

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



ISSN 3060-5202

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

02 (03) 2025







REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE

ENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

02 (03) 2025

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)

Чораклик 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

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» собиқ директори, PhD (Исроил, Тель-Авив)

Э. Гирш, Ашкелондаги «Pigon HaNegev» андрология лабораторияси директори, МЧЖ «QART Medical Ltd» илмий раҳбари, Ришон-ле-Ционе да «RefaelCare» тиббиёт маркази ҳамтаъсисчиси, Халқаро оошит 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



The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

02 (03) 2025

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:

Нажмутдинова 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 Аташехир (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)

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,

Алмаларский район,

ул. Фуркат боги, 6.

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

Отпечатано в типографии:

ООО «Printwell» г. Ташкент. Чиллазар 9,

махалинский комитет "Катартал", 16

Тел. +998 (55) 501-35-35

Заказ № 221-7

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)

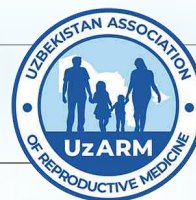
Левков Л. А., заведующий эмбриологической лабораторией «Vasteras IVF» (Швеция), лектор Каролинского университета, к. м. н., эмбриолог (Стокгольм, Швеция)

Мухамедов Р. С., профессор, научный консультант ООО «Nayot Technology», 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 «RefaelCage» 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



The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE ENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

MUNDARIJA / СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

Irgashev Dilmurod Saatovich, Gasanova Shahina Sardarovna, Boboev Qodirjon To‘xtaboevich. REPRODUKTIV BUZILISHLARI BO‘LGAN ERKAKLARDA FSHB GENI 2bp del DELETSION MUTATSIYASINI O‘RGANISH	8
Иргашев Дилмурод Саатович, Гасанова Шахина Сардаровна, Бобоев Абдукодир, Аляви Саиднаирхон. АНАЛИЗ МИКРОДЕЛЕЦИЙ AZF У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ.....	12
Irgashev Dilmurod Saatovich, Gasanova Shahina Sardarovna, Boboev Qodirjon To‘xtaboevich. THE SIGNIFICANCE OF THE G681A ALLELIC POLYMORPHISM OF THE CYP2C19 GENE IN THE GENESIS OF MALE FERTILITY DISORDERS.....	17
Иргашев Д.С., Хикматиллаева Н.А., Мирзахмедова Н.А. МЕХАНИЗМ СТАРЕНИЯ ЯИЧНИКОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
Расулов Х.А, Юлдашева С.З, Кузибоев Н.К. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ	26
Bakhtiarova Guzal Madiyar qizi, An Andrey Vladimirovich. PREVENTION AND PREVENTION, RISK FACTORS OF ADHESIONS IN WOMEN AFTER SURGICAL INTERVENTIONS.....	29
Adizova Z.O., Amanboyeva F.B. SURUNKALI NOSPETSIFIK SERVISITDA QIN MIKROBIOTSENSOZI VA MAHALLIY IMMUNITET HOLATINING ROLI.....	33
Abdullayeva L.M, Abdiyeva U.U. ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC EFFECTIVENESS IN WOMEN WITH INFLAMMATORY INFERTILITY	38
Shopulotova Zarina Abdumuminovna, Xudoyarova Dildora Raximovna. OVULYATSIYA STIMULYATSIYASINING TURLI DASTURLARI SAMARADORLIGINI TAQQOSLASH	43
Умматова Р.Ш., Юсупов У.Ю. СОЦИАЛЬНАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСНОГО КОНЦЕНТРАТА У БЕРЕМЕННЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.....	47
Олимжонова Саодатхон Махаммаджон кизи, Ан Андрей Владимирович. КОМПЛЕКСНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И РАЗРАБОТКА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ РОДОВ	58



Уважаемые ученые, специалисты и исследователи!

С огромным уважением представляем вашему вниманию второй выпуск научного журнала «Репродуктивная медицина и генетика» — специализированного издания, которое стремится объединить достижения науки, практической медицины и инновационных исследований в области репродуктивного здоровья, андрологии, эмбриологии и генетики.

С каждым выпуском мы ставим перед собой цель — не просто публиковать научные статьи, но и формировать открытую, профессиональную платформу для обмена опытом, распространения передовых разработок и укрепления связи между фундаментальной наукой и медицинской практикой. Мы убеждены, что только через интеграцию знаний и практического применения можно достичь подлинного прогресса в здравоохранении.

Особое внимание мы уделяем качеству публикаций, академической этике, прозрачности рецензирования и поддержке молодых учёных. Наш журнал приветствует не только признанных экспертов, но и начинающих исследователей, стремящихся сделать вклад в развитие медицины. Именно поэтому мы с радостью предоставляем возможности для публикаций широкому кругу авторов и поддерживаем профессиональный рост научного сообщества.

В этом номере представлены научные статьи, основанные на результатах крупных исследований и клинических наблюдений, посвящённые вопросам диагностики, лечения бесплодия, профилактики наследственных заболеваний и внедрения новых технологий в клиническую практику. Мы уверены, что опубликованные материалы будут полезны как специалистам узкого профиля, так и представителям смежных дисциплин.

Отдельно подчеркнём, что наш журнал находится в процессе включения в перечень изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК). Это важный и ответственный шаг, который подтверждает соответствие журнала академическим стандартам и открывает путь к признанию в международных базах данных. Мы стремимся к тому, чтобы издание заняло достойное место среди ведущих научных ресурсов региона и стало мостом для диалога с мировым научным сообществом.

Редакционная коллегия выражает глубокую благодарность всем авторам, экспертам и рецензентам за плодотворное сотрудничество. Мы гордимся тем, что наша работа служит делу науки и медицины, и готовы и впредь поддерживать исследования, направленные на улучшение качества жизни, развитие биомедицинских знаний и внедрение современных подходов в медицинскую практику.

Вдохновляясь принципами открытости, объективности и стремления к научному прогрессу, мы приглашаем вас публиковать свои исследования в следующих выпусках журнала. Редакция с полной самоотдачей продолжит служить научному сообществу, развивать партнерство, поощрять междисциплинарный подход и быть надежной площадкой для академического роста.

Научные идеи и открытия, рождающиеся сегодня, определяют медицину завтрашнего дня. Давайте вместе формировать это будущее — через науку, сотрудничество и стремление к знаниям.

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**

В Ташкенте состоялся III Международный конгресс по репродуктивным технологиям

1–2 мая 2025 года в столице Узбекистана прошёл III Международный конгресс «Репродуктивные технологии – путь к новой жизни», организованный Ассоциацией репродуктивной медицины Узбекистана при поддержке Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Мероприятие прошло в гибридном формате: в нем приняли участие как очные, так и онлайн-делегаты. Конгресс стал крупнейшей профессиональной площадкой года в сфере репродуктивной медицины в регионе.

В рамках конгресса был организован прекогресс, в ходе которого прошли обучающие модули по ультразвуковой диагностике репродуктивной системы, гистероскопии и вопросам менеджмента в здравоохранении. Эти мероприятия вызвали высокий интерес у специалистов и получили положительные отклики за практическую направленность и актуальность тем.

В работе конгресса приняли участие более 80 ведущих экспертов из Германии, Турции, России, Индии, Казахстана, Грузии, Армении, Сербии и других стран. Всего было представлено 91 научное сообщение. В течение двух насыщенных дней участники обсуждали передовые технологии в лечении бесплодия, генетике, эмбриологии, андрологии, проводили мастер-классы и практические занятия.

Особое внимание было уделено современным аспектам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая преимплантационную генетическую диагностику (PGT), криоконсервацию, мужское бесплодие, эндометриоз, эндометриальную подготовку и имплантацию эмбриона.

Цель Конгресса — развитие и внедрение инновационных решений в области ВРТ, а также повышение качества специализированной медицинской помощи в сфере охраны репродуктивного здоровья населения.

По итогам мероприятия были сформулированы ключевые рекомендации и предложения, направленные на внедрение международного опыта в клиническую практику, укрепление междисциплинарного и международного сотрудничества, а также на расширение образовательных программ для специалистов.

Оргкомитет выражает благодарность всем участникам, лекторам и партнёрам конгресса и желает дальнейших успехов в развитии репродуктивной медицины.

“Reproduktiv texnologiyalar — yangi hayot yo‘li” III O‘zbekiston reproduktiv tibbiyot kongressi bo‘lib o‘tdi

2025-yil 1-2-may kunlari O‘zbekiston poytaxtida O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi ko‘magida O‘zbekiston Reproduktiv tibbiyot assotsiatsiyasi tomonidan tashkil etilgan “reproduktiv texnologiyalar – yangi hayot yo‘li” III O‘zbekiston reproduktiv tibbiyot kongressi bo‘lib o‘tdi.

Tadbir gibrid formatda tashkil etildi: unda ham bevosita, ham onlayn delegatlar ishtirok etdilar. Kongress mintaqadagi reproduktiv tibbiyot sohasida yilning eng yirik professional maydoniga aylandi.

Kongress doirasida prekongress tashkil etilib, unda reproduktiv tizimning ultratovush diagnostikasi, gisteroskopiya va sog‘liqni saqlashda boshqaruv masalalari bo‘yicha o‘quv modullari o‘tkazildi. Ushbu tadbirlar mutaxassislar orasida katta qiziqish uyg‘otdi va mavzularning amaliy yo‘naltirilganligi hamda dolzarbligi uchun ijobiy baholandi.

Kongress ishida Germaniya, Turkiya, Rossiya, Hindiston, Qozog‘iston, Gruziya, Armaniston, Serbiya va boshqa mamlakatlardan 80 dan ortiq yetakchi mutaxassislar ishtirok etdilar. Jami 91 ta ilmiy ma‘ruza taqdim etildi. Ikki kun davomida ishtirokchilar bepustlikni davolash, genetika, embriologiya, andrologiya sohasidagi ilg‘or texnologiyalarni muhokama qildilar, mahorat darslari va amaliy mashg‘ulotlar o‘tkazdilar.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalarning (YRT) zamonaviy jihatlariga, jumladan, implantatsiyadan oldingi genetik diagnostika (PGT), kriokonservatsiya, erkaklar bepustligi, endometrioz, endometrial tayyorgarlik va embrion implantatsiyasiga alohida e‘tibor qaratildi.

Kongressning maqsadi - YRT sohasida innovatsion yechimlarni ishlab chiqish va joriy etish, shuningdek, aholining reproduktiv salomatligini muhofaza qilish bo‘yicha ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam sifatini oshirishdan iborat edi.

Tadbir yakunida klinik amaliyotga xalqaro tajribani joriy etish, fanlararo va xalqaro hamkorlikni mustahkamlash, mutaxassislar uchun ta‘lim dasturlarini kengaytirishga qaratilgan asosiy tavsiya va takliflar ishlab chiqildi.

Tashkiliy qo‘mita kongressning barcha ishtirokchilari, ma‘ruzachilari va hamkorlariga minnatdorchilik bildirib, reproduktiv tibbiyotni rivojlantirishda yanada muvaffaqiyatlar tiladi.

REPRODUKTIV BUZILISHLARI BO'LGAN ERKAKLARDA FSHB GENI 2bp del DELETSION MUTATSIYASINI O'RGANISH

IRGASHEV Dilmurod Saatovich

kasalxona mudiri, fan nomzodi, androlog-seksopatolog-reproduktolog, tibbiyot fanlari doktori
MChJ QK «Doctor-D-IVF». O'zbekiston, Toshkent shahri

GASANOVA Shahina Sardarovna

Genetik, 2-toifali laborant, MChJ QK «Doctor-D-IVF»
O'zbekiston, Toshkent shahri

BOBOEV Qodirjon To'xtaboevich

MD, fan nomzodi, molekulyar kafedraning yetakchi ilmiy xodimi
RSSPMCG da tibbiyot va uyali texnologiyalar

Annotatsiya

Follikulani ogohlantiruvchi gormon (FSH) insonning ko'payishida muhim rol o'ynaydigan gonadotropindir. Bugungi kunga qadar FSHB genida ko'plab polimorfizmlar va mutatsiyali o'zgarishlar aniqlangan, ular jinsiy rivojlanishga va qondagi FSH darajasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. FSHB genining 2bp del polimorfizmining erkaklar bepustligi rivojlanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepustligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, FSHB genining p.Val79GlufsTer27 geterozigota variantining azospermiya rivojlanishiga aniqlangan salbiy ta'siri erkaklarning bepustligi rivojlanishi bilan 2bp del allel varianti o'rtasida assotsiativ aloqalar mavjudligini tasdiqlovchi konsepsiyaga mos keladi.

Kalit so'zlar: erkaklar bepustligi, FSHB genining 2bp del polimorfizmi, follikulani ogohlantiruvchi gormon, oligoazospermiya.

Аннотация

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) относится к гонадотропинам, играющим важную роль в репродукции человека. К настоящему времени в гене FSHB выявлено достаточно много полиморфизмов и мутационных изменений, которые оказывают значительное влияние на половое развитие и на уровень ФСГ в крови. Проведен анализ роли полиморфизма 2bp del гена FSHB в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Полученные результаты показали, что выявленный негативный эффект гетерозиготного варианта p.Val79GlufsTer27 гена FSHB **на развитие азооспермии** согласуется с концепцией, подтверждающей наличие ассоциативных связей между аллельным вариантом 2bp del с развитием мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, полиморфизма 2bp del гена FSHB, фолликулостимулирующий гормон, олигозооспермия.

Annotation

Follicle-stimulating hormone (FSH) is a gonadotropin that plays an important role in human reproduction. To date, a lot of polymorphisms and mutational changes have been identified in the FSHB gene, which have a significant impact on sexual development and on the level of FSH in the blood. The role of the 2bp del polymorphism of the FSHB gene in the development 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. The obtained results showed that the revealed negative effect of the heterozygous variant p.Val79GlufsTer27 of the FSHB gene on the development of azoospermia is consistent with the concept confirming the presence of associative links between the 2bp del allelic variant with the development of male infertility.

Keywords: male infertility, 2bp del polymorphism of the FSHB gene, follicle-stimulating hormone, oligoazoospermia.

Dolzarbligi

Ma'lumki, follikulni stimullovchi gormon (FSG) lyuteinlovchi gormon (LG) va xorionik gonadotropin (XG) bilan bir qatorda insonning ko'payishida muhim ahamiyatga ega bo'lgan gonadotropinlar guruhiga kiradi. FSG urug' yo'llarining shakllanishi va faoliyatini, shuningdek, erkaklar jinsiy bezlarida (moyaklarda) spermatozoidlar ishlab chiqarilishini boshqaruvchi omil hisoblanadi. Erkaklarda FSG yetishmovchiligi qondagi testosteron miqdori me'yorida bo'lsa-da, patologik jarayon – oligoazospermiyani keltirib chiqaradi.

Bugungi kunga kelib FSHB genida jinsiy rivojlanish va qondagi FSG darajasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadigan ko'plab polimorfizmlar va mutatsion o'zgarishlar aniqlangan [3, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 14].

Biz FSG yetishmovchiligi va shunga bog'liq ravishda erkaklarda fertil tizimning buzilishi bilan aloqador bo'lgan FSHB genining 2bp del, rs5030646 genetik mutatsiyasini (deletsiyasini) o'rganib chiqdik.

Ushbu deletsiya FSHB (2bp del) genining 3-ekzonidagi ikkinchi va uchinchi nukleotid ketma-ketligida yuzaga keladi hamda autosom-retsessiv yo'l bilan irsiylanadi. Bu mutatsiya tufayli 61 dan 86 gacha bo'lgan aminokislota kodonlarining ketma-ketligi o'zgaradi – GTG (val) GAG (glu) ga aylanadi, keyinchalik erta to'xtash kodoni paydo bo'lib, oligoazospermiya rivojlanadi [1, 2, 5, 8, 12].

Materiallar va usullar: Tadqiqotga bepushtlik bilan og'rikan 140 nafar erkak kiritildi. Ulardan 35 nafari (25,0%) azospermiali, 105 nafari (75,5%) azospermiyasiz bemorlar edi. Nazorat guruhiga 155 nafar fertil erkak kiritildi.

FSHB genining 2bp del polimorf lokusini genotiplash «Ribo-prep» («InterLabServis», Rossiya) reaktivlar to'plami yordamida qon namunalaridan genom DNKsini ajratib olgandan so'ng, real vaqt rejimidagi polimeraza zanjir reaksiyasi usuli bilan amalga oshirildi (RotorGene Q, Quagen, Germaniya). Ushbu lokus assotsiatsiyalari tahlili «holat-nazorat» turdagi ikkita tanlanmani taqqoslash orqali o'tkazildi.

Olingan natijalarni statistik qayta ishlash OpenEpi V.9.2 dasturiy paketi yordamida amalga oshirildi. FSHB genining 2bp del lokusi genotiplari taqsimotining Xardi-Vaynberg taqsimotidan og'ishini baholash Pirsonning modifikatsiyalangan xi-kvadrat mezoni orqali o'tkazildi. Ma'lumotlar hisob-kitobi «Hardy-Weinberg equilibrium calculator» onlayn dasturi yordamida amalga oshirildi.

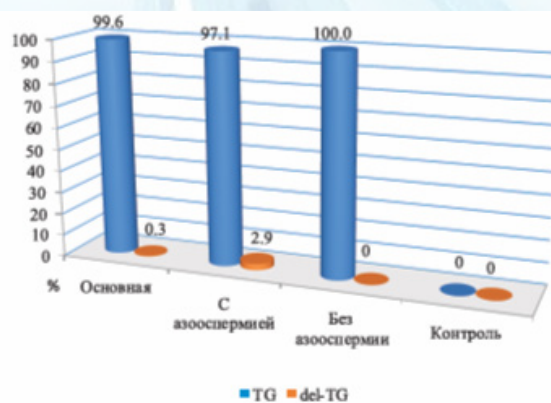
Natijalar va muhokama

Tekshirilgan 140 nafar erkak bepushtligi bo'lgan bemordan va 155 nafar sog'lom nazoratdan mutatsiya varianti faqat azospermiali bemorlar kichik guruhida (2,9%) 1 nafar erkakda (0,7%) geterozigota holatida aniqlandi. Shu bilan birga, ushbu

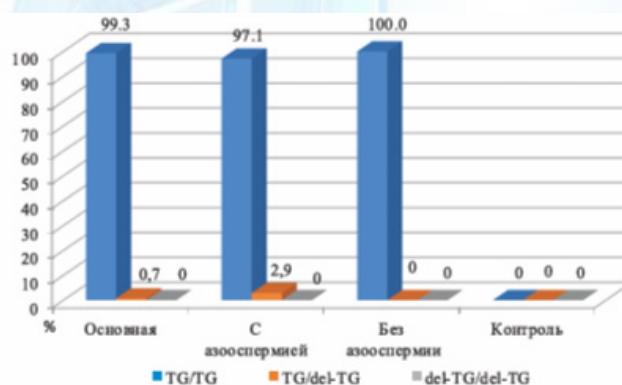
bemorda sY1192 (AZFs) tipidagi AZF genida deletsiya, nospetsifik xromosoma o'zgarishlari: urug' yo'lining obstruksiyasi va kuchsiz ifodalangan gipogonadizm aniqlangani qayd etildi. Ushbu holatda bepushtlik mazkur genetik o'zgarishlar bilan ham bog'liq bo'lishi mumkinligi istisno etilmaydi.

FSHB genining 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter gomozigot genotipi tadqiqot guruhida va bemorlarning kichik guruhlarida aniqlanmadi.

Erkak bepushtligi bo'lgan bemorlarning umumiy guruhi-da ushbu mutatsiyaning allel chastotasi juda past bo'lib, 0,005 ni tashkil etdi (1-jadval). Bu ma'lumotlar haqiqatda aniqlangan geterozigotalarning juda kam uchrashini va shunga mos ravishda bizning populyatsiyamizda ushbu lokusning geterozigotalik darajasi pastligini ko'rsatadi. Hozirgi kunga qadar FSHB genining 2bp del, rs5030646 geterozigot genotipining erkaklarda reproduktiv funktsiya buzilishi rivojlanishiga salbiy ta'siri haqida ishonchli ma'lumotlar mavjud emas.



1-rasm. FSHB genidagi 2bp del polimorfizmi allellarining bemorlar va nazorat guruhlarida taqsimlanish chastotasi (rs5030646)



2-rasm. FSHB genidagi 2bp del polimorfizmi genotiplarining bemorlar va nazorat guruhlarida taqsimlanishi (rs5030646)

FSHB genidagi 2bp del polimorfizmi allellari va genotiplarining bemorlar va nazorat guruhlarida taqsimlanish chastotasi (rs5030646)

№	Группа	Частота распределения:									
		аллелей				генотипов					
		TG		del-TG		TG/TG		TG/del-TG		del-TG/del-TG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=140	279	99.6	1	0.3	139	99.3	1	0.7	0	-
1.2	С азооспермией, n=35	68	97.1	2	2.9	34	97.1	1	2.9	0	-
1.3	Без азооспермии n=105	210	100.0	0	-	105	100.0	0	-	0	-
1.4	Контрольная группа n=155	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Hozirgi kunga qadar ushbu mutatsiya to'rtta tadqiqotda qayd etilgan bo'lib, u FSG tanqisligi bo'lgan jami to'rtta bemorda, shu jumladan uch bemorda gomozigot variantda (Matthews et al., 1993; Matthews et al. 1997; Phillip et al. 1998) va bir holatda murakkab geterozigot holatda (Layman et al. 1997) aniqlangan. Nagirnaja, L. va boshqalar (2010) ushbu mutatsiyani FSHB genidagi 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter deb nomlashgan.

Shuningdek, 2bp del varianti oilaning oltita sog'lom a'zosi da geterozigot holatda mavjud bo'lganligi ma'lum (Matthews et al., 1993; Layman et al., 1997; Phillip et al., 1998). Jamoaviy ma'lumotlarga asoslanib, p.Val79GlufsTer27 varianti izolyatsiyalangan FSG tanqisligi uchun patogen sifatida tasniflanadi. Ushbu variant ICSL tomonidan sog'lom deb hisoblangan populyatsiyada moyillik skriningining bir qismi sifatida kuzatilgan.

FSHB genining 2bp del delesiya-sining gomozigot turi birinchi marta Matthews et al. (1993) tomonidan izolyatsiyalangan FSG tanqisligi bilan birlamchi amenoreyalni italyalik va isroillik ayollarda aniqlangan (Matthews et al. (1997)). Shu bilan birga, bemorning 18 yoshli qizi va uning singlisida 2bp del delesiya-sining geterozigot varianti aniqlangan. Biroq, ikkala ayolda ham qon zardobida FSG ning normal darajasi va muntazam

hayz sikli kuzatilgan. Bundan tashqari, bemorning hamshirasida 3 ta normal homiladorlik kechgan, bu ushbu mutatsiyaning geterozigot tashuvchilarida reproduktiv funktsiya buzilmaganligini ko'rsatadi.

Erkaklar orasida ushbu mutatsiyaning gomozigot varianti 18 yoshli, FSGning izolyatsiyalangan tanqisligi bilan gipogonadizm bo'lgan bemorda aniqlangan (Phillip et al. 1998). Shu bilan birga, uning sog'lom ota-onasi va akasi delesiya-sining geterozigot tashuvchilari bo'lgan.

Bugungi kunga kelib, ushbu ma'lumotlarga asoslanib, FSHB genining p.Val79GlufsTer27 varianti FSGning izolyatsiyalangan tanqisligi uchun patologik deb tasniflanadi.

Shunday qilib, biz aniqlagan FSHB genining p.Val79GlufsTer27 geterozigot variantining azoospermiya rivojlanishiga salbiy ta'siri erkaklar bepustligi rivojlanishi bilan 2bp del allele varianti o'rtasidagi assotsiativ aloqalar mavjudligini tasdiqlovchi konsepsiyaga mos keladi. Ushbu delesiya mavjudligini o'rganish, uni aniqlashning past chastotasiga qaramay, reproduktologiya amaliyotida, xususan, azoospermiyani erta va aniq tashxislashda, shuningdek, davolash strategiyasini optimallashtirish va YRT dasturlarini tanlashda qo'llanilishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res.* 2021 Oct 30;14(1):144.
2. Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N. Engl. J. Med.* 1998;**338**:1729–1732.
3. Zhang J, Tang SY, Zhu XB, Li P, Lu JQ, Cong JS, Wang LB, Zhang F, Li Z. Whole exome sequencing and trio analysis to broaden the variant spectrum of genes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl.* 2021 May-Jun;23(3):288-293.
4. Bhartiya, D., Patel, H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res* **14**, 144 (2021).

5. Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):741-757.
6. K. D. Kokoreva, I. S. Chugunov, O. B. Bezlepkina. (2021) Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology* **67**:4, 46-56.
7. Layman L.C., Lee E.J., Peak D.B., Namnoum A.B., Vu K.V., van Lingen B.L., Gray M.R., McDonough P.G., Reindollar R.H., Jameson J.L. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N. Engl. J. Med.* 1997;**337**:607-611.
8. Layman LC, Porto AL, Xie J, da Motta LA, da Motta LD, Weiser W, Sluss PM. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3702-7.
9. Lundin K, Sepponen K, Väyrynen P, Liu X, Yohannes DA, Survila M, Ghimire B, Känsäkoski J, Katayama S, Partanen J, Vuoristo S, Paloviita P, Rahman N, Raivio T, Luiro K, Huhtaniemi I, Varjosalo M, Tuuri T, Tapanainen JS. Human pluripotent stem cell-derived cells endogenously expressing follicle-stimulating hormone receptors: modeling the function of an inactivating receptor mutation. *Mol Hum Reprod.* 2022 Apr 29;28(5): gaac012.
10. Matthews C, Chatterjee VK. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-visited. *N Engl J Med.* 1997 Aug 28;337(9):642.
11. Matthews C.H., Borgato S., Beck-Peccoz P., Adams M., Tone Y., Gambino G., Casagrande S., Tedeschini G., Benedetti A., Chatterjee V.K. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat. Genet.* 1993;5:83-86.
12. Nagirnaja, L., Rull, K., Uuskula, L., Hallast, P., Grigorova, M., Laan, M. Genomics and genetics of gonadotropin beta-subunit genes: unique FSHB and duplicated LHB/CGB loci. *Molec. Cell. Endocr.* 329: 4-16, 2010.
13. Shah W, Khan R, Shah B, Khan A, Dil S, Liu W, Wen J, Jiang X. The Molecular Mechanism of Sex Hormones on Sertoli Cell Development and Proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 23;12:648141.
14. Siegel ET, Kim HG, Nishimoto HK, Layman LC. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from human mutations and mouse models. *Reprod Sci.* 2013 Mar;20(3):211-33.

АНАЛИЗ МИКРОДЕЛЕЦИЙ AZF У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ

ИРГАШЕВ Дилмурод Саатович

заведующий больницей, кандидат наук, андролог-сексопатолог-репродуктолог,
доктор медицинских наук
ООО СП "Doctor-D-IVF". Узбекистан, г. Ташкент

ГАСАНОВА Шахина Сардаровна

Генетик, лаборант 2 категории, ООО СП "Doctor-D-IVF"
Узбекистан, г. Ташкент

БОБОЕВ Абдукодир

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр гематологии

АЛЯВИ Саиднаирхон

к.м.н., доцент, Ташкентский государственный стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Генетический локус AZF находится в длинном плече Y-хромосомы и содержит большое количество специфических генов, ответственных за процесс формирования сперматозоидов. Проведен анализ микроделеций AZF в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Исследование микроделеций Y-хромосомы и цитогенетических изменений позволило установить этиопатогенез и генетическую причину нарушений репродуктивной функции у мужчин в узбекской популяции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, микроделеция AZF, Y-хромосома, гены, сперматогенез.

Annotatsiya

AZF genetik lokusu Y-xromosomaning uzun qo'lida joylashgan bo'lib, spermatozoidlarning shakllanishi uchun mas'ul bo'lgan juda ko'p sonli o'ziga xos genlarni o'z ichiga oladi. Erkaklar bepushtligining shakllanishidagi AZF mikrodeletsiyalari tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepushtligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Y-xromosoma mikrodeletsiyalari va sitogenetik o'zgarishlarni o'rganish o'zbek populyatsiyasida erkaklarda reproduktiv funktsiya buzilishining etiopatogenezi va genetik sababini aniqlash imkonini berdi.

Kalit so'zlar: erkaklar bepushtligi, AZF mikrodeletsiyasi, Y-xromosoma, genlar, spermatogenez.

Annotation

The AZF genetic locus is located in the long arm of the Y-chromosome and contains a large number of specific genes responsible for the formation of spermatozoa. AZF microdeletions in the formation of male infertility were analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. The study of Y-chromosome microdeletions and cytogenetic changes made it possible to establish the etiopathogenesis and genetic cause of reproductive dysfunction in men in the Uzbek population.

Key words: male infertility, AZF microdeletion, Y-chromosome, gene, spermatogenesis.

Актуальность: Результаты многочисленных исследований доказывают убедительную роль генетических факторов в этиопатогенезе нарушения репродуктивной функции у мужчин [1,2,3]. Помимо хромосомных аномалий кариотипа (синдром Клайнфельтера XX-male, сбалансированные и несбалансированные перестройки хромосом, гоносомный мозаицизм и т.д.) важная роль в нарушении репродуктивной функции у мужчин, отводится генетическим мутациям в специфическом участке Y-хромосомы – AZF-локусе [4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]. Генетический локус AZF находится в длинном плече Y-хромосомы (Yq11.22-23), и содержит большое количество специфических генов, ответственных за процесс формирования сперматозоидов (сперматогенез) [14,15,16,17]. Локус AZF Y-хромосомы разделен на три субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc включает гены, принимающие непосредственное участие в регуляции процессе развития, созревания и формирования половых клеток-сперматозоидов. Необходимо подчеркнуть, что из-за непосредственного регулятивного влияния на процесс сперматогенеза данный локус Y-хромосом получил название «фактора азооспермии» (ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human. Ed.: L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. Basel: Karger, 2013. 140 p) [18,19].

В этом локусе были выявлены как крупные делеционные изменения, выявляемые с помощью цитогенетических методов, так и большое количество микроделеций, выявляемые с помощью молекулярно-генетических методов. При возникновении подобных мутаций, нарушается формирование мужских половых клеток в репродуктивном органе (в яичках) мужчин [20,21].

Цель работы. Оценка роли микроделеций AZF в формировании мужского бесплодия.

Материалы и методы. В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) - пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин. У всех пациентов был проведен двукратный анализ эякулята, согласно рекомендациям ВОЗ 2010 г [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen — 5th ed. World Health Organization, 2010.].

Генотипирование по AZF локуса (AZFa, AZFb и AZFc) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческим набором НПО Литех (Россия) на приборе RotorGeneQ, Quagen, Германия, предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, среди исследованных 140 пациентов с бесплодием и контрольной выборке делеции локуса AZF были обнаружены у 8 (5.7%) пациентов. В группе фертильных мужчин (контрольная группа) Y-делеции не было обнаружено ни в одном случае. Различия между группами по частоте встречаемости делеций локуса AZF достигали статистической достоверности ($\chi^2=9.1$; $p=0.002$).

Наибольшая высокая частота делеций в основной группе пациентов встречалась для AZFc и AZFb сублокусов: 11.4% и 5.7% соответственно. Статистические различия между выборками по частоте встречаемости делеций локуса AZFc также достигали статистической достоверности ($\chi^2=4.5$; $p=0.03$). При этом, различия между данными группами по частоте встречаемости микроделеций сублокуса AZFb не достигли статистической достоверности, только слабая тенденция ($\chi^2=2.2$; $p=0.1$).

Таблица 1.

Сравнительный анализ частоты микроделеций AZF в группах пациентов с МБ и контроля

Делеция	Пациенты с бесплодием n=140		Фертильные мужчины n=155		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
AZFb	2	5.7	0	0.0	2.2	0.1
AZFc	4	11.4	0	0.0	4.5	0.03
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
Всего	8	5.7	0	0.0	9.1	0.002

Потеря субрегиона AZFa, приводящая к тяжелой форме азооспермии была выявлена лишь у одного пациента (2.9% случаев от всех обнаруженных микроделеций). Интересно отметить, что у одного пациента была выявлена сочетанная микроделеция субрегионов AZFb+c (2.9% случаев). В обоих случаях различия между основной и контрольной выборками по частоте встречаемости этих микроделеций не достигают статистической значимости ($\chi^2=1.1$; $p=0.3$).

В таблице 2 приведены сравнительные результаты ча-

стоты делеции Y-хромосомы у пациентов с азооспермией и без азооспермии.

В подгруппе мужчин с азооспермией делеции Y-хромосомы были обнаружены у 8 пациентов (22.9% случаев), в подгруппе без азооспермии только у 1 пациента (0.95% случаев). Статистические различия между этими подгруппами по частоте встречаемости делеций локуса AZF достигли статистической достоверности ($\chi^2=22.9$; $p<0.05$).

Таблица 2.

Сравнительный анализ частоты микроделеций AZF в исследованных подгруппах пациентов с и без азооспермии

Делеция	Без азооспермии					
	С азооспермией		n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
AZFb	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
AZFc	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
Всего	8	22.9	1	0.95	20.9	<0.05

Среди пациентов без азооспермии лишь у одного пациента была выявлена микроделеция в субрегионе AZFc (потеря субрегиона AZFc - 0.95%).

В исследованной подгруппе пациентов с азооспермией делеции Y-хромосомы чаще всего располагались в сублокусе AZFc (11.4% против 0.95%, при $\chi^2=8.4$; $p=0.004$). Следующие по частоте встречаемости были делеции, захватыва-

ющие субрегионы AZFb (5.7%; $\chi^2=6.1$; $p=0.01$) и AZFa (2.9%; при $\chi^2=3.0$; $p=0.08$) и AZFb+c (2.9% случаев от всех выявленных микро делеций Y-хромосомы при $\chi^2=3.0$; $p=0.08$).

В таблице 3 приведены данные по исследованию хромосомных нарушений в исследованных подгруппах пациентов с и без азооспермии.

Таблица 3.

Анализ хромосомных нарушений в исследованных подгруппах пациентов с и без азооспермии

Хромосомные нарушения	Без азооспермии					
	С азооспермией		n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
Синдром Клайнфельтера (47,XXY)	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
Синдром де ля Шапеля (синдром XX-male)	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
Различные цитогенетические варианты	7	20.0	4	3.8	9.5	0.002
Всего	13	37.1	5	4.8	24.6	<0.05

У обследованных мужчин с бесплодием у 13 пациентов с азооспермией и 5 пациентов без азооспермии были обнаружены различные изменения в кариотипах (37.1% и 4.8%, соответственно; $\chi^2=24.6$; $p<0.05$).

Среди пациентов с мужским бесплодием наиболее частым цитогенетическим изменением был синдром Клайнфельтера с кариотипом 47,XXY который выявлен в подгруппе у 4 пациентов с азооспермией (11.4%) и у 1 пациента без азооспермии (0.95%) соответственно. Различия между выборками по частоте встречаемости синдрома Клайнфельтера оказались статистически значимыми ($\chi^2=8.4$; $p=0.002$). Синдром де ля Шапёля (синдром XX-male) встречался только у двух пациентов с азооспермией ($\chi^2=8.4$; $p=0.002$) и различия между этими подгруппами по частоте встречаемости данного синдрома также достигли статистической достоверности ($\chi^2=6.1$; $p=0.01$).

У 7 пациентов с азооспермией и 4 пациентов без азооспермии обнаружены различные варианты аномалии кариотипа (20.0% против 3.8%, соответственно). Различия между этими подгруппами по встречаемости суммарных изменений кариотипа также достигли статистической достоверности ($\chi^2=9.5$; $p=0.002$).

Выводы: таким образом полученные данные показывают, что хромосомные изменения были более харак-

терными для пациентов с азооспермией. Во всех случаях статистические различия между подгруппами пациентов с и без азооспермии по встречаемости различных аномалий кариотипа также достигли статистической достоверности.

Исследование микроделеций Y-хромосомы и цитогенетических изменений позволило установить этиопатогенез и генетическую причину нарушений репродуктивной функции у мужчин в нашей популяции. Полученные нами результаты исследований микроделеций Y-хромосомы и хромосомных изменений в нарушении дифференцировки мужских половых клеток убедительно свидетельствуют о высокой значимости делеции генов Y-хромосомы и аномалий кариотипа в развитии нарушения репродуктивной функции у мужчин. Следовательно, эти результаты и данные мировой литературы, позволяют рекомендовать о проведении хромосомных исследований и анализа микроделеций Y-хромосомы мужчинам из супружеских пар с бесплодием, которым планируется программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО/ИКСИ) что позволяет повысить шансы на успех этих процедур.

Полученные нами результаты доказывают значимую роль генетических факторов в патогенезе нарушений репродуктивных систем и развития бесплодия у мужчин.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aitken RJ, Gibb Z. Sperm oxidative stress in the context of male infertility: current evidence, links with genetic and epigenetic factors and future clinical needs. *Minerva Endocrinol* (Torino). 2022 Mar;47(1):38-57. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03630-7.
2. Aitken RJ. The changing tide of human fertility. *Hum Reprod*. 2022 Apr 1;37(4):629-638. doi: 10.1093/humrep/deac011.
3. Stormont GD, Deibert CM. Genetic causes and management of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021 Mar;10(3):1365-1372. doi: 10.21037/tau.2020.03.34.
4. Masterson TA 3rd, Nassau DE, Ramasamy R. A clinical algorithm for management of fertility in adolescents with the Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol*. 2020 May;30(3):324-327. doi: 10.1097/MOU.0000000000000757.
5. Kim IW, Khadiolkar AC, Ko EY, Sabanegh ES Jr. 47,XXY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol*. 2013;15(4):188-96.
6. Wu J, Hu G, Zhai J, Han C, Li Z. An azoospermic male with a novel chromosome 46, XX, der(15)t(Y;15)(p11.3;p12). *Clin Case Rep*. 2022 Jul 11;10(7):e5984. doi: 10.1002/ccr3.5984.
7. Ozdemir, Ozturk & Gul, Eylem & Kilicarslan, Hakan & Gokce, Gökhan & Beyaztas, Fatma & Ayan, Semih & Sezgin, Ihan. (2007). SRY and AZF gene variation in male infertility: A cytogenetic and molecular approach. *International urology and nephrology*. 39. 1183-9. 10.1007/s11255-006-9116-3
8. Onrat ST, Söylemez Z, Elmas M. 46,XX, der(15),t(Y;15)(q12;p11) karyotype in an azoospermic male. *Indian J Hum Genet*. 2012 May;18(2):241-5. doi: 10.4103/0971-6866.100785.
9. Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson AM, Jørgensen N, Main KM, Lidegaard Ø, Priskorn L, Holmboe SA, Bräuner EV, Almstrup K, Franca LR, Znaor A, Kortenamp A, Hart RJ, Juul A. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):139-157. doi: 10.1038/s41574-021-00598-8. Epub 2021 Dec 15.
10. Baziz M, Hamouli-Said Z, Ratbi I, Habel M, Guaoua S, Sbiti A, Sefiani A. Cytogenetic Investigation in a Group of Ten Infertile Men with Non-Obstructive Azoospermia: First Algerian 46, XX Syndrome. *Iran J Public Health*. 2016 Jun;45(6):739-47.

11. Liu RZ. [AZF deletions and male infertility]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2012 Nov;18(11):963-8. Chinese.
12. Aitken RJ, Baker MA. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility-A Unifying Hypothesis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 30; 11:581838. doi: 10.3389/fendo.2020.581838.
13. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod*. 2001 Apr;16(4):717-8. doi: 10.1093/humrep/16.4.717.
14. Hasan H, Bhushan S, Fijak M, Meinhardt A. Mechanism of Inflammatory Associated Impairment of Sperm Function, Spermatogenesis and Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 28;13:897029. doi: 10.3389/fendo.2022.897029.
15. Caroppo E, Colpi GM. Prediction Models for Successful Sperm Retrieval in Patients with Non-Obstructive Azoospermia Undergoing Microdissection Testicular Sperm Extraction: Is There Any Room for Further Studies? *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5538. doi: 10.3390/jcm10235538.
16. Nailwal M, Chauhan JB. Azoospermia Factor C Subregion of the Y Chromosome. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Oct-Dec;10(4):256-260. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_16_17.
17. Liang Y, Xie Y, Kong S, Pan Q, Qiu W, Wang D, Li M, Lin S, Liu Z, Sun X. Complex Chromosomal Rearrangement Causes Male Azoospermia: A Case Report and Literature Review. *Front Genet*. 2022 Feb 24;13:792539. doi: 10.3389/fgene.2022.792539.
18. Liu R, Yun Y, Shu W, Wang X, Luo M. Editorial: Reproductive genomics. *Front Genet*. 2022 Aug 23;13:1002458. doi: 10.3389/fgene.2022.1002458.
19. Zegers-Hochschild, F. et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum. Reprod*. 32, 1786–1801 (2017)].
20. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15:369-384.; Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10
21. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020 Jun 27;19(4):314-322. doi: 10.1002/rmb2.12336.

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% ($n=133$) and 14.5% ($n=22$) 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).

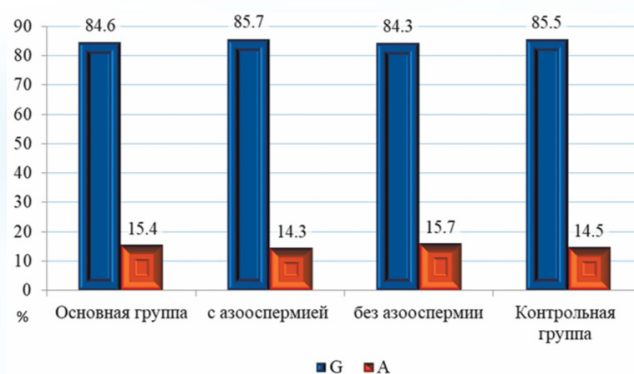


Figure 1. Distribution of alleles for the G681A polymorphism of the CYP2C19 gene in patient and control groups

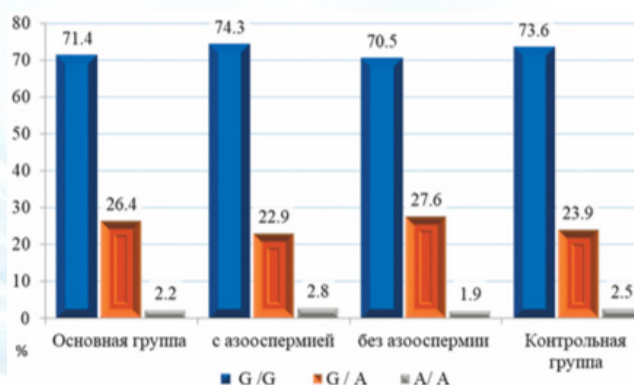


Figure 2. Distribution of CYP2C19 gene G681A polymorphism genotypes in patient and control groups

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).

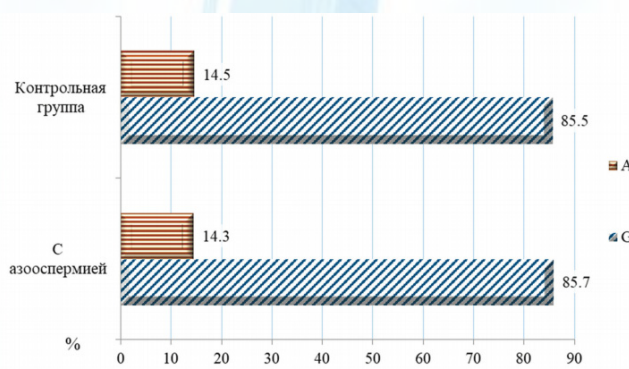


Figure 3. Frequency of CYP2C19 gene G681A polymorphism alleles in azoospermia patients and in the control group

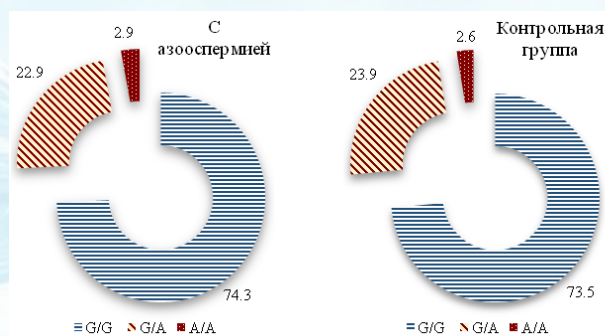


Figure 4. Distribution of genotypic variants of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in groups of patients with azoospermia and in the control group

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 показателя 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 связано 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 уровня 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 микро среды, 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 микро среды 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. Малоновый диальдегид (МДА) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) служат маркерами липидной пероксидации; 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 невосполняемым 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. HayatbakhshMR, ClavarinoA, WilliamsGM, SinaM, NajmanJM. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas* 2012;72:346–52.
22. JinM, YuY, HuangH. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci* 2012;55:677–86.
23. YanJ, WuK, TangR, DingL, ChenZJ. 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. ZouK, YuanZ, YangZ, LuoH, SunK, ZhouL, 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. GuoK, LiCH, WangXY, HeDJ, ZhengP. Germ stem cells are active in postnatal mouse ovary under physiological conditions. *Mol Hum Reprod* 2016;22:316–28.
26. ShengX, TianC, LiuL, WangL, YeX, LiJ, et al. Characterization of oogonia stem cells in mice by *Fragilis*. *Protein Cell* 2019;10: 825–31.
27. NiuW, SpradlingAC. 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. HandelMA, EppigJJ, SchimentiJC. 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. WagnerM, YoshiharaM, Douagil, DamdimopoulosA, PanulaS, 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, GuptaS. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:49.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

РАСУЛОВ Х.А, ЮЛДАШЕВА С.З,
КУЗИБОВЕВ Н.К.

Ташкентский медицинский педиатрический институт,
Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Криоконсервация ооцитов является важным инструментом в репродуктивной медицине, позволяя сохранять фертильность у женщин с онкологическими заболеваниями, эндометриозом и сниженным овариальным резервом. В последние годы метод витрификации стал стандартом криоконсервации благодаря высокой скорости замораживания и минимизации образования кристаллов льда. Однако исследования показывают, что этот процесс может вызывать изменения в морфологических, биомеханических и репродуктивных характеристиках ооцитов. Настоящее исследование анализирует влияние криоконсервации на морфологию, механические свойства и/репродуктивный потенциал ооцитов.

Ключевые слова: криоконсервация, ооциты, витрификация, морфология, биомеханика, вспомогательные репродуктивные технологии.

Annotatsiya

Ootsitlarni kriokonservatsiyalash reproduktiv tibbiyotning muhim vositasi bo'lib, u onkologik kasalliklar, endometrioz va tuxumdon zaxirasi pasaygan ayollarda fertillikni saqlash imkonini beradi. So'nggi yillarda vitrifkatsiya usuli yuqori tezlikda muzlatish va muz kristallari hosil bo'lishini kamaytirgani tufayli kriokonservatsiyaning standart usuliga aylandi. Biroq, tadqiqotlar ko'rsatishicha, bu jarayon ootsitlarning morfologik, biomexanik va reproduktiv xususiyatlarida o'zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin. Ushbu tadqiqot kriokonservatsiyaning tuxum hujayralarining morfologiyasi, mexanik xossalari va reproduktiv salohiyatiga ta'sirini tahlil qiladi.

Kalit so'zlar: kriokonservatsiya, ootsitlar, vitrifkatsiya, morfologiya, biomexanika, yordamchi reproduktiv texnologiyalar.

Annotation

Cryopreservation of oocytes is an important tool in reproductive medicine, allowing to preserve fertility in women with cancer, endometriosis, and reduced ovarian reserve. In recent years, the vitrification method has become the standard for cryopreservation due to its high freezing rate and minimization of ice crystal formation. However, studies show that this process can cause changes in the morphological, biomechanical, and reproductive characteristics of oocytes. The present study analyzes the effect of cryopreservation on the morphology, mechanical properties, and reproductive potential of oocytes.

Key words: cryopreservation, oocytes, vitrification, morphology, biomechanics, assisted reproductive technologies.

Введение Криоконсервация ооцитов широко используется в клинической практике и считается одним из наиболее эффективных методов сохранения фертильности. Тем не менее, процессы замораживания и размораживания могут оказывать влияние на структурные характеристики ооцитов.

Учение цитофизиологии ооцитов и влияние криоконсервации на процессы их жизнедеятельности представляют собой одни из наиболее актуальных направлений в биологии и медицине. Криоконсервация позволяет временно приостановить биологические процессы, что дает возможность восстановить структуру и функцию ооцитов после размораживания. Возможность сохранения способности ооцитов к развитию зародыша и плода после криоконсервации является критически важной для пациентов с бесплодием. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие затрагивает 5% мирового населения, что эквивалентно примерно 48,5 миллиона пар, и это число продолжает расти. Несмотря на достижения в лечении бесплодия, менее 50% циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) завершаются беременностью. Социальный аспект проблемы сохранения репродуктивного здоровья также имеет критическое значение. Демографическая проблема прироста населения актуальна для большинства стран. Репродуктивные технологии ежегодно позволяют рожать до 2% детей на планете. В настоящее время для криоконсервации ооцитов применяется технология витрификации, которая использует высокие концентрации криопротекторов для замещения молекул воды в клетках, предотвращая образование кристаллов льда, а межклеточная жидкость мгновенно переходит в стекловидное состояние, что сохраняет целостность клеток во время оттаивания. Первая беременность после успешной витрификации ооцитов и эмбрионов позволила ввести эту технологию в практику большинства эмбриологических лабораторий. Тем не менее, данное направление остается актуальным, и существует множество нерешенных вопросов, в том числе касающихся выживаемости эмбрионов и их функциональной способности в зависимости от используемых носителей для хранения замороженного биологического материала. Криоконсервация ооцитов является единственным способом сохранить репродуктивную функцию у пациентов с онкологическими заболеваниями, которым назначены хирургические, химиотерапевтические или радиологические лечения, а также для больных с системными заболеваниями и тяжелой эндокринной патологией. Противоречивые данные о преимуществах использования нативного материала (ооцитов и сперматозоидов) в эмбриологических лабораториях по сравнению с замороженным материалом требуют дальнейшего изучения. Полученные в данном исследовании данные об особенностях криоконсервации ооцитов *in vitro* существенно расширяют представления о возможностях

сохранения репродуктивного потенциала как отдельных пациентов, так и популяции в целом. Они также открывают новые перспективы применения криоконсервации в рутинной практике эмбриологических лабораторий. Исследования подтверждают, что система замораживания при прямом контакте с жидким азотом демонстрирует более высокие показатели выживаемости и успеха клинической беременности. Использование как нативного, так и криоконсервированного биологического материала (ооцитов и сперматозоидов) свидетельствует о том, что витрификация сохраняет их функциональные характеристики и способствует достижению сопоставимых показателей частоты беременности. Высокий уровень функциональной способности гамет и эмбрионов позволяет оценивать технологию криоконсервации как весьма эффективную в различных клинических ситуациях, включая процедуры биопсии и генетического тестирования. Выживаемость гамет и эмбрионов на доимплантационном этапе после проведенной криоконсервации определяется их морфологическими характеристиками. Криоконсервация позволяет сохранить функциональную способность и достигает сопоставимых с использованием нативного биологического материала клинических показателей (частота наступления беременности).

Целью данного исследования является анализ морфологических, биомеханических и репродуктивных изменений ооцитов после криоконсервации, а также выявление возможных путей оптимизации этого процесса. Материалы и методы исследования. Был проведен анализ современных научных данных, полученных из баз данных PubMed, Web of Science и Scopus за последние пять лет. Включены исследования, содержащие информацию о морфологических изменениях ооцитов, механических свойствах клеточной мембраны, выживаемости ооцитов, частоте их оплодотворения и развитии эмбрионов после криоконсервации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS27.0.

Результаты исследования. Анализ морфометрических характеристик показал, что после криоконсервации увеличивается диаметр ооцитов, а также уменьшается перивителлиновое пространство. Исследование Samargos et al. (2019) подтвердило, что эти изменения коррелируют со снижением вероятности успешного оплодотворения. Биомеханические исследования (Giolo et al., 2019) показали, что жесткость клеточной мембраны изменяется, что влияет на проницаемость ооцитов и их реакцию на оплодотворение. Дополнительно выявлен эффект "переноса" (carryover effect), когда раннее развитие эмбриона может быть нарушено вследствие предшествующей криоконсервации (Jia&Sun, 2021).

Обсуждение Витрификация обеспечивает высокую выживаемость ооцитов после размораживания, однако

наблюдаемые изменения могут оказывать влияние на их оплодотворяемость и последующее развитие эмбрионов. Данные исследования Baid et al. (2023) показали, что выживаемость размороженных ооцитов достигает 93,3%, а частота наступления беременности после переноса эмбрионов составляет 45,45%. Однако, несмотря на высокую эффективность метода, остаются нерешённые вопросы, связанные с влиянием криоконсервации на биологические свойства ооцитов, что требует дальнейших исследований.

Заклучение Криоконсервация оказывает влияние на морфологические и биомеханические свойства ооцитов, что может отражаться на их способности к оплодотворению и развитию эмбрионов. Витрификация остаётся наиболее эффективным методом криоконсервации, однако дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию процессов замораживания и размораживания, а также изучение молекулярных механизмов, ответственных за/выявленные/изменения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bolton, V., Hayden, C., Robinson, M., Abdo, D., & Pericleous-Smith, A. (2023). Human oocyte cryopreservation: Revised evidence for practice. *Human Fertility*.
2. Baid, R., Pai, H., & Palshetkar, N. (2023). Oocyte cryopreservation — A five-year follow-up study on its utilization and outcome. *Fertility & Reproduction*.
3. Camargos, M., Rodrigues, J., Lobach, V. N., El Cury-Silva, T., Nunes, M. E., Camargos, A., & Reis, F. (2019). Human oocyte morphometry before and after cryopreservation: A prospective cohort study. *Cryobiology*.
4. Giolo, E., Martinelli, M., Luppi, S., Romano, F., Ricci, G., Lazzarino, M., & Andolfi, L. (2019). Study of the mechanical properties of fresh and cryopreserved individual human oocytes. *European Biophysics Journal*.
5. Jia, Q., & Sun, W. Q. (2021). Perspective: Cryopreservation of human oocytes and the 'carryover' effect on early embryo development. *Cryo Letters*.

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 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 теломера, 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., Подтетенев 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 qobiliyatlarning pasayishiga va hatto bepustlikka 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 теломера, 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-

ruvi 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 qavatlarda 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:

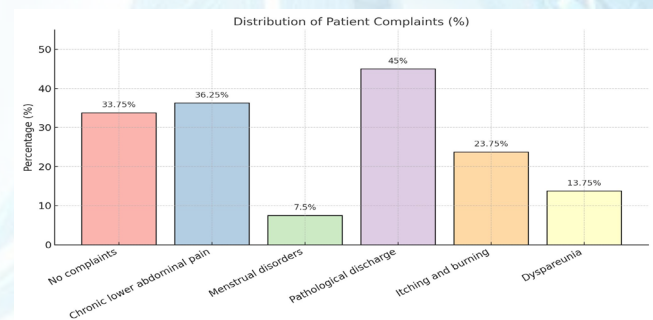
- ✓ Clinical and anamnestic evaluation
- ✓ Bacterioscopic and bacteriological analysis
- ✓ Ultrasound examination (USG)
- ✓ Hysterosalpingography (HSG)

- ✓ 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%).

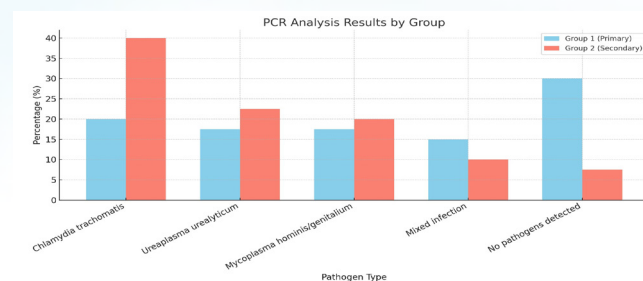
Bacteriological Examination Results: The bacteriological investigation revealed a higher prevalence of conditionally pathogenic microorganisms and sexually transmitted infections (STIs). Group 1 (Primary infertility, n=40): *Escherichia coli* – 9 (22.5%), *Staphylococcus epidermidis* – 4 (10%), *Gardnerella 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%).

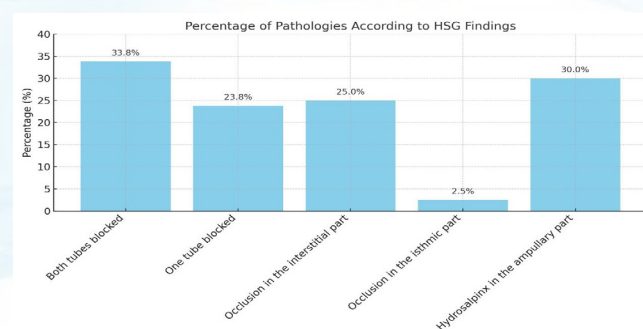


Ultrasound Folliculometry: To assess ovarian hormonal activity and confirm ovulation, all patients underwent serial transvaginal follicular ultrasound monitoring on days 9, 11, 13, 15, 17, 19, and 21 of the menstrual cycle. Folliculometry plays a crucial role in evaluating follicular growth dynamics, 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.

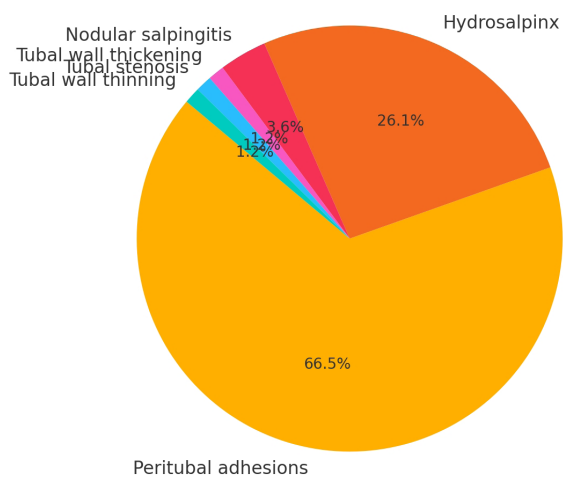
Group 2 (Secondary infertility): Normal ovulation (n = 13): In 3 patients, 20 mm follicles with ovulation on day 14. In 7 patients, 19 mm follicles with ovulation on day 13. In 3 patients, follicles were 18–22 mm with ovulation on days 14–15. Endometrial thickness ranged from 9 to 12 mm. Delayed ovulation (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.



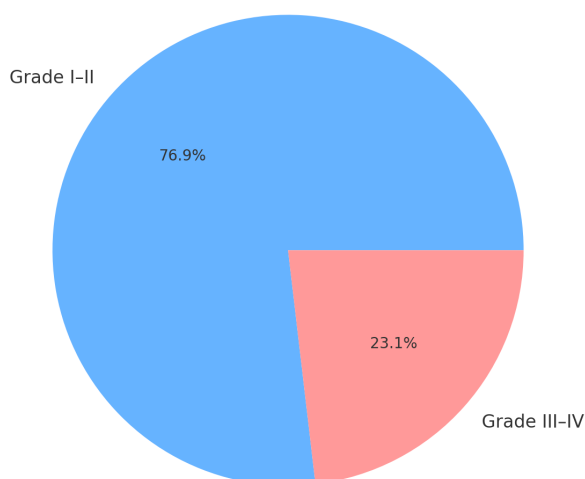
According to laparoscopy findings, the condition of the fallopian tubes was as follows: Peritubal adhesions were observed in 18 patients (70%). Hydrosalpinx was diagnosed in 22 patients (27.5%), nodular salpingitis in 3 patients (3.8%), thickening of the tubal wall in 1 patient (1.3%), tubal stenosis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

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, tuxumdonlar 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'Ichovli parametrlarni hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan protokol tanlash algoritmlarini ishlab chiqish uchun keyingi tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydilar: yosh, tuxumdonlar zaxirasi, komorbid holatlar va biomarkerlar. Tadqiqot natijalari bemorlarni stratifikatsiya qilish va reproduktiv tibbiyotga aniq yondashuvlarni integratsiyalash muhimligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: modifikatsiyalashtirilgan tabiiy sikl, standart stimulyatsiya protokoli, EKU, erkaklarning bepushtligi, ginekologik tarix, tuxumdonlar 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), bepushtlik — 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 bepushtlikdan aziyat chekmoqda. Jeneva shahridagi 2023-yildagi JSST ning bayonnomasida: "Bepushtlik 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 bepushtlik 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, bepushtlik 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-

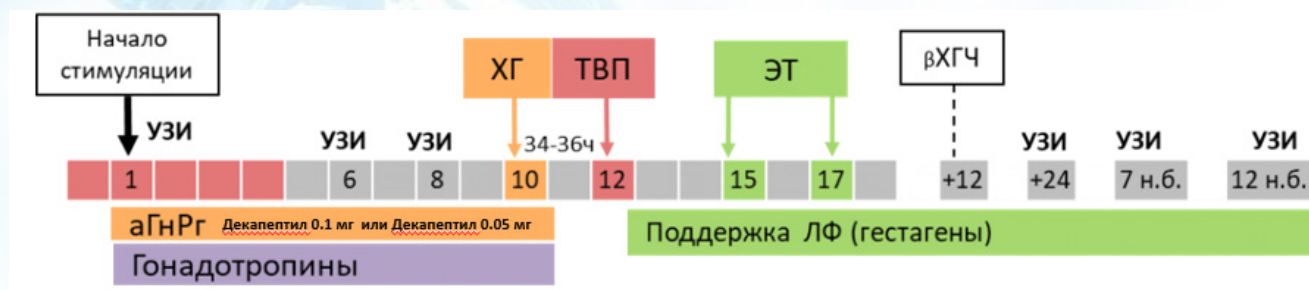
lish guruhida qon zardobidagi lyuteinlashtiruvchi gormonning past darajasi va past siklni bekor qilish darajasi kuzatildi ($P < 0,05$) [2].

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, bepushtlikning 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.

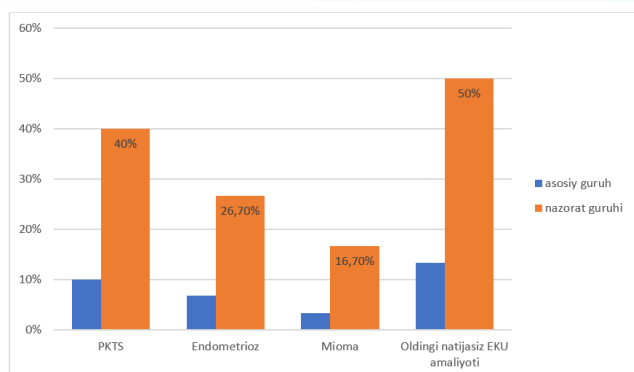


Diagramma 1. Asosiy va nazorat guruhining ginekologik anamnezi ko'rsatkichlari

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 tezlarni 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 gibrid 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.

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 фониди 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 ётқизилиш 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 жарроҳлик 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 фонанда 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 туғилиш 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 сўми, таққослаш гуруҳидаги 38 бемор учун – 585,4 млн сўми 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 пациенток

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): А – 20 (62%) vs 23 (61%) пациенток; В – 9 (28%) vs 12 (32%); С – 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
Тромбокцентрат	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
Реллапаротомия	-	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 В-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 кратен 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 гипофибриногемией, 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 (ОРИТ) 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 пациентов (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 $110\text{--}120 \times 10^9/\text{л}$ (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 сопровождались

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 неостанавливающего 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 ME), и мы не отметили никаких тромбозэмболических 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 ME (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 кровезамещающих 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 chandiqlarning 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 chandiqlarning mustahkamligi mezonlari aniqlandi, chandiq zaifligining asosiy ultratovush belgilari ko'rsatildi, bunday bemorlarda tug'ruqni olib borish algoritmi taklif etildi. Tug'ruq paytidagi asoratlarning xavfini baholashda ultratovush tekshiruvining yuqori diagnostik ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi.

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

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Статьи в журнал «Репродуктивная медицина и генетика» принимаются в соответствии с нижеприведенными правилами

1. Статьи представляются в электронном варианте на узбекском, русском и английском языках с рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском (шрифт Baltica Uzbek), русском и английском языках.

2. Статья должна быть набрана на компьютере в программе «Word» и распечатана четким шрифтом 14 Times New Roman на одной стороне листа А4 через 1,5 интервала с полями:

- верхнее 2 см;
- нижнее 2 см;
- правое-1,5 см;
- левое 3 см.

Объем статьи не должен превышать указанного в каждой рубрике (оригинальные статьи- 5-7 стр., обзорные- 10-15 стр.).

3. Структура статьи:

- вводная часть;
- цель работы;
- материалы и методы исследований;
- результаты и обсуждение;
- выводы;
- литература.

Изложение материала статьи должно быть ясное, конкретное, без повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

4. Каждая статья должна содержать:

1. *Шифр УДК;*
2. *Полное название статьи, набранное заглавными буквами;*
3. *Фамилии и инициалы авторов статьи;*
4. *Название учреждения, в котором выполнена данная работа.*

5. Оформление иллюстраций.

Рисунки и фото должны быть нормального контраста. Иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте статьи.

6. Оформление таблиц.

Каждая таблица печатается через 1.5 интервала, должна иметь название и подстрочные примечания.

7. Оформление списка литературы.

Список использованной литературы (не более 15 источников, за исключением обзорных статей, за последние 5-7 лет) помещается в конце статьи по порядку появления ссылок в тексте.

8. Направление в редакцию статей уже отправленных в другие издания или ранее опубликованных, не допускается.

9. Статьи, оформленные не по правилам журнала, не рассматриваются.



