence of complaints – 27 (33.75%), chronic lower abdominal pain – 29 (36.25%), menstrual irregularities – 6 (7.5%), pathological vaginal discharge – 36 (45%), itching and burning sensation in the vagina and urinary tract – 19 (23.75%), and dyspareunia – 11 (13.75%).



The average age of menarche was 13.8 ± 2.3 years in the primary group, 13.2 ± 1.8 years in the secondary group, and 12.8 ± 1.9 years in the control group. Most women in all three groups had regular menstrual cycles – 67 (83.8%), while oligomenorrhea was identified in 13 women (16.2%). In the primary group, 35 women (87.5%) had regular cycles and 5 women (12.5%) had oligomenorrhea. In the secondary group, 32 (80%) had regular cycles and 8 (20%) had oligomenorrhea. All women in the control group had regular menstrual cycles.

The average age at the onset of sexual activity was 19.1 ± 4.1 years in the primary group, 19.5 ± 4.6 years in the secondary group, and 19.7 ± 3.8 years in the control group. Although the average age of sexual debut was similar across the groups, in the secondary infertility group it more frequently occurred outside of marriage, often associated with inflammatory diseases of the reproductive organs, which are risk factors for infertility.

In the secondary infertility group (n=40), the distribution of outcomes from previous pregnancies was as follows: in 15

women (37.5%) the pregnancy ended unsuccessfully: 6 (15%) had spontaneous abortions, 5 (12.5%) had missed abortions, and 4 (10%) had ectopic pregnancies. In 12 women (30%), the pregnancy ended with childbirth, while in 13 cases (32.5%) it ended with a medical abortion. Thus, analysis of the obstetric history revealed that prior abortion (both spontaneous and medical) is a significant risk factor for the development of secondary infertility.

A majority of women with inflammatory infertility had concomitant extragenital diseases. In the primary infertility group, 32 women (80%) had various somatic diseases: chronic tonsillitis – 12 (30%), pyelonephritis – 1 (2.5%), and chronic cholecystitis – 4 (10%). In the secondary group, 33 women (82.5%) had somatic conditions, including chronic tonsillitis in 13 (32.5%) and chronic cholecystitis in 1 (2.5%).

Bacterioscopic Characteristics of the Vagina and Cervical Canal in Inflammatory Infertility: According to bacterioscopic examination results, pathological vaginal conditions were identified in 24 (60%) women in Group 1 and in 33 (82.5%) women in Group 2. Disruption of vaginal acid-base balance was observed in 68 (85%) of all patients, while normal pH levels were found only in 12 (15%) women. Based on the findings of vaginal smear microscopy, the following conditions were diagnosed: Vaginal normocenosis – 2 patients (2.5%), bacterial vaginosis – 65 patients (81.25%), nonspecific vaginitis – 9 patients (11.25%), vulvovaginal candidiasis – 4 patients (5%).

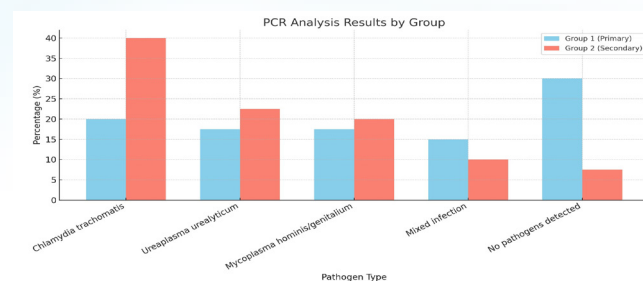
Bacteriological Examination Results: The bacteriological investigation revealed a higher prevalence of conditionally pathogenic microorganisms and sexually transmitted infections (STIs). Group 1 (Primary infertility, n=40): *Escherichia coli* – 9 (22.5%), *Staphylococcus epidermidis* – 4 (10%), *Gardnerella vaginalis* – 3 (7.5%), *Candida spp.* – 6 (15%), *Trichomonas vaginalis* – 1 (2.5%), *Neisseria gonorrhoeae* – 1 (2.5%), *Chlamydia trachomatis* – 8 (20%), *Ureaplasma urealyticum* – 7 (17.5%), *Mycoplasma hominis/genitalium* – 5 (12.5%), *Herpes simplex virus (HSV)* – 1 (2.5%), *Cytomegalovirus (CMV)* – 1 (2.5%).

Group 2 (Secondary infertility, n=40): *Escherichia coli* – 8 (20%), *Staphylococcus epidermidis* – 6 (15%), *Gardnerella vaginalis* – 5 (12.5%), *Candida spp.* – 8 (20%), *Trichomonas vaginalis* – 3 (7.5%), *Neisseria gonorrhoeae* – 2 (5.0%), *Chlamydia trachomatis* – 16 (40%), *Ureaplasma urealyticum* – 9 (22.5%), *Mycoplasma hominis/genitalium* – 10 (25%), *HSV* – 2 (5%), *CMV* – 1 (2.5%).

PCR Analysis Results: PCR (Polymerase Chain Reaction) testing was focused on identifying *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis/genitalium*, as well as their co-infections and cases where no pathogen was detected.

Group 1 (Primary infertility, n=40): *Chlamydia trachomatis* – 10 (20%), *Ureaplasma urealyticum* – 7 (17.5%), *Mycoplasma hominis/genitalium* – 7 (17.5%), mixed infection (*Chlamydia* + *Ureaplasma* + *Mycoplasma*) – 6 (15%), no pathogens detected – 10 (30%).

Group 2 (Secondary infertility, n=40): *Chlamydia trachomatis* – 16 (40%), *Ureaplasma urealyticum* – 9 (22.5%), *Mycoplasma hominis/genitalium* – 8 (20%), mixed infection – 4 (10%), no pathogens detected – 3 (7.5%).

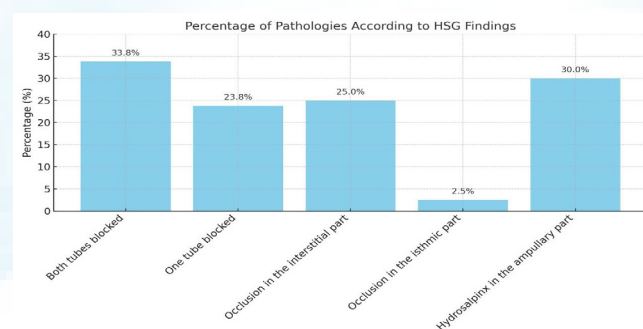


Ultrasound Folliculometry: To assess ovarian hormonal activity and confirm ovulation, all patients underwent serial transvaginal follicular ultrasound monitoring on days 9, 11, 13, 15, 17, 19, and 21 of the menstrual cycle. Folliculometry plays a crucial role in evaluating follicular growth dynamics, confirming ovulation, and quantitatively and qualitatively assessing endometrial thickness—important factors in the diagnosis of infertility.

Results: Group 1 (Primary infertility): Normal ovulation (n = 27): In 3 patients, follicle size was 20 mm with ovulation on day 14. In 10 patients, 19 mm follicles with ovulation on day 13. In 14 patients, follicles measured 18–22 mm with ovulation on days 14–15. Endometrial thickness ranged from 9 to 12 mm. Delayed ovulation (n = 13): In 5 patients, follicle size ranged from 22–25 mm with ovulation on day 16. In 8 patients, 23–26 mm follicles with ovulation on day 17. Endometrial thickness was 9–12 mm.

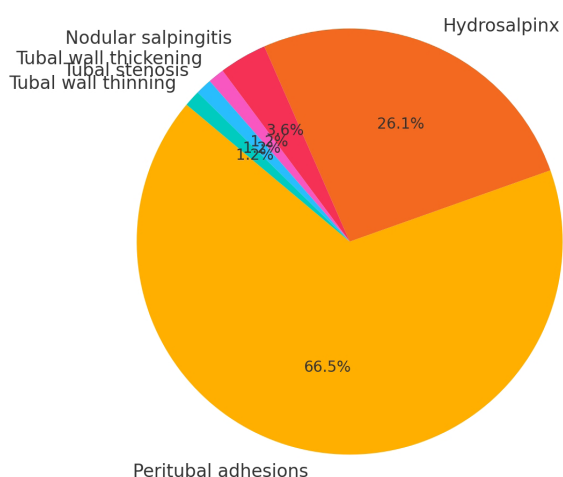
Group 2 (Secondary infertility): Normal ovulation (n = 13): In 3 patients, 20 mm follicles with ovulation on day 14. In 7 patients, 19 mm follicles with ovulation on day 13. In 3 patients, follicles were 18–22 mm with ovulation on days 14–15. Endometrial thickness ranged from 9 to 12 mm. Delayed ovulation (n = 27): In 10 patients, follicle size ranged from 22–25 mm with ovulation on day 16. In 17 patients, follicles measured 23–26 mm with ovulation on day 17. Endometrial thickness was 9–12 mm.

Hysterosalpingography (HSG) findings: Out of 80 patients, 46 showed fallopian tube occlusion. Among them: Bilateral tubal occlusion was found in 27 patients. Unilateral occlusion in 19 patients. Interstitial segment obstruction in 20 cases, isthmic segment occlusion in 2 cases, ampullary segment occlusion with hydrosalpinx formation in 24 cases.



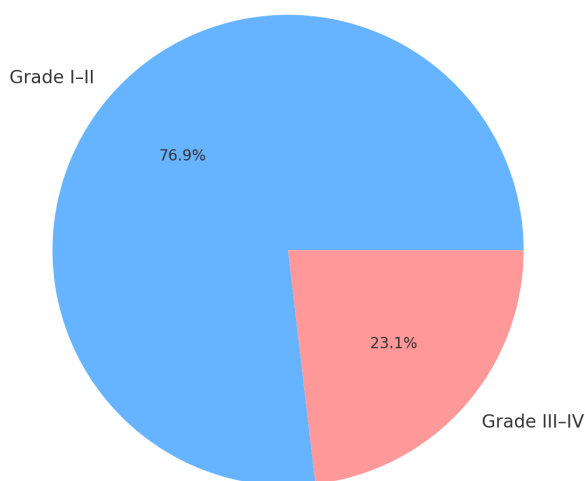
According to laparoscopy findings, the condition of the fallopian tubes was as follows: Peritubal adhesions were observed in 18 patients (70%). Hydrosalpinx was diagnosed in 22 patients (27.5%), nodular salpingitis in 3 patients (3.8%), thickening of the tubal wall in 1 patient (1.3%), tubal stenosis in 1 patient (1.3%), and thinning of the tubal wall in 1 patient (1.3%).

Tubal Conditions (Laparoscopic Findings)



The degree of adhesions (according to S.T. Hulka classification): Grade I–II adhesions were detected in 35 patients (53.8%), while Grade III–IV adhesions were found in 11 patients (16.2%).

Adhesion Grades (S.T. Hulka Classification)



Tubal occlusion: Occlusion of the interstitial portion of the fallopian tubes was observed in 20 patients (30%), and ampullary segment occlusion was present in 24 patients (70%). A discrepancy with hysterosalpingography (HSG) results was noted in 2 patients (5%).

Surgical interventions performed: Salpingoovariolysis was conducted in 32 patients (70%), salpingostomy in 7 patients (16.2%), and fimbrioplasty in 24 patients (53.8%).

The severity of pelvic adhesions significantly influences reproductive outcomes. Postoperative pregnancy rates were found to correlate with the extent of adhesions. The best pregnancy outcomes were observed after the following surgical procedures: salpingo-ovariolysis – 19 cases (61.4%), fimbrioplasty – 9 cases (39.2%), and salpingoneostomy – 2 cases (26.9%).

Using laparoscopy with chromopertubation and hysteroscopy, the following parameters were identified: the site and cause of tubal occlusion, disease severity, and in cases of proximal tubal occlusion, the type of obstruction. Based on these findings, individualized surgical approaches were selected. The severity of adhesions also had a substantial impact on the likelihood of achieving pregnancy: Grade I–II adhesions: pregnancy occurred in 59% of cases. Grade III–IV adhesions: pregnancy occurred in only 20.2% of cases. In cases with severe (Grade III–IV) adhesions, the likelihood of pregnancy remained significantly lower even after surgery.

As a result of diagnostic and therapeutic laparoscopy, a total of 33 patients achieved pregnancy. Of these, 13 patients underwent repeat diagnostic laparoscopy and re-treatment, after which 9 additional pregnancies were observed. For the remaining 4 patients, assisted reproductive technology (ART) was recommended.

Comprehensive treatment of women with infertility of inflammatory origin yielded the following outcomes: Pregnancy was observed in 29 women (50.9%) from the primary infertility group and 28 women (49.1%) from the secondary infertility group. Full-term deliveries were registered in 38 patients (66.7%), including 30 patients (52.6%) with primary infertility and 8 patients (14%) with secondary infertility. Preterm births occurred in 10 cases (17.5%): 7 (12.28%) in the primary infertility group and 3 (5.27%) in the secondary infertility group. Ectopic pregnancy was identified in 3 patients (5.25%): 1 (1.75%) with primary infertility and 2 (3.5%) with secondary infertility. Early miscarriages occurred in 2 patients (3.5%) in each group, while late miscarriages were reported in 1 patient (1.75%) in each group. In total, pregnancy was achieved in 57 patients (71.25%), while 23 patients (28.75%) remained infertile. Among those who underwent in vitro fertilization (IVF), 3 patients (3.75%) were from the primary infertility group and 6 patients (7.5%) from the secondary infertility group. The overall pregnancy rate following IVF was 11.25%.

Discussion: The findings underscore the importance of an integrated diagnostic approach in evaluating female infertility of inflammatory origin. Isolated clinical or imaging data often fail to capture the full spectrum of reproductive damage caused by chronic infections. The combination of PCR testing with functional imaging and laparoscopy provides a clearer picture of the disease process and allows for timely and individualized treatment. The study also demonstrates that addressing subclinical infections through targeted antimicrobial therapy, coupled with rehabilitation techniques, can significantly improve reproductive outcomes. Furthermore, timely

identification and treatment may reduce the need for assisted reproductive technologies in many cases. This research supports previous studies emphasizing the high prevalence of asymptomatic genital tract infections and their role in tubal-peritoneal infertility. The effectiveness of the proposed diagnostic and therapeutic algorithm highlights the benefit of personalized, pathogen-oriented management.

Conclusion: A comprehensive diagnostic and treatment strategy plays a critical role in managing inflammatory infertility

in women. Early detection using combined clinical, laboratory, instrumental, and molecular methods enhances the accuracy of diagnosis and improves treatment outcomes. The study results show that integrated rehabilitation therapy not only restores reproductive function but also increases the likelihood of natural conception. Therefore, the implementation of such an approach in clinical practice is highly recommended for improving fertility prognosis in women with inflammation related infertility.

LITERATURE:

1. WHO. Infertility prevalence estimates, 2020.
2. Zainal Abidin Z., et al. Inflammation and female infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021.
3. Ахмедова Д.Т. и др. Хламидийная инфекция и бесплодие. *Журн. акуш. и гинекол.*, 2020.
4. Taylor-Robinson D. Chlamydia trachomatis and infertility. *Hum Fertil (Camb)*, 2018.
5. Tsevat D.G., et al. Sexually transmitted infections and infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 2017.
6. Imai H., et al. PCR detection of genital mycoplasmas in infertility. *Fertil Steril*. 2020.
7. O'zbekiston Respublikasi SSV klinik protokoli, 2023.
8. Tanaka T., et al. Role of laparoscopy in infertility. *Gynecol Surg*. 2019.
9. Workowski K.A., et al. CDC STI Treatment Guidelines, 2021.
10. Abdukarimov A., et al. Laparoskopik davolash samaradorligi bepusht ayollarda, *ToshMI*, 2022.
11. Ghayda R.A., et al. Antibiotic resistance in reproductive tract infections, *Front Cell Infect Microbiol*, 2021.
12. Ginsburg E.S. Reproductive outcomes after treatment of PID, *Fertil Steril*. 2016.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ: ОТ КЛАССИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРЕДИКТОРАМ

АСКАРОВА ЭЪЗОЗАХОН ЖАХОНГИР КИЗИ,

самостоятельный соискатель кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ

Научный руководитель:

д.м.н. **ИРГАШЕВ ДИЛЬМУРАД СААТОВИЧ**

Аффилиация:

СП ООО «Doctor D-IVF», Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Актуальность. Антифосфолипидный синдром (АФС) остается ведущей причиной приобретенных тромбофилий и тяжелых репродуктивных потерь. Высокая вариабельность клинического течения АФС диктует необходимость поиска новых прогностических моделей, объединяющих классические серологические маркеры с молекулярно-генетическими детерминантами. Особый интерес представляет изучение синергии иммунного воспаления и дефектов эндотелиальной защиты как триггеров тромбообразования.

Цель работы. Обосновать прогностическую значимость комплексного анализа генетических полиморфизмов (IL6, eNOS3), уровня гомоцистеина и показателей системного воспаления в оценке риска тромбофилических осложнений при АФС.

Основное содержание. В статье анализируются механизмы реализации тромботического потенциала через призму концепции «второго удара». Подробно рассмотрена роль провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и полиморфизма гена IL6 (rs1800795) в запуске коагуляционного каскада. Уделено внимание дефекту эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS, Glu298Asp) и гипергомоцистеинемии как ключевым факторам снижения антитромбогенной резистентности сосудистой стенки. Впервые обсуждается возможность использования доступных лейкоцитарных индексов воспаления (на основе общего анализа крови) в сочетании с параметрами гемостаза (фибриноген, АЧТВ) для оперативного мониторинга тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, тромбофилия, интерлейкин-6 (IL-6), эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), гомоцистеин, генетический полиморфизм, лейкоцитарные индексы, эндотелиальная дисфункция.

Аннотация

Долзарблиги. Антифосфолипид синдроми (АФС) орттирилган тромбофилияларнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб, оғир репродуктив йўқотишлар билан характерланади. АФС клиник кечишининг юқори даражада вариабеллиги классик серологик маркерларни молекуляр-генетик детерминантлар билан бирлаштирувчи янги прогностик моделларни излаш заруратини белгилайди. Айниқса, иммун яллиғланиш ва эндотелиал ҳимоя механизмлари нуқсонлари ўртасидаги синергияни тромб ҳосил бўлиш триггери сифатида ўрганиш катта қизиқиш уйғотади.

Тадқиқот мақсади. АФСда тромбофилик асоратлар хавфини баҳолашда генетик полиморфизмлар (IL6, eNOS3), гомоцистеин даражаси ва тизимли яллиғланиш кўрсаткичларининг комплекс таҳлилининг прогностик аҳамиятини асослаш.

Асосий мазмун. Мақолада тромботик потенциалнинг рўёбга чиқиш механизмлари “иккинчи зарба” концепцияси нуқтаи назаридан таҳлил қилинган. Провоспалитель цитокин интерлейкин-6 ва IL6 гени полиморфизми (rs1800795) нинг коагуляцион каскадни фаоллаштиришдаги ўрни батафсил ёритилган. Эндотелиал азот оксиди синтазаси (eNOS, Glu298Asp) нуқсони ҳамда гипергомоцистеинемия қон томир деворининг антитромбоген резистентлигини пасайтирувчи асосий омиллар сифатида кўриб чиқилган. Шунингдек, биринчи бор умумий қон таҳлили асосида ҳисобланадиган лейкоцитар яллиғланиш индексларини гемостаз параметрлари (фибриноген, АЧТВ) билан биргаликда қўллаш орқали патологик жараён оғирлигини тезкор мониторинг қилиш имконияти муҳокама қилинган.

Калит сўзлар: антифосфолипид синдроми, тромбофилия, интерлейкин-6 (IL-6), эндотелиал азот оксиди синтазаси (eNOS), гооцистеин, генетик полиморфизм, лейкоцитар индекслар, эндотелиал дисфункция.

Annotation

Background. Antiphospholipid syndrome (APS) remains a leading cause of acquired thrombophilia and severe reproductive losses. The high variability in the clinical course of APS necessitates the search for new prognostic models that integrate classical serological markers with molecular genetic determinants. Of particular interest is the study of the synergy between immune inflammation and endothelial defense defects as triggers for thrombus formation.

Objective. To substantiate the prognostic significance of a comprehensive analysis of genetic polymorphisms (IL6, NOS3), homocysteine levels, and systemic inflammation indicators in assessing the risk of thrombophilic complications in APS.

Content. The article analyzes the mechanisms of thrombotic potential realization through the prism of the "second hit" concept. The role of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 and the IL6 gene polymorphism (rs1800795) in triggering the coagulation cascade is considered in detail. Attention is paid to the endothelial nitric oxide synthase defect (eNOS, Glu-298Asp) and hyperhomocysteinemia as key factors reducing the antithrombogenic resistance of the vascular wall. For the first time, the possibility of using accessible leukocyte inflammatory indices (based on complete blood count) in combination with hemostasis parameters (fibrinogen, APTT) for operative monitoring of the pathological process severity is discussed.

Keywords: antiphospholipid syndrome, thrombophilia, interleukin-6 (IL-6), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), homocysteine, genetic polymorphism, leukocyte indices, endothelial dysfunction.

Введение: Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой уникальную модель аутоиммунной тромбофилии, характеризующуюся системным поражением сосудистого русла и тяжелыми репродуктивными потерями. Несмотря на широкое внедрение международных критериев диагностики [1], клиническая практика демонстрирует парадокс: наличие антифосфолипидных антител (АФА) не всегда коррелирует с тяжестью тромботических осложнений [2]. Это указывает на существование дополнительных факторов — «молекулярных предикторов», определяющих индивидуальный тромботический риск.

Современная концепция патогенеза АФС базируется на теории «второго удара» (two-hit hypothesis), где циркуляция АФА создает лишь претромботическое состояние, а реализация тромбоза требует участия дополнительных патофизиологических триггеров [6]. Ключевое место среди них занимает синергия иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Центральным звеном воспалительного ответа при АФС выступает интерлейкин-6 (IL-6), который напрямую активирует экспрессию тканевого фактора на моноцитах и эндотелии [4]. При этом интенсивность данного процесса во многом детерминирована генетически: полиморфизм гена IL6 (rs1800795) может выступать фактором, усиливающим коагуляционный каскад [3]. Параллельно с этим, защитный потенциал сосудистой стенки лимитируется состоянием системы оксида азота. Генетический дефект эндотелиальной синтазы (eNOS, Glu298Asp) ведет к снижению биодоступности NO, что в условиях АФС провоцирует неконтролируемую агрегацию тромбоцитов [5], и вазоконстрикцию.

Особую роль в повреждении эндотелия играет гипергомоцистеинемия. Выступая мощным индуктором оксидативного стресса, гомоцистеин потенцирует протромбогенные эффекты АФА [7, 8]. В связи с этим, актуальным представляется поиск доступных способов мониторинга этих процессов. Использование лейкоцитарных индексов воспаления (NLR, PLR) на основе общего анализа крови в сочетании с традиционными параметрами гемостаза открывает новые возможности для оперативной оценки активности болезни [9, 10].

Концепция «второго удара» в патогенезе тромботических осложнений при АФС

Современное понимание механизмов тромбообразования при антифосфолипидном синдроме базируется на двухэтапной модели, предложенной F. Rand и соавт. [11]. Согласно этой концепции, присутствие циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА) рассматривается как «первый удар», который создает претромботическую

готовность, но сам по себе не является достаточным для формирования окклюзии сосуда. Это подтверждается клиническими данными о длительном бессимптомном носительстве АФА у значительной части популяции [12].

Реализация тромботического потенциала происходит лишь при наложении «второго удара» — провоцирующего фактора, который запускает каскад свертывания на уже подготовленном иммунном фоне. В роли таких триггеров традиционно выступают инфекционные агенты, оперативные вмешательства или травмы. Однако в последние годы акцент сместился в сторону эндотелиальной дисфункции, детерминированной генетическими и метаболическими факторами [13].

Особое значение в этой модели отводится генетическому полиморфизму гена *NOS3* (Glu298Asp). Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) обеспечивает базальную секрецию NO, который подавляет адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке [14]. При наличии генетического дефекта (аллель T гена *NOS3*) биодоступность оксида азота снижается, что делает эндотелий «уязвимым». В условиях АФС, когда антитела уже активируют эндотелиальные клетки через рецепторы Annexin A2 и TLR4, дефицит NO выступает критическим фактором, лишаящим сосуд последней линии защиты [15].

Параллельно с этим, метаболический прессинг в виде гипергомоцистеинемии усиливает эффект «второго удара». Гомоцистеин не только вызывает прямое цитотоксическое повреждение эндотелиоцитов, но и ингибирует экспрессию тромбомодулина, нарушая активацию протеина C [16]. Как указывают в своих работах А.Д. Макацария и соавт., сочетание дефектов системы гемостаза с иммунными нарушениями создает порочный круг: АФА стимулируют выброс провоспалительных цитокинов (в частности, IL-6), а эндотелиальная дисфункция делает сосуд неспособным противостоять формирующемуся фибриновому сгустку [17].

Таким образом, изучение генетических маркеров *NOS3* и *IL6* позволяет идентифицировать тех пациентов, у которых риск перехода из статуса «носителя антител» в статус «пациента с тромбозом» наиболее высок в силу врожденной слабости механизмов антитромбогенной защиты.

Целью данного исследования (или обзора) является систематизация данных о роли молекулярно-генетических маркеров (*IL6*, *NOS3*) и метаболических предикторов (гомоцистеин) в формировании тромбофилического статуса при АФС для разработки комплексных персонализированных моделей прогнозирования.

Таблица 1.

Характеристика ключевых молекулярно-генетических и метаболических предикторов тромбофилии при АФС

| Группа факторов | Предиктор (Ген / Маркер) | Механизм влияния на риск тромбоза | Клиническое проявление (что увидим в анализах) |
|------------------------|------------------------------|---|---|
| Иммунное воспаление | Ген IL6 (rs1800795) | Генетически детерминированная гиперпродукция интерлейкина-6. Активация тканевого фактора. | Повышение фибриногена, рост лейкоцитарных индексов (NLR, PLR). |
| Эндотелиальная функция | Ген NOS3 (eNOS) (Glu-298Asp) | Снижение синтеза оксида азота (NO). Потеря антитромбогенной защиты сосуда. | Наклонность к вазоспазму, усиление агрегации тромбоцитов. |
| Метаболический фон | Гомоцистеин | Окислительное повреждение эндотелия, ингибирование фибринолиза. | Снижение эффективности антикоагулянтной терапии, риск рецидивов. |
| Клеточный ответ | Индексы ОАК (NLR, PLR) | Отражение системного воспалительного и активационного тромбоцитарного звена. | Дисбаланс в общем анализе крови (нейтрофилез на фоне лимфопении). |
| Коагуляционный статус | АЧТВ / ПТИ / Фибриноген | Реализация каскада свертывания под влиянием АФА и генетических факторов. | Укорочение/удлинение фаз свертывания, гиперфибриногенемия. |

Как видно из Таблицы 1, ни один из факторов не работает изолированно. Например, сочетание носительства патологического аллеля гена IL6 с гипергомоцистеинемией создает эффект «синергии», при котором риск тромбоза возрастает в геометрической прогрессии по сравнению с изолированным АФС».

Вывод: Таким образом, современная диагностика антифосфолипидного синдрома требует перехода от монофакторного анализа антител к многокомпонентной оценке протромботического статуса пациента. Проведенный анализ подтверждает, что молекулярно-генетические предикторы, такие как полиморфизмы генов IL6 и NOS3, играют роль фундаментальных детерминант, определяющих тяжесть течения заболевания. В сочетании с метаболически-

ми нарушениями, в частности гипергомоцистеинемией, эти факторы формируют условия для реализации тромбофилических осложнений по механизму второго удара.

Включение в протокол обследования оценки генетического профиля в синергии с мониторингом доступных лабораторных маркеров, включая показатели коагулограммы и лейкоцитарные индексы воспаления, позволяет объективизировать индивидуальный риск сосудистых катастроф. Разработка и внедрение прогностических моделей на основе данных предикторов является перспективным направлением персонализированной медицины, направленным на повышение эффективности профилактики и снижение частоты репродуктивных потерь при антифосфолипидном синдроме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

[1] **Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. (Это база — Сиднейские критерии).

[2] **Tektonidou M. G., Andreoli L., Limper M. et al.** EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*. (Актуальные рекомендации по лечению и рискам).

[4] **Yalcin Kehribar D., Ozgen M.** The role of interleukin-6 and its relation with thrombosis in antiphospholipid syndrome. (Исследования связи IL-6 с активностью АФС).

[3] **Rezk M., Emarh M.** (исследования полиморфизмов генов цитокинов при репродуктивных потерях и АФС). «*IL6 gene polymorphism rs1800795 and thrombotic risk*».

[5] **Nandini C. D., Jaleel A.** Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and their association with antiphospholipid syndrome.

[6] **Varga A. J.** The “Two-Hit” Hypothesis in Antiphospholipid Syndrome: the role of endothelial dysfunction. (О концепции «второго удара»).

[7, 8] **D’Uva M., Di Micco P. et al.** Hyperhomocysteinemia and antiphospholipid antibodies: a dangerous synergistic effect for cardiovascular events. (Классическая работа по синергии гомоцистеина и АФА).

Sperandeo M. P. MTHFR and NOS3 gene polymorphisms in patients with arterial and venous thrombosis.

[9, 10] **Soliman W. M., Sherif N. M. et al.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as markers of disease activity in Antiphospholipid Syndrome. (Свежие работы 2021–2024 гг.).

[11] **Rand F. H., Wolgast A.** The “Two-Hit” Hypothesis of the Antiphospholipid Syndrome // *Current Rheumatology Reports*. — 2018.

[12] **Erkan D., Aguiar C. L. et al.** 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: Task Force on APS Clinical Manifestations // *Lupus*. — 2014.

[13] **Varga A. J.** The “Two-Hit” Hypothesis in Antiphospholipid Syndrome: the role of endothelial dysfunction and genetic predisposition // *Frontiers in Immunology*. — 2020.

[14] **Nandini C. D., Jaleel A.** Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and their association with APS // *Molecular Biology Reports*. — 2023.

[15] **Zuo Y., Knight J. S.** New insights into the pathogenesis of APS: neutrophils and beyond // *Current Opinion in Rheumatology*. — 2020.

[16] **D’Uva M., Di Micco P. et al.** Hyperhomocysteinemia and antiphospholipid antibodies: a dangerous synergistic effect // *Journal of Blood Medicine*. — 2021.

[17] **Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х.** Антифосфолипидный синдром — генетические и приобретенные факторы риска тромбоза // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2022.

СОЦИАЛЬНАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСНОГО КОНЦЕНТРАТА У БЕРЕМЕННЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

УММАТОВА Р.Ш., ЮСУПОВ У.Ю.,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр охраны здоровья матери и ребенка.
г. Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Цель исследования: оценить клиническую, социальную и экономическую эффективность профилактического применения протромбинового комплексного концентрата (ПКК) у беременных с циррозом печени для предотвращения массивного акушерского кровотечения, в сравнении с традиционной профилактикой транексамовой кислотой. **Материалы и методы:** проведено когортное сравнительное исследование, включающее 70 беременных с подтверждённым циррозом печени – группой высокого риска акушерских кровотечений. Основная группа (32 пациентки) получила в предродовом периоде профилактическое введение ПКК (четырёхфакторного концентрата протромбинового комплекса), тогда как группа сравнения (38 пациенток) получила профилактически транексамовую кислоту. Оценивались исходы родов, объём кровопотери, частота и характер акушерских вмешательств по поводу кровотечения, объём гемотрансфузий, а также длительность госпитализации и возникновение тяжёлых осложнений (геморрагический шок, полиорганная недостаточность и др.). Проведён медико-экономический анализ: прямые затраты на лечение и ликвидацию осложнений рассчитаны по каждой группе, рассчитана средняя стоимость на пациентку и экономический эффект разницы затрат между группами по формуле. **Результаты:** профилактическое применение ПКК продемонстрировало более высокую эффективность в предупреждении массивного кровотечения по сравнению с транексамовой кислотой. В основной группе существенно реже отмечались тяжёлые геморрагические осложнения (такие как геморрагический шок, острая анемия, ДВС-синдром), снизилась потребность во вмешательствах для остановки кровотечений (лигирование внутренних подвздошных артерий потребовалось у 3 пациенток vs 10 в группе сравнения; наложение компрессионных швов – у 1 vs 6 соответственно; повторная лапаротомия – 0 vs 2; акушерская экстирпация матки – 0 vs 1). Объём инфузионно-трансфузионной терапии был значительно меньше в группе ПКК: средний объём свежезамороженной плазмы 54 мл на пациентку против 342 мл в группе транексамовой кислоты, эритроцитной массы – 17 мл vs 131 мл на пациентку, тромбоцитарной массы не потребовалось вовсе (против 2 доз суммарно в группе сравнения). Продолжительность стационарного лечения в послеродовом периоде сократилась более чем в 1,8 раза (в общей сложности 143 койко-дней на 32 пациентки, против 312 койко-дней на 38 пациенток группы сравнения). Ни в одной группе не зафиксировано материнской летальности, однако суммарная заболеваемость и тяжесть осложнений были выше при использовании транексамовой кислоты. **Экономические результаты:** общая сумма прямых расходов на лечение и коррекцию осложнений в основной группе составила 338,8 млн сум, тогда как в группе сравнения – 585,4 млн сум. Средние затраты на одну пациентку снизились с 15,40 млн сум (транексамовая кислота) до 10,59 млн сум (ПКК). Экономическая эффективность метода с использованием ПКК (разница средних затрат) составила **≈4,82 млн сум** на одну пациентку в пользу основной группы. Таким образом, несмотря на высокую стоимость самого препарата ПКК, его применение позволило избежать гораздо больших расходов, связанных с лечением осложнений и длительным пребыванием в стационаре, достигнув тем самым лучшего соотношения затрат и результатов. **Выводы:** профилактика коагулопатии и кровотечений с помощью ПКК у беременных с патологией печени значительно улучшает исходы родов – снижает риск массивной кровопотери и необходимость агрессивных хирургических вмешательств, способствует более быстрому восстановлению пациенток. Это ведёт к существенным социальным эффектам: снижение материнской заболеваемости и потенциально смертности, сохранение репродуктивного здоровья, более раннее возвращение женщин к трудовой деятельности, а также снижение психологического стресса у пациенток и

их семей. Одновременно достигаются экономические выгоды за счёт сокращения объёма дорогостоящей помощи (реанимационных мероприятий, гемотрансфузий, длительного стационара). Полученные результаты обосновывают клинико-организационные преимущества включения ПКК в комплексную профилактику и лечение акушерских кровотечений у пациенток группы высокого риска, что целесообразно для внедрения в практику с целью повышения качества медицинской помощи и оптимизации затрат здравоохранения.

Ключевые слова: цирроз печени, беременность, акушерское кровотечение, протромбиновый комплексный концентрат, транексамовая кислота, экономическая эффективность, материнская смертность.

Аннотация

Мақсад: Жигар циррози билан бўлган ҳомиладор аёлларда массив акушерлик қон кетишининг олдини олишда протромбин комплекс концентрати (ПКК) қўллашнинг клиник, ижтимоий ва иқтисодий самарадорлигини баҳолаш (транексам кислотаси билан профилактика фонида таққослаб). **Усуллар:** Тадқиқотга жигар циррози ташхиси билан боғлиқ юқори хавфли 70 нафар ҳомиладор аёл жалб қилинди. Улардан 32 нафарига туғруқдан олдин профилактика сифатида ПКК (протромбин комплекс факторлари концентрати) қўлланилди, 38 нафар таққослаш гуруҳида эса профилактика учун транексам кислотаси қўлланилди. Туғруқ натижалари, қон кетиш ҳажми, қон тўхтатиш учун ўтказилган аралашувлар (ички клуб артерияларини боғлаш, ётқизувчи чоклар, бачадонни олиб ташлаш ва қайта лапаротомия) ҳолатлари, қуйилган қон компонентлари ҳажми, реанимацияга ётқизишлиши ва шифохонада қолиш муддати ҳамда оғир асоратлар (геморрагик шок, кўп орган етишмовчилиги ва ҳ.к.) чиқиши каби кўрсаткичлар таҳлил қилинди. Бундан ташқари, ҳар бир гуруҳ бўйича даволаш харажатлари ҳисобланиб, фарқлар усули бўйича иқтисодий самарадорлик (бир беморга тўғри келган ўртача харажатлар орасидаги фарқ) аниқланди. **Натижалар:** ПКК қўлланган асосий гуруҳда массив қон кетишлар ва уларга боғлиқ асоратлар сезиларли камайтирилди. Транексам кислотаси олган гуруҳга нисбатан, ПКК гуруҳида қон кетишни тўхтатиш учун оғир жароҳлик аралашувлари камроқ талаб этилди (масалан, ички ёндош артерияларни боғлаш 9,4% га нисбатан 26,3% ҳолатларда, Б-линч компрессион чоклар 3,1% га нисбатан 15,8% ҳолатларда қўлланилди; қайта лапаротомиялар – 0% vs 5,3%; бачадонни олиб ташлаш – 3,1% vs 7,9%). ПКК қўллаш фонида қон ивиш тизими тез тиклангани боис, кўп ҳолларда массив қон кетишининг олди олинди; демак, асосий гуруҳ беморларида геморрагик шок ва полиорган етишмовчилиги каби ҳаёт учун хавфли ҳолатлар кам учради. Асосий гуруҳда қон қуйишга эҳтиёж анча кам бўлди: жами 6 доза плазма қуйилган (таққослаш гуруҳида 45 доза қуйилди) ва эритроцитар масса атиги 2 доза талаб этилди (таққослаш гуруҳи – 18 доза), тромбоцит концентрати асосий гуруҳда умуман қўлланилмади (таққослаш гуруҳида 2 доза). ПКК қўлланган беморларда туғруқдан кейин тезроқ тикланиш кузатилди – уларнинг шифохонада ўртача ётиши 4,5 кунни ташкил этган бўлса, транексам қўлланган гуруҳда бу кўрсаткич ~8,2 кунни ташкил қилди. **Ижтимоий самара:** ПКК ёрдамида қон кетишларнинг олдини олиш оналар саломатлиги учун жуда муҳим натижаларга олиб келди – она ўлими хавфи пасайиши, она ва болада ҳаётга хавфли асоратларнинг камайиши, туғруқдан кейинги реабилитация муддати қисқариб, меҳнатга лаёқат тезроқ тикланиши ва соғлом бола туғилиши имкониятининг ошиши каби омиллар қайд этилди. Бундан ташқари, оилалар учун руҳий жиҳатдан хотиржамлик таъминланди, чунки қон кетиш хавфи камайди ва оналик ҳамда болаликнинг хавфсизлиги ошди. **Иқтисодий натижалар:** Тадқиқот давомида асосий гуруҳдаги 32 бемор учун умумий харажат 338,8 млн сўмни, таққослаш гуруҳидаги 38 бемор учун – 585,4 млн сўмни ташкил этди. Бир нафар беморга тўғри келган ўртача харажат асосий гуруҳда 10,59 млн сўм бўлиб, таққослаш гуруҳида 15,40 млн сўмга етди. Фарқлар усули бўйича ҳисобланган иқтисодий самарадорлик 1 беморга **4,82 млн сўм** тежамкорликни кўрсатди, яъни ПКК қўлланилган ҳолларда даволаш харажатлари сезиларли даражада камайди. ПКК профилактикаси қон кетиш билан боғлиқ қимматбаҳо даволаш чораларига бўлган эҳтиёжни қисқартириб, соғлиқни сақлаш тизими учун молиявий тежамкорлик яратиши аниқланди. **Хулоса:** Жигар циррози мавжуд бўлган ҳомиладорларда туғруқ вақтида ПКК препаратларини профилактика тарзида қўллаш юқори клиник самара берди – массив акушерлик қон кетиш ҳолатлари ва уларнинг оғир асоратлари кескин камайди. Бу усул оналар саломатлигини сақлашда, уларнинг ҳаёт сифатини оширишда ва перинатал натижаларни яхшилашда муҳим аҳамиятга эга. Шунингдек, ПКК қўллаш орқали соғлиқни сақлаш муассасаларида қон қуйиш ва реанимацион чораларга эҳтиёж камайиши, беморларнинг стационарда қолиш муддатини қисқартириши туфайли ташкилий-иқтисодий жиҳатдан ҳам фойда кузатилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ПКК билан профилактика қилиш нафақат клиник афзалликларга эришиш, балки соғлиқни сақлаш ресурсларини тежаш орқали умумий иқтисодий самарадорликка эришиш имконини беради. Юқори хавф гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда акушерлик қон кетишининг олдини олиш учун ПККдан фойдаланиш тавсия этилади; бу ёндашувни клиник амалиётга жорий этиш соғлом оналикни таъминлаш ва моддий ресурсларни оптимал тақсимлашга хизмат қилади.

Калит сўзлар: жигар циррози, ҳомиладорлик, акушерлик қон кетиши, протромбин комплекс концентрати, транексам кислота, иқтисодий самара, она ўлими.

Annotation

Background: Postpartum hemorrhage is one of the leading causes of maternal mortality worldwide, accounting for roughly one quarter of maternal deaths. Pregnant women with liver cirrhosis form a high-risk group for obstetric hemorrhage, due to coagulation disorders (e.g. thrombocytopenia, reduced clotting factors) and portal hypertension; studies show a 2–3 fold increased risk of postpartum hemorrhage in these patients. Tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic agent, has been proven in large trials to reduce bleeding-related mortality in postpartum hemorrhage when administered early. However, TXA does not correct coagulation factor deficiencies. Prothrombin complex concentrate (PCC), containing vitamin K-dependent clotting factors (II, VII, IX, X), is used to rapidly reverse coagulopathy (for example, in warfarin anticoagulation or liver disease) and may offer a targeted approach to prevent hemorrhage in cirrhotic parturients by restoring clotting factor levels. **Objective:** To compare the clinical efficacy and socio-economic impact of prophylactic PCC versus prophylactic TXA in preventing massive obstetric hemorrhage in pregnant women with cirrhosis. **Methods:** We conducted a cohort study involving 70 pregnant women with liver cirrhosis, divided into a PCC group (n=32) and a TXA group (n=38). The PCC group received a four-factor PCC prophylactically during the peripartum period (average dose ~2 administrations per patient), while the comparison group received prophylactic TXA (multiple doses totaling ~10 per patient). Key outcomes included incidence and severity of hemorrhage, need for surgical interventions (artery ligation, uterine compression sutures, hysterectomy, relaparotomy), volume of blood products transfused, length of hospital stay, and occurrence of serious complications (hemorrhagic shock, organ failure, etc.). A cost analysis from the healthcare system perspective was performed, calculating direct medical costs in each group (in local currency) and determining cost-effectiveness as the difference in average cost per patient between groups. **Results:** Prophylactic PCC markedly reduced the frequency of severe hemorrhagic complications compared to TXA. The PCC group experienced fewer emergency surgical interventions to control bleeding: internal iliac artery ligation in 9.4% of cases vs 26.3% in the TXA group; uterine compression sutures in 3.1% vs 15.8%; relaparotomy in 0% vs 5.3%; and peripartum hysterectomy (for uncontrolled bleeding) in 3.1% vs 7.9%. No maternal deaths occurred in either group, but the PCC group had overall milder clinical courses. Patients receiving PCC required significantly lower volumes of blood transfusion: for example, the total use of fresh frozen plasma was 1.7 liters (6 units) in the PCC group versus 13.0 liters (45 units) in the TXA group for the entire cohort. The average hospital length of stay was substantially shorter with PCC (approximately 4.5 days per patient) than with TXA (8.2 days per patient), reflecting fewer intensive care admissions and faster recovery. The cost analysis showed that the higher upfront cost of PCC was offset by the reduction in complications: total treatment cost in the PCC group was 338.8 million UZS vs 585.4 million UZS in the TXA group. The average cost per patient was reduced from 15.40 million UZS (TXA group) to 10.59 million UZS (PCC group), yielding a net savings of about **4.82 million UZS per patient**. In relative terms, the PCC strategy lowered direct costs by ~31% while simultaneously improving clinical outcomes. **Conclusions:** Prophylactic administration of PCC in pregnant women with cirrhosis significantly improved maternal outcomes by preventing coagulopathic hemorrhage. It led to fewer life-threatening complications, less reliance on blood transfusions and surgical controls of bleeding, and shorter hospitalization, as compared to prophylactic TXA. This translated into meaningful social benefits – enhanced maternal health and survival, preservation of fertility, quicker return to normal life – and considerable economic benefits for the healthcare system through cost savings. These findings support the inclusion of PCC as a valuable component in managing high-risk obstetric patients, offering both clinical efficacy and cost-effectiveness. Further research and larger studies could consolidate these results and inform updates to clinical guidelines for obstetric hemorrhage prevention in patients with liver disease.

Keywords: liver cirrhosis, pregnancy, postpartum hemorrhage, prothrombin complex concentrate, tranexamic acid, cost-effectiveness, maternal mortality

Введение

Проблема акушерских кровотечений остаётся одной из самых актуальных в современной перинатологии. По данным ВОЗ, кровотечения занимают первое место среди причин материнской смертности, составляя около **25–27%** случаев во всем мире. Несмотря на развитие акушерской помощи, ежегодно в мире от послеродовых кровотечений погибает несколько десятков тысяч женщин (особенно в странах с низким ресурсным обеспечением). Кровопотеря при родах более 1000 мл расценивается как тяжелое послеродовое hemorrhage и требует неотложных мер, поскольку быстро приводит к геморрагическому шоку. Разработаны стандарты активного ведения родов третьего периода и алгоритмы терапии, направленные на сокращение частоты кровотечений и улучшение исходов. В первую очередь применяются утеротонические средства для профилактики атонии матки, как основной причины кровотечения. Тем не менее, ряд случаев обусловлены коагулопатиями (нарушением свертываемости крови), которые усугубляют кровотечение или сами провоцируют его при сочетании с акушерскими факторами.

Отдельную категорию высокого риска представляют беременные с хроническими заболеваниями печени, особенно с циррозом печени. Беременность на фоне цирроза – редкое, но крайне сложное состояние, связанное с высокой частотой осложнений для матери и плода. По современным данным, даже при компенсированном течении болезни цирроз повышает вероятность акушерского кровотечения в **2–3 раза** по сравнению со здоровыми женщинами. Среди патогенетических факторов – портальная гипертензия (которая может приводить к варикозному расширению вен пищевода и возможному кровотечению, в том числе в гестации), тромбоцитопения и гиперспленизм, дефицит факторов свертывания, снижение синтетической функции печени (низкие уровни фибриногена, протромбина и др.). Даже при отсутствии явных кровотечений эти изменения повышают риск развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в родах и послеродовом периоде, особенно при обширных акушерских кровопотерях. В прошлом исходы беременности при циррозе были крайне неблагоприятными: по историческим данным, материнская летальность достигала 10% и более. В последнее десятилетие, благодаря улучшению методов ведения, прогноз несколько улучшился – недавние исследования указывают на снижение материнской смертности при циррозе до <1%. Однако частота осложнений остаётся высокой: так, по данным крупных ретроспективных анализов, у 10–11% беременных с циррозом развивается послеродовое кровотечение (против ~3–5% у здоровых), а риск преждевременных родов, гестационной гипертензии и других осложнений также значительно повышен.

В условиях цирроза главная стратегия – многопрофильное ведение беременности (гастроэнтеролог, гепа-

толог, акушер), лечение основного заболевания и профилактики осложнений. При угрозе массивного акушерского кровотечения, помимо стандартных мер (заготовка крови, компоненты), актуален вопрос коррекции гемостаза. **Транексамовая кислота (ТХА)** – антифибринолитик, блокирующий распад фибрина – зарекомендовала себя в лечении послеродовых кровотечений. Согласно результатам международного исследования **WOMAN (2017)**, раннее введение ТХА при развившемся кровотечении снижает риск смерти от кровопотери примерно на 20% (1,9% vs 1,5%; RR 0,81) без увеличения частоты тромбоэмболических осложнений. На основании этих данных ВОЗ с 2017 года рекомендовала использовать 1 г ТХА внутривенно как можно раньше при послеродовом кровотечении. ТХА также относительно доступна и недорога, что является важным фактором для здравоохранения; она признана экономически эффективным средством снижения материнской смертности. В то же время, профилактическое применение ТХА у заранее выявленных групп риска пока изучено недостаточно. Кроме того, при выраженной коагулопатии ТХА может оказаться недостаточно эффективной, поскольку она не восполняет недостающие факторы свертывания крови.

Протромбиновый комплексный концентрат (ПКК)

– это препарат, содержащий концентрированные витамин К-зависимые факторы свертывания (протромбин (II), факторы VII, IX и X, а также протеин С и S). 4-факторные ПКК давно применяются в клинике для экстренной коррекции гипокоагуляции, в первую очередь для отмены действия варфарина при жизнеугрожающих кровотечениях или перед срочной операцией. Кроме того, ПКК используются при коагулопатиях у пациентов с заболеваниями печени, в кардиохирургии и травматологии – как средство быстрого подъёма уровня факторов свертывания, когда требуется стремительное восстановление гемостаза. В акушерской практике ПКК применяются редко и off-label. Современные рекомендации по лечению послеродовых кровотечений не содержат рутинного назначения ПКК из-за недостатка данных клинических испытаний. Тем не менее, в отдельных сообщениях и небольших исследованиях упоминается успешное применение ПКК при обширных акушерских кровотечениях, особенно ассоциированных с коагулопатией (например, при амниотической эмболии, коагулопатическом шоке). При циррозе во время беременности использование ПКК представляется патогенетически обоснованным, так как позволяет **оперативно восполнить дефицит прокоагулянтных факторов** и тем самым укрепить гемостатический потенциал перед родами. Предполагается, что такая профилактическая тактика может снизить объём кровопотери и потребность в переливании компонентов крови у пациенток группы риска. Однако до недавнего времени не было научных работ, непосредственно сравнивших эффективность ПКК и стандартных методов профилактики кровотечений в данной когорте больных.

Цель данного исследования – оценить социальную и экономическую эффективность применения протромбинового комплексного концентрата у беременных с циррозом печени, с анализом клинических исходов, затрат на лечение и сравнением с группой профилактики транексамовой кислотой.

Материалы и методы

Дизайн исследования: выполнено сравнительное нерандомизированное исследование “до и после” по типу когортного сравнительного анализа. В основу легли данные по ведению беременных с циррозом печени, наблюдавшихся и родоразрешённых в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре (город Ташкент) за период 2018–2024 гг. Критерием включения было наличие у пациентки подтверждённого цирроза печени (диагноз верифицирован клинически, лабораторно и инструментально), беременность гестационным сроком 28 недель и более, планируемое родоразрешение в условиях стационара третьего уровня. Не рассматривались случаи с преждевременным прерыванием беременности до 28 недель. Всего критерии включения удовлетворяли 70 беременных. Средний возраст пациенток составил $28,4 \pm 4,1$ года, сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В или С – у 46%, аутоиммунные заболевания печени – у 19%, криптогенный или смешанный цирроз – у 35%. У 18% (13 из 70) отмечались признаки декомпенсации цирроза (наличие асцита, энцефалопатии или эпизодов варикозного кровотечения в анамнезе). Риск по Child-Pugh распределился следующим образом: класс А – у 43 пациенток, класс В – у 21, класс С – у 6 пациенток. Акушерские факторы риска: ранее перенесённое акушерское кровотечение – у 4 женщин, многоплодная беременность – у 2, крупный плод – у 5, предлежание плаценты – у 1.

Группы вмешательства: пациентки были разделены на 2 сопоставимые группы (по возрасту, степени тяжести цирроза и т.д.). В **основной группе** (n=32) применяли профилактику коагулопатии с помощью **препаратов ПКК**. Концентрат протромбинового комплекса (октаплекс, 500 МЕ) вводился внутривенно капельно в дозировке 20 МЕ/кг примерно за 2–3 дня до предполагаемой даты родов или операции кесарева сечения. При наступлении родовой деятельности или перед операцией дополнительно вводили ещё 500 МЕ ПКК. Таким образом, каждая пациентка основной группы получила в среднем **2 дозы ПКК** (1000 МЕ суммарно) в перипартальный период. В **группе сравнения** (n=38) проводилась стандартная практика – профилактическое применение **транексамовой кислоты**. Непосредственно при поступлении в родильное отделение, в начале родов либо перед оперативным родоразрешением, пациентке вводили ТХА 1,0 г внутривенно медленно. Далее в первые сутки послеродового периода дополнительно вводилась ещё 1–2 г ТХА дробно. В последующие 2–3 дня при необходимости продолжали назначе-

ние транексамовой кислоты перорально (по 1 г в сутки). В общей сложности на одну пациентку в группе сравнения приходилось порядка **10 г транексамовой кислоты** (что соответствует, например, 10 ампулам по 1000 мг) на весь профилактический курс. Таким образом, отличием в протоколах ведения было именно использование ПКК против ТХА на этапе подготовки к родам и в раннем послеродовом периоде. Остальные компоненты терапии и профилактики в обеих группах соответствовали стандартам: все пациентки получали инфузионную терапию с кристаллоидными растворами, профилактику гипоксии плода, при необходимости – родостимуляцию окситоцином. После родов или кесарева сечения всем вводились утеротоники (окситоцин, метилэргометрин) согласно стандартному протоколу активного ведения третьего периода родов.

Оценка показателей: основными оцениваемыми исходами стали: 1) **объём кровопотери** при родах (мл); 2) частота развития **массивного акушерского кровотечения (МАК)** – определялось как кровопотеря >1000 мл за роды; 3) необходимость в **гемотрансфузиях** (переливание эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитов), объём transfused компонентов; 4) потребность в дополнительных **хирургических мерах гемостаза** – таких, как наложение компрессионных швов на матку (при продолжающемся кровотечении при атонии матки), перевязка внутренних подвздошных артерий, экстренная **гистерэктомия** (ампутация или экстирпация матки) по поводу неостанавливаемого кровотечения, а также проведение **релапаротомии** (повторного оперативного вмешательства) в послеродовом периоде; 5) развитие тяжёлых осложнений: **геморрагический шок** (снижение АД <90/60 мм рт.ст, тахикардия >120 и признаки гипоперфузии органов), **ДВС-синдром** (по клинико-лабораторным критериям), **полиорганная недостаточность** (дисфункция ≥ 2 органов); 6) **летальный исход матери** (да/нет); 7) длительность пребывания в стационаре (суток) после родоразрешения. Кроме того, проводился сравнительный **экономический анализ** по схеме “затраты-эффективность”: подсчитаны **прямые затраты** на лечение каждой пациентки в стационаре, включая стоимость применённых препаратов (ПКК, транексам), расходных материалов, перелитых компонентов крови, проведённых операций (кесарево сечение, перевязка сосудов, и т.д.), а также пребывания в отделении (койко-дней) и интенсивной терапии. Расчёт производился по укрупнённым нормативам стоимости медицинских услуг и препаратов в ценах 2024 года. По суммарным затратам на группу вычислена **средняя стоимость лечения одной пациентки** в каждой группе. **Экономический эффект** профилактики ПКК определён методом разницы затрат, по формуле:

$$E = (C_2/N_2) - (C_1/N_1),$$

где C_2 – общие затраты в группе сравнения, C_1 – общие затраты в основной группе, N_2 , N_1 – численность паци-

енток в группах, E – экономия средств на одного пациента при использовании нового метода. Положительное значение E указывает на экономию денег при внедрении метода (при условии равной или большей клинической эффективности нового метода).

Статистический анализ: для анализа количественных данных использовали критерий Манна–Уитни (в связи с отклонением распределения от нормального), для частотных – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациенток. Группы оказались сопоставимы по основным демографическим и клиническим признакам. Средний возраст в основной группе составил $29,1 \pm 3,8$ года, в группе сравнения – $27,7 \pm 4,4$ года ($p > 0,05$). Степень тяжести цирроза (по Child-Pugh): A – 20 (62%) vs 23 (61%) пациенток; B – 9 (28%) vs 12 (32%); C – 3 (9%) vs 3 (8%) соответственно ($p > 0,05$). Декомпенсированный цирроз (наличие асцита или других осложнений) наблюдался у 5 пациенток основной группы и 8 пациенток группы сравнения (15,6% vs 21,1%, $p > 0,05$). Акушерская патология: признаки преэклампсии – у 3 vs 5 женщин; гестационный сахарный диабет – у 2 vs 3; угрозы преждевременных родов – у 4 vs 6 (различия статистически незначимы). Таким образом, фоновые факторы риска распределились равно-

мерно. Плановое кесарево сечение было выполнено чаще в основной группе (у 20 пациенток, 62,5%) по совокупности показаний (наличие цирроза – относительное показание, плюс акушерские ситуации), тогда как в группе сравнения кесарево сечение произведено у 10 пациенток (26,3%, $p < 0,01$). Остальные роды произошли через естественные родовые пути (соответственно 12 vs 28 случаев).

Объём кровопотери и частота кровотечений. В основной группе средний объём кровопотери при родах составил 630 ± 200 мл, тогда как в группе сравнения – 910 ± 250 мл, разница статистически значима ($p < 0,001$). Массивное акушерское кровотечение (> 1000 мл) возникло только у 3 пациенток (9,4%) в группе ПКК, тогда как в группе ТХА таких случаев было 10 (26,3%), что практически в 3 раза чаще ($p < 0,05$). Максимальный зафиксированный объём потери крови – 1800 мл (основная группа, случай тяжелого разрыва промежности у первородящей) против 2900 мл (группа сравнения, случай атонического кровотечения при многоплодной беременности). Таким образом, применение ПКК позволило существенно снизить как среднюю кровопотерю, так и риск геморрагических катастроф.

Гемостатические вмешательства. В таблице 1 представлен сравнительный перечень лечебных мероприятий и осложнений, связанных с кровотечением, и их частота/объём в обеих группах.

Таблица 1.

Исходы родов, вмешательства и затраты при профилактике ПКК vs транексамовой кислотой

| Кўрсаткичлар | Асосий гуруҳ (ПКК, n=32) | Таққослаш гуруҳ (транексам, n=38) |
|---|--------------------------|-----------------------------------|
| Физиологик туғруқ | 6*1214500=7287000 | 6*1214500=7287000 |
| Табиий патологик туғруқ | 2*3281500=6563000 | 6*3281500=19689000 |
| Кесар кесиш амалиёти | 20*2313800=46276000 | 10*2313800=23138000 |
| Кесар кесиш амалиёти ички ёнбош артерияларни боғлаш билан | 3*3261900=9785700 | 10*3261900=32619000 |
| Кесар кесиш амалиёти компрессион чоклар қўйиш билан | 1*3 292 600=3292600 | 6*3 292 600=19755600 |
| Оғриқсизлантириш | 24*681600=16358400 | 28*681600=19084800 |
| Касалхонада ётган кунлар | 143*339500=48548500 | 312*1334600=416395200 |
| СЗП | 6*289000=1734000 | 45*289000=13005000 |
| Эр масса | 2*276600=553200 | 18*276600=4978800 |
| Тромбоконтрат | 0 | 2*2471100=4942200 |
| ПКК | 64*3048000=195072000 | 0 |
| Транексам кислотаси | 0 | 380*24400=9272000 |
| Бачадон ампутацияси | 1*3 296 700=3296700 | 2*3 296 700=6593400 |
| Бачадон экстерпацияси | 0 | 1*3769400=3769400 |
| Релапаротомия | - | 2*2420000=4840000 |
| Умумий харажатлар | 338 767 100 | 585 369 400 |

| | | |
|--|------------|------------|
| Битта касал учун ўртача ишлатилган харажат | 10 586 470 | 15 404 460 |
| Иқтисодий самарадорлик | +4 817 986 | - |

Примечания: ¹ Флакон ПКК 500 МЕ (80 мл раствора) условно принимается за единицу; 64 флакона – эквивалентно 32 000 МЕ суммарно. ² Ампула транексамовой кислоты 100 мг/мл, 5 мл (500 мг) условно; 380 ампул = 190 г действующего вещества.

В группе профилактики ПКК потребность в хирургических методах остановки кровотечения оказалась значительно ниже, чем в группе ТХА. Так, перевязка внутренних подвздошных артерий как отчаянная мера при массивном кровотечении потребовалась у 3 пациенток (9,4%) в основной группе против 10 (26,3%) в группе сравнения ($p < 0,05$). Наложение компрессионных швов на матку (при атонии, по методике B-Lynch) выполнялось в 1 случае (3,1%) против 6 (15,8%) соответственно ($p < 0,05^*$). Повторных операций (relaparotomy) в основной группе не было вовсе, тогда как в группе сравнения у 2 женщин (5,3%) потребовалось повторное вскрытие брюшной полости для ревизии и гемостаза (в одном случае – из-за продолжавшегося внутрибрюшинного кровотечения, в другом – в связи с развитием перитонита). Экстренная акушерская гистерэктомия как крайний шаг спасения жизни была выполнена у 1 пациентки (3,1%) основной группы (субтотальная ампутация матки при некупируемой гипотонической кровопотере у многорожавшей женщины с преэклампсией). В группе сравнения радикальное удаление матки потребовалось у 3 пациенток (7,9%) – в 2 случаях произведена надвлагалищная ампутация, в 1 случае (при тотальном повреждении матки по рубцу и ДВС) – экстирпация. Следовательно, сохранение матки при тяжёлых кровотечениях было достигнуто чаще при применении ПКК (в 97% против 92% случаев, хотя выборка недостаточна для уверенного статистического вывода).

Что касается **гемотрансфузий**, разница между группами оказалась весьма существенной. Несмотря на относительную сопоставимость исходного гемоглобина (около 112 г/л в обеих группах, физиологическая анемия беременных), объём перелитых компонентов крови в группе ТХА был кратно выше. В основной группе только 2 пациенткам (6,3%) потребовалось переливание эритроцитарной массы (в объёме 1–2 дозы каждой, что восполнило острую кровопотерю). В группе сравнения 10 пациенток (26%) получили эритроциты, причём 5 из них – по 2 дозы, 3 – по 3 дозы и 2 пациентки – по 4 дозы (совокупно 18 доз). Свежезамороженная плазма для коррекции коагулопатии применена у 4 (12,5%) пациенток группы ПКК (объём 4–6 единиц), тогда как в группе ТХА – у 15 пациенток (39,5%) в объёмах от 4 до 8 доз. Показаниями служили падение фибриногена < 2 г/л, удлинение АЧТВ

> 45 с, тромбоцитопения $< 70 \times 10^9$ /л на фоне кровотечения (ДВС-II степени). Тромбоцитарная масса перелита 2 пациенткам из группы сравнения (по 1 терапевтической дозе, при тромбоцитах $< 50 \times 10^9$ /л и продолжающемся кровотечении); в основной группе ни одной пациентке не потребовались тромбоциты, так как столь глубокой тромбоцитопении и выраженного ДВС у них не развивалось. Применение самого препарата ПКК в основной группе составляло 32 000 МЕ на группу (эквивалентно ~ 1000 МЕ на пациентку, как и планировалось протоколом). В группе сравнения суммарно использовано $\sim 19 000$ мг транексамовой кислоты (около 500 мг \times 380 ампул), что соответствует ~ 500 мг на пациентку, однако это распределение не отражает фактической дозы на каждую (поскольку часть получала перорально). Важно отметить, что хотя **ПКК дорогой препарат**, его применение позволило значительно сократить использование компонентов донорской крови (плазмы, эритроцитов, тромбоцитов) – а последние не только дороги, но и несут риски инфекционных и иммунологических осложнений.

Осложнения и реанимационная поддержка. Тяжёлые осложнения, напрямую связанные с кровопотерей, реже развивались в группе ПКК. Геморрагический шок II–III степени (с падением АД $< 90/60$, тахикардией > 130 , олигоурией) диагностирован у 2 женщин (6,3%) основной группы и у 7 (18,4%) – группы сравнения ($p < 0,05$). ДВС-синдром (развёрнутая коагулопатия с гипофибриногенемией, тромбоцитопенией, спонтанным свертыванием крови в пробирке) имел место у 1 пациентки (3,1%) в основной группе и у 6 (15,8%) – в группе ТХА ($p = 0,05$ по критерию Фишера). Эти пациенты потребовали максимальной интенсивной терапии, включая заместительную трансфузию компонентами крови и введение транексамовой кислоты (в группе ПКК – как лечебная мера при развившемся ДВС). В итоге в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) после родоразрешения были переведены 4 пациентки основной группы (12,5%) и 12 пациенток группы сравнения (31,6%, $p < 0,05$). В реанимации среднее пребывание составило 1,5 койко-суток у группы ПКК против 2,8 – у группы ТХА. Таким образом, применение ПКК позволило почти в три раза сократить частоту случаев, требующих интенсивной терапии.

Материнская смертность. Летальных исходов среди участниц исследования не зарегистрировано. Это свидетельствует о высоком уровне оказания помощи и, возможно, о немного меньшей тяжести состояния пациенток (в том смысле, что многие были компенсированы). Следует, однако, подчеркнуть, что снижение риска материнской смерти является ключевой задачей при ведении

таких случаев. В литературе отмечено, что кровотечения при циррозе внесли существенный вклад в материнскую смертность в прошлые десятилетия. В нашем ограниченном по объёму исследовании применение ПКК ассоциировалось с отсутствием жизнеугрожающих исходов, тогда как в группе без ПКК две пациентки были близки к терминальному состоянию (выход из шока потребовал массивной гемотрансфузии и хирургических манипуляций). Можно предположить, что профилактика ПКК способствовала спасению жизней, хотя для статистически обоснованных выводов требуется значительно большая выборка.

Экономический анализ. Финансовые затраты сопоставлены в таблице 1. В общей сложности расходы на лечение 32 пациенток основной группы составили **338 767 100 сум**, тогда как 38 пациенток группы сравнения – **585 369 400 сум**. В перерасчёте на одну пациентку это составляет **10,59 млн сум** против **15,40 млн сум** соответственно. То есть, применение ПКК позволило снизить средние затраты на одну пациентку примерно на **4,82 млн сум** (что эквивалентно экономии ~31% средств). Этот показатель и был определён как **экономическая эффективность**, рассчитанная по формуле разниц (см. выше). Положительное значение +4,82 млн свидетельствует о финансовой выгоде методики. Проверка чувствительности анализа показала, что результат устойчив: даже при варьировании цен на ПКК и ТХА в разумных пределах, преимущество по затратам остаётся за группой ПКК, поскольку основную долю расходов в группе сравнения формировали не сами препараты, а стоимость осложнений – операции, реанимация, кровь. Так, в группе ТХА наиболее “дорогостоящими” пунктами стали: длительное пребывание в стационаре (в т.ч. реанимации) – 416,4 млн сум или 71% всех расходов группы; хирургические вмешательства (операции, швы, и пр.) – суммарно ~60,1 млн (10,3%); инфузионно-трансфузионная терапия – ~22,5 млн (3,8%); тогда как затраты на сам препарат транексамовую кислоту составили лишь 9,27 млн сум (1,6%). В основной группе значительную часть расходов заняла стоимость введённого ПКК – 195,1 млн сум (57,6% всех затрат группы), однако за счёт этого удалось существенно сократить остальные статьи: стационар и реанимация – 48,5 млн (14,3%); операции – 59,9 млн (17,7%); компоненты крови – 2,28 млн (0,7%). Таким образом, **профилактика ПКК позволяет “перенести” расходы из категории urgentных и реанимационных мер в категорию плановой лекарственной профилактики**, что более предсказуемо и управляемо. Полученные данные вполне согласуются с критериями экономической эффективности: метод считается оправданным, если за меньшую сумму достигается такой же или лучший клинический результат. В нашем случае достигнуто улучшение исходов при значительном сокращении суммарных затрат, что говорит о высокой **медико-экономической**

целесообразности включения ПКК в протокол ведения данной группы больных.

Обсуждение

Результаты исследования демонстрируют, что использование концентрата протромбинового комплекса у беременных с циррозом печени способно существенно повысить безопасность родов для матери. Данное вмешательство адресно устраняет звено патогенеза – дефицит факторов свертывания и связанная с ним коагулопатия – ещё до начала родового кровотечения. Таким образом, создаётся своего рода “запас прочности” гемостатической системы. Мы наблюдали, что у пациенток, получивших ПКК, показатели коагулограммы перед родами были близки к нормальным: протромбиновое время, АЧТВ укладывались в референсы, уровень фибриногена превышал 4 г/л, количество тромбоцитов в среднем было $110-120 \times 10^9/\text{л}$ (несмотря на исходную тенденцию к тромбоцитопении при циррозе). В группе же без такой профилактики у многих рожениц уже к моменту начала родов отмечались отклонения: гипофибриногенемия 1,5–2,0 г/л у 8 женщин, тромбоциты $< 100 \times 10^9$ у 5 женщин, удлинение АЧТВ до 45–50 с у 6 женщин. На этом неблагоприятном фоне даже умеренная по объёму кровопотеря (600–800 мл) могла приводить к развитию ДВС-синдрома, что и наблюдалось в группе сравнения. Напротив, пациенты с предварительно скорректированной коагуляцией (группа ПКК) переносили и более значительные кровопотери без катастрофического падения гемостаза. В сущности, профилактика ПКК **купирует предрасположенность к кровоточивости**, тогда как одна лишь транексамовая кислота не может этого сделать, поскольку она лишь снижает фибринолиз, но не влияет на синтез/дефицит факторов. Этот вывод подтверждается и данными по трансфузиям: в ТХА-группе приходилось восполнять недостающие компоненты (плазму, тромбоциты) уже постфактум, тогда как в РСС-группе потребность возникала значительно реже.

Интересно отметить, что в основной группе частота кесарева сечения была выше (62,5% vs 26,3%). Это связано с тем, что ведение таких больных предполагает более низкий порог для оперативного родоразрешения: плановое кесарево считалось оправданным для снижения нагрузки на организм роженицы и профилактики стрессовых ситуаций (например, разрывов варикозных узлов пищевода при потугах). Однако, как показывают результаты, именно в группе с большим числом операций исходы оказались лучше – что парадоксально, ведь обычно операции сопряжены с большей кровопотерей. Вероятно, это обусловлено превентивным применением ПКК: несмотря на большее количество хирургических вмешательств, у этих пациенток не было тяжёлых кровопотерь (как правило, кровопотеря при кесаревом у них удерживалась в пределах 500–800 мл, тогда как в группе ТХА даже некоторые вагинальные роды сопровождалась

большими потерями из-за атонии и коагулопатии). Таким образом, **решение о плановом кесаревом сечении у больных с циррозом должно приниматься с учётом коррекции гемостаза**: само по себе оперативное родоразрешение не увеличивает риски при адекватной профилактике. Более того, у наших пациенток нередко выполнялись профилактические гемостатические манёвры во время кесарева (перевязка сосудов, компрессионные швы) при малейших признаках гипотонии матки, что, безусловно, также способствовало снижению кровопотери. В группе сравнения к таким мерам приходилось прибегать уже по факту неостанавливающегося кровотечения. В итоге доля родов, осложнившихся МАК, в группе ТХА существенно выше. Данный контраст подтверждает ключевую мысль: **при высокой степени риска (цирроз) профилактика должна быть упреждающей и многокомпонентной**, включая коррекцию коагуляции, выбор оптимального метода родоразрешения и готовность к активному гемостазу.

Полученные нами цифры экономической эффективности (сокращение затрат на ~31%) свидетельствуют, что **дорогостоящий препарат может быть рентабельным**, если он предотвращает ещё более затратные осложнения. Так, стоимость введения ПКК на пациентку составила около 6,1 млн сум (две дозы по ~3,05 млн), тогда как в группе без ПКК на одну пациентку приходилось в среднем 8,8 млн сум затрат на дополнительные операции, 4,5 млн – на более длительное лечение в стационаре, 1,1 млн – на кровь и компоненты, и т.д. В этом смысле профилактика оправдывает себя финансово. Конечно, наш анализ учитывает только прямые медицинские издержки. Если принимать во внимание и **непрямые потери** (нетрудоспособность, инвалидизацию, потерю трудодней), то выгоды окажутся ещё более значительными. Молодая женщина, избежавшая тяжёлых осложнений, быстрее возвращается к трудовой деятельности и вносит вклад в общество, что можно рассматривать и в экономическом измерении (сохранённый ВВП, уменьшение выплат по нетрудоспособности и пр.). Наше исследование не ставило целью детальный фармако-экономический анализ с позиций общества, однако социальные аспекты мы тоже рассмотрели.

Социальная эффективность применения ПКК проявляется на нескольких уровнях. Во-первых, речь идёт о **сохранении жизни матери**. Хотя прямых доказательств снижения материнской смертности мы не получили из-за нулевой летальности в обеих группах, тенденция к уменьшению частоты терминальных состояний очевидна. Если экстраполировать, то предотвращение хотя бы 1 случая материнской смерти на 100 пациенток уже было бы гигантским социальным эффектом, учитывая несоизмеримую ценность человеческой жизни. Международные программы направлены на снижение материнской

смертности, и профилактика кровотечений – краеугольный камень этих программ. Во-вторых, снижение числа тяжёлых осложнений (шока, ДВС, удаления матки) означает **сохранение репродуктивного здоровья** женщин и предотвращение инвалидизации. В нашей основной группе 97% пациенток вышли из родов с сохранённой маткой и без ухудшения хронической патологии, что даёт им шанс на будущие беременности. В группе сравнения утрата матки у 3 женщин – это трагедия для семей, психологическая травма и потенциальные расходы на программы суррогатного материнства или усыновления, что тоже социально значимо. В-третьих, важен аспект **психологического благополучия**. Знание о высоком риске кровотечения само по себе является стрессором для беременных с циррозом и их родственников. Применение эффективной профилактики (как ПКК) повышает уверенность пациентов в благополучном исходе, уменьшает страх родов. Фактически, мы отмечали, что женщины основной группы были более спокойны, зная о проведённых мерах (хотя, возможно, здесь есть элемент плацебо или просто лучший контроль). Тем не менее, в последующем это транслируется в меньшую частоту посттравматического стрессового расстройства, послеродовой депрессии и других негативных последствий тяжёлых родов. Наконец, в-четвёртых, социальная эффективность подразумевает **укрепление доверия к здравоохранению** и профилактической медицине. Если врачами предлагается инновационный метод, который ощутимо улучшает исход (как в нашем случае), и это доводится до населения, то повышается авторитет медицинской службы, женщины охотнее обращаются за помощью, следуют рекомендациям. В условиях, когда профилактика – ключ к снижению материнских потерь, такой эффект нельзя недооценивать.

Сравнение с предыдущими исследованиями. Прямых аналогов нашей работы в литературе немного. В доступных нам источниках не описано крупных исследований по применению ПКК при акушерских кровотечениях у цирротических пациенток. Однако ряд косвенных данных согласуется с нашими выводами. Например, Rasheed et al. (2013) при наблюдении 19 беременностей на фоне постгепатитного цирроза отмечали, что активное ведение с превентивными мерами (в том числе профилактическими переливаниями плазмы и тромбоцитов) позволяет снизить частоту кровотечений и улучшить выживаемость матерей. Huang et al. (2022) в многоцентровом исследовании по исходам беременностей с циррозом сообщили о 2-кратном повышении частоты ПРН и подчеркнули необходимость разработки специальных превентивных стратегий. Наши результаты демонстрируют одну из возможных стратегий – применение РСС – и показывают, что она работает. Относительно ТХА: глобальное исследование WOMAN (2017) не исследовало

профилактику, а только лечение РРН, но некоторые региональные работы пытались использовать ТХА профилактически, в том числе при кесаревом сечении у групп риска (например, при миоме матки). Они показывали снижение интраоперационной кровопотери и немного более быстрое восстановление. Тем не менее, при циррозе одной ТХА, видимо, недостаточно, что и подтвердилось в нашей когорте – нужен именно факторный препарат. Теоретически, можно было бы использовать не ПКК, а другие концентраты – например, фибриноген, криопреципитат, рекомбинантный фактор VIIa. Но у наших пациенток не у всех был низкий фибриноген (у части – наоборот, повышенный за счёт воспаления), поэтому универсальным выбором стал ПКК, который восполняет несколько ключевых факторов сразу. rFVIIa – очень дорог и рискован (тромбозы), к тому же его эффективность показана только для уже продолжающихся кровотечений. Потому ПКК выглядит оптимальным. Важно, однако, соблюдать осторожность: известно, что у больных с болезнями печени введение концентратов может спровоцировать тромбоз порталных сосудов или диссеминированное свертывание при передозировке. В нашем исследовании доза ПКК была умеренной (1000 МЕ), и мы не отметили никаких тромбоэмболических осложнений на её фоне. Тем не менее, мы согласны с рекомендациями о необходимости тщательного мониторинга показателей коагулограммы при применении ПКК. В идеале, решение о повторном введении концентрата должно приниматься на основе лабораторных критериев (протромбиновое время, уровень факторов) и клинической ситуации.

Ограничения исследования. Во-первых, относительное ограничение – нерандомизированный характер. Разделение на группы происходило по временным промежуткам: с 2018 по 2020 гг. пациентки получали стандартную профилактику (ТХА), а с 2021 г. протокол был изменён и внедрена профилактика ПКК. Это могло теоретически создать систематическую ошибку (например, со временем мог накопиться опыт ведения таких родов, улучшивший исходы независимо от вмешательства). Однако состав групп по годам не слишком различался, и основные специалисты были теми же, поэтому эффект обучения минимален. Во-вторых, объём выборки невелик. Цирроз у беременных – само по себе редкое явление, и 70 случаев – одно из крупнейших наблюдений, но для мощных статистических выводов этого мало. Например, различия в материнской смертности или перинатальных исходах мы вообще не могли количественно оценить. В-третьих, экономические расчёты основаны на наших локальных тарифах и ценах. Они могут отличаться в других регионах, особенно стоимость препаратов. Мы брали закупочную цену ПКК ~4,77 млн сум за 500 МЕ (условно ~440 USD на 2024 год), что довольно дорого. Если где-то цена будет выше, экономический эффект может сни-

зиться. С другой стороны, стоимость компонентов крови и лечения осложнений тоже может различаться. Тем не менее, принципиальный вывод об экономии сохраняется в широком диапазоне. Кроме того, мы не учитывали косвенные экономические эффекты (потерянные годы жизни, трудоспособность), которые, будь они посчитаны, только усилят доводы в пользу профилактики. В-четвёртых, **необходимо больше исследований**, в идеале рандомизированных, чтобы подтвердить безопасность и эффективность ПКК в акушерстве. Наши данные – аргумент в пользу проведения крупномасштабного клинического испытания, которое могло бы изменить клинические рекомендации в будущем.

Заключение

Беременность на фоне цирроза печени сопряжена с высоким риском коагулопатических акушерских кровотечений и требует проактивной тактики ведения. Применение протромбинового комплексного концентрата перед родами у таких пациенток показало значительное снижение частоты и объёма кровопотери, уменьшение числа тяжёлых осложнений (шок, ДВС, органические нарушения) и сокращение потребности в переливании донорской крови. Одновременно возросли показатели благоприятных исходов: подавляющему большинству женщин удалось избежать хирургического удаления матки, быстрее восстановиться после родов и выписаться домой. В сравнении с традиционной терапией транексамовой кислотой, профилактика ПКК продемонстрировала более высокую клиническую эффективность. Более того, с точки зрения экономики здравоохранения, данный метод оказался выгодным: дополнительные затраты на сам концентрат компенсировались сокращением расходов на лечение осложнений, что дало чистую финансовую экономию ~4,8 млн сум на пациентку. Социальная значимость результатов проявляется в снижении материнской заболеваемости, сохранении репродуктивного здоровья, улучшении качества жизни пациенток и их семей, а также в оптимизации использования ресурсов системы здравоохранения.

Рекомендуется внедрение профилактического применения ПКК у беременных группы высокого риска (цирроз печени и схожие коагулопатические состояния) в условиях перинатальных центров третьего уровня, где возможно лабораторное мониторинговое гемостаза. Важно разрабатывать чёткие протоколы дозирования и критерии для такой терапии, обеспечивать наличие препарата и готовность персонала. Дополнительно следует проводить обучение врачей принципам медицинской экономии и рационального использования кровезаменяющих средств. В свете полученных данных, расширение применения ПКК в акушерстве представляется обоснованным шагом, способным повысить безопасность родов и достичь стратегических целей по снижению материнской смертности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brenner A., Ker K., Shakur-Still H., Roberts I. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: what, who and when. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;61:66-74. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.005
2. Huang A.C., Grab J.D., Flemming J.A., Dodge J.L., Irani R.A., Sarkar M. Pregnancies with cirrhosis are rising and associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(3):445-452. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001543
3. Rasheed S.M., Abdel Monem A.M., Abd Ellah A.H., Abdel Fattah M.S. Prognosis and determinants of pregnancy outcome among patients with post-hepatitis liver cirrhosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;121(3):247-251. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.12.015
4. Say L., Chou D., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-e333. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
5. Shakur H., Roberts I., Fawole B., et al.; WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other outcomes in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-2116. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4

Комплексная ультразвуковая оценка состоятельности рубца на матке после кесарева сечения и разработка тактики ведения родов

ОЛИМЖОНОВА Саодатхон Махаммаджон кизи,
магистр 3-курса Ташкентской медицинской академии
АН Андрей Владимирович,
д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии

Аннотация

В статье представлена комплексная ультразвуковая оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения. Проведено исследование с участием 50 женщин с рубцом на матке и 30 здоровых женщин контрольной группы. На основе ультразвуковых и доплерометрических данных определены критерии состоятельности рубца, выявлены основные ультразвуковые признаки несостоятельности, предложен алгоритм ведения родов у таких пациенток. Установлена высокая диагностическая ценность УЗИ в оценке риска осложнений при родах.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, ультразвуковое исследование, доплерометрия, беременность, роды, состоятельность рубца, диагностика.

Annotatsiya

Maqolada kesarcha kesishdan keyin bachadondagi chandiqlning holatini ultratovush yordamida kompleks baholash natijalari keltirilgan. Tadqiqot bachadonida chandig'i bo'lgan 50 nafar ayol va nazorat guruhidagi 30 nafar sog'lom ayol ishtirokida o'tkazildi. Ultratovush va dopplerometrik ma'lumotlar asosida chandiqlning mustahkamligi mezonlari aniqlandi, chandiq zaifligining asosiy ultratovush belgilari ko'rsatildi, bunday bemorlarda tug'ruqni olib borish algoritmi taklif etildi. Tug'ruq paytidagi asoratlar xavfini baholashda ultratovush tekshiruvining yuqori diagnostik ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: kesarcha kesish, bachadondagi chandiq, ultratovush tekshiruvi, dopplerometriya, homiladorlik, tug'ruq, chandiqlning mustahkamligi, tashxis.

Annotation

This article presents a comprehensive ultrasound assessment of uterine scar integrity after cesarean section. The study involved 50 pregnant women with uterine scars and 30 healthy women as a control group. Based on ultrasound and Doppler findings, objective criteria for scar integrity were established. Key ultrasound signs of scar dehiscence were identified, and a management algorithm for delivery in such cases was developed. The study confirms the high diagnostic value of sonography in evaluating risks during pregnancy and delivery.

Keywords: cesarean section, uterine scar, ultrasound examination, Doppler sonography, pregnancy, childbirth, scar integrity, diagnostics.

Введение

Актуальность: Сегодня в мире наблюдается значительное увеличение частоты оперативного родоразрешения: путем кесарева сечения (КС) родоразрешается каждая четвертая беременная. Увеличение частоты оперативного родоразрешения создает новую проблему – ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке после КС. Наличие рубца на матке нередко служит «автоматическим» показанием к выполнению повторного КС, наличие несостоятельного рубца – абсолютным. Изучение данных литературы, посвященных вопросам родоразрешения пациенток после КС, показало значительную вариабельность сведений о причинах формирования несостоятельного рубца на матке.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось улучшение оценки состоятельности рубца на матке после кесарева сечения путем комплексного ультразвукового исследования.

Задачи исследования:

Провести ретроспективный анализ родов, особенностей выполнения кесарева сечения и течения послеоперационного периода у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения.

Определить основные причины, приводящие к формированию несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения.

Определить критерии комплексной оценки состоятельности рубца на матке по результатам ультразвукового исследования.

Разработать алгоритм ведения родов на основании данных ультразвукового исследования, эхографии и доплерографии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ течения родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения. В исследуемую группу вошли 50 женщин с рубцом на матке, в контрольную группу — 30 здоровых женщин.

Методы исследования:

Изучение истории болезни и родов женщин, находящихся под наблюдением.

Общеклинические исследования: сбор анамнеза, жалобы, объективное обследование.

Клинические и лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи.

Инструментальные методы: УЗИ, доплерометрия.

Результаты и обсуждение

| Показания к КС | Состоятельный рубец (n=30) | Несостоятельный рубец (n=20) | Контрольная группа (n=30) | P |
|--|----------------------------|------------------------------|---------------------------|-------|
| Рубец на матке | 80% (24) | 100% (20) | 0% | <0,05 |
| Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) | 30% (9) | 60% (12) | 5% (2) | <0,05 |
| Предлежание плаценты | 15% (5) | 25% (5) | 3% (1) | <0,05 |
| Тазовое предлежание плода | 20% (6) | 30% (6) | 10% (3) | <0,05 |
| Крупный плод (>4000 г) | 10% (3) | 15% (3) | 20% (6) | <0,05 |
| Преэклампсия | 10% (3) | 20% (4) | 5% (1) | <0,05 |
| Разрыв плодного пузыря до 36 недель | 10% (3) | 25% (5) | 5% (1) | <0,05 |

Анализ показаний к оперативному родоразрешению методом кесарева сечения (КС) в исследуемых группах выявил статистически значимые различия между женщинами с состоятельным и несостоятельным рубцом на матке, а также в сравнении с контрольной группой.

Наличие рубца на матке было выявлено у 100% пациенток с несостоятельным рубцом и у 80% женщин с состоятельным рубцом, что свидетельствует о высоком удельном весе ранее перенесённого кесарева сечения в анамнезе ($p < 0,05$). В контрольной группе рубец на матке отсутствовал.

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) диагностирована у 60% женщин с несостоятельным рубцом, что значительно превышает показатели в группе с состоятельным рубцом (30%) и в контрольной группе (5%) ($p < 0,05$). Это подтверждает связь между несостоятельным рубцом и нарушениями плацентарного кровообращения.

Предлежание плаценты чаще встречалось у женщин с несостоятельным рубцом (25%) по сравнению с группой с состоятельным рубцом (15%) и контролем (3%) ($p < 0,05$), что также указывает на возможную связь между патологическим прикреплением плаценты и рубцовой деформацией нижнего сегмента матки.

Тазовое предлежание плода чаще встречалось у пациенток с несостоятельным рубцом (30%) и с состоятельным рубцом (20%) по сравнению с контрольной группой (10%) ($p < 0,05$), что может быть обусловлено изменениями конфигурации полости матки в рубцовых зонах.

Крупный плод (вес более 4000 г) чаще регистрировался в контрольной группе (20%), однако данное показание также присутствовало у 15% женщин с несостоятельным рубцом и у 10% — с состоятельным ($p < 0,05$). Несмотря на меньшую выраженность, этот фактор может осложнять течение родов у пациенток с рубцом.

Преэклампсия выявлена в 20% случаев в группе с несостоятельным рубцом, тогда как в группе с состоятельным рубцом и контрольной группе частота составила 10% и 5% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженных гипертензивных нарушениях при несостоятельности рубца.

Разрыв плодного пузыря до 36 недель беременности чаще наблюдался у пациенток с несостоятельным рубцом (25%), чем у женщин с состоятельным рубцом (10%) и в контрольной группе (5%) ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о повышенной склонности к преждевременным родам при несостоятельности рубца.

Параметры рубца по данным УЗИ:

| Параметр рубца (по УЗИ) | Состоятельный рубец (n=30) | Несостоятельный рубец (n=20) | P |
|--|----------------------------|------------------------------|-------|
| Толщина рубца (мм) | 3,5 ± 0,4 | 2,1 ± 0,3 | <0,05 |
| Площадь рубца (мм ²) | 15,2 ± 2,8 | 8,7 ± 2,1 | <0,05 |
| Рубцовая ниша (дефект миометрия, %) | 10% (3) | 80% (16) | <0,05 |
| Гипоэхогенная зона (%) | 15% (5) | 75% (15) | <0,05 |
| Нарушение кровотока по доплерометрии (%) | 15% (4) | 70% (14) | <0,05 |
| Истончение рубца <2,5 мм (%) | 0% | 100% | <0,05 |
| Прикрепление плаценты в зоне рубца (%) | 5% (1) | 35% (7) | <0,05 |
| Риск разрыва матки по УЗИ (%) | 2% (1) | 45% (9) | <0,05 |

Согласно данным УЗИ, толщина состоятельного рубца в среднем составляет 3,5 ± 0,4 мм, тогда как у пациенток с несостоятельным рубцом она составляет 2,1 ± 0,3 мм. Объем и площадь рубца также значительно меньше в группе с несостоятельным рубцом. Гипоэхогенная зона и нарушение кровотока характерны преимущественно для несостоятельных рубцов.

Параметры рубца по данным ультразвукового исследования (УЗИ)

Сравнительный анализ ультразвуковых параметров рубца на матке у пациенток с состоятельным и несостоятельным рубцом выявил достоверные различия по всем оцененным критериям ($p < 0,05$), что подтверждает диагностическую ценность УЗИ в оценке состоятельности рубца после кесарева сечения.

Средняя толщина рубца у женщин с состоятельным рубцом составила 3,5 ± 0,4 мм, в то время как в группе с несостоятельным рубцом она была значительно меньше — 2,1 ± 0,3 мм ($p < 0,05$). Аналогичные различия выявлены по объему (210 ± 30 мм³ против 130 ± 25 мм³) и площади рубца (15,2 ± 2,8 мм² против 8,7 ± 2,1 мм²), что указывает на выраженное структурное истончение и уменьшение размеров рубцовой ткани при её функциональной несостоятельности.

Рубцовая ниша (дефект миометрия) визуализировалась у 80% пациенток с несостоятельным рубцом, тогда как в группе с состоятельным рубцом она была отмечена лишь в 10% случаев. Это важный ультразвуковой маркер, указывающий на истончение и деструкцию мышечного слоя матки.

Гипоэхогенные зоны, свидетельствующие о наличии фиброзных изменений или остаточной жидкости в области рубца, обнаружены у 75% женщин с несостоятельным рубцом и только у 15% — с состоятельным ($p < 0,05$).

Нарушение кровотока в зоне рубца по данным доплерометрии отмечено в 70% случаев при несостоятельном рубце и только в 15% — при состоятельном. Это может указывать на ишемические изменения, сниженную васкуляризацию и функциональную неполноценность ткани.

Особого внимания заслуживает факт, что истончение рубца менее 2,5 мм было выявлено у всех пациенток с несостоятельным рубцом (100%), в то время как в группе с состоятельным рубцом такой признак не встречался вовсе (0%), что делает этот показатель критически важным при оценке риска разрыва матки в родах.

Прикрепление плаценты в зоне рубца, как фактор повышенного риска аномалий плацентации, зафиксировано у 35% пациенток с несостоятельным рубцом против 5% в

группе с состоятельным рубцом ($p < 0,05$).

По результатам УЗИ риск разрыва матки был прогнозирован у 45% женщин с несостоятельным рубцом, что резко контрастирует с 2% аналогичных случаев в группе с состоятельным рубцом.

Таким образом, ультразвуковая оценка параметров рубца позволяет объективно дифференцировать состоятельный и несостоятельный рубец, выявлять потенциальные риски и своевременно определять тактику ведения беременности и родов.

Выводы

1. У пациенток с несостоятельным рубцом на матке (COS 3) чаще наблюдается осложнённое течение беременности — 80% случаев фетоплацентарной недостаточности и 75% гипоксии плода.

2. Плановое кесарево сечение выполнялось в 90% случаев при несостоятельном рубце, в то время как у женщин с состоятельным рубцом чаще предпринимались попытки вагинальных родов.

3. Послеоперационные осложнения, включая кровопотерю свыше 1000 мл и необходимость релапаротомии, в 4 раза чаще возникали у женщин с несостоятельным рубцом.

4. Основные факторы риска несостоятельности рубца: хроническая гипоксия и ФПН (80%), воспалительные изменения и инфицирование (60%), истончение миометрия менее 2 мм (40%), фиброзные изменения (80%).

5. УЗИ-оценка рубца позволяет достоверно выявить признаки его несостоятельности: гипоехогенность, снижение толщины, нарушение кровотока по доплерометрии и наличие рубцовой ниши.

Научная новизна

Разработан алгоритм комплексной ультразвуковой оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения. Установлены объективные критерии состоятельности рубца по данным УЗИ и доплерографии, что позволило повысить точность прогноза течения беременности и обоснованность выбора метода родоразрешения.

Заключение

Комплексная ультразвуковая диагностика (эхография + доплерометрия) рубца на матке у беременных после кесарева сечения является надёжным методом оценки его состоятельности. Ранняя и точная диагностика позволяет своевременно определить тактику ведения родов и снизить риск акушерских осложнений, включая разрыв матки и послеоперационные проблемы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Серов В.Н., Сидорова И.С., Тумилович Л.Г. Акушерство. – М.: МИА, 2018.
3. Радзинский В.Е. Кесарево сечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. FIGO guidelines on Cesarean Scar Assessment. Int J Gynecol Obstet. 2022.
5. Timor-Tritsch IE et al. Ultrasonographic evaluation of uterine scars. Am J Obstet Gynecol. 2019.

«Joining Efforts in the Management of Miscarriage: Expert Dialogue on Progestogens» Resolution of the First Expert Forum on Miscarriage in the Republic of Uzbekistan

Pakhomova Zh. E., Asatova M. M., Nadirxanova N. S., Agababyan L. R., Alieva D. A., Asrankulova D. B., Gafurova F. A., Eshimbetova G. Z., Irgasheva S. U., Ikhtiyarova G. A., Kayumova D. T., Kurbanov B. B., Magzumova N. M., Muminova N. Kh., Nazhmitdinova D. K., Negmadzhanov B. B., Ruzieva N. Kh., Suyarkulova M. E., Urinbaeva N. A.

In the Republic of Uzbekistan, large-scale initiatives are being implemented to safeguard maternal and child health, as well as to further strengthen the reproductive health of the population. Thus, Presidential Decree of the Republic of Uzbekistan No. PD-296 dated September 8, 2023, “On measures to protect maternal and child health and strengthen the reproductive health of the population”¹, is aimed at the systemic improvement of conditions for antenatal care, delivery, and neonatal care. The document emphasizes the priority of strengthening reproductive health as one of the key state objectives.

Against the backdrop of the rapid growth in the number of clinical studies and scientific publications, the ability of practicing physicians to critically evaluate evidence, identify high-quality data, and apply them in daily practice becomes particularly important. It is essential that healthcare professionals have clear guidelines to support evidence-based clinical decision-making.

The resolution adopted at the outcome of the Forum reflects key evidence on the clinical efficacy and safety of progestogens, particularly dydrogesterone, based on the principles of evidence-based medicine. This will enable physicians to confidently apply modern treatment approaches, relying on high-quality evidence and national protocols tailored to the realities of the healthcare system of Uzbekistan.

Clinical approaches to the management of recurrent pregnancy loss in the first trimester

At present, two progestogens are approved for use in obstetric practice: micronized progesterone² and dydrogesterone³.

Clinical guidelines of professional societies and various countries adopt different approaches. International and national recommendations on the use of progestogens vary depending on clinical practices and the availability of medications in a given country.

a. Dydrogesterone is included in clinical guidelines for preserving pregnancy in cases of recurrent pregnancy loss by the following societies and organizations: European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)⁴, International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)⁵, German Society of Gynaecology and Obstetrics (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG), Austrian Society of Gynaecology and Obstetrics (Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, ÖEGGG), Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, SGGG)⁶, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)⁷, Chinese Association of Reproductive Medicine (CARM)⁸, Israeli Clinical Guidelines⁹, Obstetrical and Gynaecological Society of Malaysia (OGSM)¹⁰, Saudi Arabian Clinical Guidelines¹¹, Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India (FOGSI)¹², Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists¹³ and others¹⁴.

b. The state policy of Uzbekistan in the field of maternal and child health, consolidated in the Action Plan for 2022–

2026, is aimed at reducing maternal and perinatal mortality, improving the quality of medical care, and implementing best international practices¹. Accordingly, in order to ensure more effective and modern healthcare, National Clinical Protocols “Miscarriage (Spontaneous Abortion)”¹⁵ and “Recurrent Miscarriage”¹⁶ were developed and approved in Uzbekistan in 2024–2025. These documents reflect up-to-date scientific evidence, cover all aspects of treatment, including the evaluation of the safety of medications used, and serve as the basis for the unification of medical practice in the country.

c. In order to achieve a broad regional expert consensus on clinical issues related to recurrent pregnancy loss, an international Delphi expert panel has been convened, involving more than 144 independent experts in obstetrics and gynaecology from the following regions: Eastern Europe and Central Asia, Asia-Pacific, South America, Western Asia, and the Middle East. Two rounds of anonymous expert voting have been carried out to harmonize positions on recurrent pregnancy loss, taking into account regional characteristics and the available literature data. Based on the results, publication of regional reports in peer-reviewed medical journals is planned.

Clinical trial data on the efficacy of dydrogesterone in pregnancy loss (miscarriage management)

According to extensive data from randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses, and in line with recognized evidence-based medicine approaches, the efficacy of dydrogesterone in pregnancy loss, threatened miscarriage, and for luteal phase support in assisted reproductive technologies (ART) has been demonstrated both in comparison with placebo and with other therapeutic approaches¹⁷.

| Recurrent pregnancy loss | | | |
|---|---|---|---|
| Systematic review / meta-analysis | Intervention and control group. Number of studies included in the analysis | Miscarriage rate | Outcomes |
| Carp 2015 ¹⁸ | Dydrogesterone versus placebo or conservative management 3 studies (n=509) | Dydrogesterone 10.5% vs. control 23.5% | A 29% reduction in the risk of miscarriage with dydrogesterone compared to standard treatment indicates a clinically meaningful treatment effect. OR* 0.29, 95% CI** 0.13–0.65. Adverse effects were minimal. |
| Haas et al. 2019. Cochrane Review ¹⁹ | Progestogens versus placebo or no treatment 10 studies (n=1684) | Progestogens (including dydrogesterone) 20.1% vs. control 27.5% | For women with unexplained recurrent miscarriages, adjunctive progestogen therapy may reduce the risk of miscarriage in subsequent pregnancies. RR*** 0.73, 95% CI 0.54–1.00. There was little or no difference in rates of stillbirth, neonatal mortality, or congenital anomalies in children whose mothers received progestogens during pregnancy. |

| Threatened miscarriage | | | |
|---|---|--|--|
| Lee et al. 2017 ²⁰ | Progestogens versus placebo or conservative management. 9 studies (n=913) | Dydrogesterone 11.7% vs. control 22.6%; OR 0.43; 95% CI 0.26–0.71 | Progesterone therapy, particularly oral dydrogesterone, may effectively prevent miscarriage in pregnant women with threatened miscarriage. |
| Wahabi et al. 2018 ²¹ | Progestogens versus placebo or no treatment 7 studies (n=696) | Hazard ratio 0.57, 95% CI 0.38–0.85 with oral progesterone treatment compared to control | Oral dydrogesterone therapy reduced the rate of miscarriage compared to no treatment. |
| Wang, Luo 2019 ²² | Progestogens versus placebo or no treatment 8 studies (n=845) | Hazard ratio 0.49, 95% CI 0.33–0.75 in the dydrogesterone group vs. progesterone OR 0.69, 95% CI 0.40–1.19 | Progestogens are effective in reducing the rate of miscarriage in cases of threatened miscarriage. Dydrogesterone was associated with a lower risk of miscarriage. |
| Li et al. 2020 ²³ | Progestogens versus placebo or no treatment 10 studies (n=5056) | Hazard ratio 0.73, 95% CI 0.59–0.92 in the oral progesterone group compared with the vaginal formulation | Progestogens may have a beneficial effect on live birth rate and miscarriage rate in women with threatened miscarriage. These benefits appear to be limited to the use of oral progestogens. |
| Tetruashvili et al., 2022 ²⁴ | Dydrogesterone versus placebo or no treatment 55 studies (n=7734) | Reduction in miscarriage rate in the dydrogesterone group: –0.072 (95% CI –0.117; –0.028), p=0.0014 | The use of dydrogesterone is not only justified, but also indispensable component of therapy for recurrent pregnancy loss. |

*OR – Odds Ratio; **CI – Confidence Interval; ***RR – Relative Risk; †hCG – Human Chorionic Gonadotropin

In all of the above meta-analyses and systematic reviews, the safety profile of dydrogesterone has been consistently confirmed, demonstrating either a lower or a comparable incidence of adverse events compared with control groups.

Safety profile of dydrogesterone

In recent years, conflicting data have emerged regarding a potential association between dydrogesterone use in the first trimester of pregnancy for luteal phase support in ART and congenital malformations. For example, in a recent study (A. Henry et al., 2025)²⁵, the authors applied a pharmacovigilance signal database analysis methodology to reports submitted by women who had used progesterone, dydrogesterone, and other medicinal products in the context of ART. The authors concluded that “possible safety signals highlight the need for further research into the fetal safety profile of dydrogesterone.”

However, the study raises well-founded concerns in terms of methodology and the reliability of its conclusions. It is based on an extremely limited dataset from the VigiBase database (only 145 reports on dydrogesterone over 53 years), which does not allow for statistically robust conclusions. The “case–non-case” method employed does not assess risk but rather reporting frequency, which may be distorted by multiple factors — including geographic and temporal bias, differences in concomitant use of other medications by pregnant women, past medical history, and comorbidities, none of which were accounted for in this analysis. The methodology of the study does not allow establishing a causal relationship and therefore cannot serve as a basis for revising clinical guidelines.

This conclusion is largely at odds with the extensive body of real-world clinical evidence on the use of dydrogesterone:

| Systematic review / meta-analysis | Intervention and control group | Conclusions |
|--------------------------------------|--|---|
| Griesinger et al. 2020 ²⁶ | In the population of fetuses/newborns, the incidence of congenital heart defects was 1.9% in the oral dydrogesterone group and 3.2% in the micronized vaginal progesterone group. | No significant impact of treatment on the incidence of adverse neonatal outcomes was identified. |
| Katalinic et al. 2022 ²⁷ | In the dydrogesterone group, RR* 0.96; 95% CI** 0.57–1.62, confirming the lack of a causal association between fetal anomalies and the use of dydrogesterone in the first trimester. | No statistically significant increase in the risk of congenital anomalies was observed with dydrogesterone use in the first trimester of pregnancy in cases of recurrent pregnancy loss and threatened miscarriage. |

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| Katalinic et al, 2024 ²⁸ | In the analysis of randomized controlled trials (RCTs), the overall RR* was 0.92 [95% CI** 0.55–1.55]. | Dydrogesterone, whether used for recurrent or threatened miscarriage or as luteal phase support in ART, is not an additional risk factor for congenital anomalies. The findings represent the highest level of evidence to date on this issue, helping to resolve the existing uncertainty that arose from low-quality and retracted studies. |
| Yang et al. 2023 ²⁹ | Among 52,175 newborns, no significant difference was found in the overall incidence of congenital anomalies between the dydrogesterone-treated group and the untreated group (p = 0.972; odds ratio 0.98; 95% CI** 0.59–1.62). | Dydrogesterone therapy in the first trimester of pregnancy did not increase the risk of congenital malformations in children. |
| Nazarenko et al. 2025 ³⁰ | Congenital malformations and developmental anomalies were observed in 3.7% of fetuses/newborns (n=354). The number of congenital disorders and developmental anomalies reported in the study did not exceed the population-based prevalence of congenital malformations in children conceived through ART. | The study results demonstrate a favorable efficacy and safety profile of oral dydrogesterone in routine clinical practice. |

* RR – Relative Risk; **CI – Confidence Interval; ART – Assisted Reproductive Technologies; RCT – Randomized Controlled Trials

In 2024, in *Obstetrics and Gynaecology* (Issue No. 8, 2024), Sukhikh et al.³¹ published a Joint Expert Position Statement in reproductive medicine, obstetrics and gynaecology, endocrinology, clinical pharmacology, neonatology, pediatrics, and reproductive genetics. The statement emphasized that over many years of clinical use, a substantial body of evidence has been accumulated confirming the safety of dydrogesterone during pregnancy — administration of dydrogesterone during the first trimester of pregnancy has consistently demonstrated a favorable safety profile, with no association with increased maternal or fetal adverse outcomes.

Discussions about a potential association between maternal hormonal therapy during pregnancy and the offspring's sexual orientation have not been supported by clinical evidence. The limited published data investigating the relationship between maternal progesterone use and male sexual orientation revealed no differences in sexual orientation — in either fantasy or behavior³² — between exposed men and those in the corresponding control group; moreover, additional published data refute assumptions about a possible link between maternal use of hormonal drugs during pregnancy and the development of disorders of pubertal maturation or abnormal sexual behavior in offspring³³.

The International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) has stated that, according to good practice recommendations on the use of progesterone for the management of recurrent pregnancy loss in the first trimester, there is no clear evidence of safety concerns or fetal anomalies related to the use of progestogens (oral, injectable, or vaginal, etc.) during pregnancy, and their administration, whether empirical or within the framework of clinical studies, is not contraindicated.

Specific Features of Dydrogesterone Ensuring High Clinical Efficacy and a Favorable Safety Profile

- Dydrogesterone is an optical isomer of progesterone,

retaining all the inherent properties of natural progesterone³⁵

- Dydrogesterone exhibits high selectivity and strong affinity for progesterone receptors³⁵
- The oral bioavailability of dydrogesterone is 5.6 times greater than that of progesterone¹⁷
- Dydrogesterone has no estrogenic, androgenic, thermogenic, anabolic, or glucocorticoid activity³
- Dydrogesterone is indicated in all cases of endogenous progesterone deficiency³⁵
- The tablet formulation of dydrogesterone is convenient to use and demonstrates a favorable safety profile¹⁷

Real-World Clinical Use of Dydrogesterone

- To date, more than 147 million women have been treated with dydrogesterone, resulting in over 20 million successful pregnancies. In Uzbekistan, Duphaston® (dydrogesterone) has been registered since 1999, with extensive local experience in real-world clinical practice and without any significant safety concerns for either the mother or the fetus³.

- Dydrogesterone has been approved for obstetric indications in more than 100 countries worldwide, including European countries (Italy, Portugal, the Netherlands, Belgium, Poland, Hungary, France, Luxembourg), CIS countries (including Uzbekistan), as well as countries in Asia, the Middle East and others^{3, 37}.

- Although dydrogesterone is not currently registered in the United States or the United Kingdom, its withdrawal from these markets was not due to issues of efficacy or safety but rather commercial considerations, as documented in official communications from the relevant regulatory authorities^{38, 39}.

- Ongoing research is evaluating dydrogesterone across various indications, including studies conducted in real-world clinical practice settings⁴⁰.

Expert Conclusions:

Medicinal products authorized for medical use in the Republic of Uzbekistan, in particular dydrogesterone and progesterone, are included in the national clinical protocols “Miscarriage (Spontaneous Abortion)” (2024)¹⁵ and “Recurrent Miscarriage” (2025)¹⁶. The instructions for medical use of these drugs, as well as their circulation within the Republic of Uzbekistan, are regulated by the Ministry of Health in accordance with the current legislation. All these facts allow physicians and patients to be confident in the high quality of medical care provided in compliance with the Law of the Republic of Uzbekistan No. 265-I “On the Protection of Citizens’ Health” dated August 29, 1996⁴¹.

The positive experience of dydrogesterone use in global clinical practice for more than 65 years, along with numerous randomized clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews, confirms the efficacy of the drug, as well as its favorable safety profile for both mother and fetus when used for registered indications³⁶.

Long-standing clinical use of dydrogesterone by health-care professionals in the Republic of Uzbekistan confirms its clinical efficacy and favorable tolerability within the framework

of the national healthcare system. Dydrogesterone is widely used in obstetric and gynaecological practice for the management of threatened miscarriage and recurrent pregnancy loss, as well as for other registered indications. This is reflected in the national clinical protocols and is consistent with international recommendations^{3,15,16}.

Incorrect interpretation of scientific data may mislead physicians and deprive female patients of access to effective treatment. It is essential to critically evaluate sources of information—taking into account study design, population characteristics, statistical analysis, and the validity of the conclusions. When making clinical decisions, physicians must rely on consensus documents, clinical guidelines, and meta-analysis data^{15,16,18-30}.

Physician education through the review of scientific publications, the development of data interpretation skills, open communication with female patients with clear explanations of evidence-based therapy choices, and the fostering of a culture of evidence-based practice through discussion of new research within the professional community—all play a key role in ensuring sound clinical decision-making and access to effective therapy.

References:

1. Decree of the President of the Republic of Uzbekistan “On Strengthening Maternal and Child Health for 2022–2026.” Available at: https://uza.uz/ru/posts/ob-usilenii-oxrany-materinstva-i-detstva-v-2022-2026-godax_367347. Accessed July 25, 2025
2. Instruction for medical use of natural micronized progesterone. <https://pharmaclick.uz/ru/catalog/>
3. Instruction for medical use of Duphaston®; Registration certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: DV/X 02079/08/16 dated August 18, 2021, valid until August 18, 2026.
4. The ESHRE Guideline Group on RPL, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Janine Elson, Astrid Marie Kolte, Sheena Lewis, Saskia Middeldorp, Saria Mcheik, Braulio Peramo, Siobhan Quenby, Henriette Svarre Nielsen, Marie-Louise van der Hoorn, Nathalie Vermeulen, Mariëtte Goddijn, ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022, *Human Reproduction Open*, Volume 2023, Issue 1, 2023, hoad002, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
5. Shehata H, Elfituri A, Doumouchsis SK, Zini ME, Ali A, Jan H, Ganapathy R, Divakar H, Hod M. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Apr;161 Suppl 1:3-16. doi: 10.1002/ijgo.14717. PMID: 36958854
6. B Toth, M Bohlmann, K Hancke, R Kuon, F Nawroth, S Otte, N Rogenhofer, S Rudnik-Schöneborn, E Schleußner, C Tempfer et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures (Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/050, May 2022). *Geburtsh Frauenheilk* 2023; 83:49–78
7. RANZOG. Miscarriage, Recurrent Miscarriage and Ectopic Pregnancy Clinical Guideline (C-Gyn 38). <https://ranzocg.edu.au/wp-content/uploads/Miscarriage-Ectopic-Pregnancy.pdf>
8. Chinese Association of Reproductive Medicine. Standards & Specifications Clinical practice guidelines for progesterone in pregnancy maintenance & luteal phase support. *Chin J Reprod Contracep* 2021;41(2):95–105
9. Bashiri A. et al. Recurrent Pregnancy Loss. Position Paper Number 215. 2021. (accessed on 24 January 2023)
10. Obstetrical & Gynaecological Society of Malaysia (OGSM) 2020. <https://www.ogsm.org.my/docs/Clinical-Practice-Guidelines-on-Miscarriage-Management>

11. Arab H, Alharbi AJ, Oraif A, Sagar E, Al Madani H, Abduljabbar H et al. The role of progestogens in threatened and idiopathic recurrent miscarriage. *Int J Womens Health*. 2019; 11:589–596
12. Tank, Kumar et al. Key practice points Improving live birth rates in recurrent pregnancy loss: Taking a step ahead in managing RPL. 2024 SI_KPP_Improving-Live-Birth-RPL_For-FOGSI.pdf
13. Clinical Guidelines “Recurrent Miscarriage,” Ministry of Health of the Russian Federation, ROAG, 2025 https://algom.ru/post/nkr00721-Privichnii_vikidish__2025_g
14. Tetrushvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progestogen Treatment and Psychological Support. *J Clin Med*. 2023 Feb 24;12(5):1827. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10003391/>
15. Clinical Guidelines “Recurrent Miscarriage.” Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists (ROAG), 2025. <https://www.uzaig.uz/protocols#!/tab/762990398-2>
16. National Clinical Protocol “Miscarriage (Spontaneous Abortion).” Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 2024. https://tipme.uz/ru/pages/the_documents/orders_ministry
17. Ott J, Egarter C, Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile, *Gynecological Endocrinology*, DOI:10.1080 / 09513590.2021.2016692
18. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jun;31(6):422-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765519/>
19. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 20;2019(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Jun 11;6:CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub6. PMID: 31745982; PMCID: PMC6953238.
20. Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875. Epub 2017 Dec 17. PMID: 29392134; PMCID: PMC5748117.
21. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 6;8(8):CD005943. doi: 10.1002/14651858.CD005943.pub5. PMID: 30081430; PMCID: PMC6513446.
22. Wang XX, Luo Q, Bai WP. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Apr;45(4):794-802
23. Li L, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Fang F, Faramand A, Chong W, Hai Y. Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020 Aug;127(9):1055-1063. doi: 10.1111/1471-0528.16261. Epub 2020 May 20. PMID: 32324957
24. Tetrushvili N.K., Shikh E.V. Efficacy of dydrogesterone in threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Doctor.Ru*. 2022;21(5):53–61
25. A Henry, P Santulli, M Bourdon, C Maignien, C Chapron, J-M Treluyer et al. Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase), *Human Reproduction Open*, Volume 2025, Issue 1, 2025, hoae072, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae072>
26. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, Tournaye H. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 4;15(11): e0241044. doi: 10.1371/journal.pone.0241044. PMID: 33147288; PMCID: PMC7641447.
27. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, van den Anker JN. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022 Aug;45(2):365-373. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
28. Katalinic A, Noftz MR, Garcia-Velasco JA, Shulman LP, van den Anker JN, Strauss Iii JF. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review

and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2024 Jan 23;2024(1): hoae004. doi: 10.1093/hropen/hoae004. PMID: 38344249; PMCID: PMC10859181.

29. Yang W et al. Congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone therapy during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2023; 120 (Issue 4, Supplement): E72

30. Nazarenko T.A., Pestova T.I., Lokshin V.N., et. al., Predictors of pregnancy rate in assisted reproductive technologies: results of the IRIS observational program in the population of Russia and Kazakhstan. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynaecology*. 2025; 3: 144-158 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.82>

31. Sukhikh G.T., Serov V.N., Andreeva M.D., Artymuk N.V., Bazina M.I., Baranov I.I., Bashmakova N.V., Bezhenar V.F., Belotserkovtseva L.D., Geppe N.A., Dolgushina N.V., Zaretskaya N.B., Zakharova I.N., Zubkov V.V., Enkova E.V., Esayan R.M., Katkova N.Yu., Kvashnina E.V., Kogan I.Yu., et al. Safety of hormonal therapy during pregnancy. Joint position of experts in reproductive medicine, obstetrics and gynecology, endocrinology, clinical pharmacology, neonatology, pediatrics, and reproductive genetics. *Obstetrics and Gynaecology*. 2024;8:196–206 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.201>

32. Reinisch JM, Mortensen EL, Sanders SA. Prenatal Exposure to Progesterone Affects Sexual Orientation in Humans. *Arch Sex Behav*. 2017 Jul;46(5):1239-1249.

33. Kuznetsova I.V., Grigoryan A.N., Geppe N.A., Koval-Zaitsev A.A. Features of psychosexual development in children born to women who received hormonal therapy during pregnancy. *Gynecology*. 2015;17(2):45–49

34. Shehata, H., Elfituri, A., Doumouchsis, S.K., Zini, M.E., Ali, A., Jan, H., Ganapathy, R., Divakar, H. and Hod, M. (2023), FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. *Int J Gynecol Obstet*, 161: 3-16. <https://doi.org/10.1002/ijgo.1471>

35. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013 Apr;34(2):171-208. doi: 10.1210/er.2012-1008. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23238854; PMCID: PMC3610676.

36. Pabuccu E, Aguilar A, de Azevedo Antunes R, Gefen E, Shulman LP. Why does the latest pharmacovigilance data not reflect clinical experience with dydrogesterone? *Hum Reprod Open*. 2025 May 26;2025(3):hoaf030. doi:10.1093/hropen/hoaf030. PMID: 40497085; PMCID: PMC12151318 .

37. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorized-medicines> access 01.09.2025

38. Federal Register: Determination That GYNOREST (Dydrogesterone) Oral Tablets, 5 Milligrams and 10 Milligrams, Were Not Withdrawn From Sale for Reasons of Safety or Effectiveness access 01.09.2025

39. <https://www.centreformedicineoptimisation.co.uk/february-drug-safety-update-from-mhrachm> access 01.09.2025

40. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=dydrogesterone&aggFilters=status:rec%20act> access 01.09.2025

41. Law of the Republic of Uzbekistan No. 265-I “On the Protection of Citizens’ Health,” dated August 29, 1996. Available at: https://nrm.uz/contentf?doc=168859_zakon_respubliki_uzbekistan_ot_29_08_1996_g_n_265-i_ob_ohrane_zdorovya_grajdan&products=6_yurist_predpriyatiya access 01.09.2025

Дюфастон®
дидрогестерон

ДЮФАСТОН® КАК КИСЛОРОД ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ* 1-5



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ДЮФАСТОН®

Регистрационное удостоверение МЗ Республики Узбекистан: DV/X 02079/08/16 от 18.08.2021, действовало до 18.08.2026 • Действующее вещество (МНН): дидрогестерон. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит дидрогестерона 10 мг и вспомогательные вещества. Таблетка содержит лактозы моногидрат. **Фармакогруппа:** прогестаген. Код АТХ: G03D B01. **Показания к применению.** Регуляция менструального цикла; эндометриоз; предменструальный синдром; дисменорея; бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью; поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), угроза выкидыша вследствие недостаточности прогестерона. Дюфастон® может быть использован в циклическом режиме, в дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой; для предотвращения развития гиперплазии эндометрия в период постменопаузы; при дисфункциональных маточных кровотечениях; при вторичной аменорее. **Способ применения и дозы.** При лечении препаратом Дюфастон® рекомендуется применение следующих режимов дозирования. Дозы следует подбирать в зависимости от степени тяжести заболевания и от индивидуального ответа пациентки на терапию. **Регуляция цикла.** Существует возможность достичь, продолжительность цикла 28 дней путем приема 1 таблетки в день с 11 по 25/26 день цикла. **Эндометриоз.** 1–3 таблетки в день с 5 по 25/26 день цикла или в течение всего цикла в непрерывном режиме. Дозы, кратные 10 мг следует равномерно распределить в течение дня. Рекомендуется начать лечение с самой высокой дозы. **Предменструальный синдром.** По 10 мг 2 раза в день во второй половине менструального цикла до первого дня следующего цикла. День начала терапии и количество дней лечения зависят от индивидуальной продолжительности менструального цикла. **Дисменорея.** 1–2 таблетки в день с 5 по 25/26, день цикла. Дозы, кратные 10 мг, следует равномерно распределить в течение дня. Рекомендуется начать лечение с самой высокой дозы. **Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью.** 1 таблетка в день с 14 по 25/26 день цикла. Терапию следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Целесообразно продолжать лечение в течение первых месяцев беременности в дозах, показанных для приемного выкидыша. Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). 1 таблетка Дюфастона 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают с дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель в случае подтвержденной беременности. **Угроза выкидыша.** Стартовая доза: 4 таблетки сразу, затем 1 таблетка каждые 8 часов. Дозы 10 мг несколько раз в день следует равномерно распределить в течение дня. Рекомендуется начать лечение с самой высокой дозы. Если симптомы сохраняются или повторяются во время лечения, дозу следует повысить до 1 таблетки, каждые 8 часов. Эффективную дозу следует удерживать в течение одной недели после того, как симптомы прекратятся; постепенно дозу можно будет снизить. Если симптомы повторяются, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. **Пrivычное невынашивание.** 1 таблетка в день до 20 й недели беременности; с последующим постепенным снижением дозы. Предпочтительно начать лечение до зачатия. Если симптомы угрозы выкидыша появились во время лечения, лечение следует продолжить в соответствии с показаниями для данного расстройства. **Дисфункциональные маточные кровотечения.** Кровотечение останавливается приемом 2 таблеток в день, в течение 5–7 дней. В течение нескольких дней потеря крови значительно снижается. Через несколько дней, после окончания лечения появится кровянистые выделения, при этом необходимо, регулярно оценивать риски для каждой конкретной женщины (см. раздел «Особые указания» в полной версии Инструкции по применению). Данные об использовании дидрогестерона до первой менструации отсутствуют. Безопасность и эффективность дидрогестерона для подростков от 12 до 18 лет не установлены. **Способ применения.** Для перорального использования. При назначении препарата в более высоких дозах, дозу следует равномерно распределить в течение дня. **Побочные действия.** Наиболее частыми, нежелательными лекарственными реакциями у пациенток, получающих дидрогестерон в клинических исследованиях по показаниям без использования эстрогена, являются вагинальное кровотечение, мигрень, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение менструального цикла и боль / повышение чувствительности молочных желез. (см. в полной Инструкции по применению). **Противопоказания.** Известная гиперчувствительность к дидрогестерону или любому из вспомогательных компонентов препарата; известные или предполагаемые гормонозависимые новообразования; вагинальное кровотечение неясной этиологии; лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт / выкидыш; следует учитывать противопоказания для эстрогенов, когда они используются в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; наличие тяжелых заболеваний печени или тяжелых заболеваний печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени). **Лекарственные взаимодействия.** Данные исследований in vitro показали, что дидрогестерон и его основной метаболит 20α-дигидродидрогестерон (DHD) могут метаболизироваться изоферментами системы цитохрома P 450. Метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременном применении веществ, известных способностью индуцировать данные изоферменты, таких как прогестагенные средства (напр., фенобарбитал, фентони, карбамазепин), противовоспалительные препараты (напр., рифампицин, рифабутин, невалгин, эфиринен) и растительных препаратов, содержащих зверобой (hypericum, refoctatum). Литонамид и мелфалан – хорошо известные сильные ингибиторы ферментов цитохрома, но в действительности демонстрируют ферментотормозящее действие при сопутствующем применении стероидных гормонов. Клинические повышения метаболизма дидрогестерона может привести к снижению эффекта терапии и изменению характера кровотечений. Исследования in vitro показали, что дидрогестерон, и дигидродидрогестерон в клинически значимых концентрациях не подавляют и не индуцируют ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов. **Особые указания.** Перед тем как приступить к лечению дидрогестероном по поводу дисфункционального маточного кровотечения следует, исключить органическую причину. В течение первых месяцев лечения могут появиться прорывное кровотечение и кровмазание. Если прорывное кровотечение и кровмазание сохраняются в течение периода лечения, или продолжаются после прекращения лечения, следует выяснить причину, при необходимости путем биопсии эндометрия с целью исключения злокачественного новообразования. Если один из следующих симптомов появится во время первого использования или ухудшится, следует рассмотреть возможность прекращения лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на расширение головного мозга; значительное повышение артериального давления; проявления венозной тромбоэмболии. В случаях привычного невынашивания или угрозы, выкидыша следует установить жизнеспособность плода, а также необходимо контролировать на протяжении лечения продолжительность беременности и жив ли эмбрион или плод. **Период беременности и кормления грудью.** На сегодняшний день нет данных о вредном воздействии дидрогестерона во время беременности. Дидрогестерон можно принимать во время беременности, если для этого существуют четкие показания. Не следует применять дидрогестерон во время кормления грудью. **Передозировка.** Дидрогестерон – вещество с очень низкой токсичностью. Тошнота, рвота, сонливость и головокружение являются симптомами, которые теоретически могут возникнуть при передозировке. Данные о случаях, в которых передозировка дидрогестероном привела к вредному воздействию, отсутствуют (максимальная суточная доза, принятая человеком составляла 360 мг). **Форма выпуска.** По 20 или 141 таблетке в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ пленки. По 1 блистеру в картонную пачку вместе с инструкцией по применению. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Швейцарский биологический Б.В. Юридический адрес: С.Д. ван Хуттенлаан 36, NL-1381 ST Веев, Нидерланды. Веерстор 12, 8121 AA Олст, Нидерланды. Полная информация находится в Инструкции по применению Дюфастон® (Dyufaston®) от 18.08.2021. За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство Abbott Laboratories GmbH в Республике Узбекистан по адресу: 100015, г. Ташкент, ул. Обилак, 38а, Бизнес-центр «Авалон» или по телефону: в Узбекистане +998781230550

Информация предназначена для публикации в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских или фармацевтических работников.

*Дидрогестерон способствует повышению синтеза оксида азота эндотелиальными клетками сосудов in vitro³

- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas. 2009;65 Suppl 1:53-511. doi:10.1016/j.maturitas.2009.10.011.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®.
- Simoncini T, Caruso A, Girelli MS, et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. Fertil Steril. 2006;86(4 Suppl):1235-1242. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.018.
- Dvackova T.S., Fomina M.P. Effects of dydrogesterone and acetylsalicylic acid on placental angiogenesis in complicated pregnancies? Medical news, no 2 (233), 2014, pp.
- Abdel-Razik M, El-Berry S, Mostafa A. The Effects of Nitric Oxide Donors on Uterine Artery and ub-endometrial Blood Flow in Patients with Unexplained Recurrent Abortion. J Reprod Infertl. 014;15(3):142-146. 67-72.

UZN2358788

Специализированная реклама* >
Товар сертифицирован

*Специализированная реклама – реклама по вопросам здравоохранения, предназначена исключительно для специалистов.
Публикуется для повышения информированности читателей – медицинских работников об эффективности и безопасности лекарственных средств.

Abbott

Фемостон®

Эстрадиол/Дидрогестерон



Создан для эффективного* устранения ранних и профилактики поздних симптомов менопаузы¹⁻⁴

*МТГ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и уrogenитальной атрофии.
1. Baber R. J., Pamy N., Fenton A.; the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19: 109-150.
2. Инструкция по медицинскому применению Фемостон® 1/10.
3. Инструкция по медицинскому применению Фемостон® 2/10.
4. Инструкция по медицинскому применению Фемостон® 1/5 конти.
МТГ - менопаузальная гормональная терапия

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ ФЕМОСТОН®1/10, ФЕМОСТОН®2/10, ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ

Регистрационные удостоверения МЗ Республики Узбекистан: ФЕМОСТОН® 1/10, ФЕМОСТОН® 2/10 - DV/X/02244/10/16 от 04.08.2021, действующий до 04.08.2026, ФЕМОСТОН® 1/5 конти - DV/X/02245/10/16 от 18.08.2021, действующий до 18.08.2026. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: **Фемостон® 1/10.** Таблетка эстрадиола содержит: эстрадиола 1 мг; таблетка эстрадиола/дидрогестерона содержит: эстрадиола 1 мг, дидрогестерона 10 мг. **Фемостон® 2/10.** Таблетка эстрадиола содержит: эстрадиола 2 мг; дидрогестерона 10 мг. **Фемостон® 1/5 конти.** Таблетка эстрадиола/дидрогестерона содержит: эстрадиола 1 мг, дидрогестерона 5 мг. **Фемостон® 1/10.** Таблетка эстрадиола/дидрогестерона содержит: эстрадиола 1 мг, дидрогестерона 10 мг. **Фемостон® 2/10.** Таблетка эстрадиола/дидрогестерона содержит: эстрадиола 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **Фемостон® 1/5 конти.** Таблетка эстрадиола/дидрогестерона содержит: эстрадиола 1 мг, дидрогестерона 5 мг. **Фемостон® 1/10.** Фармакотерапевтическая группа: прогестагены в комбинации с эстрогенами. **Показания к применению:** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в постменопаузальный период не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации (для Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10) или не ранее 12 месяцев с момента последней менструации (для Фемостон® 1/5 конти). Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае переносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10. Эстроген принимают постоянно. Прогестаген добавляют последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начать новый цикл. Фемостон® следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. Длительное комбинированное лечение можно начинать с приема Фемостон® или Фемостон® 1/5 конти в зависимости от времени, прошедшего от начала менопаузы, и тяжести симптомов. В зависимости от клинического ответа, дозировка впоследствии может корректироваться в соответствии с индивидуальными потребностями. Пациентам, которые осуществляют переход с другого непрерывного последовательного или циклического лечения, следует завершить 28-дневный цикл лечения, после чего они могут получать Фемостон® 1/5 конти без перерыва в лечении. Пациенты, которые переходят с применения непрерывной комбинированной терапии, могут начать лечение Фемостон® в любое время. Если прием дозы пропущен, ее следует принять как можно скорее. Если пропущено больше, чем 12 часов, лечение следует продолжать с приема следующей таблетки, не принимая пропущенную таблетку. В таких случаях вероятность прерывного кровотечения или кровянистых выделений может быть повышена. Фемостон® 1/5 конти. Эстроген и прогестаген должны приниматься ежедневно без перерыва. Следует принимать по одной таблетке ежедневно в течение 28-дневного цикла. Фемостон® 1/5 конти следует принимать постоянно без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. Длительное комбинированное лечение можно начинать с приема Фемостон® или Фемостон® 1/5 конти в зависимости от времени, прошедшего от начала менопаузы, и тяжести симптомов. В зависимости от клинического ответа, дозировка впоследствии может корректироваться в соответствии с индивидуальными потребностями. Пациентам, которые осуществляют переход с другого непрерывного последовательного или циклического лечения, следует завершить 28-дневный цикл лечения, после чего они могут получать Фемостон® 1/5 конти без перерыва в лечении. Пациенты, которые переходят с применения непрерывной комбинированной терапии, могут начать лечение препаратом Фемостон® 1/5 конти в любое время. Если прием дозы Фемостон® 1/5 конти пропущен, ее следует принять как можно скорее. Если прошло более 12 часов, лечение следует продолжать с приема следующей таблетки, не принимая пропущенную таблетку. В таких случаях вероятность прерывного кровотечения или кровянистых выделений может быть повышена. Фемостон® может приниматься независимо от приема пищи. **Побочные действия.** В клинических исследованиях у пациентов, которые принимали эстрадиол/дидрогестерон, наиболее часто сообщалось о следующих побочных реакциях: головная боль, боль в животе, боль/чувствительность молочных желез, боль в спине. В клинических исследованиях (n=4929) следующие побочные реакции наблюдались у пациентов со следующей частотой: очень часто >1/10, часто >1/100. Инфекции и инвазии: частые - вагинальный кандидоз. Нарушения психики: частые - депрессия, нервозность. Нарушения со стороны центральной нервной системы: очень часто - головная боль, частые - мигрень, головокружение. Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - боль в животе; частые - тошнота, диарея, метеоризм. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частые - аллергические кожные реакции (включая сыпь, крапивницу, зуд). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - боль в спине. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто - боль/чувствительность молочных желез; частые - нарушения менструального цикла (включая кровянистые выделения в постменопаузе, метроррагия, олиго/амеорноя, нерегулярные менструации, дисменорея), боль в области таза, цервикальные выделения. Общее расстройство и нарушения в месте введения: частые - астенические состояния (астения, утомляемость, недомогание), периферические отеки. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: частые - увеличение веса (полный перечень побочных действий см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10, Фемостон® 1/5 конти). **Противопоказания.** Диагностированный в прошлом или подозрительный рак молочных желез; диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия); диагностированные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например, миомы матки); вагинальные кровотечения неясного генезиса; нелеченная гиперплазия эндометрия; имеющаяся сейчас или в прошлом венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий); острые заболевания печени; диагностированные тромбфилетические расстройства (например, дефицит белка С, протеина S или антитромбина); активные или недавние тромбозы/эмболии; заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; порфирия; беременность и период лактации; детский возраст; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата. **Лекарственные взаимодействия.** Исследования лекарственных взаимодействий не проводились. Эффективность эстрогенов и прогестагенов может нарушаться. Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может усиливаться при одновременном применении веществ с известной способностью индуцировать ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, особенно ферменты 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 системы цитохрома P450. Несмотря на то, что ритонавир и нелинавир известны как мощные ингибиторы CYP450 3A4, A 5, A7, при одновременном применении со стероидными гормонами, они, наоборот, активируют указанные ферменты. Растительные препараты, компоненты которых являются заводской перфорированной (Huperium perfoliatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и прогестагенов благодаря влиянию на CYP450 3A4. Клинические исследования метаболизма эстрогенов и прогестагенов могут привести к ослаблению их эффекта и изменению профиля маточных кровотечений. Эстрогены могут препятствовать метаболизму других лекарственных средств. Эстрогены могут подавлять ферменты CYP450, участвующие в метаболизме лекарственных средств, путем конкурентной ингибиции. **Особые указания.** Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза при применении ЗГТ превышает риск. Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преемственной менопаузы, ограничены. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска, соотношение преимуществ и риска у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. Медицинское обследование/последующее наблюдение. Перед началом или возобновлением заместительной гормональной терапии необходимо выслушать полный личный и семейный анамнез. Физикальное обследование (включая обследование органов таза и молочных желез) необходимо проводить, учитывая данные анамнеза, противопоказания и предостережения к применению данного препарата. Во время лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частота и объем которых определяется индивидуально. Заболевания, при которых необходимо наблюдать за состоянием пациента (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Причины для немедленного прекращения терапии. Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказаний, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигреноподобной головной боли; беременность. Фемостон® не относится к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен. **Период беременности и кормления грудью.** Фемостон® не показан для применения в период беременности и кормления грудью. Фемостон® не показан для применения в период кормления грудью. **Передозировка.** Как эстрадиол, так и дидрогестерон являются веществами с низкой токсичностью. При передозировке могут возникнуть такие симптомы как тошнота, диарея, чувствительность молочных желез, головные боли, боль в животе, сонливость/утомляемость и кровотечения отмены. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Abbott Biologicals B.V. / ЗФБФТ Биолоджиалз Б.В., Местонахождение: Веепер 12, 8121 AA Олст, Нидерланды. Полная информация находится в инструкциях по применению Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10 от 14.08.2021, Фемостон® 1/5 конти от 18.08.2021.

За дополнительной информацией вы можете обратиться в Представительство Abbott Laboratories GmbH в Республике Узбекистан по адресу: 100015, г. Ташкент, ул. Ойбека, 38а, бизнес-центр «Авалон» или по телефону: в Узбекистане +998781295050.

Информация предназначена для медицинских или фармацевтических работников. Для публикации в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских или фармацевтических работников.

UZN2358790

Специализированная реклама* >
Товар сертифицирован

*Специализированная реклама — реклама по вопросам здравоохранения, предназначена исключительно для специалистов.
Публикуется для повышения информированности читателей — медицинских работников об эффективности и безопасности лекарственных средств.



ТВОЙ МОМЕНТ НАСТАЛ!



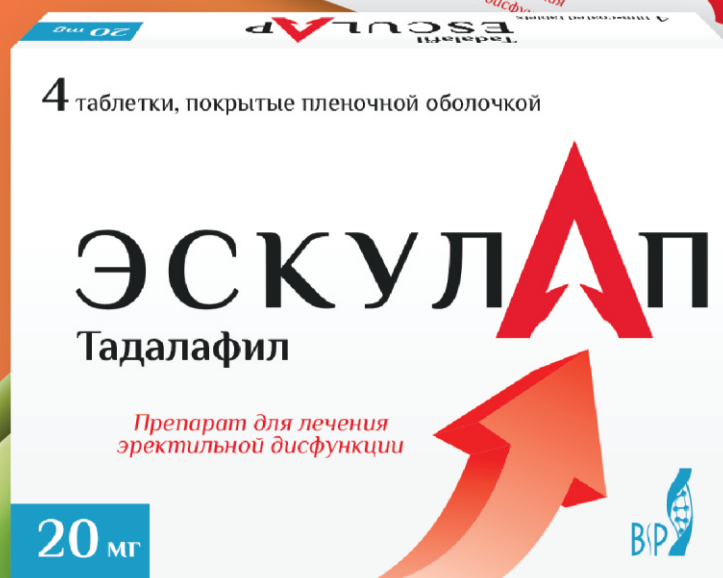
ЭСКУЛАП

Препарат для лечения
эректильной дисфункции

НАДЕЖНОСТЬ,
КОТОРАЯ ВСЕГДА
С ТОБОЙ!



**ЕВРОПЕЙСКОЕ
КАЧЕСТВО**



INPRO

Тройной удар по простатиту



Глицерофосфоинозитол
Лактоферрин
Гиалуроновая кислота



3 Активно действующих компонента



Комплексное лечение воспалений мочевых путей и быстрое восстановление.

Высокое качество



Произведено в Италии



ООО «VIZAMED PRO»

четыре года активного развития в Республике Узбекистан

Основной вид деятельности - внедрение инновационных медицинских технологий при оснащении специализированных лабораторий в медицинских учреждениях на территории Республики Узбекистан.

ООО «VIZAMED PRO» предлагает комплексные решения по следующим направлениям:

- **Вспомогательные репродуктивные технологии** – ЭКО клиники/отделения (оснащение эмбриологических лабораторий и криохранилищ): оборудование, расходные материалы, реагенты, культуральные среды, хирургический инструментарий.

- **Андрология** – оборудование и расходные материалы для оценки мужского бесплодия: тест на фрагментацию ДНК и MAP-тесты на определение IgA, IgG (SFT Kits), камера Маклера (Sperm Meter), инструменты и аксесуары (ВОЗ, 6 издание).

- **Жидкостная цитология** – слайд-процессор для проводки цитологического материала методом двойной мембранной фильтрации с набором реагентов для диагностики рака шейки матки, эндометрия, щитовидной/молочной желез, мочевого пузыря, почек, легких.

- **Цитогенетическое исследование** – предимплантационная, пре- и постнатальная диагностика основных врожденных пороков развития, диагностика солидных опухолей и онко-гематологических заболеваний (**FISH**)

- **Молекулярно-генетическая высокотехнологичная диагностика:**

- аCGH – сканер SureScan Dx Microarray – проведение молекулярного кариотипирования и микрочипирования для предимплантационной диагностики анеуплоидии и микроделеций в программах ЭКО, пренатальной диагностики хромосомных аномалий, постнатальной диагностики задержки развития и умственной отсталости, геномной «чистоты» клеточных линий стволовых клеток, молекулярной онкологии, изучения вариаций в числе копий ДНК (CNV);

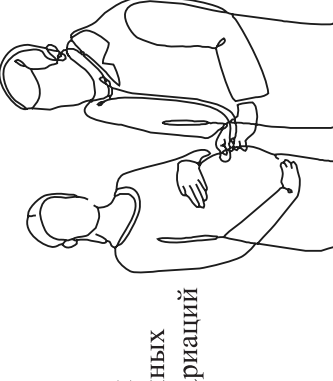
- системы Agilent TapeStation 4150 и 4200 – автоматизированный капиллярный электрофорез для анализа ДНК и РНК;
- секвенирование полного транскриптома Agilent SureSelect;
- панели для целевого обогащения Agilent SureSelect.

- **Инновационное решение в обеззараживании воздуха – запатентованная технология «ПОТОК®»:**

- физическое уничтожение всех видов бактерий и вирусов (в том числе коронавируса), плесневых грибов и дрожжей-эффективность не менее 99%;
- срок службы – не менее 10 лет, эффективность фильтрации соответствует фильтрам класса E11-H14;
- постоянная безопасная работа систем в присутствии персонала.

- **Безопасное и экологичное управление инфицированными отходами – «МЕТЕКА»:**

- предотвращение распространения инфекций и безопасное обращение с инфицированными отходами;
- максимальная надежность во время обработки инфицированных отходов;
- простая и быстрая установка устройств для обеззараживания;
- экономичность и экологичность, соблюдение правовых норм;
- контроль обеззараживания, документирование результатов

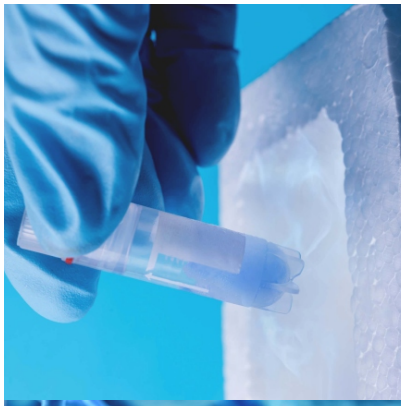
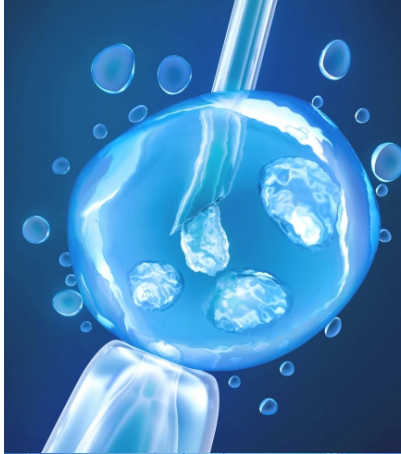
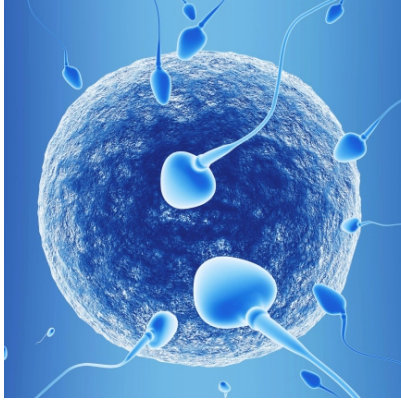


Выбрав компанию **ООО «VIZAMED PRO»**, Вы получите современное комплексное решение поставленных задач и надежного профессионального партнера.

Республика Узбекистан, 100105, г. Ташкент
Мирзоулукбекский р-н, Авайхон МФЙ, Карасу 6,
дом 25, кв. 11. +998 90 932 99 14

www.vizamed-pro.uz, director@vizamed-pro.uz





ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ГЕНЕТИКА

АНДРОЛОГИЯ



Рабочая станция для ВРТ



Станция ИКСИ с лазером



Система обеззараживания воздуха «ПотоК»



MIRI@ Time-Lapse - настольный инкубатор с искусственным интеллектом



MIRI@ Multigroom - настольный мультигазовый CO2/O2 инкубатор



Пассивный антивибрационный стол AVT



Лабораторная посуда и дезинфектанты для ЭКО



Помпа для аспирации ооцитов



Электрический блок для нагревания пробирок



aCGH (микрочипы)



DNBSAQ-650 (MGISEQ-200) (полногеномный NGS-секвенатор)



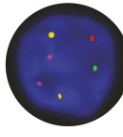
Сканер SureScan (XMA)



Наборы NGS (для целевого обогащения)



Процессор VIP 2000 (пробоподготовка)



FISH



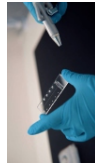
Тест-системы (HPV, HCV, HBV, HIV)



Платформа BioView (автоматическая интерпретация результатов)



Система CASA (анализ качества спермы - ВОЗ, 6 издание)



Микрофлюидика (золотой стандарт в области сортировки сперматозоидов в ВРТ)



Sperm Meter (камера Маклера)



Наборы тестов SFT Kits (тест на фрагментацию ДНК, MAP-тесты на определение IgA, IgG и другие)



Центрифуга Eppendorf

Исследование сперматозоидов методом FISH ANEUVISION



Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО):

- среды для вирификации и культивирования (включая одноступенчатые)
- растворы для обработки спермы
- иглы для аспирации
- катетеры для переноса и ВМИ

KITAZATO

ESCO MEDICAL

HAMILTON THORNE

spatMED COAGULATED IN VITRO LABORATORIES

ShineLife МЕДИЦИНА. ТЕХНОЛОГИИ. БЕЛОРУССИЯ

ПОТОК СЕРВИСНЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ

КОЕКС МОТЕХНОЛОГИ

Agilent Technologies

Abbott

Сперм 360

erpendorf

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND ITS IMPACT ON WOMEN'S REPRODUCTIVE OUTCOMES IN ART PROGRAMS

ASKAROVA Ezozakhon Jahongir qizi

Scientific Supervisors:

IRGASHEV Dilmurad Saatovich, ARIPOVA N.D. LLC "Doctor-D IVF"

Annotation

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder that significantly affects reproductive outcomes, particularly in women undergoing assisted reproductive technologies (ART). The condition is marked by the persistent presence of antiphospholipid antibodies (aPL), which cause vascular complications such as thrombosis, inflammation, and impaired placentation. In recent years, the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene, particularly the Glu298Asp polymorphism, has emerged as a potential genetic modifier of vascular dysfunction in APS. The Glu298Asp variant is believed to reduce nitric oxide (NO) bioavailability, compromising endometrial receptivity and vascular remodeling—two critical processes in successful embryo implantation and placental development. This review explores the multifaceted impact of APS and the eNOS Glu298Asp variant on reproductive outcomes in ART programs, supported by epidemiological data, genetic findings, and proposed clinical interventions. The findings suggest a compounded adverse effect of autoimmune and genetic factors in ART success, warranting more personalized diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: antiphospholipid syndrome, eNOS Glu298Asp, assisted reproductive technology, female infertility, nitric oxide, placental dysfunction, autoimmune thrombophilia.

Annotatsiya

Antifosfolipid sindromi (AFS) — bu tizimli autoimmun kasallik bo'lib, ayniqsa sun'iy urug'lantirish (ART) texnologiyalaridan foydalalanayotgan ayollar orasida reproduktiv natijalarga sezilarli darajada ta'sir qiladi. Ushbu holat doimiy ravishda antifosfolipid antitanachalar (aPL) mavjudligi bilan ajralib turadi va bu tomirlar asoratlar, jumladan tromboz, yallig'lanish va platsentatsiyaning buzilishi kabi holatlarga olib keladi. So'nggi yillarda endotelial azot oksidi sintezi (eNOS) genining Glu298Asp polimorfizmi ayniqsa AFS fonida qon tomir faoliyatining genetik o'zgaruvchisi sifatida ko'rilmogda. Glu298Asp varianti azot oksidining (NO) biofovdalligini kamaytirishi mumkinligi taxmin qilinmogda, bu esa endometriy qabulchanligini va qon tomirlarining qayta shakllanishini — muvaffaqiyatli embrion implantatsiyasi va platsenta rivojlanishida muhim jarayonlarni — izdan chiqaradi. Ushbu sharhda AFS va eNOS Glu298Asp variantining ART dasturlaridagi reproduktiv natijalarga murakkab ta'siri epidemiologik ma'lumotlar, genetik tadqiqotlar va taklif etilgan klinik choralar bilan asoslab berilgan. Tadqiqotlar autoimmun va genetik omillarning ART muvaffaqiyatiga birgalikdagi salbiy ta'sirini ko'rsatadi va individual yondashuvga asoslangan diagnostika va davolash zarurligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: antifosfolipid sindromi, eNOS Glu298Asp, sun'iy urug'lantirish texnologiyasi, ayollar bepushtligi, azot oksidi, platsenta disfunktsiyasi, autoimmun trombofiliya.

Аннотация

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это системное аутоиммунное заболевание, которое значительно влияет на репродуктивные результаты, особенно у женщин, проходящих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Это состояние характеризуется постоянным присутствием антифосфолипидных антител (аФЛ), вызывающих сосудистые осложнения, такие как тромбоз, воспаление и нарушение плацентации. В последние годы ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), особенно полиморфизм Glu298Asp, рассматривается как возможный генетический модификатор сосудистых нарушений при АФС. Считается, что вариант Glu298Asp снижает биодоступность оксида азота (NO), что ухудшает восприимчивость эндометрия и ремоделирование сосудов — два критически важных процесса для успешной имплантации эмбриона и развития плаценты. В данном обзоре рассматривается комплексное влияние АФС и варианта eNOS Glu298Asp на репродуктивные результаты в рамках программ ВРТ, подкрепленные эпидемиологическими данными, генетическими исследованиями и предлагаемыми клиническими вмешательствами. Полученные данные указывают на совокупный отрицательный эффект аутоиммунных и генетических факторов на успех ВРТ, что требует более персонализированного подхода к диагностике и лечению.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, eNOS Glu298Asp, вспомогательные репродуктивные технологии, женское бесплодие, оксид азота, нарушение функции плаценты, аутоиммунная тромбофилия.

Introduction

Infertility is a complex and multifactorial medical issue, affecting one in every six couples globally. Among the numerous causes, autoimmune disorders are increasingly recognized for their influence on female fertility, particularly in cases involving recurrent pregnancy loss, implantation failure, and preeclampsia. One such autoimmune condition is Antiphospholipid syndrome (APS), characterized by the production of antiphospholipid antibodies (aPL) that interfere with normal endothelial function and coagulation [1].

Simultaneously, advancements in reproductive genetics have unveiled the significance of gene polymorphisms in shaping individual responses to physiological stressors during pregnancy. The endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene, especially the Glu298Asp (rs1799983) polymorphism, is one such genetic factor that affects the synthesis of nitric oxide (NO)—a critical molecule involved in vasodilation, platelet aggregation, and immune regulation at the maternal-fetal interface [2]. Abnormalities in eNOS expression or function have been linked to endothelial dysfunction, a core mechanism in APS pathology.

This review aims to explore the intersection between APS and eNOS Glu298Asp polymorphism in women undergoing ART. Through comprehensive analysis of recent clinical studies, the objective is to determine how these two risk factors

independently and synergistically influence reproductive outcomes, and to identify strategies for improving ART success through integrated diagnostic and therapeutic protocols [3].

Materials and Methods

This literature review was conducted through structured database searches using PubMed, Scopus, and Embase. The search strategy focused on publications from 2000 to 2024 and included keywords such as 'antiphospholipid syndrome', 'eNOS Glu298Asp', 'ART failure', 'vascular dysfunction', and 'genetic risk factors'. Articles were included based on the following criteria: (1) involvement of women diagnosed with APS; (2) genotyping data on eNOS polymorphisms; (3) reported ART outcomes; and (4) clear diagnostic criteria for APS and ART failure.

Studies were excluded if they lacked molecular testing data, did not report clinical outcomes, or were reviews without original data. Data extraction included sample sizes, study designs, genotype distributions, treatment protocols, and reported outcomes such as fertilization rates, implantation success, pregnancy loss, and live birth rates. Discrepancies were resolved through consensus by two independent reviewers [4,5]. The data were then categorized into thematic domains and summarized using visual tools including tables and charts for better interpretation.

Table 1.

Comparative ART Outcomes Across Patient Groups

| Patient Group | Implantation Rate (%) | Pregnancy Loss Rate (%) | Live Birth Rate (%) |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| APS with eNOS Variant | 16 | 45 | 30 |
| APS without eNOS Variant | 22 | 32 | 42 |
| Non-APS Control | 40 | 14 | 63 |

Results and Discussion

The compiled studies consistently demonstrated that APS, particularly when co-occurring with the eNOS Glu298Asp polymorphism, leads to notably poorer reproductive outcomes in ART cycles. The presence of aPL antibodies contributes to endothelial damage and promotes thrombogenesis, while the Glu298Asp polymorphism limits endothelial repair and perfusion by reducing NO bioavailability [6].

Patients with both APS and the eNOS variant were found to have the lowest implantation and live birth rates, as well as the highest rates of early pregnancy loss. These

findings were consistent across observational and interventional studies. The biological plausibility is supported by the role of NO in maintaining uterine blood flow and modulating immune responses essential for implantation [7].

Interventions such as anticoagulation therapy with low-molecular-weight heparin (LMWH), aspirin, and corticosteroids have shown mixed results. Recent proposals suggest integrating genetic screening for eNOS variants in ART planning, especially in patients with autoimmune disorders. Personalized medicine approaches that consider both immunological and genetic factors may enhance reproductive success rates in this high-risk population [8,9].

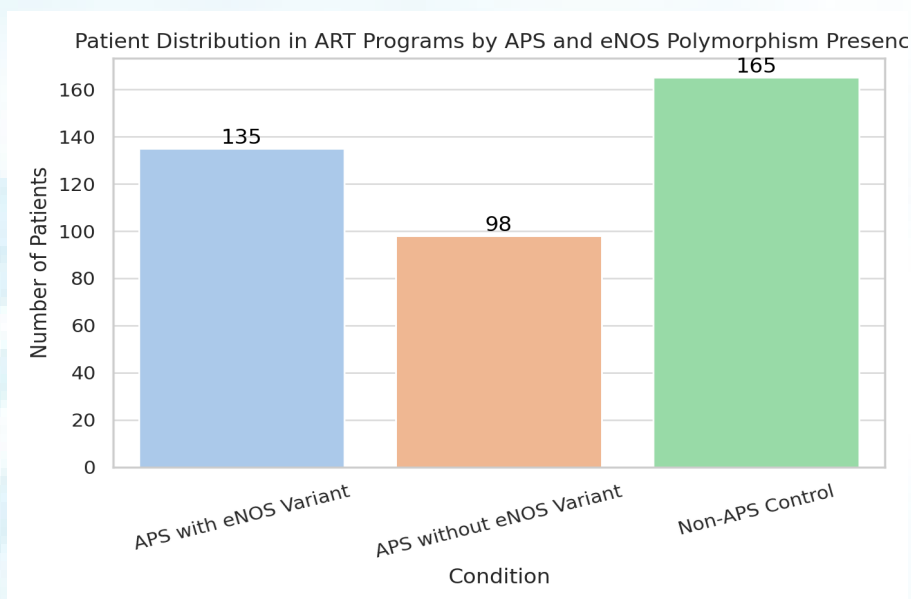


Figure 1. Patient Distribution in ART Programs by APS and eNOS Polymorphism Presence.

Conclusions

Antiphospholipid syndrome, compounded by the presence of eNOS Glu298Asp polymorphism, represents a formidable obstacle to successful ART outcomes. These patients face a dual burden: immunologically induced thrombophilia and genetically mediated vascular compromise. The evidence supports that these risk factors operate through interconnect-

ed biological pathways, suggesting that effective management must also be multifaceted. Routine screening for both aPL antibodies and eNOS polymorphisms may help clinicians stratify patients based on risk and tailor therapies accordingly. Future clinical trials should explore combined immunomodulatory and gene-targeted strategies to address this complex patient profile [10].

LITERATURE:

1. Cervera R, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009.
2. Zhang J, et al. The role of nitric oxide in embryo implantation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011.
3. Branch DW, et al. Genetic and immune causes of pregnancy failure. *N Engl J Med.* 2010.
4. Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome diagnostic standards. *BMJ.* 2010.
5. Alijotas-Reig J, et al. ART outcomes in APS-positive women. *Hum Reprod Update.* 2016.
6. Kumar S, et al. eNOS gene polymorphism and endothelial dysfunction. *J Reprod Immunol.* 2015.
7. Tashkinov A, et al. Role of Glu298Asp variant in ART outcomes. *Fertil Steril.* 2018.
8. Medina J, et al. Antithrombotic therapy in autoimmune fertility. *Thromb Res.* 2021.
9. Abou-Nassar K, et al. Utility of thrombophilia screening in ART. *Blood.* 2012.
10. Mekinian A, et al. Autoimmunity in reproductive medicine. *Autoimmun Rev.* 2017.

ФОЛИГРАФ®

900МЕ/66.0мкг/1.5 мл.

Фолитропин-альфа

Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, мультидозовый в предварительно заполненной шприц-ручке



Фолитропин- альфа мультидозовый, в шприц- ручке – это безопасность, точность дозирования и приверженность к лечению.



Ювелирная точность в каждой дозе!



Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь с врачом.

www.bsvgroup.com

ПОЛНЫЙ ЦИКЛ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВАШЕЙ ЛАБОРАТОРИИ



Диагностика и анализ эякулята

Счетные камеры, тесты на морфологию, MAR-тесты (IgG/IgA), оценка фрагментации ДНК (SCD) и оксидативного стресса.

Обработка и сепарация сперматозоидов

Градиенты плотности, среды для отмывки, инновационные системы магнитной сепарации без колонок.



Работа с ооцитами и культивирование эмбрионов

Среды для промывки гамет, минеральные масла для ЭКО, вязкие среды с PVP для микроманипуляций (ИКСИ).

Криоконсервация

Передовые среды для витрификации и оттаивания ооцитов и эмбрионов (содержащие HPC и трегалозу).

