

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

Х.З. АХМЕДЖАНОВА

**КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАЛИ
АЁЛЛАРДА ФЕРТИЛЛИКНИ ТИКЛАШ: ДИАГНОСТИКА,
ПРОГНОЗЛАШ ВА ИННОВАЦИОН ТЕРАПИЯ**

МОНОГРАФИЯ

Тошкент – 2025

УДК 618.177-07/-08:618.11-006.2

Ахмеджанова Х.З. //”Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертилликни тиклаш: диагностика, прогнозлаш ва инновацион терапия”//«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ, Тошкент - 2025.- 122 б.

Такризчилар:

Курбанов Б.Б. –ТошДавТУ акушерлик ва гинекология, болалар гинекологияси кафедраси мудири, т.ф.д. профессор

Каримова Ф.Д. – Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ошириш маркази, акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, т.ф.д., профессор

Монография ТошДавТУ Илмий Кегашада муҳокамадан ўтказилган -сонли баённома ----- 2025 йил.

Монография кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертилликни тиклаш масалаларини ҳар томонлама ёритишга бағишланган. Унда тухумдон захираси пасайишининг клиник хусусиятлари, ташхислаш ва баҳолаш усуллари, гормонал ва эхографик кўрсаткичлар аҳамияти, прогнозлаш моделлари ҳамда инновацион терапия усуллари муҳокама қилинади. Шунингдек, PRP-терапиянинг антиоксидант препаратлар билан қўлланиши самарадорлиги, шунингдек, фертилликни тиклашнинг ижтимоий-иқтисодий аҳамияти ва демографик ривожланишга таъсири баён этилади. Монография инновацион ва классик даволаш стратегияларини таққослайди ҳамда тиббий ва ахлоқий жиҳатларни қамраб олади. Монография акушер-гинекологлар, репродуктологлар, магистрлар, клиник ординаторлар ва тиббиёт олийгоҳлари талабалари учун мўлжалланган.

ISBN:

© **Ахмеджанова Х.З.**

© «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ, 2025.

МУНДАРИЖА

Шартли белгилар ва атамалар рўйхати	5
Кириш	6
I-БОБ. КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДА ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАСИ: НАЗАРИЙ АСОСЛАР ВА ЗАМОНАВИЙ ЙЎНАЛИШЛАР (Адабиётлар таҳлили)	7
§1.1. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функцияси бузилишлари эпидемиологияси.....	15
§1.2. Паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функция бузилишининг этиологияси ва патогенези.....	20
§1.3. Тухумдон захирасини баҳолаш усуллари ва ташхислаш имкониятлари.	16
§1.4. Фертиликни тиклашда қўлланиладиган анъанавий ва замонавий терапевтик ёндашувлар.....	19
§1.5. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиликни тиклашнинг замонавий усуллари.....	22
§1.6. Тухумдон захираси пасайишини олдини олиш ва профилактика масалалари.....	25
II-БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ	29
§2.1. Тадқиқотнинг умумий тавсифлари	29
§2.2. Тадқиқот усуллари.....	31
§2.3. Гормонал тадқиқот усуллари	31
§2.4. Ультратовушли ва доплероетрик текширув усуллари	32
§2.5. Тухумдон захирасини баҳолаш усули.....	34
§2.6. Иммунологик тадқиқот усули.....	35
§2.7. Даволаш усуллари ва инновацион технологиялар.....	36
§2.8. Статистик тадқиқот усуллари	39
III-БОБ. ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАЛИ КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА РЕТРОСПЕКТИВ ВА ПРОСПЕКТИВ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ.....	41
§3.1. Текширилган аёлларнинг соғлиғи ва репродуктив тизим хусусиятлари..	41
§3.2. Ретроспектив таҳлил натижалари	46
§3.3. Эходоплероетрик тадқиқот натижалари	52
§3.4. Гормонал тадқиқот натижалари	60
§3.5. POSEIDON классификацияси асосида тухумдонлар захирасини баҳолаш.....	65
§3.6. Ўсиш омиллари ва молекуляр маркерлар ҳолатини баҳолаш	68
IV-БОБ. ФЕРТИЛЛИКНИ ТИКЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШДА ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВЛАР	76

§4.1. PRP-терапияни антиоксидант препаратлар билан комбинациясининг клиник самарадорлиги.....	76
§4.2. Диагностика, прогнозлаш ва даволашнинг ижтимоий ва иқтисодий самарадорлиги	89
ХОТИМА.....	93
Хулоса	104
Амалий тавсиялар	104
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	105

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ

АМГ - Антимюллер гормон

АФС - Антраль фолликулалар сони

ДГЭА - Дегидроэпиандростерон

ИФА – Иммунофермент анализи

ИКСИ – Сперматозоидни интрацитоплазматик инъекцияси

ЁРТ - Ёрдамчи репродуктив технологиялар

ЛГ – Лютиенловчи гормон

МДХ– мустақил давлатлар ҳамдўстлиги

ПЗР – Полимераза занжирли реакцияси

PRP - Тромбоцитларга бой плазма

ТВИ – Тана вазни индекси

ТПС – Тухумдонлар поликистоз синдроми

ТГС – тухумдонлар гиперстимуляцияси синдроми

ФСГ - Фолликулостимулловчи гормон

Э2 – Эстрадиол

ЭКУ – Экстракорпорал уруғлантириш

VEGF – Томирлар эндотелейси ўсиш омили

TGF-β – Трансформирловчи β ўсиш омили

IGF-1 – Инсулинга ўхшаш 1 ўсиш омили

POSEIDON – Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number

Rf – Фертиликни тикланиши

КИРИШ

Долзарблиги. Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захирасининг пасайиши дунё репродуктив тиббиётида тобора ортиб бораётган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Бу ҳолат фертилик имкониятларининг чекланиши, ановулятор цикллар, ҳомиладор бўлишликнинг кечикиши ва самарасизлиги билан намоён бўлиб, жамиятда демографик кўрсаткичлар ва оилавий барқарорликка салбий таъсир кўрсатади. Замонавий тиббиётда овариал захирани баҳолаш усулларининг такомиллашуви антимюллер гормони (АМГ), антрал фолликуллар сони (АФС), эхографик ва доплерографик кўрсаткичлар орқали аниқ ташхис қўйиш имкониятини берди. Шу билан бирга, POSEIDON классификациясининг жорий этилиши паст тухумдон захирали аёлларни аниқ гуруҳларга ажратиб, уларга индивидуал ёндашув қўллаш имконини яратди. Бу усул репродуктив функцияни сақлаш ва тиклашда янги клиник стандартларга йўл очди.

Шу билан бирга, мазкур аёлларни даволашда инновацион усуллардан бири сифатида PRP-терапия ва унинг антиоксидант, гормонал ва метаболик коррекция билан уйғунлаштирилган шакллари амалиётга кириб келмоқда. Бу усуллар тухумдон тўқимасидаги микроциркуляцияни яхшилаш, фолликулогенезни фаоллаштириш ва овуляция кўрсаткичларини оширишда умидли натижалар бермоқда. Шу билан бирга, даволаш самарадорлигини аниқлашда прогностик моделларнинг ўрни тобора ортиб бормоқда. Монографияда кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиликни тиклаш муаммоси ҳар томонлама кўриб чиқилган. Унда клиник кўрсаткичлар, гормонал ва эхографик диагностика, прогностлаш усуллари, PRP ва бошқа инновацион терапиялар самарадорлиги, шунингдек, ижтимоий ва иқтисодий самарадорлиги таҳлил қилинади.

I-БОБ

КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДА ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАСИ: НАЗАРИЙ АСОСЛАР ВА ЗАМОНАВИЙ ЙЎНАЛИШЛАР (Адабиётлар таҳлили)

Ушбу бобда эпидемиология, этиология ва патогенез масалалари таҳлил қилинади. Шунингдек, ташхислаш мезонлари, замонавий лаборатор ва инструментал усуллар, жаҳон тажрибасида қўлланилаётган инновацион терапевтик ёндашувлар ёритилади.

§ 1.1. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функцияси бузилишлари эпидемиологияси

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захирасининг камайиши ҳозирги замон репродуктологиясининг энг долзарб муаммоларидан бири саналади. Тухумдон захирасидаги бузилишлар фақатгина фертиллик имкониятларини чеклаб қолмай, балки ҳомиладорликнинг муваффақиятли яқунланиши ва перинатал натижаларнинг сифатли бўлишига ҳам бевосита таъсир кўрсатади [29;39–45-б; 66;423-б.

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда паст тухумдон захираси билан боғлиқ репродуктив функция бузилишлари замонавий репродуктив тиббиётнинг энг долзарб муаммоларидан бири сифатида қаралмоқда. Бундай ҳолат ҳомиладорликка эришиш имкониятини кескин камайтиради ҳамда кўп ҳолларда ёрдамчи репродуктив технологиялардан фойдаланишни талаб этади [44;26–32-б; 79;pp.1033-1035].

Сўнгги йилларда оналикни кечиктириб режалаштириш тенденцияси тобора ортиб бормоқда. Бу ҳолат репродуктив ёшнинг кеч босқичидаги аёллар сонининг кўпайишига ва шу билан бирга тухумдон захираси камайиши билан

боғлиқ муаммоларнинг кенгайишига сабаб бўлмоқда [11;109–112-б, 28;29–36-б; 44;26–32-б; 73;pp.19-28].

Эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, 35 ёшдан кейин тухумдон захираси жадал суръатда камая бошлайди ва 40 ёшга етганда аёлларнинг кўпчилигида репродуктив функция сезиларли даражада пасаяди [23;20–28-б; 44;26–32-б; 66;423-б; 78;pp.367–383]. Жаҳон статистикасига асосан, репродуктив ёшдаги аёлларнинг тахминан 10–15% и паст тухумдон захираси муаммосига дуч келади. Кеч репродуктив ёш (36–43 ёш) тоифасида эса бу кўрсаткич 25–30% гача ошиб бориши мумкин [29;39–45-б; 90;pp.1225–1235].

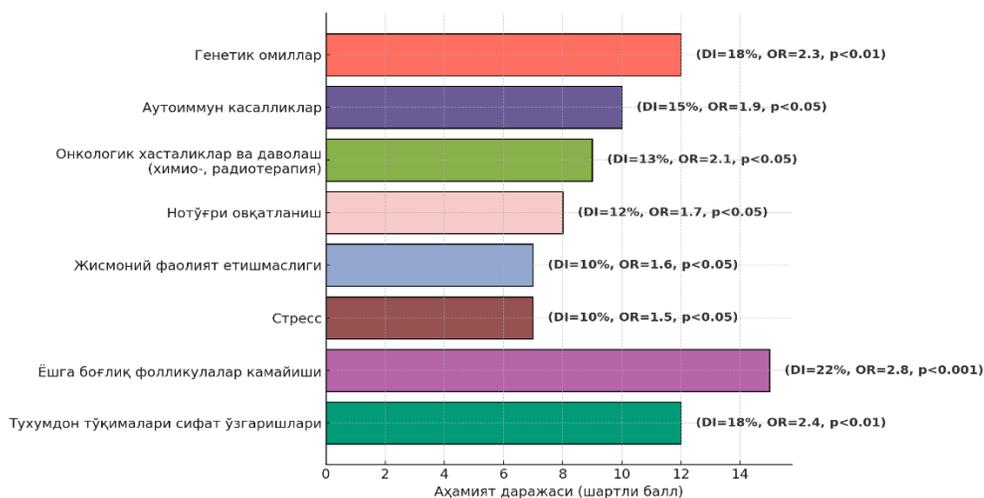
Паст тухумдон захираси билан боғлиқ репродуктив функция бузилишлари аёлларда эрта климакс ва ановуляция каби ҳолатларнинг юзага келиш хавфини оширади [33;70–75-б]. Ёш билан боғлиқ жадал ўзгаришлар, жумладан тухумдон тўқималари фаолиятининг сусайиши, гормонал мувозанатнинг бузилиши ҳамда генетик омиллар таъсирида тухум хужайраларининг сифати ва сони сезиларли даражада пасаяди [17;97–103-б; 73;pp.19–28]. Бу ўзгаришлар табиий йўл билан ҳомиладорликка эришиш имкониятини чеклаб, экстракорпорал урғотиш (ЭКУ) жараёнларида ҳам муваффақиятсизлик ҳолатлари кўпайишига олиб келади [28;29–36-б; 67;90–95-б; 140;pp.650–653].

Эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, паст тухумдон захирасига эга кеч репродуктив ёшдаги аёлларда табиий йўл билан ҳомиладорликка эришиш кўрсаткичи 5–10% дан ошмайди [37;32–38-б; 64;36–40-б]. Ҳомиладорликка эришилган ҳолларда ҳам, ҳомила тушиши ва ирсий ривожланиш нуқсонлари хавфи юқори бўлади [39;4–8-б; 106;pp.2015–2022]. Шу сабабли, мазкур тоифадаги аёлларда ҳомиладорликка эришиш кўп ҳолларда ёрдамчи репродуктив технологияларни, жумладан овуляция

стимуляцияси ва тухум хужайралари донорлигидан фойдаланишни талаб этади [55;42–50-б; 70;61–69-б; 134;pp.176–182].

Кеч репродуктив ёшда паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функциянинг бузилиши бир нечта муҳим омиллар билан боғлиқ. Улар орасида генетик омиллар (DI=18%, OR=2.3, $p<0.01$) ва аутоиммун касалликлар (DI=15%, OR=1.9, $p<0.05$) етакчи ўринни эгаллайди. Шунингдек, онкологик хасталиклар ва уларни даволаш – химиотерапия ва радиотерапия ҳам салмоқли таъсир кўрсатади (DI=13%, OR=2.1, $p<0.05$) [38;5–8-б, 71;pp.103].

Репродуктив саломатликка зарар етказувчи турмуш тарзи омиллари ҳам муҳим: нотўғри овқатланиш (DI=12%, OR=1.7, $p<0.05$), жисмоний фаолият етишмаслиги (DI=10%, OR=1.6, $p<0.05$) ва стресс (DI=10%, OR=1.5, $p<0.05$).Энг кучли таъсир этувчи сабаблардан бири — ёшга боғлиқ фолликулалар сонининг камайиши (DI=22%, OR=2.8, $p<0.001$) ва тухумдон тўқималаридаги сифат ўзгаришлари (DI=18%, OR=2.4, $p<0.01$) ҳисобланади. Шу тариқа, мазкур омиллар биргаликда овуляция жараёнини издан чиқаради, эндокрин ва иммунологик дисбаланс орқали тухумдон захирасининг пасайишига ва фертиликнинг чекланишига олиб келади [53;722–728-б; 73;pp.19-28].



1-расм. Кеч репродуктив ёшли паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функция бузилишига олиб келувчи омиллар

Бундай ҳолатларни аниқлаш ва самарали даволаш учун замонавий диагностика ва терапия усулларида фойдаланиш муҳим ҳисобланади [22;50–58-б; 114;pp.1259–1265]. Ташхис қўйиш жараёнида антимюллер гормони (АМГ) даражаси, ультратовуш текшируви орқали фолликуллар сонини баҳолаш (фолликулометрия), овуляцияни аниқловчи тестлар ҳамда генетик таҳлиллар асосий кўрсаткичлар сифатида қўлланилади [57;35–38-б; 131;pp.2686–2692]. Табиий йўл билан ҳомиладорликка эришиш имконияти чекланган ҳолларда эса ёрдамчи репродуктив технологиялардан фойдаланиш тавсия этилади [11;109–112-б; 86;pp.1856–1870].

Шу билан бирга, кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функция бузилишининг олдини олиш мақсадида эрта ташхис қўйиш, тухумдон захирасини сақлаб қолиш ва репродуктив саломатликни муҳофаза қилишга йўналтирилган профилактик чораларни жорий этиш, шунингдек, мазкур соҳада илмий тадқиқотларни кенгайтириш муҳим аҳамиятга эга [44;26–32-б; 64;pp.36–40]. Бундан ташқари, аёлларнинг репродуктив соғлигини муҳофаза қилишда уларнинг соғлом турмуш тарзига амал қилиши ва ўз вақтида мунтазам тиббий кўриклардан ўтиб туриши зарур.

§1.2. Паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функция бузилишининг этиологияси ва патогенези

Паст тухумдон захираси кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллигининг пасайишига олиб келувчи асосий омиллардан бири ҳисобланади. Унинг этиология ва патогенезини чуқур тушуниш самарали диагностика ҳамда даволаш усулларида ишлаб чиқиш учун муҳим аҳамиятга эга. Тухумдон захираси камайишига асосан генетик, эндокрин ва ёшга боғлиқ

омиллар сабаб бўлади [43;268-б; 122;pp.380–385]. Шу боис, мазкур ҳолатнинг патогенез механизмига атрофлича таҳлил қилиш талаб этилади.

Генетик омиллар паст тухумдон захираси ривожланишида муҳим роль ўйнайди, чунки улар фолликуллар сони ва сифати, шунингдек тухумдонлар фаолиятига бевосита таъсир кўрсатади. Steiner A.Z. ва ҳаммуаллифлар (2017) тадқиқотларида қайд этилганидек, энг яхши ўрганилган генетик сабаблардан бири — бу *FMR1* ген мутациясидир. У тухумдонлар фаолиятининг барвақт сўниши ва захиранинг камайишига олиб келади [135;pp.1367–1376]. Бундай мутацияга эга аёлларда барвақт менопауза ва репродуктив ёшнинг илк босқичларида фертиллигининг кескин пасайиши кўп учрайди.

Шунингдек, фолликулогенез ва гормонал регуляцияда иштирок этувчи генлардаги полиморфизмлар ҳам паст тухумдон захираси ривожланишига олиб келиши мумкин. Масалан, ФСГ (FSHR) ва ЛГ (LHR) рецепторларини кодловчи генлардаги мутациялар тухумдонларнинг гормонал стимуляцияга нисбатан сезувчанлигини ўзгартириб, фолликулогенез самарадорлиги ва антрал фолликуллар сонига таъсир кўрсатади [21;59–65-б; 69;p.136]. Бундай генетик ўзгаришлар аввалига аниқланмаслиги мумкин, аммо вақт ўтиши билан тухумдон захирасининг камайиши ва фертилик билан боғлиқ жиддий муаммоларга сабаб бўлади [47;84–92-б; 132;pp.783–789].

Эпигенетик тадқиқотлар эса, ДНК метиляцияси ва гистон модификациялари каби механизмлар репродукция билан боғлиқ генлар экспрессиясига таъсир кўрсатиши ва шу орқали паст тухумдон захираси ривожланишига хизмат қилиши мумкинлигини кўрсатмоқда. Ушбу ўзгаришлар кўпинча ташқи омиллар – стресс, озиқланиш тартиби ва токсик моддалар таъсирида шаклланади [147;pp.149–156]. Шу боис, эпигенетик йўналиш паст тухумдон захираси патогенезини ўрганишда муҳим илмий йўналиш сифатида алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Эндокрин омиллар ҳам паст тухумдон захираси патогенезида марказий ўрин тутди. Гипоталамо–гипофиз–тухумдон ўқи фаолиятининг бузилиши фолликулогенез ва овуляция жараёни учун зарур гормонлар мувозанатининг издан чиқишига сабаб бўлади [42;97–102-б; 134;pp.176–182]. Масалан, гиперпролактинемия — пролактин даражасининг ортиши билан тавсифланадиган ҳолат — гонадотропинлар секрециясини сусайтиради, овуляция жараёнини бузади ва тухумдон захираси камайишига олиб келади [14;33–34-б; 130;pp.2686–2692].

Тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПС) ҳам паст тухумдон захираси ривожланишига олиб келувчи муҳим эндокрин омил ҳисобланади. ТПС билан кечадиган аёлларда овуляциянинг бузилиши, гиперандрогенемия ва инсулин резистентлиги каби гормонал мувозанатсизликлар кузатилади [8;44–48-б; 78;pp.1367–383]. Ушбу ўзгаришлар ановулятор цикллار ва фертиликнинг пасайишига сабаб бўлади. Бундан ташқари, айрим ТПСли аёлларда барвақт тухумдон етишмовчилиги ривожланиш хавфи юқори бўлиб, бу паст тухумдон захирасига янада кучли таъсир кўрсатади [9;33–40-б; 112;pp.163–170].

Тиреоид гормонлари етишмаслиги билан боғлиқ гипотиреоз ҳам паст тухумдон захираси ривожланишида муҳим роль ўйнайди. Тиреоид гормонлари гонадотропинлар секрецияси ва тухумдонлардаги стероидогенез жараёнларига таъсир кўрсатади [11;109–112-б]. Улар етишмаслиги эса тухумдон фаолиятининг бузилиши ва тухумдон захирасининг камайишига олиб келиши мумкин [3;147–151-б; 77;pp.617–638].

Ёшга боғлиқ ўзгаришлар эса паст тухумдон захираси ривожланишининг энг кенг тарқалган сабабларидан бири ҳисобланади ва аёлларнинг репродуктив функциясига жиддий таъсир кўрсатади [6;73–75-б; 81;pp.10211–10222]. Ёш ўтиши билан тухумдонлардаги фолликулалар сони ва сифати босқичма-босқич камаяди. Бу жараён ҳомиладорлик давридаёқ бошланиб,

тухумдонларда белгиланган примордиал фолликулалар захирасининг изчил равишда қисқариши билан кечади. Кейинчалик апоптоз (хужайраларнинг табиий йўқолиши) ва атрезия туфайли фолликулалар сони тобора камайиб боради, бу эса физиологик жараён сифатида кечса-да, репродуктив имкониятларни чеклайди [114;pp.1259–1265].

35 ёшдан кейин тухумдон захирасининг пасайиши хавфи кескин ошадиган муҳим босқич ҳисобланади. Шу ёшдан сўнг тухумдон захираси камайиш жараёни жадаллашади ва 40 ёшга келиб кўплаб аёлларда жиддий фертилик пасайиши кузатилади [34;105–112-б; 112;pp.163–170]. Ёшга боғлиқ тухумдон захираси камайиши фақат фолликулалар сонининг камайиши билан эмас, балки улар сифати ёмонлашиши билан ҳам характерланади. Тухум хужайраларда генетик мутациялар ва шикастланишлар юзага келиб, уруғланиш қобилияти ҳамда эмбрионнинг муваффақиятли ривожланишига салбий таъсир кўрсатади [10;18–20-б; 89;p.461].

Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ёш ўтиши билан тухумдонларда микроатрофия кучаяди, бу эса тухумдонларнинг қон билан таъминланишининг ёмонлашиши, фолликуляр суюқлик таркибининг ўзгариши ва нормал фолликулогенез учун зарур бўлган ўсиш омиллари экспрессиясининг камайишига олиб келади [64;36–40-б; 77;pp.617–638; 124;pp.1255–1265]. Ушбу ўзгаришлар тухумдон захирасининг пасайишини янада кучайтиради ва бепуштликни даволаш самарадорлигига салбий таъсир кўрсатади [143;pp.359–366].

Тухумдон захираси пасайишининг патогенези мураккаб ва кўп қиррали жараёнлардан иборат бўлиб, улар нафақат тухумдонларнинг тўқималарида, балки гормонал регуляция тизимида ҳам ўзгаришларни қамраб олади [2;166–168-б; 107;pp.646–652]. Фолликулалар захирасининг кескин камайиши ооцит

апоптози, гранулёза хужайралари сонининг қисқариши ва тухумдонларда микроатрофиянинг кучайиши билан узвий боғлиқ [76;pp.717–729].

Ооцитлар апоптози тухумдон захираси пасайишининг асосий механизмларидан бири ҳисобланади. Бу жараён хужайраларнинг дастурий ҳалокати фаоллашиши билан кечиб, примордиал фолликулларнинг катта қисмининг йўқолишига олиб келади. Ёш ўтиши билан апоптоз тезлиги ортади ва бу перименопауза даврида антраль фолликуллар сонининг кескин камайишини изоҳлайди [119;pp.1608–1614].

Шунингдек, гранулёза хужайралари сонининг камайиши ва уларнинг функционал фаолияти сусайиши ҳам тухумдон захираси патогенезида муҳим аҳамият касб этади [34;105–112-б; 84;pp.655–656]. Гранулёза хужайралари ооцитларни озуқалар ва ўсиш омиллари билан таъминлаб, уларнинг нормал ривожланиши учун зарур шароит яратади. Ёш ўтиши, генетик ва эндокрин омиллар таъсирида бу хужайралар ўз функциясини йўқотиши мумкин, бу эса ооцит сифати ёмонлашишига, овуляция ва уруғланиш қобилияти пасайишига олиб келади [17;97–103-б].

Тухумдонларда микроатрофиянинг кучайиши эса қатор морфофункционал ўзгаришларга сабаб бўлади: фолликуляр суюқлик таркиби ўзгаради, ўсиш омиллари экспрессияси камаяди ва қон билан таъминланиш бузилади [29;39–45-б; 142;pp.359–366]. Бу ўзгаришлар оксидатив стресснинг кучайиши, ооцитларда ДНК шикастланиши ва улар сифати пасайишига олиб келади [51;42–47-б; 128;pp.1–8]. Бундан ташқари, микроатрофия кучайиши ооцит ва уни ўраб турган гранулёза хужайралари ўртасидаги ўзаро таъсирни бузиб, фолликулогенез жараёнига салбий таъсир кўрсатади [137;pp.6–15; 143;pp.359–366].

Тухумдон захирасини баҳолашда асосан биокимёвий ва эхографик усуллар қўлланилади, бу эса тухумдон ҳолатини аниқроқ баҳолаш ва даволаш

самарадорлигини прогнозлаш имконини беради [8;44–48-б; 107;pp.646–652]. Антимюллер гормони (АМГ) — тухумдон захирасининг энг информатив маркерларидан бири бўлиб, антраль фолликулалар гранулёза хужайралари томонидан ишлаб чиқарилади ва унинг даражаси тухумдондаги фолликулалар сони билан яқин корреляция қилади [39;4–8-б]. АМГнинг паст даражалари антрал фолликулалар сони камайганидан далолат бериб, паст тухумдон захираси мавжудлигини кўрсатади [124;pp.1255–1265].

АМГнинг асосий устунлиги — унинг даражаси хайз цикли фазаларига қараб ўзгармайди, бу эса гормонни циклнинг исталган кунда ўлчаш имкониятини беради [89;p.461]. Шу билан бирга, хайз циклининг илк фолликуляр фазасида (2–5 кун) юқори фолликулостимулловчи гормон (ФСГ) даражалари паст тухумдон захираси мавжудлигини кўрсатиши мумкин. ФСГ тухумдондаги фолликулалар ўсишини стимуллайди, ва тухумдонлар гормонал стимуляцияга сезгирликни йўқотганда унинг даражаси ортиб боради [8;44–48-б; 115;pp.126–131]. Бироқ, ФСГ кўрсаткичи цикл давомида ўзгарувчан бўлгани учун уни тухумдон захираси баҳосида ягона мезон сифатида қўллаш чекланган [16;86–92-б].

Эстрадиол даражаси ҳам паст тухумдон захираси мавжуд бўлган ҳолларда кўтарилиши мумкин, бу кўпинча ФСГнинг компенсатор ўсиши ва фолликулаларнинг тез етилиш жараёни билан боғлиқ. Аммо у камроқ специфик ҳисобланади ва кўпинча бошқа маркерлар билан биргаликда қўлланилади [42;77–84-б].

Трансвагинал ультратовуш текшируви (УТТ) орқали тухумдонлардаги антрал фолликулалар сони (АФС) аниқланади. АФСнинг камайиши, одатда, паст тухумдон захираси билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолат АМГ паст даражалари ва ФСГ юқори кўрсаткичлари билан тасдиқланади [21;132–138-б; 137;pp.830–837]. УТТ шунингдек тухумдонларнинг морфологик ҳолатини, кистоз

тузилмалар ёки захирага таъсир этувчи бошқа патологик ўзгаришларни аниқлаш имконини ҳам беради.

Тухумдон ҳажмининг камайиши тухумдон захирасининг пасайишини кўрсатувчи муҳим индикаторлардан бири бўлиб, айниқса у бошқа диагностик параметрлар билан биргаликда баҳоланганда юқори информативликка эга [5;330–337-б; 97;pp.642–649]. Бу кўрсаткич айниқса идиопатик паст тухумдон захираси мавжуд аёлларда аҳамиятлидир, чунки бундай ҳолларда бошқа маркерлар тўлиқ маълумот бермаслиги мумкин [27;122–127-б; 104;pp.1064–1072].

Қатор ҳолатларда тухумдон қон айланишини баҳолаш учун доплер текшируви қўлланилади. У тухумдон микроатрофияси ва тўқималар перфузияси ҳолати ҳақида қўшимча маълумот беради [7;123–130-б; 101;pp.754–761]. Шу тариқа, тухумдон захирасини биокимёвий ва эхографик маркерлар асосида комплекс баҳолаш паст тухумдон захираси мавжудлигини аниқлаш, даволашнинг энг мақбул стратегиясини ишлаб чиқиш ҳамда унинг натижаларини прогностлаш имконини беради [15;30–37-б; 143;pp.762–769].

Бундай интегратив ёндашув клиницистлар учун нафақат паст тухумдон захираси ташхисида, балки кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллик пасайиши ҳолатларида терапевтик самарадорликни олдиндан баҳолашда ҳам муҳим аҳамият касб этади.

§1.3. Тухумдон захирасини баҳолаш усуллари ва ташхислаш имкониятлари

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда паст тухумдон захирасини ташхислаш репродуктив функция пасайишига олиб келувчи омилларни эрта аниқлаш ва ўз вақтида терапевтик чоралар кўриш учун муҳим аҳамиятга эга. Бу тоифадаги аёлларда тухумдон фолликулларининг сони ва сифати

камайиши, гормонал дисбаланс ҳамда тухумдон тўқималари шикастланиши кузатилади, бу эса ҳомиладорликка эришиш эҳтимолини пасайтиради. Шу боис, аёлнинг умумий ҳолати, анамнез маълумотлари ва лаборатория текширув натижаларини комплекс баҳолаш орқали тухумдон захирасини аниқлаш жуда муҳимдир [17;31–35-б; 5;11–117-б; 39;117–123-б; 42;77–84-б; 124;16–22-б; 31;24–32-б; 87;pp.112–118].

Диагностика жараёнининг биринчи босқичи — бу аёлнинг репродуктив анамнезини чуқур ўрганишдир. Бу босқичда аёлнинг ёши, ҳайз кўриш хусусиятлари, жинсий фаоллик, ўтган ҳомиладорликлар, кечиккан ҳомиладорлик ёки ҳомила тушиши ҳолатлари ҳақида маълумот тўпланади. Шунингдек, гормонал даволашлар, ёрдамчи репродуктив технологиялардан фойдаланиш тажрибаси, оилавий анамнез ва мавжуд соматик ёки аутоиммун касалликлар таҳлил қилинади. Чунки айрим генетик ва аутоиммун омиллар тухумдон захирасига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Кўрик жараёнида аёлнинг умумий жисмоний ҳолати, тана вазни ва бўйи, жинсий аъзолар ҳолати баҳоланади, шунингдек ички (бимануал) кўрик ва ультратовуш текширувлари (УТТ) ўтказилади. УТТ ёрдамида тухумдон ҳажми, тўқима структураси ва фолликуллар сони аниқланади. Агар кичик тухумдонлар ёки тўқималар зарарланиши каби ўзгаришлар қайд этилса, уларнинг сабаб ва оқибатларини баҳолаш учун қўшимча текширувлар талаб этилади.

Лаборатория текширувлари тухумдон захирасини аниқ баҳолашда асосий аҳамиятга эга. Бу жараёнда қуйидаги кўрсаткичлар ўрганилади: Антимюллер гормони (АМГ) – тухумдон захираси ҳолатини баҳолаш учун энг асосий маркер ҳисобланади. Паст АМГ даражалари тухумдон захирасининг камайганлигини кўрсатади [1;18–25-б; 65;31–35-б].

Фолликулостимулловчи гормон (ФСГ) – хайз циклининг бошида (2–3 кун) юқори даражада бўлиши тухумдон захираси пасайганидан далолат беради [22;50–58-б]. Эстрадиол (Е2) – циклининг биринчи босқичидаги юқори даражалари тухумдон фаолияти сусайганини кўрсатади; кўпроқ ёрдамчи кўрсаткич сифатида ишлатилади [65;31–35-б]. Ингибин-В – унинг паст даражалари тухумдон фолликуллари сонининг камайишини кўрсатади [1;18–25-б]. ЛГ/ФСГ нисбати – тухумдон фаолияти ва овуляция жараёнини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади [164;р.745].

Ультратовуш текшируви (УТТ) ёрдамида тухумдонлардаги антрал фолликуллар сони (АФС) баҳоланади. Циклининг 2–5 кунларида ўтказиладиган УТТ орқали тухумдон фаолияти ва фолликуллар сони ҳақида аниқ маълумот олиш мумкин. АФС сонининг камлиги тухумдон захирасининг пасайганлигидан далолат беради. Шу натижалар асосида паст тухумдон захирали аёллар учун кейинги даволаш тактикаси белгиланади [11;109–112-б; 122;pp.380–385].

Генетик текширувлар ҳам ПТЗ аёлларда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, тухумдон захирасининг камайишига олиб келувчи генетик мутациялар ва синдромларни аниқлаш имконини беради. Масалан, *FMRI* премутацияси, Тернер синдроми ва бошқа генетик аномалиялар ушбу ҳолатга сабаб бўлиши мумкин. Генетик текширув натижалари орқали аниқланган ҳолларда мос терапевтик чоралар кўрилади [65;14–20-б; 130;pp.2686–2692].

Шунингдек, аутоиммун касалликларни аниқлаш мақсадида аёлларда анти-овариал антитаначалар, тиреоид антитаначалар ва бошқа аутоиммун маркерлар текширилади. Аутоиммун жараёнлар тухумдон захирасининг камайишига сабаб бўлиши мумкин. Шу боис, бундай ҳолатлар аниқланганда махсус даволаш чораларини белгилаш зарур [64;14–20-б; 94;pp.458].

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларнинг диагностикасида анамнез йиғиш, физик кўрик, лаборатория ва ультратовуш текширувлари асосий ўрин тутди. Ушбу текширувлар орқали тухумдон фолликуллари сони, тухум ҳужайралари сифати, гормонал ҳолат, шунингдек генетик ва аутоиммун омиллар баҳоланади. Бу эса тухумдон захираси камайишини эрта аниқлаш имконини беради [29;39–45-б; 42;176-б; 83;pp.65–76].

Натижада, ҳомиладорликка эришиш эҳтимоли оширилиши ва репродуктив функцияни сақлаб қолиш мақсадида индивидуал ва мос даволаш чораларини белгилаш мумкин бўлади.

§1.4. Фертиликни тиклашда қўлланиладиган анъанавий ва замонавий терапевтик ёндашувлар

Сўнгги йилларда клиник амалиётда тухумдон захирасини тиклаш ва ооцитлар сифати яхшиланишига қаратилган инновацион усуллар кенг қўлланилмоқда. Улар қаторига PRP-терапия (Platelet-Rich Plasma), ўсиш омилларини қўллаш ва ҳужайра технологиялари киради [2;166–168-б; 104;pp.105–106; 140;pp.650–653].

PRP-терапия — беморнинг ўз қонидан олинган тромбоцитларга бой плазмадан фойдаланишга асосланган инновацион усулдир. PRP таркибида юқори даражадаги ўсиш омиллари мавжуд бўлиб, улар тўқималар, жумладан тухумдонларнинг регенерация жараёнларини рағбатлантиради. Тухумдонларга PRP киритиш қон айланишини яхшилайти, фолликуллар ўсишини рағбатлантиради ва паст тухумдон захирасига эга аёлларда тухумдон фаолиятини тиклашга хизмат қилиши мумкин [5;16–23-б; 125;pp.1255–1265].

PRP-терапия нисбатан янги усул ҳисобланади ва унинг самарадорлиги ҳамда хавфсизлигини баҳолаш бўйича тадқиқотлар ҳозирда давом этмоқда.

Илк натижалар шуни кўрсатадики, PRP ооцитлар сифати ва ҳомиладорлик имкониятларини яхшилаши мумкин, айниқса анъанавий стимуляция усулларига жавоб бермаган аёлларда [40;53–54-б]. Бироқ, ушбу маълумотларни тўлиқ тасдиқлаш ва PRP-терапияни клиник амалиётда стандарт протокол сифатида жорий этиш учун қўшимча йирик тадқиқотлар ўтказиш зарур [67;90–95-б].

Ўсиш омиллари тўқималарнинг қайта тикланиши ва шикастланишларни бартараф этиш жараёнларида муҳим роль ўйнайди [113;pp.267–280]. Репродуктив тиббиётда улардан фойдаланиш тухум хужайралари сифатини яхшилаш ҳамда фолликулогенезни рағбатлантиришга қаратилган. Хусусан, инсулинга ўхшаш ўсиш омили (IGF), томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF) ва трансформирловчи ўсиш омили β (TGF- β) тухумдон захирасини тиклашдаги потенциал таъсири нуқтаи назаридан ўрганилмоқда. Ушбу омиллар тухумдонларда микроатрофияни камайтириш, ангиогенезни рағбатлантириш ва фолликуллар ҳаётийлигини оширишга хизмат қилиши мумкин. Бироқ, бу усуллар ҳозирча экспериментал тадқиқотлар босқичида бўлиб, уларнинг самарадорлиги йирик клиник синовларда тасдиқланиши зарур [21;59–65-б; 122;pp.380–385].

Хужайра технологиялари эса тухумдон тўқимасини қайта тиклашда ўзак хужайралардан фойдаланишга асосланади. Бу усул ҳозирча клиник тадқиқотларнинг дастлабки босқичида бўлса-да, фертиллиқни тиклашда катта имкониятларга эга деб баҳоланмоқда. Ўзак хужайралар фолликуляр аппаратни қайта тиклаш, тухумдонларнинг гормонал фаолиятини яхшилаш ва ооцит сифатини оширишга ёрдам бериши мумкин [37;32–38-б; 119;pp.1608–1614].

Sai R ва ҳаммуаллифлар (2021) тадқиқотларида мезенхимал ўзак хужайраларни тухумдонларга киритиш тухумдон тўқимаси регенерациясини рағбатлантириши, қон айланишини яхшилаши ва ооцит сифати ошишига

хизмат қилиши мумкинлиги қайд этилган [80;p.1022049]. Шу боис, хужайра технологиялари келажакда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларни даволашнинг асосий йўналишларидан бирига айланиши эҳтимолга яқин, айниқса анъанавий усуллар самарасиз бўлган ҳолатларда [74;pp.411–415; 147;pp.149–156].

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларни даволашда ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) асосий терапевтик йўналиш сифатида қўлланилмоқда, чунки улар ҳатто жуда паст тухумдон захираси мавжуд ҳолларда ҳам ҳомиладорликка эришиш имкониятини яратади [32;29–34-б; 121;pp.414–424]. ЁРТ усуллари ичида энг кенг тарқалгани — экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) ва сперматозоидларнинг цитоплазмага тўғридан-тўғри киритилиши (ИКСИ) ҳисобланади [9;33–40-б; 33;70–75; 70;61–69; 134;pp.176–182].

Экстракорпорал уруғлантириш бир нечта босқичларни ўз ичига олади: тухумдонларни стимуляция қилиш, фолликулалар пунцияси орқали ооцитларни олиш, лаборатория шароитида уларни уруғлантириш ва ҳосил бўлган эмбрионни бачадон бўшлиғига кўчириб ўтказиш. Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда стимуляция протоколини шахсий хусусиятларга мослаштириш, пунция вақтининг тўғри танланиши ва эмбрионлар сифатига алоҳида эътибор бериш даволаш самарадорлигини оширишда муҳим аҳамиятга эга [11;109–112-б; 126;pp.1105–1113; 132;pp.783–789].

Имплантациядан олдинги генетик диагностика (PGD) эмбрионлардан энг юқори имплантация потенциалига эга бўлганларини саралаб олиш имконини беради, бу эса кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёллар учун айниқса долзарб ҳисобланади. Шу билан бирга, эмбрионларни криоконсервация қилиш орқали уларни келгусида сақлаб қолиш мумкин, бу

эса такрорий стимуляция жараёнларига эҳтиёжни камайтиради ва репродуктив имкониятларни узайтиришга хизмат қилади [54;832-б; 117;pp.3361–3373].

ИКСИ (интрацитоплазматик сперматозоид инъекцияси) — бу ёрдамчи репродуктив технологиялардан бири бўлиб, унда бир сперматозоид тўғридан-тўғри тухум хужайра цитоплазмасига киритилади. Ушбу усул уруғлантириш муаммолари кузатилганда, айниқса тухум хужайралар ёки сперматозоидлар сифати паст бўлган ҳолатларда самарали ҳисобланади [26;46–52-б; 98;pp.99–106]. ИКСИ паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда ҳам аҳамиятли бўлиб, тухум хужайралари сони ва сифати камайган ҳолатларда ҳам ҳомиладорликка эришиш имкониятини оширади.

Шу билан бирга, тухумдон захираси жуда камайган ёки генетик аномалиялар мавжуд бўлган аёлларда донор тухум хужайраларидан фойдаланиш, суррогат оналик ва имплантациядан олдинги генетик диагностика (PGD) каби усуллар қўлланилади. Донор ооцитлардан фойдаланиш юқори сифатли тухум хужайраларини олиш имконияти мавжуд бўлмаган ҳолларда беморга фарзандли бўлиш имконини яратади, шу билан бирга эркак шерикнинг генетик материалини сақлаб қолади. Суррогат оналик эса ҳомиладорлик имконияти чекланган ёки тиббий зиддиятлар туфайли ҳомиладор бўла олмайдиган аёллар учун амалий альтернатива ҳисобланади [10;18–20-б; 102;pp.60–63].

Хулоса қилиб айтганда, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни тиклаш мураккаб ва юқори даражада персоналлаштирилган даволашни талаб этади. Доривор усуллар, инновацион технологиялар ва ЁРТ имкониятлари уйғун равишда қўлланилганда муваффақиятли ҳомиладорликка эришиш имконияти ортиши мумкин. Бироқ,

уларнинг самарадорлиги аёлнинг ёши, умумий саломатлик ҳолати ва индивидуал хусусиятларига бевосита боғлиқдир.

§1.5. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни тиклашнинг замонавий усуллари

Кеч репродуктив ёшдаги тухумдон захираси камайган аёлларда фертиллиқни тиклаш замонавий репродуктив тиббиётнинг энг мураккаб муаммоларидан бири ҳисобланади. Даволаш имкониятларини кенгайтиришда доривор усуллар, инновацион технологиялар ва ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ)дан фойдаланиш муҳим аҳамият касб этади. Бироқ ҳар бир усулни қўллашда беморнинг индивидуал хусусиятлари, клиник ҳолати ва муваффақиятга таъсир этувчи омилларни ҳисобга олиш зарур [35;277-286-б;131;pp.10–20].

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда даволашнинг асосий йўналиши — медикаментоз терапия бўлиб, унинг мақсади тухум хужайралари сифати ва ҳомиладорлик имкониятини оширишдир [16;86–92-б; 83;pp.65–76]. Pilsgaard F. ва ҳаммуаллифларининг (2018) тадқиқотларига кўра, паст тухумдон захирали аёлларда самарали натижага эришиш учун кўпинча интенсив гормонал стимуляция талаб этилади [126;pp.1105-1113].

Гормонал терапия таркибига гонадотропинлар (ФСГ ва ЛГ), гонадотропин релизинг гормони (GnRH) агонистлари ва антагонистлари, шунингдек прогестерон киради [74;pp.411-415]. ФСГ ва ЛГ — фолликулларнинг ўсиши ва етилишини рағбатлантиради. Рекомбинант препаратлардан фойдаланиш дозани мослаштириш имконини беради ва тухумдонларнинг гиперстимуляцияси синдроми (ТГС) хавфини камайтиради [24;178-181-б; 124;pp.1255-1265]. GnRH агонистлари — гипофиз фаолиятини

вақтинча сусайтириб, овуляция вақти устидан назорат қилиш ва ЭКУ жараёнини оптималлаштириш имконини беради [52;24-б; 119;pp.1608-1614].

GnRH антагонистлари — тез таъсир кўрсатади ва стимуляциянинг кейинги босқичларида овуляциянинг эрта содир бўлишининг олдини олишда самаралидир. Прогестерон — овуляциядан кейин ёки ЭКУ жараёнидан сўнг лютеин фазасини қўллаб-қувватлайди, бу эса эмбрион имплантацияси ва ҳомиладорликни сақлаб қолиш учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга [14;33-34-б; 140;pp.650-653].

Овуляцияни стимуляция қилиш ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) дастурларининг асосий босқичи бўлиб, унинг мақсади — кейинги уруғлантириш учун кўпроқ миқдорда етук тухум хужайраларини олишдир [39;4–8-б; 69;136-б]. Паст тухумдон захирали аёлларда гонадотропинларнинг юқори дозалари қўлланилади, чунки тухумдонларнинг жавоб реакцияси чекланган бўлади. Бироқ, бундай ҳолларда тухумдонларнинг гиперстимуляцияси синдроми ва бошқа асоратлар хавфини ҳисобга олиш зарур, бу эса бемор ҳолатини доимий равишда синчиклаб кузатишни талаб қилади.

Стимуляция турли протоколлар асосида амалга оширилади: Узоқ ва қисқа протоколлар (GnRH агонистлари асосида), GnRH антагонистлари билан протоколлар, Минимал стимуляция (юмшоқ протокол) — гиперстимуляция хавфини камайтириш мақсадида. Сўнгги йилларда андрогенлар ва инсулинга ўхшаш ўсиш омили (IGF) билан бойитилган стимуляция схемалари фаол ўрганилмоқда, улар паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон жавобини яхшилаш имконини бериши мумкин [70;61-69-б; 107;pp.646-652].

Оксидатив стресс ооцитларда ДНК шикастланишига олиб келиб, уларнинг сифати ва уруғланиш қобилиятини пасайтиради. Шу боис

антиоксидантлар тухум хужайралари сифати ва ҳаётийлигини сақлашда муҳим аҳамиятга эга. Коэнзим Q10, Витамин E энергия алмашинувини яхшилайдди, митохондрияларни оксидатив шикастланишдан ҳимоя қилади ва ооцит сифатини оширишда ёрдам беради [79;pp.1033-1035,105;pp.64-67].

Баъзи ҳолларда тухумдонлар қон айланишини яхшилаш ва функционал ҳолатини қўллаб-қувватлаш учун қўшимча препаратлар тавсия этилади: Пентоксифиллин, Антикоагулянтлар, Вазодилататорлар. Улар тухумдонларнинг микроциркуляциясини яхшилайдди, фолликулаларга кислород ва озуқа моддалар етказиб беришни оширади, бу эса тухумдон тўқимаси фаолиятини тиклашга хизмат қилади [9;33-40-б, 106;pp.2015-2022].

Глюкокортикоидлар, хусусан дексаметазон, яллиғланиш жараёнларини камайтириш ва имплантациядан олдин эндометрийнинг рецептивлигини яхшилаш мақсадида қўлланилиши мумкин. Бу препарат иммунологик ва яллиғланиш билан боғлиқ омилларни пасайтиради, шу орқали эмбрионнинг муваффақиятли жойлашиш имкониятини оширади.

Эндокрин бузилишлар, айниқса инсулин резистентлиги мавжуд бўлган аёлларда, метформин (сиафор) билан даволаш самарали ҳисобланади. У инсулинга сезувчанликни оширади, гиперинсулинемияни бартараф қилади ва шу билан бирга гормонал мувозанатни нормаллаштиришга ёрдам беради. Натижада, овуляция жараёни яхшиланади ва фертиллик имконияти ортиши мумкин [24;178–181-б, 97;pp.177-188].

§1.6. Тухумдон захираси пасайишини олдини олиш ва профилактика масалалари

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захирасининг пасайиши – бу фолликуллар захирасининг табиий ёшга оид камайиши бўлиб, у аёлларда уруғланиш қобилятининг пасайиши ва менопаузага яқинлашишига олиб

келади [33;70–75-б; 112;pp.163–170]. Бу жараённинг тезлашиши насл қолдириш қобилиятининг барвақт йўқолишига сабаб бўлиши мумкин. Шу боис тухумдон захирасини сақлаб қолиш ва унинг пасайишини секинлаштириш кеч репродуктив ёшдаги аёллар учун катта аҳамият касб этади.

Тухумдон захираси камайишининг асосий сабаблари қуйидагилар ҳисобланади: ёшга боғлиқ ўзгаришлар; генетик омиллар; гормонал бузилишлар; нотўғри овқатланиш ва турмуш тарзи; стресс, ортиқча вазн, тамаки чекиш ва алкоголь истеъмоли; тиббий муаммолар ва гениталий органларида ўтказилган жарроҳлик амалиётлари.

35 ёшдан кейин тухумдон захираси кескин камая бошлайди [16;86–92; 107;pp.646–652]. Гипоталамо-гипофизар-тухумдон тизимидаги бузилишлар, шунингдек, щитовид беzi ва бошқа эндокрин безлар фаолиятининг издан чиқиши ҳам тухумдон захираси пасайишига олиб келади. Бундан ташқари, эндометриоз, тухумдон кисталари, химиотерапия ёки нурланиш таъсири ва тухумдонлардаги жарроҳлик амалиётлари ҳам муҳим хавф омиллари ҳисобланади [3;147–151-б; 33;70–75-б; 136;pp.1218–1224].

Профилактика чоралари сифатида аёлларга соғлом турмуш тарзи ва тўғри овқатланиш тавсия этилади. Рацион таркибида витамин ва минералларга бой маҳсулотлар, полиқоникмаган ёғ кислоталари ҳамда антиоксидантлар бўлиши зарур. Сабзавотлар, мевалар, балиқ, ёнғоқ ва толага бой маҳсулотлар истеъмоли тухумдон фолликуллари сифатига ижобий таъсир кўрсатиши мумкин [1;18–25-б; 127;pp.980–982]. Шунингдек, режали тиббий кўриклар ва диагностика усуллари мунтазам ўтказиб туриш орқали тухумдон захираси пасайишини эрта аниқлаш ва мос даволаш чораларини кўриш мумкин.

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захирасини баҳолаш учун асосан антимюллер гормони (АМГ) ва фолликулостимуляцияловчи гормон (ФСГ)

даражаларини аниқлаш тавсия этилади. Шунингдек, ультратовуш текшируви (УТТ) ёрдамида фолликуллар ҳолати баҳоланади. Гормонал тестларда эса ЛГ, эстрадиол ва прогестерон даражалари мунтазам назорат қилинади [22;50–58-б; 27;72–80-б; 137;pp.6-15].

Тухумдон захирасини сақлаб қолиш нафақат ҳомиладорлик имкониятини, балки умумий саломатликни ҳам яхшилайти. Бунинг учун соғлом турмуш тарзи, мақсадли терапиялар ва мунтазам тиббий кўриклар муҳим аҳамиятга эга. Илмий изланишлар шундан далолат берадики, тухумдон захираси пасайиши ва фертилик тикланишига экологик ва ижтимоий омиллар — токсинлар таъсири, иқлим ўзгариши, урбанизация ва турмуш тарзининг бошқа жиҳатлари ҳам таъсир кўрсатиши мумкин.

Ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) ЭКУ ва ИКСИ каби ЁРТ усуллари ҳозирда энг асосий даволаш йўллари ҳисобланади. Бўлажак тадқиқотлар эса эмбрионларнинг ривожланиши, генетик скрининг ва сунъий ооцитлар яратиш каби янги технологияларни ривожлантиришга қаратилмоқда [9;33–40-б; 102;pp.60–63].

Фертиликни тиклашда гормонал терапия, гонадотропинлар, GnRH агонистлари ва антагонистлари, шунингдек, PRP-терапия ва ўсиш омиллари алоҳида ўрин тутаети. PRP ва ўсиш омиллари ооцит сифати ва фолликул фаолиятини яхшилашда истиқболли ҳисобланса-да, уларнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини чуқурроқ ўрганиш талаб этилайти.

Хулоса. Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захираси пасайиши — замонавий репродуктив тиббиётдаги долзарб муаммо ҳисобланади. У генетик, эндокрин, ёшга оид ва ташқи омиллар таъсирида юзага келиб, уруғланиш қобилиятининг пасайишига сабаб бўлайти. Комплекс ва персоналлаштирилган ёндашув, инновацион технологиялар ва профилактик чоралар қўлланилиши орқали фертиликни тиклашда муваффақиятли натижаларга эришиш мумкин.

II-БОБ

ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

Монографиянинг ушбу бобида тадқиқотнинг илмий асослари ва қўлланилган методик ёндошувлар баён этилади. Умумий клиник маълумотлардан тортиб, гормонал, эхографик, доплероетрик ва иммунологик тадқиқотлар, шунингдек статистик таҳлил усуллари изчил равишда баён қилинади.

§ 2.1. Тадқиқотнинг умумий тавсифлари

Тадқиқот доирасида жами 220 нафар кеч репродуктив ёшдаги аёллар қамраб олинди. Улардан 100 нафар 35-41 кеч ёшдаги аёлларда репродуктив функциясининг ҳолатининг ретроспектив таҳлили ўтказилди. Проспектив тадқиқотга эса 120 нафар паст тухумдон захирали аёллар жалб қилинди, улардан 90 нафари POSEIDON таснифи мезонларига мувофиқ икки клиник гуруҳга ажратилди. I-гуруҳни –35-38 ёшдаги (POSEIDON Group 3 -АМГ < 1.0 нг/мл, АФС < 5) PRP терапия билан Fertilizil F олган паст тухумдон захирали 50 нафар аёллар, II-гуруҳни – 39-41 ёшдаги (POSEIDON Group 4: АМГ < 0.5 нг/мл, АФС < 3) PRP терапия билан Fertilizil F олган паст тухумдон захирали 40 нафар аёллар ташкил этди. Таққослаш гуруҳини – 30 нафар 35-41 ёшли (POSEIDON Group 3/4 АМГ < 1,0 нг/мл ва АФС < 5) PRP терапия олмаган аёллар ташкил этди.

Барча иштирокчиларда замонавий лаборатор ва инструментал текширувлар комплекс равишда амалга оширилди. Улар қаторига гормонал таҳлиллар (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон ва АМГ), тухумдон ва эндометрий ҳолатини баҳолашга қаратилган эхография ва эходопплероетрия, шунингдек VEGF, TGF-β ва IGF-1 ўсиш омилларининг

иммунологик таҳлили киради. Тадқиқот POSEIDON таснифи мезонларидан фойдаланган ҳолда фертиллиқни аниқлаш, прогнозлаш ва индивидуал ёндашув асосида даволаш имконини берди.

Ушбу тадқиқот уч асосий босқичда амалга оширилди. Биринчи босқич (2021–2022) давомида 100 нафар кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функциясининг ҳолатига оид маълумотлар ретроспектив таҳлил қилинди.

Иккинчи босқичда (2022–2023) 90 нафар паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда клиник-лаборатор ва инструментал текширувлар ўтказилди.

Учинчи босқичда эса гуруҳларда PRP терапия билан Fertilizil F дорисини қўллаш асосида даволаш самарадорлиги, шунингдек даволашдан олдин ва кейин ўсиш омилларининг динамикаси, гормонал ўзгаришлар ва эхографик кўрсаткичлар баҳоланди. Барча иштирокчилар киритиш ва киритмаслик мезонларига мувофиқ саралаб олинди.

Киритиш мезонларига қуйидагилар киритилди: ёши 36 ёшдан 40 ёшгача (кеч репродуктив ёш тоифаси), антимюллер гормони (АМГ) даражаси ≤ 1.0 нг/мл, антрал фолликуллар сони (АФС) < 5 , мунтазам ёки ноаниқ овулятор ҳайз циклига эга, репродуктив функцияси бузилиши мавжуд, 6 ой мобайнида гормонал ёки репродуктив терапия курсини қабул қилмаган, тадқиқотда иштирок этиш учун жисмоний ва руҳий ҳолати қониқарли иштирокчилар.

Киритмаслик мезонлари: ёши 35 ёшдан кичик ёки 40 ёшдан катта, қандли диабет, юрак-қон томир, буйрак, жигар, онкологик ёки руҳий хасталиқлари, декомпенсация ҳолатидаги соматик касалликлар, эндокрин тизим патологиялари (гипотиреоз, гиперпролактинемия, тиреоидит ва бошқалар), гинекологик инфекциялар ва яллиғланиш жараёнлари (аднексит,

эндометрит), 6 ой даавомида ЭКУ, ИКСИ ёки бошқа ЁРТ усулларини олган, тадқиқот давомида даволаш қоидаларига риоя қилмаслик ҳолатлари.

Даволаш самарадорлиги асосан гормонал ва иммунологик кўрсаткичларнинг яхшиланиши, хайз даврийлигини, тухумдон ва репродуктив функциясини тикланиши яъни овуляция ҳамда ҳомиладор бўлишлик салмоғини баҳолаш ёрмида амалга оширилди.

§2.2. Тадқиқот усуллари

Тадқиқотда умумий клиник, гормонал, иммунологик, ультратовуш, доплерометрия ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилди.

§2.3. Гормонал тадқиқот усуллари

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда гормонал статусни аниқлаш мақсадида қон зардобадаги асосий репродуктив гормонларнинг миқдорини аниқлашга қаратилган лаборатор таҳлиллар ўтказилди. Ҳар бир беморда хайз циклининг 2–3 кунлари давомида веноз қон олинди. Қон намунаси стерил шартларда центрифугалаш орқали зардобга ажратилди ва таҳлил учун сақлаб қўйилди. Гормонларни аниқлаш учун юқори аниқлик ва сезгирликка эга бўлган иммунофермент таҳлил усули (ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) қўлланилди. Таҳлиллар “MINDRAY MR-96A” иммуноанализаторида амалга оширилди. Тадқиқотда “Alkor Bio” (Россия), “Boehringer Mannheim” (АҚШ), “Beckman Coulter” (АҚШ), “DRG Diagnostics” (Германия) ва “Hoffman La Roche” (Швейцария) каби халқаро сертификатга эга компаниялар томонидан ишлаб чиқилган стандарт реактивлардан фойдаланилди. ELISA методи асосида махсус антителолар қон зардобадаги мақсадли гормонлар билан боғланади ва фермент ёрдамида

рангли сигнал ҳосил қилади. Бу сигнал спектрофотометрда ўлчаниб, гормоннинг концентрацияси аниқланади.

Тадқиқот доирасида қуйидаги гормонлар даражалари аниқланди: фолликуластимулловчи гормон (ФСГ), лютиенловчи гормон (ЛГ), эстрадиол (Е2), прогестерон, тестостерон ва пролактин. Олинган маълумотлар асосида тухумдон захираси ва репродуктив гормонал балансни баҳолаш, ташхислаш ва даволаш режасини индивидуал равишда белгилаш имкони яратилди.

§2.4. Ультратовуш ва доплерометрия текширув усуллари

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда кичик чанок аъзоларининг морфофункционал ҳолати ва гемодинамикасини комплекс баҳолаш мақсадида ультратовушли текширув (УТТ) ва доплерометрия амалга оширилди. Ушбу тадқиқот "SAMSUNG Medison Accuvix XQ" типдаги юқори резолуцияли ультратовуш аппаратида, 5,0 МГц частотали трансабдоминал ва трансвагинал конвексли датчиклар ёрдамида бажарилди. Диагностик жараён тўлиқ ва холис эхографик тасвирни таъминлаш мақсадида бўйлама ва кўндаланг кесимларда, "кулранг шкала" (B-mode grayscale) режимида олиб борилди.

Текширув давомида тухумдонларнинг эхоструктураси ва функцияси баҳоланди, жумладан, уларнинг тузилиши, эхогенлиги ва тўқима бирхиллиги аниқланди. Биометрия усули орқали тухумдоннинг учта ўлчами — бўйлама (L), олдинги-орқа (W) ва кўндаланг (T) йўналишларида ўлчовлар олинди. Ҳажми ҳисоблаш махсус формула орқали амалга оширилди: $V = L \times W \times T \times 0,532$, бу ерда 0,532 — стандарт конверсия коэффиценти ҳисобланади. Тухумдон захирасини баҳолаш мақсадида антрал фолликуллар сони (АФС) аниқланди, бу эса тухумдонларда репродуктив фаоллик даражасининг асосий биомаркери ҳисобланади. Шунингдек, фолликулогенез жараёни мониторинг

қилинди: доминант фолликуланинг ривожланиши, овуляция белгилари ва сариқ тананинг ҳосил бўлиши эхографик усулда кузатилди. Эндометриал параметрлар тўлиқ баҳоланди: бачадоннинг тузилиши, шакли, деворларининг қалинлиги, миометрий эхогенлиги ва унинг якколлиги. М–эхо кўрсаткичи бўйича бачадон бўшлиғининг кенглиги, эндометрийнинг қалинлиги, эхозичлиги, базал қатлами контурлари, шунингдек, гиперплазия, атрофия, полиплар, токчалар ёки нуқсонлар мавжудлиги эхографик тарзда баҳоланди.

Тадқиқот жараёнида миоматоз тугунлар, кисталар ва бошқа эхоструктура ўзгаришлари, уларнинг локализацияси, сони, ўлчами ва капсула ҳолати ҳамда бачадон бўйнининг ҳолати ва бачадон танасига нисбатан жойлашуви аниқланди. Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда тухумдонлар ва бачадон тўқималаридаги қон таъминоти ҳолатини аниқлаш мақсадида импульсли Допплер режимидаги трансвагинал эхография орқали доплерометрия тадқиқоти амалга оширилди. Тадқиқот 4.5 МГц частотали трансвагинал датчик ёрдамида ўтказилди ва у тухумдонлар ҳамда бачадон қон томирларининг гемодинамик ҳолатини аниқлашда юқори аниқликка эга ҳисобланади. Тадқиқот жараёнида сифат ва миқдорий параметрлар бўйича баҳоланган ўтказилди. Сифат жиҳатдан васкуляр тармоқланиш даражаси, қон томирларининг йўналиши ва улардаги перфузия даражаси баҳоланди. Қон оқимининг барқарорлиги ва васкуляризациянинг изчиллиги тухумдон ва эндометриал тўқималарнинг физиологик ҳолатини намоён этади. Қон томирларидаги узлуксиз ва симметрик оқим тухумдон трофикасининг етарлилигини кўрсатади. Миқдорий таҳлилда эса қуйидаги гемодинамик кўрсаткичлар баҳоланди: пулсация индекси (PI — Pulsatility Index): қон оқимидаги ритмли тебраниш даражасини ифодалайди ва систолик ҳамда диастолик оқим ўртасидаги фарқни акс эттиради. Юқори PI қон оқимидаги қаршиликнинг ортиб кетганини кўрсатади. Қаршилик индекси (RI

— Resistance Index): томир ичидаги қон оқимининг қаршилиқ даражасини кўрсатади; тухумдонлар ва бачадондаги гипоперфузия ҳолатларини аниқлашда аҳамиятли. Тадқиқот пайтида тухумдон артериялари ва бачадон артерияларидаги кўрсаткичлар ўлчаниб, ҳар бир беморда аниқ гемодинамик маълумотлар олинди. Натижалар тухумдон фаолияти ва унинг трофикаси, шунингдек, репродуктив потенциал билан боғлиқ ҳолатларни баҳолашда қимматли ахборот манбаи бўлди. Ушбу метод эхографик, гормонал ва клиник маълумотлар билан умумлаштирилиб, репродуктив тизим трофикасини холис баҳолаш, шахсийлаштирилган терапевтик ёндашувни белгилаш ҳамда прогнозлаш самарадорлигини ошириш имконини яратди.

§2.5. Тухумдонлар захирасини баҳолаш усули

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захирасини баҳолаш учун эхографик ва биокимёвий маркерлардан фойдаланиш тадқиқотимизда асосий диагностик усул сифатида қўлланилди. Аниқлаш жараёни хайз циклининг 1–3 кунлари олиб борилиб, унда антимюллер гормони (АМГ) даражаси ва антрал фолликуллар сони (АФС) баҳоланди. АМГ тухумдон захирасининг функционал ҳолатини аниқловчи асосий биомаркер ҳисобланади. Ушбу тадқиқотда АМГ даражаси қуйидаги диагностик меъёрлар бўйича баҳоланди: $\geq 3,0$ нг/мл – юқори тухумдон захираси; 1,5–3,0 нг/мл – нормал захира; 1,0–1,5 нг/мл – паст захира; 0,5–1,0 нг/мл – жуда паст захира; $< 0,5$ нг/мл – захиранинг кескин пасайиши.

Эхографик баҳолашда трансвагинал ультратовуш текшируви орқали тухумдонлардаги антрал фолликуллар сони ҳисоблаб чиқилди. АФС 10 тадан юқори бўлса – яхши тухумдон захираси, 5–10 орасида – ўртача захира, 5 тадан кам бўлса – паст захира деб баҳоланди.

Тадқиқот натижалари POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) таснифи мезонлари асосида таҳлил қилинди. Бу таснифда аёллар ёш, тухумдон захираси биомаркерлари (АМГ ва АФС) ҳамда овариал жавоб хусусиятлари асосида тўрт гуруҳга бўлинади. Беморларнинг мазкур POSEIDON гуруҳларига киритилиши индивидуаллаштирилган репродуктив тактиканинг шаклланишида муҳим роль ўйнади. Шунингдек, овариал захирадаги динамик ўзгаришларни кузатиш ва терапия самарадорлигини баҳолаш мақсадида гормонал тадқиқотлар даволашдан олдин, шунингдек 1, 2 ва 3 ойлардан сўнг такроран ўтказилди. Бу ёндашув даволаш жараёнининг таъсирчанлигини баҳолаш ва репродуктив прогнозни шакллантиришда ишончли маълумотларни тақдим этди.

§2.6. Иммунологик тадқиқот усули

Тадқиқотга киритилган паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив потенциални ва регенератив имкониятларни ўрганиш мақсадида VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF- β (transforming growth factor beta) ва IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ўсиш омилларининг миқдорий таҳлили амалга оширилди. Тадқиқотда иштирок этувчи аёллардан олинди. Олинган қон намуналар стерил пробиркаларга йиғилиб, 3000 айланма/дақиқа тезликда 10 дақиқа давомида центрифугалаш орқали зардоб ажратилди. Ажратилган қон зардоблари таҳлилгача -20°C да сақланди. Зардобда VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омилларининг концентрациясини аниқлаш учун Multiplex immunoassay технологияси қўлланилди. Миқдорий аниқлаш иммунофермент таҳлил (ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) усули асосида амалга оширилди. ELISA усулида махсус рекомбинант антигенлар ва мос антителолар орқали мақсадли молекулаларга боғланиш реакцияси юз беради. Ушбу боғланишдан сўнг фермент билан боғланган

антиген-антитело комплекслари орқали субстрат таъсирида оптик сигнал ҳосил қилинади. Сигнал интенсивлиги спектрофотометр орқали ўлчанади ва натижалар стандарт калибровка чизиғига солиштирилиб аниқ концентрацияда ифодаланади. Тадқиқот натижасида олинган VEGF, TGF- β ва IGF-1 миқдорий кўрсаткичлари тухумдон тўқималаридаги васкуляризация ҳолати, тўқима қайта тикланиш жараёнлари ҳамда тухумдон захирасининг функционал аҳамиятини баҳолашда муҳим индикатор сифатида хизмат қилди. Ушбу усул хусусий сезгирлик ва ихтисослаштирилган аниқликка эга бўлиб, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив фаолиятни прогноз қилиш, таргетли даволаш тактикаларини белгилаш ва индивидуал ёндашувни амалга оширишда муҳим илмий ва клиник асос бўлиб хизмат қилади.

§2.7. Даволаш усуллари ва инновацион технологиялар

Мазкур тадқиқотда кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни тиклаш мақсадида комплекс, патогенезга асосланган биорегенератив даволаш усули сифатида тромбоцитларга бой плазма (PRP – Platelet-Rich Plasma) терапияси билан биргаликда Fertizil F биргаликда қўлланилди.

PRP тайёрлаш усули. Тадқиқот доирасида тромбоцитларга бой плазма (PRP) тайёрлаш учун аёлларнинг кубитал венасидан 20–60 мл қон олинди. Қон махсус стерил вакуум пробиркаларга тўпланади, бунда асосан цитрат кислотаси (ACD-A – Acid Citrate Dextrose Solution A) сақловчи антикоагулянт сифатида ишлатилади. Айрим ҳолларда сепаратор-гельли пробиркалар, масалан, RegenLab, Tropocells, Dr.PRP ёки Eclipse брендидаги махсус PRP пробиркалари ишлатилди. Ушбу пробиркалар антикоагулянт, гелли тўсиқ ва баъзан кальций ёки тромбинин асосидаги активаторларни ўз ичига олади..

Пробиркалар лаборатория шароитида 8–12 дақиқа давомида 1200–1500 айланиш/дақиқа тезликда центрифугаланди.

Центрифугалаш натижасида қон компонентлари — плазма, буффи-кот (лейкоцитли қатлам) ва эритроцитлар қатламига ажратилди. Тромбоцитларга бой плазма қисми эҳтиёткорлик билан шприц ёрдамида ажратилиб олинди. Тайёрланган PRP шу куннинг ўзида микроинъекция усулида тухумдонлар стромасига юборилди. Инъекция учун 25–27G микроигналар ишлатилади. Барча муоалажалар стерил шароитида, миллий ва халқаро биотиббий хавфсизлик талабларига мувофиқ ҳолда амалга оширилди.

PRP терапия трансвагинал йўл орқали, ультратовуш назорати остида локал анестезия ёки седатив препаратлар қўлланган ҳолда амалга оширилди. Трансвагинал датчик ёрдамида тухумдонларнинг аниқ локализацияси белгиланганидан сўнг, тухумдон стромасига 2–4 мл PRP интраовариал инъекция усулида киритилди. Бу жараёнда PRP таркибидаги биологик фаол моддалар ва ўсиш омиллари (VEGF, TGF- β , IGF-1) тухумдон тўқималарида регенератив жараёнларни фаоллаштиришга хизмат қилди, васкуляризация ва трофик таъминот яхшиланиши орқали фолликулогенез жараёнини рағбатлантирди. Паст захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларга Fertizil F препарати хайз циклининг 1- кунидан кунига 2 маҳалдан 2-3 ой ичиш тавсия қилинди. Fertizil F нинг таркиби: 1 та қаттиқ капсула ўз ичига олади: фолий кислотаси – 800 мкг, селен – 70 мкг, витамин Е – 30 мг, катехин экстракти – 5 мг, диосгенин экстракти – 32 мг, дамвой экстракти – 90 мг, қизилмия илдизи экстракти, глицирризин кислотаси – 12 мг: 1 та юмшоқ капсула ўз ичига олади: Омега-3 ёғ кислоталари – 500 мг. Fertizil F нинг фармакологик хусусиятлар: фолий кислотаси: иммунитетни тиклайди, қон яратиш, аминокислоталар ва нуклеин кислоталар синтезида иштирок этади. ДНК синтези учун зарур. Ҳомиладорликдаги патологик ривожланишларнинг олдини олади. Селен:

антиоксидант витаминлар, ферментлар ва биологик мембраналар фаолиятида иштирок этади, ҳужайраларнинг ҳимоясини таъминлайди. Витамин Е: антиоксидант, ҳужайра мембранасини муҳофаза қилади, тухум ҳужайраси фаолияти учун муҳим. Дамвой экстракти: уйқуни яхшилади, яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади, қон айланишини яхшилади. Катехинлар экстракти: антиоксидант фаолликка эга, қон айланишни яхшилади, тухумдон фаолиятини рағбатлантиради. Диосгение экстракти: аёл организмида прогестерон ва эстроген гормонлар синтези учун асосий модда ҳисобланади. Репродуктив фаолликни яхшилади. Қизилмия илдизи экстракти: яллиғланишга қарши, иммуномодулятор, адаптоген таъсирга эга. Глицирризин кислотаси: антиоксидант ва яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади. Омега-3 кислоталари: ҳужайра мембраналари пластиклиги ва гормонлар метаболизмида иштирок этади. Қон айланишини яхшилади.

Муолажадан кейин беморлар 1–2 соат клиник кузатувда сақланди, ножўя таъсирлар аниқланмади. Беморларга жисмоний фаолликни чеклаш, махсус диетага риоя қилиш, ҳамда белгиланган дори воситаларини қабул қилиш каби тавсиялар берилди. PRP терапиядан кейин 1, 2 ва 3 ой интервалда фолликулогенез, эндометрий ҳолати, тухумдон ҳажми ва гормонал ҳолатни баҳолаш учун УТТ ва лаборатор таҳлиллар (АМГ, ФСГ, ЛГ, Е2, прогестерон, тестостерон) билан бирга VEGF, IGF-1 ва TGF- β каби ўсиш омиллари таҳлиллари ҳам ўтказилди.

Инновацион даволаш самарадорлигини баҳолашда аёлларда ҳайз циклининг меъёрлашуви, тухумдон эхоструктурасидаги ўзгаришлар, фолликуллар сонининг кўпайиши, эндометрий ҳолати, овуляция салмоғи ва гормонал ва иммунологик кўрсаткичлар динамикада ҳамда ҳомиладорлик салмоғи асосий мезонлар сифатида олинди. Ҳар бир курсдан сўнг даволаш тактикаси индивидуал ҳолат асосида қайта кўриб чиқилди ва зарурат бўлган

ҳолларда 3–6 ой оралиғида такрорий PRP терапия ўтказилди. Ушбу усул индивидуаллаштирилган ёндашув, юқори самарадорлик ва минимал инвазивлик каби афзалликлари туфайли кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни тиклашда самарали терапевтик ёндашув ҳисобланади.

§2.8. Статистик тадқиқот усули

Тадқиқот натижаларига статистик ишлов беришда Спирменнинг даражали корреляцияси усули қўлланилган. Бу усул STATISTICA 10.0 стандарт дастурлар тўплами ёрдами, шунингдек, табиий жуфтлар орасидаги ўзаро боғлиқ икки вариацион қатор хатосини аниқлаш учун Epi info 7.2.2.2 статистик дастури ёрдамида амалга оширилди. Фарқларнинг ишончилиги $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ даражасида қабул қилинди. Вариациялар тенглигини текширишда Фишер критерийларидан фойдаланилди. Тадқиқот ўтказилаётган гуруҳларнинг тенг тақсимланиши ҳамда меъёрий тақсимланган маълумотларнинг миқдорий кўрсаткичлари орасидаги фарқларнинг статистик аҳамиятини аниқлаш учун ANOVA таҳлили ва Стюдент тестидан фойдаланилди.

Таққосланган гуруҳлар орасидаги фарқларнинг ишончилиги боғлиқ бўлмаган популяциялар учун нопараметрик Уилконсон-Манн-Уитни критерийлари ва вариацион статистика усуллари, шунингдек Стюдент t ва χ^2 критерийлари ёрдамида баҳоланди. Ўрганилган кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлиги корреляцион боғланишни ҳисоблаш орқали, кейинчалик унинг аҳамиятини t критерий бўйича аниқлаш билан Спирмен даражали усули ёрдамида амалга оширилди. Олинган маълумотлар жадвалда умумлаштирилган. Тадқиқотнинг тавсифий қисми учун танланган жадваллар монографиянинг тегишли бўлимларида келтирилган.

Хулоса қилиб айтганда, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функцияни баҳолаш ва прогнозлашга қаратилган замонавий ташхис усуллари — эходопплерометрия, гормонал ва иммунологик таҳлиллар, шу жумладан VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омиллари аниқлаш методикаси баён этилди.

POSEIDON классификацияси асосида беморларни гуруҳларга ажратиш шахсийлаштирилган клиник ёндашув имкониятини оширди. Комплекс текширувлар ва биорегенератив усуллар даволаш самарадорлигини баҳолашда ишончли асос бўлди. PRP терапияси Fertizil F билан қўлланилганда тухумдон фаолиятини тиклаш, фолликулогенез ва гормонал ҳолатни яхшилашда самарали экани кўрсатилди.

Статистик таҳлил жараёнида ишончли усуллар қўлланилди, тадқиқот халқаро стандарт ва этик меъёрларга мос равишда олиб борилган. Бу маълумотлар кейинги натижаларни таҳлил қилиш ва хулоса чиқариш учун мустаҳкам асос яратди.

III-БОБ

ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАЛИ КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА КЛИНИК–ЛАБОРАТОР, ИНСТРУМЕНТАЛ ВА РЕТРОСПЕКТИВ ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРИ

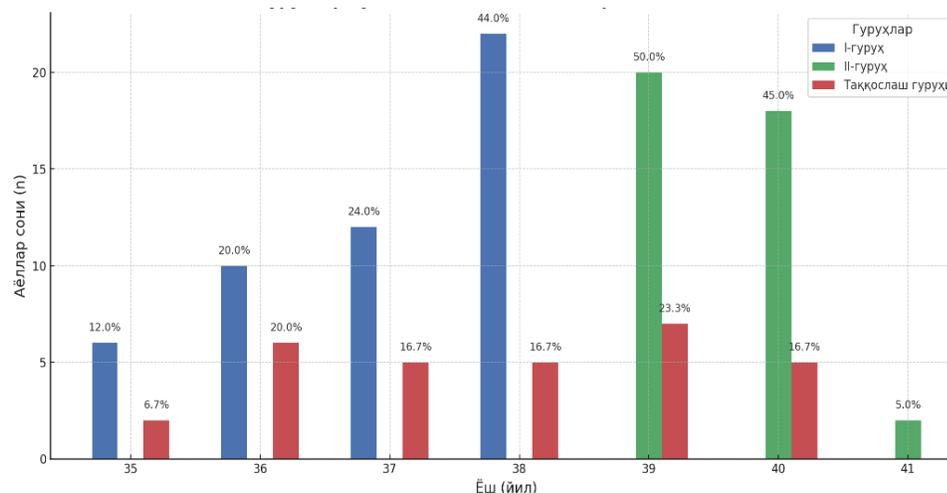
Ушбу бобда клиник тадқиқот натижалари, лаборатор ва инструментал таҳлиллар асосида кеч репродуктив ёшда паст тухумдон захираси кузатилган 120 нафар аёлларнинг соғлиғи ва репродуктив тизимига оид асосий кўрсаткичлар келтирилади. Тадқиқотлар гормонал профил, эхографик кўрсаткичлар, POSEIDON таснифи асосида тухумдонлар захирасини баҳолаш ва ўсиш омиллари таҳлиллари билан бойитилган.

§3.1. Текширилган аёлларнинг соғлиғи ва репродуктив тизим хусусиятлари

2021–2024 йиллар давомида “NS-Medical” клиникасида паст тухумдон захирали аёллар билан олиб борилган проспектив тадқиқот доирасида жами 120 нафар бемор камраб олинди. Улар POSEIDON таснифи мезонларига мувофиқ уч гуруҳга ажратилди I-гуруҳни —35-38 ёшдаги (POSEIDON Group 3 -АМГ < 1.0 нг/мл, АФС < 5) паст тухумдон захирали 50 нафар кеч репродуктив ёшдаги аёллар, II-гуруҳни— 39-41 ёшдаги (POSEIDON Group 4: АМГ < 0.5 нг/мл, АФС < 3) паст тухумдон захирали 40 нафар кеч репродуктив ёшдаги аёллар ташкил этди. Таққослаш гуруҳини —30 нафар 35-+41 ёшли (POSEIDON Group 3/4 АМГ < 1,0 нг/мл ва АФС < 5) паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёллар ташкил этди.

Барча аёлларнинг ўртача ёши $39,7 \pm 0,5$ ёшни ташкил этди. I-гуруҳ таркибида (35–38 ёш): 6 нафар (12,0%) 35 ёшли, 10 нафар (20,0%) 36 ёшли, 12 нафар (24,0%) 37 ёшли ва 22 нафар (44,0%) 38 ёшли аёллар иштирок этди.

II-гурух таркибида (39–41 ёш): 20 нафар (50,0%) 39 ёшли, 18 нафар (45,0%) 40 ёшли ва 2 нафар (5,0%) 41 ёшли аёллар қайд этилди. Таққослаш гуруҳида эса 35 ёшли — 2 нафар (6,7%), 36 ёшли — 6 нафар (20,0%), 37 ёшли — 5 нафар (16,7%), 38 ёшли — 5 нафар (16,7%), 39 ёшли — 7 нафар (23,3%) ва 40 ёшли — 5 нафар (16,7%) аёллардан иборат бўлди (3.1-расм).



3.1-расм. Тақиқотга киритилган аёлларнинг ёш бўйича тақсимоти, %

Тадқиқотга жалб қилинган аёлларнинг менархе ёши 11–17 ёш оралиғида аниқланиб, улар орасида 13–16 ёшда менархе бошланган ҳолатлар энг кўп кузатилган бўлиб, бу ҳолат тухумдон функциясининг шаклланиш давридаги физиологик хусусиятлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу билан бирга, кеч менархе (≥ 16 ёш) ҳолатлари ҳам айрим аёлларда кузатилган, бу эса репродуктив салоҳиятга эҳтимолий таъсир кўрсатувчи омил сифатида баҳоланиши мумкин. Ушбу кўрсаткичлар бўйича гуруҳлар ўртасидаги фарқлар 3.1-жадвалда келтирилган.

3.1-Жадвал

Тадқиқотга киритилган аёллар хайз функциясининг гуруҳлар бўйича ҳолати, n/%

Кўрсаткичлар	I-гурух (n=50)	II-гурух (n=40)	Таққослаш гурухи (n=30)	P
Менархе 13–16 ёшда	27 (54,0%)	28 (70,0%)	12 (40,0%)	<0,032
Кеч менархе (≥ 16 ёш)	18 (36,0%)	11 (27,5%)	12 (40,0%)	>0,281
Цикл ≥ 30 кун	21 (42,0%)	21 (52,5%)	9 (30,0%)	>0,067
Қисқарган хайз (≤ 3 кун)	27 (54,0%)	16 (40,0%)	10 (33,3%)	>0,089
Бачадондан аномал қон кетиши	26 (52,0%)	22 (55,0%)	0 (0%)	<0,004

3.1-жадвал маълумотларига кўра, менархе ёши 13–16 ёш оралиғида бошланган ҳолатлар I-гурухда 54,0%, II-гурухда 70,0%, таққослаш гуруҳида эса 40,0% ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткичлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ кузатилди ($P=0,032$). Бу, эҳтимол, тухумдон функциясининг эрта ёки кеч шаклланишига боғлиқ ҳолда турли клиник кечишларини эътиради. Кеч менархе (≥ 16 ёш) ҳолатлари уч гуруҳда таққосланганида аҳамиятли фарқ кузатилмади ($P=0,281$), бу эса унинг тухумдон захирасига тўғридан-тўғри таъсири чекланган бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Циклнинг узоқ давом этиши (олигоменорея) II-гурухда нисбатан кўпроқ (52,5%) қайд этилган бўлса-да, гуруҳлар орасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятсиз бўлган ($P=0,067$). Бу ҳолат репродуктив ёшга боғлиқ физиологик ўзгаришларнинг индивидуал вариативлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Қисқарган хайз (гипоменорея) кўп ҳолатларда паст тухумдон захирали аёлларда учраган (I-гурухда 54,0%, II-гурухда 40,0%), лекин бу кўрсаткичлар ҳам статистик аҳамиятга эга бўлмаган ($P=0,089$).

Энг аҳамиятли фарқ бачадондан аномал қон кетишлари бўйича кузатилган: I-гурухда 52,0%, II-гурухда 55,0% ҳолатларда қайд этилган бўлиб, таққослаш гуруҳида бундай ҳолатлар аниқланмаган. Бу кўрсаткичлар

орасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончли бўлиб, ($P=0,004$) тухумдон захираси паст аёлларда эндокрин дисбаланс ва эндометриал ўзгаришлар фонида қон кетиш хатарининг юқорилигини кўрсатади.

Тадқиқотга киритилган кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёллар томонидан билдирилган асосий шикоятлар ҳайз циклининг бузилиши ва репродуктив функциянинг сусайиши билан боғлиқ бўлди. Беморлар томонидан ҳайз кўришнинг қисқариши (≤ 3 кун давом этиши), циклнинг узоклашиши (≥ 30 кун), ҳайзлараро қон кетишлар ва баъзи ҳолларда аменорея эпизодлари каби аломатлар қайд этилди. Шунингдек, ҳомиладорликка эришишда муваффақиятсизлик, аввалги даволаш муоалажалари ҳамда ЭКУ циклларига заиф овариал жавоб ва гипоэстрогенияга хос белгилари кузатилган. Бундай шикоятлар тухумдон захирасининг пасайиши, овулятор фаолиятнинг сусайиши ва гипоталамик-гипофизар-тухумдон ўқининг дисфункцияси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Менструал функция таҳлили натижаларига кўра, циклнинг узок давом этиши (олигоменорея) I-гурухда 42,0%, II-гурухда 52,5% ҳолатларда аниқланди, бу кўрсаткич таққослаш гуруҳида 30,0%ни ташкил этди. Қисқарган ҳайз (гипоменорея) I-гурухда 54,0%, II-гурухда 40,0%, таққослаш гуруҳида 33,3% ҳолатларда кузатилди. Бачадондан аномал қон кетишлар эса I-гурухда 52,0%, II-гурухда 55,0% ҳолатларда қайд этилди; таққослаш гуруҳида бундай ҳолат кузатилмади ($P<0,05$).

Репродуктив анамнез таҳлилида I-гурух аёлларининг 54,0%, II-гурухнинг 65,0% ва таққослаш гуруҳининг 53,3% аёлларида ҳеч бўлмаганда бир марта ҳомиладорлик ҳолати кузатилган. Бепуштлиқ ҳолати барча гуруҳларда қайд этилган бўлиб, унинг ўртача давомийлиги $2,6 \pm 0,4$ йилни ташкил этди. Бепуштлиқнинг турлари таҳлил қилинганда, I-гурухда 42,0% аёлда бирламчи, 58,0% аёлда иккиламчи бепуштлиқ аниқланган; II-гурухда эса

бирламчи бепуштлик 45,0%, иккиламчи бепуштлик 55,0% ҳолатларни ташкил этган. Иккиламчи бепуштлик ҳолатлари кўпинча олдинги ҳомиладорликлар, туғруқдан кейинги асоратлар, ёки муваффақиятсиз ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) циклларида сўнг ривожланган.

Акушер-гинекологик анамнез таҳлилида, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларнинг маълум қисмида аввал сурункали эндометрит (I-гурухда 24,0%, II-гурухда 25,0%) ва сальпингоофорит (I-гурухда 24,0%, II-гурухда 22,5%) каби яллиғланиш касалликлари ўтказгани маълум бўлди. Таққослаш гуруҳида бундай патологиялар қайд этилмаган. Бу ҳолат яллиғланишли гинекологик касалликлар ва тухумдон захираси ўртасида эҳтимолий боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади ($P < 0,05$).

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда айрим соматик касалликлар, хусусан, тиреоид без фаолияти билан боғлиқ бузилишлар ва ўткир респиратор инфекциялар ҳолатлари юқори учраётгани аниқланди. Тиреоид дисфункция I-гурухда 20,0%, II-гурухда 22,5% ҳолатда қайд этилган бўлиб, таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич анча паст — 6,7%ни ташкил этди. Бундай ҳолат қалқонсимон без гормонларининг гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизимига таъсири орқали овариал фаолиятни таназзулга олиб келиши мумкинлигини кўрсатади.

Шунингдек, ўткир респиратор инфекциялар анамнезида ҳам юқори учраш тенденцияси кузатилган: I-гурухда 40,0%, II-гурухда 55,0%, таққослаш гуруҳида эса 26,7%. Бу ҳолат, айниқса сўнгги йилларда COVID-19 инфекцияси фониди, тухумдон тўқимасига таъсир этувчи инфламматор ва иммун-эндокрин ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда, овариал захирага кўшимча салбий таъсир кўрсатиши мумкинлигини инкор этмайди ($P < 0,05$).

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив аъзоларга оид ўтказилган жарроҳлик амалиётлари юқори улушни ташкил этди.

Хусусан, цистэктомия I-гурухда 21,7%, II-гурухда 19,7% ҳолатларда амалга оширилган. Тухумдон тўқималарига тўғридан-тўғри таъсир қилувчи амалиётлар — тухумдон резекцияси I-гурухда 8,3%, II-гурухда 30,0% ва резекция мос равишда 11,7% ва 12,0% ҳолатларда қайд этилган.

Ушбу кўрсаткичлар аниқ овариал шикастланиш ва фолликуляр захирани камайтирувчи интервенцион таъсирларни акс эттиради. Айниқса, II-гурухда тухумдонлар резекцияси улушининг юқори бўлиши тухумдон тўқимасининг салоҳиятига кучли хирургик таъсир этилиб, АМГ ва АФС даражаларига салбий таъсир қилганини кўрсатади ($P < 0,05$).

Паст тухумдон захирали аёлларда менструал, гормонал ва репродуктив функциянинг бир қатор ўзига хос бузилишлари кузатилди. Шунингдек, гинекологик жарроҳлик амалиётлари ва соматик патологиялар, айниқса тиреоид дисфункция, ушбу контингентда тухумдон захирасинининг янада пасайишига таъсир қилувчи фон омиллар сифатида қайд этиш лозим. Таҳлил натижалари шундай беморларга комплекс ва индивидуал ёндашувнинг зарурлигини кўрсатади.

Хулоса қилиб айтганда, кеч репродуктив ёшдаги тухумдон захираси паст бўлган аёлларда ҳайз функцияси, овулятор фаолият ва репродуктив анамнездаги бузилишлар, шунингдек гинекологик ва соматик касалликлар юқори учрайди. Бепуштлиқнинг катта қисми иккиламчи турда бўлиб, аёлларда олдинги ҳомиладорликлардан кейин репродуктив салоҳият пасайиши кузатилмоқда. Бундай беморларда индивидуал ёндашув асосида эрта диагностика, овариал функцияни баҳолаш ва мақсадли репродуктив даволаш чораларини ўз вақтида жорий этиш зарурлигини таъкидлайди.

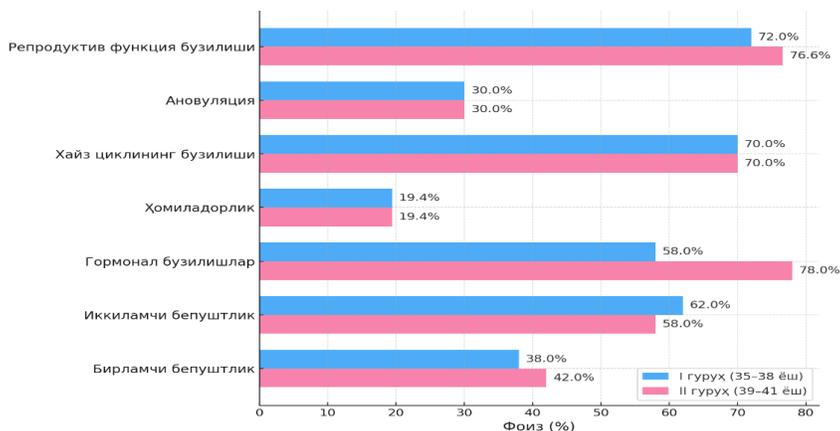
§3.2. Ретроспектив таҳлил натижалари

Ушбу бўлимда 2021–2022 йиллар давомида Тошкент шаҳрининг 9-сонли туманлараро перинатал маркази оилавий поликлиникасига мурожаат қилган, кеч репродуктив ёшдаги (35–41 ёш) 100 нафар аёл тиббий ҳужжатлари асосида репродуктив функция ҳолатини ретроспектив таҳлили амалга оширилди. Аёллар икки гуруҳга ажратилди: I гуруҳ — 35–38 ёшли 50 нафар, II гуруҳ — 39–41 ёшли 50 нафар. Ушбу ёш доираси физиологик равишда тухумдон захираси пасайиши билан характерланади ва бу ҳолат фертиллик имкониятларининг чекланишига сабаб бўлади. Таҳлил давомида менархе ёши, ҳайз циклининг хусусиятлари, овуляциянинг мавжудлиги, репродуктив анамнез, ирсий ва турмуш тарзи билан боғлиқ омиллар, сурункали гинекологик ва соматик патологиялар, шунингдек ўтказилган жарроҳлик аралашувлари, гормонал ҳолат (фолликуластимулловчи гормон, лютиенловчи гормон, антимюллер гормони (АМГ), эстроген, прогестерон, тестостерон, пролактин), УТТ, маммография ва ПЗР натижалари чуқур ўрганилди.

Таҳлил натижаларига кўра, I гуруҳга киритилган 50 нафар аёлнинг ўртача ёши $38,4 \pm 0,18$ ёшни, II гуруҳдаги 50 нафар аёлнинг ўртача ёши эса $42,8 \pm 0,12$ ёшни ташкил этган. I гуруҳдаги аёлларнинг 62% олий маълумотли, 38% эса ўрта махсус маълумотга эга бўлган, II гуруҳда эса мос равишда 58% ва 42% ни ташкил этган. Ишловчи аёллар улуши I гуруҳда 74%, II гуруҳда эса 66% ни, уй бекалари эса тегишлича 26% ва 34% ни ташкил этган. Менструал функциядаги бузилишлар I гуруҳда 68%, II гуруҳда эса 72% ҳолатда кузатилган. Улар орасида аменорея I гуруҳда 24%, II гуруҳда — 26%; олигоменорея мос равишда 28% ва 32%; ановуляция ҳар икки гуруҳда ҳам 30%; бачадондан аномал қон кетишлар эса I гуруҳда 16%, II гуруҳда 14% ҳолатда қайд этилган ($p < 0,05$).

Репродуктив функциядаги умумий бузилиш I гуруҳда 72%, II гуруҳда эса 76,6% ҳолатда қайд этилди. Бирламчи бепуштлик I гуруҳда 38%, II гуруҳда

42%; иккиламчи бепуштлиқ эса мос равишда 62% ва 58% ни ташкил этган. Иккинчи ҳолат, асосан, олдинги гинекологик касалликлар, жарроҳлик аралашувлари ва эндометриал шикастланишлар фонида юзага келган ($p < 0,05$). Хусусан, АМГ $< 1,1$ нг/мл ва ФСГ > 12 ХБ/л кўрсаткичлари I гуруҳда мос равишда 58% ва 64% ҳолатда, II гуруҳда эса 78% ва 82% ҳолатда аниқланган ($p < 0,05$) (3.2-расм.)



3.2-расм. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра репродуктив функциясининг ҳолати

Ҳомиладорлик тарихи таҳлили шундан далолат берадики, I гуруҳдаги 28 нафар (56%) ва II гуруҳдаги 26 нафар (52%) аёлда ҳаёт давомида камида бир марта ҳомиладорлик ҳолати қайд этилган. Бир марта ҳомиладор бўлганлар I гуруҳда 18 нафар (36%), II гуруҳда — 14 нафар (28%) бўлган, икки ёки ундан ортиқ ҳомиладорлик ҳолатлари эса мос равишда 10 нафар (20%) ва 12 нафар (24%) ни ташкил этган. Туғруқ билан яқунланган ҳолатлар I гуруҳда 20 нафар (40%), II гуруҳда 18 нафар (36%) аёлда кузатилган. Кесар кесиш орқали туғруқлар мос равишда 12 ва 11 нафарда қайд этилган. Репродуктив йўқотишлар — ўз-ўзидан бўлган узилишлар, биохимик ҳомиладорлик ёки эрта муддатда юзага келган йўқотишлар I гуруҳда 6 нафарда (12%), II гуруҳда эса 8 нафарда (16%) кузатилган ($p < 0,05$).

Таҳлил натижалари, II гуруҳда (39–40 ёш) репродуктив бузилишлар, бирламчи бепуштлиқ ва репродуктив йўқотишлар салмоғи юқорироқ. I гуруҳда эса хомиладорликка эришиш ва туғруқ ҳолатлари нисбатан юқори. Бу ҳолат тухумдон захираси, овулятор жавоб ва ёш билан боғлиқ фертиллиқ потенциали ўртасидаги фарқлар билан изоҳланади. Кесар кесиш ҳолатлари ва репродуктив йўқотишлар ҳар икки гуруҳда ҳам қайд этилган бўлиб, репродуктив анамнездаги жарроҳлик ва гинекологик шикастланишларни инкор этмаслик керак.

Жарроҳлик анамнези таҳлили шундан далолат берадики, аёлларнинг 15 нафариди (15%) миомэктомия, цистэктомия ва сальпингоовариолизис каби гинекологик жарроҳлик амалиётлари ўтказилган. Ушбу аралашувлар тухумдон тўқимасининг шикастланиши, овуляция функциясининг сусайиши ва тухумдон захирасининг пасайишига олиб келган ҳолда, фертиллиқ имкониятларини чеклаган ($p < 0,05$). Шу билан бирга, фертиллиқни тиклаш мақсадида аёлларнинг 67 нафариди (67%) турли даволаш усуллари қўлланган. Улар орасида гормонал терапия (циклини регуляция қилиш ва фолликулларни рағбатлантириш) 37 аёлда (37%) амалга оширилган, овуляцияни индукция қилиш (кломифен, гонадотропинлар) 30 аёлда (30%) қўлланган. Шунингдек, кистэктомия ва миомэктомия каби жарроҳлик аралашувлари 15 аёлда (15%) амалга оширилган. Эндометрит ва аднексит каби яллиғланиш касалликлари фонларида 18 аёлга (18%) антибактериал терапия тайинланган. Қолган 12 аёлда (12%) эса индивидуал ёндошув асосида қўшимча ёки алтернатив муолажа усуллари қўлланилган.

Бундай комплекс ва мақсадли терапевтик ёндашув фертиллиқни тиклаш жараёнида фақат бир усул эмас, балки бир неча самарали усулларни мослаштириб қўллаш зарурлигини кўрсатади. Жарроҳлик анамнезида қайд

этилган аралашувлар эса нафақат хавф омили сифатида, балки даволаш стратегиясининг узвий қисми сифатида ҳам кўриб чиқилади.

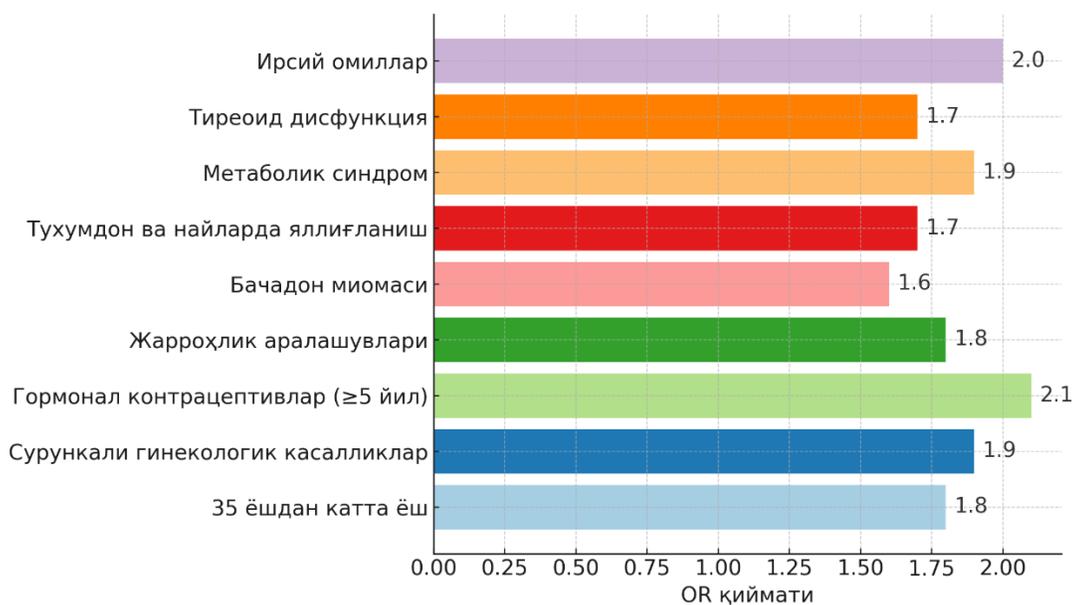
Ретроспектив таҳлил натижалари, фертиллиқни тиклаш мақсадида амалга оширилган даволаш чора-тадбирларига қарамасдан, клиник натижалар паст даражада сақланиб қолган. Умумий таҳлил натижасига кўра, фертиллиқни тиклаш мақсадида қўлланган турли даволаш чора-тадбирларига қарамасдан, фақат 13 нафар аёлда (19,4%) ҳомиладорлиқ ҳолатига эришилган. Бу кўрсаткич паст самарадорлиқни акс эттириб, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда анъанавий терапия имкониятлари чекланганлигини кўрсатади. Улардан I гуруҳга кирувчи 8 нафар аёлда (16%) ҳомиладорлиқ рўй берган бўлиб, ушбу ҳолатларнинг 3 таси (37,5%) овуляцияни индукция қилиш фонида аниқланган. II гуруҳдаги аёллар орасида эса 5 нафарда (10%) ҳомиладорлиқ ҳолати кузатилган, улардан фақат 1 нафарда (20%) овуляция индукцияси фонида ҳомиладорлиқка эришилган. Ушбу маълумотлар шундан далолат берадики, I гуруҳда ҳомиладорлиқка эришиш салмоғи нисбатан юқори бўлиб, бу тухумдон захираси ва овариал жавобнинг ёшга боғлиқ ҳолда сезиларли фарқланиши билан изоҳланади. Бироқ ҳар икки гуруҳда ҳам анъанавий терапия самарадорлиги чекланган бўлиб, бу ҳолат паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни тиклашда янги, мақсадли ва инновацион ёндашувларни жорий этиш зарурлигини таъкидлайди.

Бундан кўринадики, анъанавий ва стандарт ёндашувлар тухумдон захираси пасайган аёллар учун тўлиқ самарали эмаслиги, фертиллиқни тиклашга бўлган имкониятларни чеклаб қўяётганини кўрсатади. Бу эса, ўз навбатида, ушбу тоифадаги беморлар учун янги, инновацион ва мақсадли даволаш усулларини ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади. Айниқса, PRP-терапия ёки бошқа регенератив технологиялар асосидаги усуллар репродуктив

функцияни қайта тиклашда келажакда долзарб йўналиш сифатида қаралиши лозим ёки перспектив терапевтик йўналиш сифатида баҳоланади.

Таҳлил натижалари шундан далолат берадики, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни тиклаш учун хавф омилларини эрта аниқлаш, индивидуал даволаш тактикаларини танлаш ва инновацион усулларни қўллаш муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқот жараёнида кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функцияга салбий таъсир этувчи асосий ва қўшимча хавф омиллари аниқланди. Улар қуйидагича: 35 ёшдан катта ёшда бўлиш (RR=1,4; OR=1,8; $p<0,05$), сурункали гинекологик касаллиқлар, жумладан эндометрит ва аднексит мавжудлиги (RR=1,6; OR=1,9; $p<0,01$), гормонал контрацептив воситалардан беш йил ва ундан ортиқ муддат давомида фойдаланиш (RR=1,7; OR=2,1; $p<0,01$), тухумдонлар ва бачадонда ўтказилган жарроҳлик аралашувлари — хусусан, тухумдонлар резекцияси, миомэктомия ва лапароскопик амалиётлар (RR=1,5; OR=1,8; $p<0,05$), бачадон миомаси мавжудлиги (RR=1,3; OR=1,6; $p<0,05$), шунингдек тухумдон ва найларда ўтказилган яллиғланиш жараёнлари (RR=1,4; OR=1,7; $p<0,05$) (3.3-расм)



3.3-расм. Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликга таъсир этувчи асосий ва қўшимча хавф омилларининг таркиби

Қўшимча хавф омиллари қаторида қуйидагилар ҳам аҳамиятга эга деб топилди: метаболик синдром ($RR=1,5$; $OR=1,9$; $p<0,01$), инсулин резистентлиги ($RR=1,6$; $OR=2,0$; $p<0,01$), тиреоид дисфункция, хусусан гипотиреоз ва гипертиреоз ҳолатлари ($RR=1,4$; $OR=1,7$; $p<0,05$), психоэмоционал зўриқиш ва стресс ҳолатлари ($RR=1,3$; $OR=1,5$; $p<0,05$), экологик муҳитнинг таъсири ($RR=1,5$; $OR=1,8$; $p<0,01$), ирсий омиллар — ($RR=1,6$; $OR=2,0$; $p<0,01$).

Ушбу таҳлил жараёнида аниқланган хавф омиллари – хусусан, ёшнинг катталашуви, гормонал бузилишлар, гинекологик касалликлар, жарроҳлик аралашувлари ва метаболик-эндокрин ўзгаришлар – репродуктив функциянинг пасайиши, тухумдон захирасининг қисқариши, овулятор фаолиятнинг бузилиши ҳамда имплантация жараёни самарадорлигининг камайишига олиб келувчи муҳим патогенетик асослар сифатида намоён бўлди. Ушбу хавф омилларини эрта аниқлаш, уларни клиник ва лаборатор баҳолаш, индивидуал профилактик ва даволаш тактикаларини ишлаб чиқиш фертилликни тиклаш самарадорлигини оширишда муҳим аҳамият касб этади. Шунингдек, анъанавий усуллар самарадорлигининг чекланганлиги, репродуктив салоҳиятни тўлиқ тиклаш имконини бермаслиги туфайли, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёллар учун регенератив технологиялар асосидаги инновацион ёндашувларни жорий этиш долзарб клиник ва илмий вазифа сифатида қаралиши лозим.

§3.3. Эходопплеромеретрик тадқиқот натижалари

Тадқиқотга жами 120 нафар кеч репродуктив ёшдаги аёллар жалб қилинди. Уларнинг 90 нафари тухумдон захираси пасайган ҳолда POSEIDON таснифига

мувофиқ икки асосий клиник гуруҳга ажратилди. I-гуруҳни 35–38 ёшдаги 50 нафар аёл (POSEIDON Group 3: АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5) ташкил этди. II-гуруҳга эса 39–41 ёшдаги 40 нафар аёл (POSEIDON Group 4: АМГ < 0,5 нг/мл, АФС < 3) киритилди. Таққослаш гуруҳи сифатида шу ёш диапазонидаги (35–41 ёш), лекин тухумдон захираси яхши (АМГ > 1,2 нг/мл, АФС > 5) бўлган 30 нафар аёл жалб қилинди.

Тадқиқотга киритилган аёлларда эхографик текширув натижлари барча гуруҳ кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатди. Тухумдон ҳажми I-гуруҳда чапда $3,7 \pm 0,14$ см³, ўнгда $3,8 \pm 0,12$ см³; II-гуруҳда чапда $3,4 \pm 0,13$ см³, ўнгда $3,6 \pm 0,11$ см³; III-гуруҳда чапда $3,6 \pm 0,15$ см³, ўнгда $3,7 \pm 0,13$ см³ ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлар тухумдон трофикасининг барча гуруҳларда пасайганини, айниқса II-гуруҳда кескин тушиш борлигини кўрсатади.

Антрал фолликулалар сони (АФС) I-гуруҳда чап ва ўнгда $2,5 \pm 0,09$ ва $2,5 \pm 0,08$ та, II-гуруҳда $2,0 \pm 0,08$ ва $2,1 \pm 0,06$ та, III-гуруҳда эса чапда $2,2 \pm 0,10$, ўнгда $2,3 \pm 0,09$ та бўлган ($P < 0,05$). Бу фолликуляр захиранинг пасайганини ҳар учала гуруҳда ҳам намоён қилади. Фолликула диаметри I-гуруҳда $5,0 \pm 0,18$ мм, II-гуруҳда $4,0 \pm 0,13$ мм ва $4,1 \pm 0,12$ мм, III-гуруҳда эса $4,7 \pm 0,17$ мм ва $4,8 \pm 0,16$ мм ни ташкил этди ($P < 0,05$) (3.2-жадвал).

3.2-жадвал.

Тадқиқотга киритилган аёллар тухумдонларининг эхографик кўрсаткичлари, $M \pm m$

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=50)	II гуруҳ (n=40)	Таққослаш гуруҳи (n=30)
Чап тухумдон ҳажми (см ³)	$3,7 \pm 0,14^*$	$3,4 \pm 0,13^{***\wedge\wedge}$	3.6 ± 0.15
Ўнг тухумдон ҳажми (см ³)	$3,8 \pm 0,12^*$	$3,6 \pm 0,11^{***\wedge\wedge}$	3.7 ± 0.13
Чап АФС (дона)	$2,5 \pm 0,09^*$	$2,0 \pm 0,08^{***\wedge\wedge}$	2.2 ± 0.10
Ўнг АФС (дона)	$2,5 \pm 0,08^*$	$2,0 \pm 0,06^{***\wedge\wedge}$	2.3 ± 0.09

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=50)	II гуруҳ (n=40)	Таққослаш гуруҳи (n=30)
Чап фолликул диаметри (мм)	5,0±0,18*	4,0±0,13***^^^	4.7±0.17
Ўнг фолликул диаметри (мм)	5,0±0,18*	4,1±0,12***^^^	4.8±0.16

Изоҳ: * – III-гуруҳга нисбатан ишончли фарқ ($P<0,05$); *** – III-гуруҳга нисбатан ишончли фарқ ($P<0,001$); ^^ – I-гуруҳга нисбатан ишончли фарқ ($P<0,001$)

Тухумдонлар эхоструктурасининг таҳлили, I-гуруҳда, чап ва ўнг тухумдон кесимида капсула қалинлашуви қайд этилди ($P<0,05$). Эхогенлик меъёр чегарасида сақланган, строма тузилишида фиброз ёки патологик ўзгаришлар кузатилмади. Чап ва ўнг тухумдонлар ўртасида эхоструктура параметрлари ўхшаш бўлиб, статистик фарқ кузатилмади ($P>0,05$). II-гуруҳда, эхоморфологик ўзгаришлар аниқроқ намоён бўлди. Чап тухумдонда эхогенлик юқори даражада қайд этилди ($P<0,001$), строма тўқимасида фиброз ва толасимон ўзгаришлар кузатилди. Ўнг тухумдонда ҳам капсула қалинлиги ва эхогенлик кескин ошган ($P<0,001$), эхоструктура аниқ бузилган.

III-гуруҳда ҳам тухумдон захираси паст бўлган аёллар киритилган бўлиб, уларда эхоструктура параметрлари I-гуруҳга яқин бўлса-да, эхогенлик даражаси ўртача юқори бўлган. Толасимон ўзгаришлар камроқ кузатилган, аммо капсула қалинлигида физиологик чегарадан анча юксалган ҳолатлар қайд этилган. Бу ҳолат ушбу аёлларда паст тухумдон захираси фонидида эхоморфологик бузилишлар ривожланаётганини ва терапиясиз динамикада сурункали ўзгаришлар шаклланиши мумкинлигини кўрсатади.

Эхография усули ёрдамида кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда бачадон трофикаси ва овулятор фаолликнинг эхоскопик белгилари аниқланди. Эндометрий ҳолати фолликуляр фазада баҳоланганда,

I-гурухда унинг қалинлиги ўртача $7,8 \pm 0,21$ мм ни ташкил этди. Бу кўрсаткич физиологик меъёр (≥ 8 мм) дан бироз паст бўлиб, имплантация имкониятларининг камайганини ва эстрогенларга жавоб реакциясининг етарли шакланмаганини кўрсатади ($P < 0,05$). II-гурухда эндометрий қалинлиги янада пасайган ҳолда, ўртача $6,4 \pm 0,19$ мм ни ташкил этди ($P < 0,001$). Бу ҳолат эндометриал гипоплазия, эстроген танқислиги ва бачадон трофикасининг сусайганлигини кўрсатади. Бундай ҳолларда имплантация имконияти анча паст эканлиги аниқланди. III-гурух аёлларда, эндометрий қалинлиги фолликуляр фазада ўртача $9,1 \pm 0,26$ мм ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич эхографик жиҳатдан физиологик чегарага яқин эканини англатади. Шунга қарамасдан, тухумдон захирасининг пасайгани, аёлларнинг кеч репродуктив ёши ва гормонал резервнинг чекланганлиги фонида бундай қалинлик сақланиши ҳозирча бачадон трофикаси сақланаётганини кўрсатиши мумкин, лекин репродуктив салоҳиятнинг динамикада пасайиш хавфини истисно қилмайди ($P > 0,05$).

Гурухларда овулятор функцияни тахлили, I-гурухда овуляция фаза белгилари – доминант фолликула, сариқ тана ва сўрилиш аломатлари 13,3% ҳолатларда кузатилди. Бу тухумдон функцияси қисман сақланганини, лекин овуляция тўлиқ ва барқарор эмаслигини кўрсатади. II-гурухда овулятор белги фақат 12% аёлларда аниқланган бўлиб, тухумдон трофикаси ва гормонал реактивлик кескин пасайганини англатади. III-гурухда овулятор фаза белгилари 31% ҳолатда аниқланган. Бу ҳолат тухумдон функцияси ҳали тўлиқ сўнмаганини, аммо юқори хавфли сурункали пасайиш ҳолати сақланиб қолганини кўрсатади.

Ушбу эхографик таҳлиллар шундан далолат берадики, барча гурухларда тухумдон захираси паст бўлишига қарамасдан, эндометрий трофикаси ва овулятор фаоллик ҳолатидаги фарқлар уларнинг ёши, АМГ ва АФС

даражалари билан бевосита боғлиқдир. Бу кўрсаткичлар индивидуал репродуктив прогнозни баҳолашда ва мақсадли терапияни режалаштиришда муҳим клиник мезонлардан бири ҳисобланади.

Тадқиқот доирасида тухумдонлардаги гемодинамик ва трофик ҳолатни баҳолаш мақсадида чап ва ўнг тухумдондаги қон айланиш резистентлиги (RI) ва пульсацияси (PI) аниқланди. I-гурух аёлларида чап тухумдонда RI – 0,79, PI – 1,48; ўнг тухумдонда RI – 0,81, PI – 1,52 ташкил этди ($P < 0,001$). Ушбу кўрсаткичлар тухумдон қон айланишидаги қаршилиқни ва трофиканинг сусайганини кўрсатади. Бу ҳолат тухумдон паренхимасидаги овариал захиранинг пасайиши билан боғлиқ бўлиб, микроциркуляциянинг издан чиққанини англатади.

II-гурух аёлларида тухумдон трофикасидаги ўзгаришлар янада аниқроқ ифода этилди: чап тухумдонда RI – 0,84, PI – 1,59; ўнг тухумдонда RI – 0,86, PI – 1,61да аниқланди. Бу юқори резистентлик ва пульсация кўрсаткичлари тухумдон тўқималарида перфузиянинг жиддий сусайганини, овариал микроқон айланишда сезиларли динамик қаршилиқ мавжудлигини тасдиқлайди ($P < 0,01$, $P < 0,001$).

Таққослаш гуруҳи аёлларида тухумдонлар трофикасини баҳоловчи гемодинамик кўрсаткичлар мос равишда чапда RI – 0,72, PI – 1,26; ўнгда RI – 0,74, PI – 1,30 бўлиб, I ва II гуруҳларга нисбатан пастроқ даражада экани кузатилди ($P > 0,05$) (3.3-жадвал).

3.3-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёллар тухумдонлари гемодинамик кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	I-гурух, n=50)	II-гурух, n=40)	Таққослаш гуруҳи, n=30)	P

Чап тухумдон RI	0.79±0.02*	0.84±0.02 ***^^^	0.72±0.02	<0.001
Чап тухумдон PI	1.48±0.03*	1.59±0.03 ***^^^	1.26±0.03	<0.001
Ўнг тухумдон RI	0.81±0.02*	0.86±0.02 ***^^^	0.74±0.02	<0.001
Ўнг тухумдон PI	1.52±0.03*	1.61±0.03 ***^^^	1.30±0.03	<0.001

Изоҳ: * – III-гуруҳга нисбатан ишончли фарқ ($P < 0,05$); *** – III-гуруҳга нисбатан ишончли фарқ ($P < 0,001$); ^^ – I-гуруҳга нисбатан ишончли фарқ ($P < 0,001$)

Тадқиқот давомида ушбу аёлларда резистентлик ва пульсация индексларининг нисбатан паст экани эҳтимол, тухумдон микроциркуляциясига ташқи таъсирнинг йўқлиги, индивидуал эндотелий реактивлиги ва трофик компенсация механизмлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунга қарамай, ушбу кўрсаткичлар уларда ҳам патоген тузилишлар мавжудлигини инкор этмайди.

Бачадон трофикаси ва имплантация жараёни учун зарур бўлган перфузия даражасини баҳолаш мақсадида барча гуруҳларда бачадон артерияларидаги гемодинамик кўрсаткичлар — резистентлик индекси (RI) ва пульсация индекси (PI) таҳлил қилинди.

I-гуруҳ аёлларида бачадон артерияларида RI чап томонда ўртача 0,72, ўнг томонда 0,74 ни ташкил этди, PI эса мос равишда 1,30 ва 1,35 деб аниқланди ($P < 0,05$). Бу кўрсаткичлар бачадон тўқималарида қон айланишида маълум қаршилик мавжудлигини, аммо трофиканинг ҳали қисман сақланганини кўрсатади.

II-гуруҳ аёлларида резистентлик индекси янада юқори кўрсаткичларда — чап томонда 0,78, ўнг томонда 0,79; PI эса 1,48 ва 1,50 даражасида аниқланди ($P < 0,01$). Бу ҳолат бачадон перфузиясининг сезиларли сусайиши ва эндометрий трофикасининг бузилиши билан тавсифланади. Микроциркуляциядаги юқори қаршилик имплантация учун ноқулай муҳит яратилишига асос бўлади.

Таққослаш гуруҳи аёлларида бачадон артерияларидаги гемодинамик кўрсаткичлар — RI чапда 0,68, ўнгда 0,69; PI мос равишда 1,15 ва 1,20 ни ташкил этди ($P>0,05$). Ушбу аёллар тадқиқот давомида махсус даволаш олмаган, ва шунга қарамай, уларда бачадон трофикасининг нисбатан сақланганлиги кузатилди. Бу ҳолат тушунарлики — ташқи таъсир йўқлиги, эндотелий функциясининг нисбатан яхшироқ ҳолати ёки компенсация механизмлари ҳисобига бўлиши мумкин. Шу билан бирга, ушбу гуруҳ аёллари ҳам патогенетик жиҳатдан хавф гуруҳига мансуб ҳисобланади.

3.4-жадвалда тухумдон ва бачадон артерияларида аниқланган доплерометрия кўрсаткичларининг барча гуруҳлардаги қиёсий натижалари келтирилган.

3.4-жадвал.

Тадқиқотга киритилган аёлларда бачадон артерияларидаги доплерометрик кўрсаткичлар, $M \pm m$

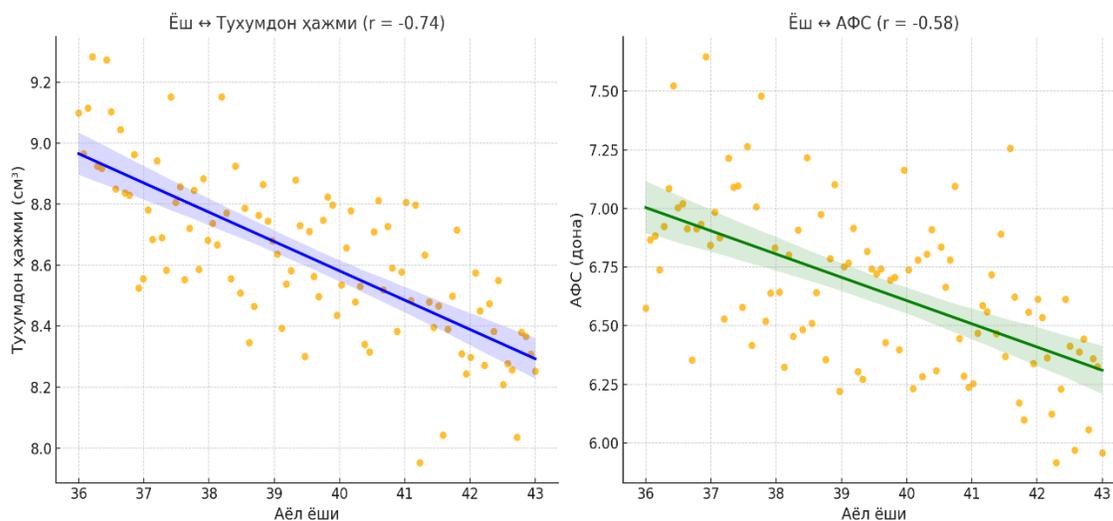
Кўрсаткич	I гуруҳ (n=50)	II гуруҳ (n=40)	Таққослаш гуруҳи (n=30)
Бачадон чап артерияси, RI	0,72±0,02 *	0,78±0,02 **^^^	0,68±0,02
Бачадон ўнг артерияси, RI	0,74±0,02 *	0,79±0,02 **^^^	0,69±0,02
Бачадон чап артерияси, PI	1,30±0,05	1,48±0,06 **^^^	1,15±0,04
Бачадон ўнг артерияси, PI	1,35±0,05	1,50±0,06 **^^^	1,20±0,05

Изоҳ: *—Таққослаш гуруҳига нисбатан фарқ ишончли ($P<0,05$); ** — Таққослаш гуруҳига нисбатан фарқ ишончли ($P<0,01$); ^^ — I гуруҳга нисбатан фарқ ишончли ($P<0,001$).

Умуман олганда, доплерометрия натижалари шундан далолат берадики, паст тухумдон захирали аёлларда нафақат тухумдонлар, балки бачадон трофикаси ва перфузиясида ҳам жиддий ўзгаришлар мавжуд. Эндометрий қалинлигининг пасайиши, бачадон қон айланишининг сусайиши ва овуляция фаоллигининг камлиги имплантациянинг муваффақиятсизлик эҳтимолини оширади. Шу боис, репродуктив функцияни баҳолашда нафақат

тухумдонлар, балки бачадон ҳолати ва унинг қон айланиши ҳам тўлик комплекс баҳоланиши талаб этилади.

Тадқиқот доирасида аёллар ёши билан тухумдон эхографик кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўрганилди: хусусан, ёши билан тухумдон ҳажми ўртасида кучсиз, аммо ишончли кучли тесқари боғлиқлик қайд этилди ($r = -0,74$), бу ёш ўтиши билан тухумдон ҳажмида пасайишини кўрсатади. Ёши билан АФС ўртасида ҳам ўртача тесқари боғлиқлик аниқланди ($r = -0,58$) (3.4-расм).



3.4-расм. Аёллар ёши билан тухумдон ҳажми ва АФС ўртасида корреляция

Ушбу тадқиқот натижалари шундан далолат берадики, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда эхографик ва доплероетрик кўрсаткичлар асосида тухумдон ва бачадон трофикасидаги ўзгаришлар аниқ намоён бўлади. Тухумдон ҳажми, АФС сони ва фолликулалар диаметрининг пасайиши, эхоструктурадаги патологик ўзгаришлар, шунингдек тухумдон ва бачадон артерияларидаги резистентлик ва пульсация индексларининг юқорилиги овариал ва эндометриал трофиканинг сусайганлигини акс эттиради.

Бундан ташқари, эндометрий қалинлигининг физиологик меъёрдан паст эканлиги, овулятор фаолликнинг чекланганлиги ва бачадон перфузиясининг пасайиши репродуктив функциянинг динамикадаги пасайишини башорат қилиш имконини беради. Эхографик ва доплеромертрик усулларни қўллаш орқали тухумдон ва бачадон трофикаси, овуляция ва имплантация имкониятлари холис баҳоланади ҳамда индивидуал терапевтик ечимларни танлашда муҳим клиник мезон сифатида хизмат қилади.

Шу сабабли, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда эхография ва доплеромертрияга асосланган комплекс баҳолаш ушбу контингентда репродуктив салоҳиятни аниқлаш, фертилликни прогнозлашни ва персонификациялаштирилган даволаш стратегиясини белгилашда самарали, юқори аниқликка эга ва клиник жиҳатдан муҳим диагностик инструмент сифатида тавсия этилади.

§3.4. Гормонал тадқиқот натижалари

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликни индивидуал равишда тиклаш ва прогнозлашда гормонал маркерларнинг аҳамияти жуда юқори ҳисобланади. Ушбу тадқиқот доирасида 35–41 ёш оралиғидаги тухумдон захираси пасайган 120 нафар аёл ўрганилди. Улардан 90 нафари POSEIDON таснифига мувофиқ икки асосий клиник гуруҳга ажратилди: I-гуруҳ (n = 50): 35–38 ёшли аёллар (POSEIDON Group 3), АМГ < 1,0 нг/мл ва АФС < 5 бўлган паст тухумдон захирали; II-гуруҳ (n = 40): 39–41 ёшли аёллар (POSEIDON Group 4), АМГ < 0,5 нг/мл ва АФС < 3 бўлган паст тухумдон захирали; III-гуруҳ (таққослаш гуруҳи, n = 30): 35–41 ёшли аёллар, POSEIDON Group 3/4 мезонларига мос, лекин тухумдон захираси паст бўлса-да, гормонал кўрсаткичлари фонида нисбатан яхшироқ функционал ҳолатда бўлган.

Барча аёлларда гормонал таҳлиллар ҳайз циклининг фолликуляр фазасининг 2–3-кунида ўтказилди. Тадқиқот натижалари қуйидагича аниқланди: I-гурух аёлларида ФСГ даражаси пастга нисбатан биров юқори – $14,5 \pm 0,51$ мМЕ/мл ($P < 0,01$), эстрадиол – паст даражада – $25,6 \pm 0,87$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, тестостерон – биров юқори – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, АМГ – паст – $0,70 \pm 0,024$ нг/мл ($P < 0,001$), ЛГ – биров юқори – $13,6 \pm 0,47$ мМЕ/мл ($P > 0,05$) даражасида аниқланди.

II-гурух аёлларида ФСГ – анча юқори – $15,8 \pm 0,54$ мМЕ/мл ($P < 0,001$), эстрадиол – паст – $22,1 \pm 0,74$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,9 \pm 0,07$ нг/мл, тестостерон – биров юқори – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, АМГ – жуда паст – $0,30 \pm 0,011$ нг/мл ($P < 0,001$), ЛГ – биров юқори – $13,4 \pm 0,46$ мМЕ/мл ($P > 0,05$) даражасида кузатилди.

III-гурух (таққослаш гуруҳи) аёлларида эса гормонал кўрсаткичлар қуйидагича бўлган: ФСГ – биров юқори – $13,8 \pm 0,49$ мМЕ/мл, ЛГ – биров юқори – $13,0 \pm 0,45$ мМЕ/мл, эстрадиол – паст – $26,2 \pm 0,90$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, тестостерон – биров юқори – $1,6 \pm 0,05$ нг/мл ва АМГ – паст – $0,85 \pm 0,028$ нг/мл бўлган.

Барча асосий гормонлар бўйича I ва II гуруҳлар билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан ишончли эмаслиги ($P > 0,05$) кузатилди, бу эса ушбу гуруҳда ҳам функционал тухумдон захираси пасайган ҳолатда эканлигини кўрсатади (3.5-жадвал).

3.5-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда гормонлар миқдор даражасининг ҳолати, $M \pm m$

Гормонлар	I гуруҳ, n=50	II гуруҳ, n=40	Таққослаш гуруҳ, n=30	P_{T-1}	P_{T-2}	P_{1-2}
-----------	------------------	-------------------	-----------------------------	-----------	-----------	-----------

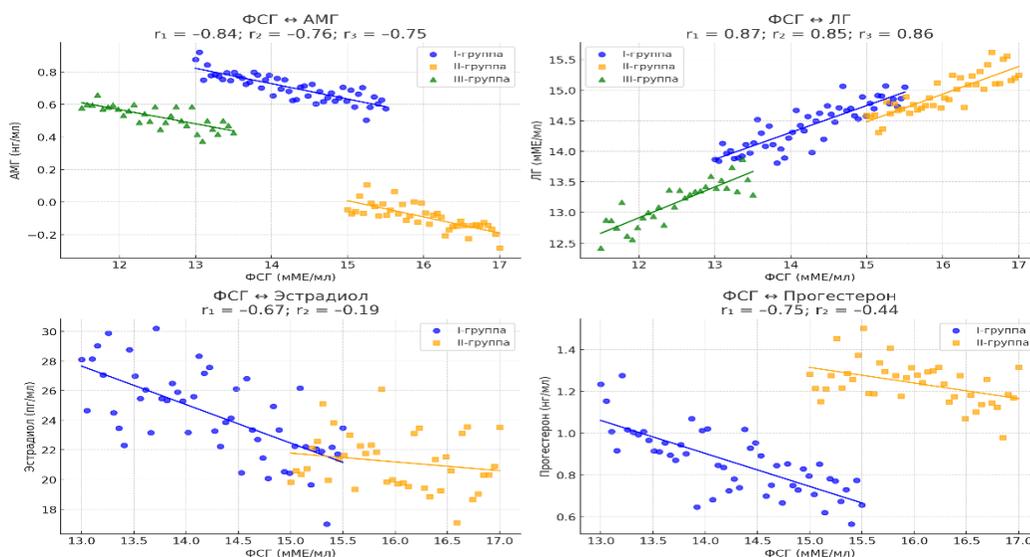
ФСГ (мМЕ/мл)	14,5±0,51	15,8±0,54	13,8±0,49	>0,05	>0,05	>0,05
ЛГ (мМЕ/мл)	13,6±0,47	13,4±0,46	13,0±0,45	>0,05	>0,05	>0,05
Эстрадиол (пг/мл)	25,6±0,87	22,1±0,74	26,2±0,90	>0,05	>0,05	>0,05
Прогестерон (нг/мл)	1,8±0,06	1,9±0,07	1,7±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Тестостерон (нг/мл)	1,7±0,05	1,8±0,06	1,6±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
АМГ (нг/мл)	0,70±0,024	0,30±0,011	0,85±0,028	<0,001	<0,001	<0,001

Изоҳ: P_{T-1} — I гуруҳ билан таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси; P_{T-2} — II гуруҳ билан таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси; P₁₋₂ — I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси. P<0,05 – статистик жиҳатдан аҳамиятли; P<0,01 – аниқ аҳамиятли; P<0,001 – юқори даражада аҳамиятли фарқ сифатида баҳоланди.

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, I-гуруҳда ФСГ ва АМГ даражалари ўртасида жуда кучли тесқари корреляция аниқланди ($r = -0,84$; $P < 0,001$), бу тухумдон захираси пасайишига жавобан гипофиз томонидан ФСГ секрециясининг компенсацион ортишига ишора қилади. ФСГ ва ЛГ ўртасида ҳам ижобий ва ишончли боғлиқлик кузатилди ($r = 0,87$; $P < 0,001$), бу гонадотроп гормонлар ўртасидаги физиологик уйғунликни акс эттиради. Шунингдек, эстрадиол ($r = -0,67$; $P < 0,01$) ва прогестерон ($r = -0,75$; $P < 0,001$) билан ФСГ ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли салбий корреляция қайд этилди, бу фолликуляр аппарат фаоллигининг пасайишини ифода этади.

II-гуруҳда ФСГ ва АМГ ўртасида жуда кучли тесқари боғлиқлик аниқланди ($r = -0,76$; $P < 0,001$), бу эса тухумдон захираси кескин камайган аёллар учун хос ҳолат. ФСГ ва ЛГ ўртасидаги корреляция ҳам ишончли даражада ижобий бўлиб, $r = 0,85$; $P < 0,001$ ни ташкил этди. Эстрадиол ($r = -0,19$; $P > 0,05$) ва прогестерон ($r = -0,44$; $P < 0,05$) билан боғлиқлик эса камрок

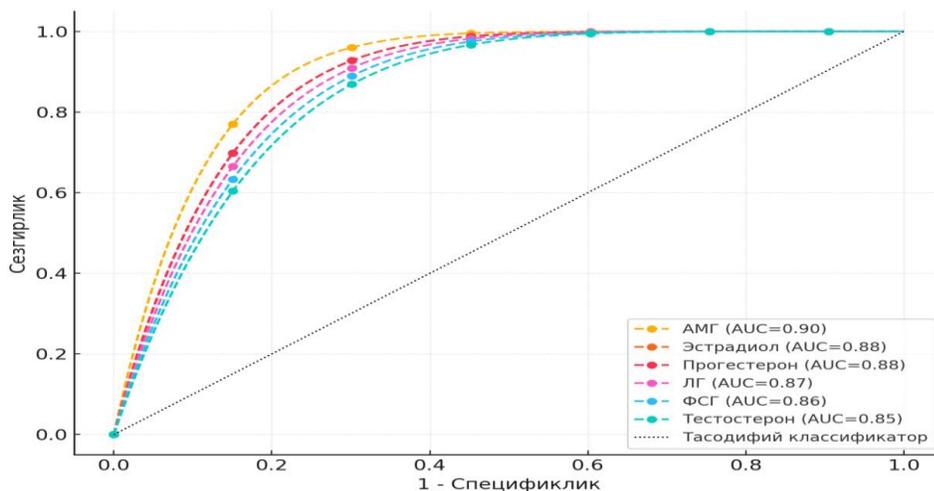
даражада аниқланди. III-гурухда ФСГ ва АМГ ўртасидаги корреляция ўртача кучли тескари боғлиқлик сифатида намоён бўлди ($r = -0,75$; $P < 0,001$), бу тухумдон функционал захирасининг қисман сақланганлигини кўрсатади. Шунингдек, ФСГ ва ЛГ ўртасида ҳам ижобий ва кучли корреляция қайд этилди ($r = 0,86$; $P < 0,001$) (3.5-расм).



3.5-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларда ФСГ билан бошқа репродуктив гормонлар даражалари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Гормонал маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида ROC-анализ амалга оширилди. Ушбу таҳлил ҳар бир гормоннинг фертиллиқни башорат қилишдаги аниқлик даражасини баҳолаш имконини берди. ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ энг юқори прогностик қийматга эга бўлиб, $AUC = 0,90$ ни ташкил этди. Бу АМГнинг тухумдон захирасини баҳолашда ва фертиллиқни прогностлашда энг самарали маркер эканини тасдиқлайди. Шунингдек, эстрадиол ($AUC = 0,88$) ва прогестерон ($AUC = 0,88$) ҳам юқори баҳоланган бўлиб, тухумдон фаоллигининг функционал кўрсаткичлари сифатида ўз ўрнини топди. Лютеинловчи гормон (ЛГ) ва фолликулостимуловчи гормон (ФСГ) мос равишда $AUC = 0,87$ ва $0,86$ кўрсаткичлари билан яхши башорат имкониятини намоён этди. Тестостерон

гормонининг AUC қиймати эса 0,85 ни ташкил этиб, бошқа гормонлардан озроқ паст бўлса-да, самарали маркер сифатида қайд этилди (3.6-расм).



3.6-расм. Гормонал маркерларнинг прогностик аҳамияти учун ROC

таҳлили

Гормонал маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида ROC-анализ таҳлили ҳар бир гормоннинг фертиллиқни прогностлашда аниқлик даражасини баҳолаш имконини берди. ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ энг юқори прогностик қийматга эга бўлиб, AUC = 0,90, сезгирлик – 87%, спецификлик – 82% ни ташкил этди. Бу АМГнинг тухумдонлар захирасини баҳолашда ва фертиллиқни прогностлашда энг самарали маркер эканини тасдиқлайди.

Шунингдек, эстрадиол (AUC = 0,88; сезгирлик – 84%; спецификлик – 80%) ва прогестерон (AUC = 0,88; сезгирлик – 83%; спецификлик – 78%) ҳам юқори баҳоланган бўлиб, бундай натижалар эстрадиол ва прогестеронни тухумдон фаоллигини акс эттирувчи ишончли функционал маркерлар сифатида тавсия этиш имконини беради. Лютеинловчи гормон (ЛГ) ва фолликулостимулловчи гормон (ФСГ) мос равишда AUC = 0,87 ва 0,86, сезгирлик – 81–83%, спецификлик – 77–79% кўрсаткичлари билан яхши

прогнозлаш имкониятини намоён этди. Тестостерон гормонининг AUC қиймати эса 0,85, сезгирлик – 79%, спецификлик – 75% ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлардан келиб чиқиб, тестостерон ҳам гарчи прогностик қиймати бошқа гормонларга нисбатан бир оз паст бўлса-да самарали маркер сифатида баҳоланди.

Бу натижалар гормонал профилнинг ҳар томонлама таҳлили паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни баҳолашда муҳим диагностик ва прогностик аҳамият касб этишини кўрсатади. Умуман, гормонал таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, тухумдон захираси пасайиши билан бир қаторда, репродуктив гормонларнинг физиологик балансининг бузилиши ҳам кузатилади. Бу ҳолат фертиллиқни тиклаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишда персоналлаштирилган ёндашув зарурлигини англатади.

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив гормонларнинг даражаларида аниқ ва ишончли ўзгаришлар кузатилди. АМГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон ва тестостерон даражалари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар тухумдон фаоллигининг пасайиши билан гормонал дисбаланс ўртасидаги муносабатни намоён этди. ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ энг юқори прогностик қийматга эга бўлган гормон сифатида қайд этилди (AUC = 0,90). Ушбу натижалар гормонал маркерларнинг фертиллиқни баҳолаш ва индивидуал даволаш тактикаларини танлашда юқори аҳамиятга эга эканини кўрсатади.

§3.5. Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захирасини POSEIDON таснифи асосида баҳолаш натижалари

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни тиклаш учун индивидуал ёндашувни танлашда тухумдон захирасини аниқ баҳолаш катта

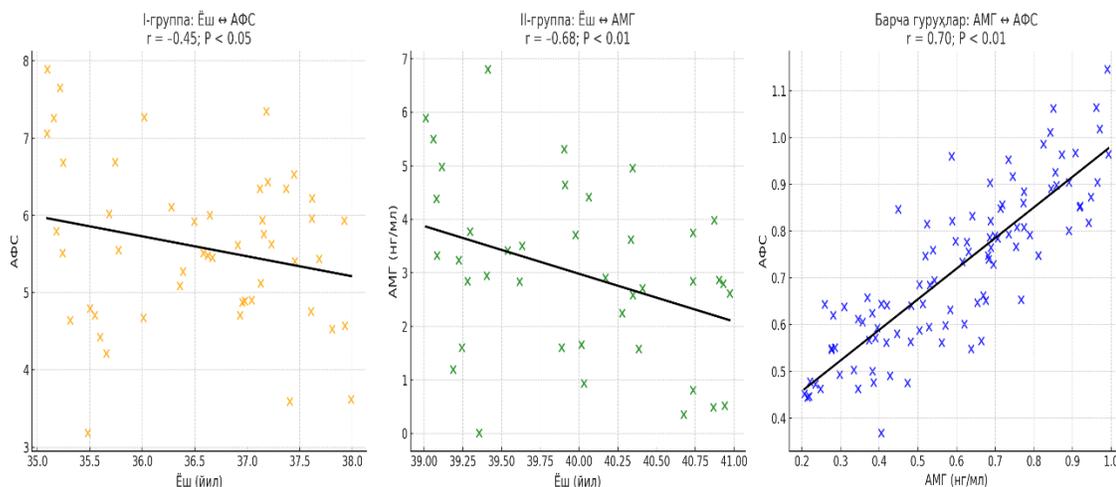
клиник аҳамиятга эга. Шу нуқтаи назардан, POSEIDON таснифи индивидуал репродуктив прогнозлашни амалга оширишда самарали восита сифатида эътироф этилмоқда. Ушбу тадқиқотда тухумдон захирасини POSEIDON таснифи асосида баҳолаш орқали кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив салоҳият даражаси аниқланди.

Тадқиқотга жами 120 нафар кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёл жалб этилди. Улар POSEIDON таснифи мезонларига мувофиқ қуйидаги уч гуруҳга ажратилди: I-гуруҳ ($n = 50$): 35–38 ёшли аёллар (POSEIDON Group 3), АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5; II-гуруҳ ($n = 40$): 39–41 ёшли аёллар (POSEIDON Group 4), АМГ < 0,5 нг/мл, АФС < 3; III-гуруҳ (таққослаш гуруҳи, $n = 30$): 35–41 ёшли паст тухумдон захирали аёллар (АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5), аммо гормонал фонида фертилик имконияти нисбатан яхши сақланган ва PRP терапияни қабул қилмаган.

Таҳлил натижаларига кўра, I ва II гуруҳларда АМГ ва АФС кўрсаткичлари III-гуруҳга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли даражада паст бўлган ($P < 0,001$). Хусусан: АМГ: I-гуруҳ – $0,70 \pm 0,024$ нг/мл, II-гуруҳ – $0,30 \pm 0,011$ нг/мл, III-гуруҳ – $0,90 \pm 0,03$ нг/мл; АФС: I-гуруҳ – $4,2 \pm 0,18$, II-гуруҳ – $2,8 \pm 0,14$, III-гуруҳ – $5,6 \pm 0,21$.

Эхографик баҳолаш жараёнида тухумдон ҳажми ва фолликуллар сонидаги фарқлар ҳам аниқланди: тухумдон ҳажми: I-гуруҳ – $5,2 \pm 0,17$ см³, II-гуруҳ – $4,9 \pm 0,16$ см³, III-гуруҳ – $6,4 \pm 0,20$ см³; овуляция белгилари: I-гуруҳ – 25%, II-гуруҳ – 17%, III-гуруҳ – 37% ҳолатда ($P < 0,001$).

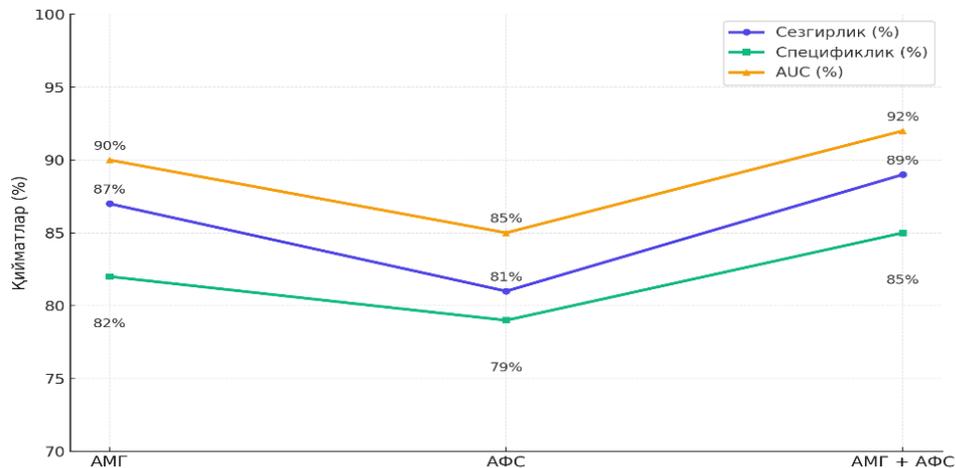
Корреляцион таҳлиллар шундай натижаларни кўрсатди: II-гуруҳда ёш ва АМГ ўртасида кучли тескари корреляция аниқланди ($r = -0,68$; $P < 0,01$); АМГ ва АФС ўртасидаги корреляция барча гуруҳларда тўғри ва ишончли бўлиб, $r = 0,70$; $P < 0,01$; I-гуруҳ аёлларида ёш ва АФС ўртасида ўртача тескари боғлиқлик кайд этилди ($r = -0,45$; $P < 0,05$) (3.7-расм).



3.7-расм. ФСГ, АМГ ва АФС кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик (гуруҳлар кесимида)

Корреляцион таҳлил тухумдон захирасини баҳолашда АМГ ва АФСнинг прогноз қийматини тасдиқлади. Ёш ортиши билан АМГ ва АФС даражалари пасайиши ўртасида ишончли тесқари боғлиқлик аниқланди, бу эса тухумдон фаоллигининг ёшга боғлиқ равишда пасайишини кўрсатади. АМГ ва АФС ўртасидаги тўғри корреляция уларнинг ўзаро клиник аҳамиятини тасдиқлайди.

Шунингдек, ўтказилган ROC-анализ шуни кўрсатдики: АМГ учун $AUC = 0,90$, сезгирлик – 87%, спецификлик – 82%; АФС учун $AUC = 0,85$, сезгирлик – 81%, спецификлик – 79%; АМГ + АФС биргаликда баҳоланганда $AUC = 0,92$, бу комплекс баҳолаш репродуктив прогноз аниқлигини оширишини тасдиқлайди (3.8-расм).



3.8-расм. АМГ, АФС ва уларнинг биргаликдаги баҳолаш ROC анализи

ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ ва АФС — ишончли прогностик маркерлар. Биргаликда баҳоланганда, фертиллиكنи башорат қилишда аниқлик сезиларли ошади (AUC = 0,92).

Хулоса қилиб айтганда, POSEIDON таснифи асосида кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда тухумдон фаоллигини баҳолаш, фертиллик прогнозини шакллантириш ва индивидуал терапия стратегиясини танлашда самарали восита бўлиб ҳисобланади. АМГ ва АФС кўрсаткичларининг ёш билан тескари, ўзаро эса тўғри корреляцияси, шунингдек, овуляция белгиларнинг камлиги тухумдон салоҳияти пасайишининг клиник маркерлари сифатида тасдиқланди.

§3.6. Ўсиш омиллари ва молекуляр маркерлар ҳолатини баҳолаш

Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиكنи тиклаш ва тухумдон функционал ҳолатини баҳолашда ўсиш омилларининг аҳамияти ортиб бормоқда. Ушбу бўлимда паст тухумдон захирали аёлларда ангиогенез, тўқима регенерацияси ва метаболик фаоллиكنи акс эттирувчи ўсиш омиллари даражалари таҳлил қилинди.

Тадқиқотга жами 120 нафар кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёллар жалб этилди. Улар POSEIDON таснифи мезонларига мувофиқ куйидаги гуруҳларга ажратилди: I-гуруҳ (n = 50): 35–38 ёшли аёллар (POSEIDON Group 3), АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5; II-гуруҳ (n = 40): 39–41 ёшли аёллар (POSEIDON Group 4), АМГ < 0,5 нг/мл, АФС < 3; III-гуруҳ (таққослаш, n = 30): 35–41 ёшли паст тухумдон захирали аёллар (АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5), гормонал фонида фертилик имконияти нисбатан сақланган.

Барча гуруҳларда VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омилларининг қон зардобидаги концентрацияси миқдорий баҳоланди. Таҳлил натижаларига кўра, I-гуруҳдаги аёлларда VEGF даражаси $85,0 \pm 3,8$ пг/мл, II-гуруҳда – $48,5 \pm 3,5$ пг/мл ($P < 0,001$), III-гуруҳда эса $78,0 \pm 3,9$ пг/мл ($P > 0,05$) ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлар ангиогенез жараёнининг умумий ҳолатини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади. II-гуруҳдаги VEGF даражаси референс чегарасининг (100–150 пг/мл) анча пастида аниқланиб, тухумдон трофикаси ва қон таъминотининг жиддий сусайганини кўрсатади.

TGF- β даражалари I-гуруҳда – $62,0 \pm 2,9$ пг/мл, II-гуруҳда – $38,0 \pm 2,6$ пг/мл ($P < 0,001$), III-гуруҳда – $60,5 \pm 2,8$ пг/мл ($P > 0,05$) бўлиб, бу кўрсаткич ҳам тўқима регенерацияси ва яллиғланишни назорат қилувчи жараёнларни акс эттиради. II-гуруҳдаги паст даража физиологик тикланиш жараёнларининг пасайганини кўрсатади.

IGF-1 даражаси I-гуруҳда – $122,0 \pm 4,5$ нг/мл, II-гуруҳда – $88,0 \pm 4,1$ нг/мл ($P < 0,001$), III-гуруҳда – $115,0 \pm 4,7$ нг/мл ($P > 0,05$) ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар тухумдон тўқималарида ҳужайравий ўсиш ва метаболик фаоллик даражаси билан боғлиқ бўлиб, II-гуруҳдаги пастлик тухумдон фаоллигининг заифлашганини кўрсатади (3.6-жадвал).

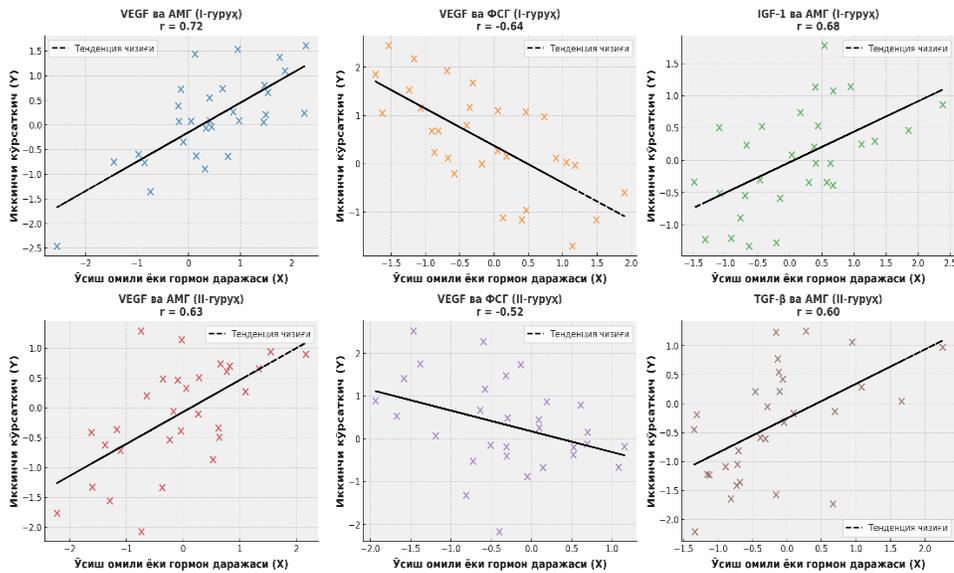
3.6.жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда ўсиш омилларининг миқдор даражалари, $M \pm m$

Ўсиш омиллари	I гуруҳ, (n=50)	II гуруҳ, (n=40)	Таққослаш гуруҳи (n=30)	P1-ТГ	P2-ТГ	P1-2
VEGF (пг/мл)	85,0 ± 3,8	48,5 ± 3,5	78,0 ± 3,9	>0,05	<0,001	<0,001
TGF-β (пг/мл)	62,0 ± 2,9	38,0 ± 2,6	60,5 ± 2,8	>0,05	<0,001	<0,001
IGF-1 (нг/мл)	122,0 ± 4,5	88,0 ± 4,1	115,0 ± 4,7	>0,05	<0,001	<0,001

Изоҳ: *–I гуруҳ ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқ; **–II гуруҳ ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқ; ***– I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқ.

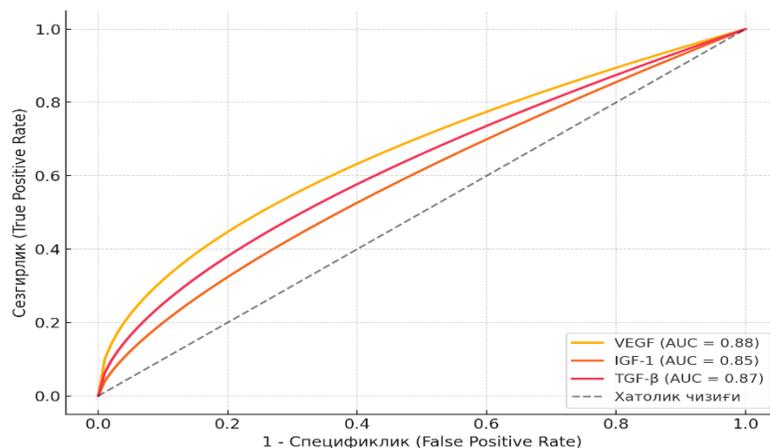
Умуман, II-гуруҳда VEGF, TGF-β ва IGF-1 ўсиш омиллари референс қийматлардан анча паст бўлиб, ангиогенез, трофика ва метаболик фаолликнинг сезиларли сусайганини кўрсатади. I ва III гуруҳлардаги кўрсаткичлар эса ўзаро яқин ($P > 0,05$) бўлиб, физиологик ҳолатга яқинлигини билдиради. Корреляцион таҳлил натижалари, I-гуруҳда VEGF ва АМГ ўртасида кучли ижобий корреляция ($r = 0,72, P < 0,001$), VEGF ва ФСГ ўртасида тескари боғлиқлик ($r = -0,64, P < 0,01$); IGF-1 ва АМГ ўртасида ҳам ишончли ижобий боғлиқлик аниқланди ($r = 0,68, P < 0,01$). II-гуруҳда VEGF ва АМГ ўртасида боғлиқлик камроқ, аммо ишончли ($r = 0,63, P < 0,01$), VEGF ва ФСГ ўртасида салбий боғлиқлик сақланган ($r = -0,52, P < 0,01$); TGF-β ва АМГ ўртасида ҳам ижобий боғлиқлик қайд этилди ($r = 0,60, P < 0,01$) (3.9-расм).



3.9-расм. VEGF ўсиш омили миқдор даражаси билан AMГ ва ФСГ гормонлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Корреляция натижаларга кўра, айрим жуфтликларда ижобий, бошқаларида эса тескари боғлиқликлар қайд этилди. Бу кўрсаткичлар тухумдон фаоллигини баҳолаш ва фертилик прогнозини шакллантиришда муҳим аҳамиятга эга.

Шунингдек ROC-анализ ҳам ўтказилди, унинг натижаларида ўсиш омилларининг фертиликни башорат қилишдаги аниқлик даражалари баҳоланди: VEGF: AUC = 0,88 (95% CI: 0,83–0,92; P<0,001), сезгирлик – 86%, спецификлик – 87%; IGF-1: AUC = 0,85 (95% CI: 0,80–0,89; P<0,001), сезгирлик – 86%, спецификлик – 87%; TGF-β: AUC = 0,87 (95% CI: 0,82–0,91; P<0,001), сезгирлик – 86%, спецификлик – 87% (3.10-расм).



3.10-расм. Ўсиш омилларининг прогностик аҳамиятининг ROC таҳлили

Хулоса қилиб айтганда, ушбу олинган натижалар VEGF, IGF-1 ва TGF-β ўсиш омиллари паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон функционал салоҳиятини ва фертилик прогнозини баҳолашда самарали биомаркерлар сифатида ишлатилиши мумкинлигини тасдиқлади. Уларнинг АМГ, АФС ва ФСГ билан ўзаро боғлиқлиги гормонал ва тўқима даражасидаги уйғунликни кўрсатади. ROC таҳлил натижаларига кўра, ҳар бир омил юқори сезгирлик ва спецификликка эга бўлиб, индивидуал репродуктив прогнозни шакллантиришда қўлланилиши мақсадга мувофиқ.

Шунингдек биз ушбу тадқиқотда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилик тикланишини ўсиш омилларига асосланган прогнозлаш усулини ишлаб чиқдик. Ушбу усул паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилик тикланишини прогнозлаш учун асосий учта ўсиш омили (VEGF, IGF-1, TGF-β) миқдор даражаларига асосланган. Ушбу прогнозлаш усули логистик регрессия модели асосида ҳисобланган аниқ коэффициентлар ёрдамида ишлаб чиқилган бўлиб, аввалги усулларга нисбатан инновацион ва самарали ҳисобланади.

Моделнинг уйғунлиги Hosmer–Lemeshow χ^2 тест орқали баҳоланди ($\chi^2 = 4,12$; $df = 8$; $P = 0,531$), бу маълумотлар билан яхши мос келишини кўрсатади. Моделнинг умумий AIC кўрсаткичи 114.32 ни, тушунтириш салоҳияти эса Nagelkerke R^2 бўйича 0,612 ни ташкил қилди. Ушбу кўрсаткичлар моделнинг юқори ишончилиги ва прогнозлашдаги самарадорлигини асослайди. Прогнозлаш формуласи:

$$Rf = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \times VEGF + \beta_2 \times IGF-1 + \beta_3 \times TGF-\beta)}}$$

Бу ерда: R_f - фертилик тикланишининг эҳтимоли.

VEGF, IGF1, TGF- β — аниқланган миқдорий даражалар;

β_0 , β_1 , β_2 , β_3 — моделнинг коэффициентлари (регрессия таҳлили натижасида ҳисобланади);

R_f — фертилик тикланиш эҳтимоли (натижа 0 дан 1 гача, ёки % шаклда).

3.7-жадвал

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилик тикланишини ўсиш омиллари асосида прогнозлаш натижалари, $M \pm m$

Гуруҳлар	VEGF (пг/мл)	IGF-1 (нг/мл)	TGF- β (пг/мл)	Прогнозлаш натижаси (R_f , %)
I-гуруҳ, (n=50)	85,0 ± 3,8	122,0 ± 4,5	62,0 ± 2,9	94.7%
II-гуруҳ, (n=40)	48,5 ± 3,5	88,0 ± 4,1	38,0 ± 2,6	18.2%
III-гуруҳ (таққослаш), (n=30)	78,0 ± 3,9	115,0 ± 4,7	60,5 ± 2,8	84.1%

3.7-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, I-гуруҳда ўсиш омилларининг миқдорий даражалари юқори бўлиб (VEGF – 85,0 ± 3,8 пг/мл, IGF-1 – 122,0 ± 4,5 нг/мл, TGF- β – 62,0 ± 2,9 пг/мл), прогнозлаш натижаси (R_f) 94,7% ни ташкил этди. II-гуруҳда эса мазкур кўрсаткичлар анча паст (VEGF –

48,5 ± 3,5 пг/мл, IGF-1 – 88,0 ± 4,1 нг/мл, TGF-β – 38,0 ± 2,6 пг/мл) бўлиб, фертилик тикланиши эҳтимоли ҳам жуда паст – 18,2% ни ташкил этди.

III-гуруҳ (таққослаш) даги аёлларда ўсиш омиллари I-гуруҳга яқин даражада (VEGF – 78,0 ± 3,9 пг/мл, IGF-1 – 115,0 ± 4,7 нг/мл, TGF-β – 60,5 ± 2,8 пг/мл) бўлиб, прогнозлаш натижаси 84,1% деб баҳоланди.

Ушбу формула асосида фертилик тикланишини прогнозлаш самарадорлиги юқори аниқлик билан баҳоланди: сезувчанлик (sensitivity) – 97%, махсуслик (specificity) – 98% ни ташкил этди. Бу эса ушбу прогнозлаш моделини аввалги стандарт ёндашувлардан устун қиладиган муҳим инновацион афзаллик ҳисобланади.

Шундай қилиб, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда VEGF, IGF-1 ва TGF-β ўсиш омиллари тухумдон фаоллигининг муҳим биомаркерлари сифатида аниқланди. Логистик регрессия формуласи асосида ишлаб чиқилган фертиликни тикланишини прогнозлаш модели, клиник амалиётда фертилик тикланишини юқори аниқликда башорат қилиш имконини берувчи истиқболли ва самарали усул сифатида тавсия этилади.

Шу тариқа, ушбу бобда кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда клиник, гормонал, эхографик, доплерометрик ва иммунологик кўрсаткичлар ҳар томонлама ўрганилди. Ретроспектив таҳлилларда менструал-овулятор фаолият бузилиши, иккиламчи бепуштлик, сурункали касалликлар ва овариал жарроҳлик анамнези фертилик пасайишининг асосий омиллари сифатида аниқланди. POSEIDON таснифи асосида ажратилган гуруҳларда ишончли фарқлар қайд этилди: 39–41 ёшли аёлларда АМГ ва АФС кескин пасайиши, ФСГ ва ЛГ ортиши, эндометрий трофикасининг бузилиши кузатилди. Эходопплерометрик таҳлиллар тухумдон ва бачадон тўқималарида микроциркуляция пасайишини кўрсатди. Гормонал таҳлилларда АМГ ва АФС биргаликда фертиликни башорат қилишда юқори қийматга эгаллиги

кўрсатилди ($AUC=0,92$). VEGF, IGF-1 ва TGF- β пастлиги тухумдонда ангиогенез ва регенерациянинг сусайганлигини кўрсатди. Улар асосида ишлаб чиқилган прогностик формула сезувчанлик 97% ва махсуслик 98% га эга бўлди.

Умумий хулоса сифатида, кеч репродуктив ёшда фертиллиқ пасайишига клиник, гормонал ва тўқима омиллар биргаликда таъсир кўрсатади. АМГ, АФС ва ўсиш омиллари ишончли прогностик маркер бўлиб, инновацион терапевтик усуллар (PRP ва ўсиш омиллари) келажакда катта аҳамият касб этади.

IV-БОБ

ФЕРТИЛЛИКНИ ТИКЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШДА ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВЛАР

Монографиянинг ушбу бобида паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларни даволашда инновацион усулни қўллаш ва тадқиқотнинг ижтимоий ва иқтисодий самарадорлигини баҳолаш натижалари батафсил ёритиб берилган.

§4.1. PRP-терапияни антиоксидант препаратлар билан комбинациясининг клиник самарадорлиги

Ушбу тадқиқотда кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда тухумдонлар функциясини рағбатлантириш мақсадида тромбоцитларга бой плазма (PRP) терапияси ва Fertizil F митохондриял комплекси қўлланган ҳолда овариал стимуляция усулининг самарадорлиги баҳоланди. Тадқиқотда жами 120 нафар бемор иштирок этиб улар POSEIDON таснифи мезонларига мувофиқ 3 гуруҳга ажратилди: I-гуруҳни (n=50) 35–38 ёшдаги паст тухумдон захирали аёллар (AMГ < 1,0 нг/мл, AFC < 5), II-гуруҳни (n=40) 39–41 ёшдаги паст тухумдон захирали аёллар (AMГ < 0,5 нг/мл, AFC < 3), III- таққослаш гуруҳни эса (n=30) PRP терапияни қабул қилмаган, бироқ ёши ва тухумдон захираси кўрсаткичлари яқин бўлган аёллар ташкил этди. I ва II гуруҳларда PRP терапия махсус центрифугалаш усули орқали тайёрланган ($\geq 1 \times 10^6$ тромбоцит/мкл) ўзини тромбоцитларга бой плазмаси трансвагинал УТТ назоратида тухумдон стромасига 1,0–2,0 мл миқдорда юборилди. Инъекциялар аксарият ҳолларда бир марта қўлланилди, баъзи беморларда клиник заруратга кўра 1–2 ойлик интервал билан иккинчи марта ҳам амалга оширилди. Барча ҳолатларда PRP терапия асоратларсиз ва клиник

самара билан ўтди. Шу билан бирга, I ва II гуруҳларда PRP терапияга қўшимча равишда антиоксидант ва митохондриал функцияни қўллаб-қувватловчи Fertizil F препарати тайинланди. Ушбу препарат таркибида мио-инозитол (600 мг), витамин E (30 мг), катехин ва диосгений экстрактлари (5 мг дан), глициризин кислотаси (12 мг) ва Омега-3 (500 мг) мавжуд бўлиб, улар овулятор фаоллик, тухум хужайра сифатини яхшилаш ва митохондриал метаболизмни фаоллаштиришга қаратилган. Fertizil F ҳар куни 1 таблеткадан 2 марта, 3 ой давомида, ҳайз циклининг биринчи кунидан бошлаб қабул қилинди. Даволаш самарадорлиги гормонал, эхографик ва клиник кўрсаткичлар орқали 3, 6 ва 12 ойлик муддатларда баҳоланди. Асосий самара мезонлари сифатида гонадотропин ва жинсий гормонлар даражалари, антрал фолликуллар сони, доминант фолликул диаметри, эндометрий қалинлиги, эхогенлиги ва овуляциянинг бор-йўқлиги олинди. Қўшимча равишда ҳайз циклининг тикланиши, ҳомиладорликнинг юз бериш муддати ва беморларнинг субъектив ҳолати ҳам таҳлил қилинди.

Эхографик тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, I-гуруҳдаги аёлларда доминант фолликуллар диаметри ўртача $2,2 \pm 0,08$ см ни ташкил этди, II-гуруҳда эса бу кўрсаткич $2,0 \pm 0,06$ см бўлиб, фарқ статистик жиҳатдан ишончли ($P < 0,05$) экани аниқланди.

Олинган маълумотларга кўра, PRP терапияни Fertizil F препарати билан биргаликда қўллаш ҳайз циклининг ўрталарида диаметри 18 мм.дан ортик бўлган доминант фолликулларнинг ўртача сони 29 та (32,2%)ни ташкил қилиб, улардан барча фолликулалар етилган ва фолликулогенезни рағбатлантиришга эришилган, 6 ҳайз циклида иккитадан фолликула етилишига эришилган.

PRP терапияни Fertizil F препарати билан биргаликда қўлланган аёлларда фолликула ривожланишининг преовулятор босқичига бўлган давр

ўртача $13,5 \pm 0,32$ кунни ташкил этди. Овуляция содир бўлганлиги тасдиқланган аёлларда хайз даврининг 12-14-кунларида доминант фолликуланинг ўртача диаметри $18,0 \pm 0,60$ мм.ни ташкил этди. Иккала асосий гуруҳга кирувчи аёллардаги етакчи фолликуланинг ўлчамлари қиёсий тахлили ушбу жадвалда кўриш мумкин (4.1-жадвал).

4.1-жадвал

PRP терапияни Fertilizil F препарати билан даволаш да қўлланилган аёлларда етилган фолликулаларнинг ўлчами, (M±m)

I-гуруҳ, n=50			II-гуруҳ, n=40			Таққослаш гуруҳи, n=30		
ХЦнинг 8-куни	ХЦнинг 12-куни	ХЦнинг 14-куни	ХЦнинг 8-куни	ХЦнинг 12-куни	ХЦнинг 14-куни	ХЦнинг 8-куни	ХЦнинг 12-куни	ХЦнинг 14-куни
$9,0 \pm 0,29$	$15,8 \pm 0,51^{^^}$	$19,0 \pm 0,59^{^^}$	$8,8 \pm 0,28$	$15,8 \pm 0,52^{^^}$	$18,8 \pm 0,62^{^^}$	$7,3 \pm 0,25$	$9,0 \pm 0,45$	$11,2 \pm 0,51$

Изоҳ: ^- олдинги кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($^{^^}$ - $P < 0,01$; $^{^^^}$ - $P < 0,001$)

PRP терапияни Fertilizil F препарати билан биргаликда қабул қилган аёлларда фолликула ривожланишининг преовулятор босқичигача бўлган давр ўртача $13,5 \pm 0,32$ кунни ташкил этди. Овуляция тасдиқланган беморларда ХЦ 12–14 кунлари етакчи фолликуланинг ўртача диаметри $18,0 \pm 0,60$ мм га етгани қайд этилди. Жадвалда қайд этилганидек, I ва II гуруҳлардаги фолликуллар ўсиши жадал ва мунтазам бўлиб, таққослаш гуруҳига нисбатан ишончли фарқ кузатилди. Хусусан: I-гуруҳда 14-кунга келиб фолликуллар диаметри $19,0 \pm 0,59$ мм га етган ($P < 0,001$); II-гуруҳда $18,8 \pm 0,62$ мм ($P < 0,01$); Таққослаш гуруҳида эса фолликуллар ўлчами $17,2 \pm 0,54$ мм атрофида бўлиб қолган ($P < 0,01$), яъни овулятор етилишга тўлиқ ета олмаган ҳолатлар қайд этилган. Шу билан, PRP + Fertilizil F комбинацияси фолликул ривожланишини жадаллаштириб, овуляцияга тайёр физиологик ҳолат яратишда самарали

таъсир кўрсатди. Таққослаш PRP ва Fertilizil F қабул қилмаган гуруҳда фолликуллар ўсиши секин кечган. ХЦнинг 14-кундаги ўртача диаметри 11,2 мм бўлиб, бу овулятор босқич учун етарли эмаслиги мумкин. I ва II гуруҳларга нисбатан $P < 0,01$ даражасида ишончли фарқ кузатилди.

PRP терапияни Fertilizil F препарати билан қўллашнинг хайз цикли давомида эндометрий қалинлигида ҳам сезиларли фарқлар аниқланди. Эндометрий қалинлиги хайз циклининг 8-, 12- ва 14-кунларида трансвагинал ультратовуш текшируви ёрдамида ўлчанди. PRP терапия ва Fertilizil F комбинацияси фонида эндометрий қалинлигида муваффақиятли динамика кузатилди. I-гуруҳда эндометрий қалинлиги хайз циклининг 8-кунда ўртача $7,0 \pm 0,24$ мм, 12-кунда $7,8 \pm 0,27$ мм ($P < 0,05$), 14-кунда эса $9,2 \pm 0,31$ мм ($P < 0,01$) ни ташкил этди. II-гуруҳда бошланғич кўрсаткич $6,8 \pm 0,23$ мм бўлиб, 12-кунга келиб $9,0 \pm 0,29$ мм ($P < 0,01$), 14-кунда эса $9,2 \pm 0,31$ мм ($P < 0,01$) даражасига етди.

Таққослаш гуруҳида (PRP ва Fertilizil F қабул қилмаган аёллар) эндометрий қалинлиги барча кунларда аҳамиятли даражада паст сақланган — 8-кунда $6,7 \pm 0,22$ мм, 12-кунда $6,7 \pm 0,22$ мм, 14-кунда ҳам шунча ($P > 0,05$). Бу ҳолат ушбу гуруҳда эндометрийнинг фолликул трофикасига мослашиш қобилияти ва динамик ривожланишнинг сусайганлигини кўрсатади (4.2-жадвал).

4.2-жадвал

Тадқиқотга киритилган PRP терапияни Fertilizil F препарати билан даволаш қўлланилган аёлларда эндометрийнинг қалинлиги, ($M \pm m$)

I-гуруҳ, n=50			II-гуруҳ, n=40			Таққослаш гуруҳи, n=30		
ХЦни нг 8- куни	ХЦни нг 12- куни	ХЦни нг 14- куни	ХЦни нг 8- куни	ХЦни г 12- куни	ХЦни нг 14- куни	ХЦни г 8- куни	ХЦни г 12- куни	ХЦни г 14- куни
$7,0 \pm 0,24$	$7,8 \pm 0,27^{\wedge}$	$9,2 \pm 0,31^{\wedge\wedge}$	$6,8 \pm 0,23$	$9,0 \pm 0,29^{*\wedge\wedge}$	$9,2 \pm 0,31$	$6,7 \pm 0,22$	$6,7 \pm 0,22$	$6,7 \pm 0,22$

Изоҳ: *- I-гурӯҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*-P<0,05; **-P<0,01); ^- олдинги кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^^P<0,001)

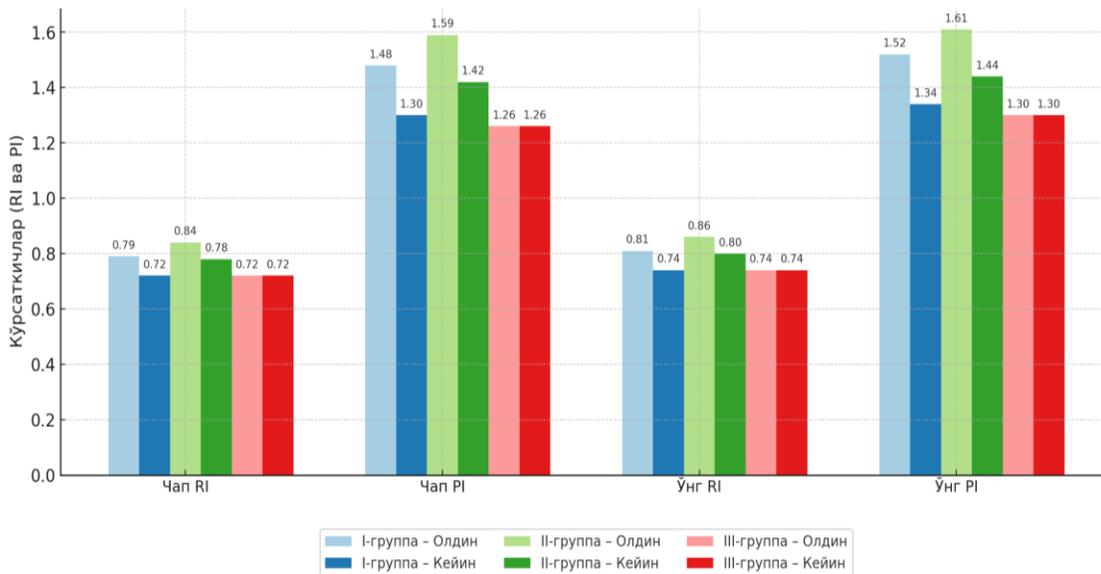
Шу тариқа, PRP + Fertilizil F комбинацияси фонида ХЦнинг 14-кунда эндометрий қалинлиги ўртача $9,2 \pm 0,31$ мм ни ташкил этиб, имплантация учун қулай физиологик муҳит яратилгани аниқланди. Таққослаш гуруҳида эса эндометрий 7,5 мм дан ошмаган, бу эса субоптимал ҳолат саналади (P<0,05).

Эхографик натижалар шундан далолат берадики, PRP терапия ва Fertilizil F препаратини биргаликда қўллаш фонида эндометрийнинг динамик қалинлиги физиологик меъёрга яқинлашади ва имплантация учун қулай муҳит шаклланади. ХЦ 14-кунда эндометрий қалинлигининг 9 ммдан юқори бўлиши фертиллик учун муҳим трофик омил ҳисобланади. Бу ҳолат овуляциядан кейинги имплантациянинг муваффақиятли кечиши, хорион вилисларининг васкуляризацияси ва хорион-эндометриал интеракциянинг самарали шаклланиши учун зарур.

Таққослаш гуруҳида эндометрий қалинлигининг 7 ммдан ошмагани имплантация учун субоптимал муҳит шаклланишини кўрсатади. Шу муносабат билан, эндометрийни эхографик мониторинг қилиш ва трофикасида аниқ ўзгаришларга эришиш репродуктив муолажалар самарадорлиги учун муҳим аҳамият касб этади.

PRP терапияси ва Fertilizil F препаратини қўллашдан кейин тухумдонлар ва бачадон артерияларидаги доплерометрик кўрсаткичлар таҳлили уларнинг гемодинамикаси ва трофикасида аниқ ижобий динамикани кўрсатди. I-гурӯҳ аёлларида даволашдан кейин чап тухумдондаги резистентлик индекси (RI) ўртача $0,72 \pm 0,02$, пульсация индекси (PI) эса $1,30 \pm 0,03$ ни ташкил этди; ўнг тухумдонда мос равишда RI – $0,74 \pm 0,02$ ва PI – $1,34 \pm 0,04$ бўлди. Ушбу кўрсаткичлар даволашгача аниқланган юқори қаршилик фонида қайд этилган

RI – 0,79 ва PI – 1,48 қийматларига нисбатан ишончли даражада пасайганини кўрсатади ($P < 0,01$). Бу эса PRP терапия ва антиоксидант қўшимча терапия таъсирида тухумдон микроқон айланиши яхшиланганини, паренхимал трофиканинг тикланаётганини англатади (4.1-расм.).



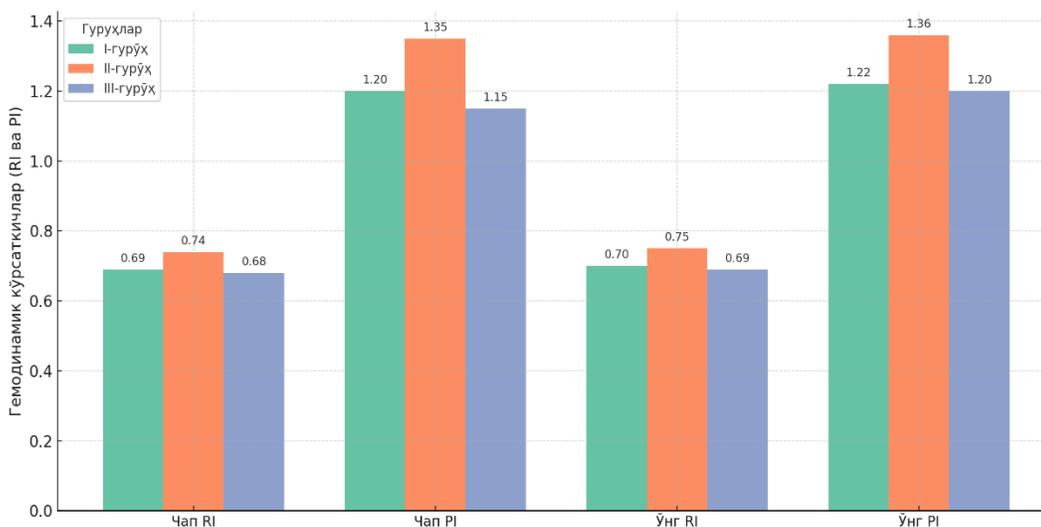
4.1-расм. Тадқиқотга киритилган аёллар тухумдонлари гемодинамикасининг кўрсаткичлари

II-гурӯҳ аёлларида ҳам ушбу ўзгаришлар кузатилди, бироқ динамика I-гурӯҳга нисбатан камроқ ифода этилган. Чап тухумдонда RI $0,78 \pm 0,02$, PI эса $1,42 \pm 0,05$ бўлди; ўнг тухумдонда мос равишда RI – $0,80 \pm 0,02$, PI – $1,44 \pm 0,06$ ни ташкил этди. Гарчи даволашдан кейинги кўрсаткичлар бошланғич даражага (RI – 0,84 ва PI – 1,59) нисбатан ишончли даражада яхшиланган бўлса-да, тухумдон микроциркуляциясининг тўлиқ тикланиши кузатилмади. Бу ҳолат ёш омиллари ва овариал паренхиманинг янада чуқур шикастланганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

III-гурӯҳ аёлларида (таққослаш гуруҳи) доплерометрик кўрсаткичлар тадқиқот даври мобайнида деярли ўзгаришсиз қолган: чап тухумдонда RI –

0,72±0,02, PI – 1,26±0,03; ўнг тухумдонда RI – 0,74±0,02, PI – 1,30±0,03. Бу ҳолат ушбу гуруҳда махсус трофик ёки васкуляр коррекция амалга оширилмаганини инобатга олган ҳолда, микроциркуляциянинг табиий ҳолати сақланиб қолганини кўрсатади, бироқ умумий тухумдонлар захираси камайганлигини инкор этмайди.

Бачадон артериялари гемодинамикасини таҳлил натижалари ҳам даволашдан кейин сезиларли яхшиланишни кўрсатди. I-гуруҳда даволашдан сўнг бачадон чап артериясида RI – 0,69±0,02, PI – 1,20±0,04; ўнг артерияда мос равишда RI – 0,70±0,02, PI – 1,22±0,04 аниқланди. Бу даволашгача бўлган кўрсаткичларга (RI 0,72–0,74; PI 1,30–1,35) нисбатан ишончли даражада пастлиги перфузиянинг яхшиланганини, имплантация учун қулай гемодинамик муҳит яратилганини кўрсатади (4.2-расм).



4.2-расм. Тадқиқотга киритилган аёллар бачадон артерияларидаги гемодинамик кўрсаткичлари

II-гуруҳда бачадон артерияларидаги кўрсаткичлар ҳам яхшиланиш тенденциясини намоён этди: чап томонда RI – 0,74±0,02, PI – 1,35±0,05; ўнг томонда RI – 0,75±0,02, PI – 1,36±0,06. Гарчи ушбу кўрсаткичлар I-гуруҳга

нисбатан юқори бўлса-да, даволашгача қайд этилган резистентлик ($RI - 0,78-0,79$; $PI - 1,48-1,50$) фонида уларнинг пасайиши клиник аҳамиятга эга. Бу, айниқса, эндометриал перфузия ва имплантация потенциали тикланишига ишора беради.

Таққослаш гуруҳи аёлларида бачадон артериялари гемодинамикаси бўйича статистик аҳамиятли ўзгариш кузатилмади. Чап артерияда $RI - 0,68 \pm 0,02$, $PI - 1,15 \pm 0,04$; ўнг артерияда $RI - 0,69 \pm 0,02$, $PI - 1,20 \pm 0,05$ бўлиб қолди. Ушбу гуруҳда терапия қўлланилмаганини ҳисобга олган ҳолда, уларда вазоконструкция ёки трофик ўзгаришларга қарши актив таъсир кузатилмаган.

Умуман, доплеромерик таҳлиллар PRP ва Fertilizil F терапияси паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда на фақат тухумдонлар, балки бачадон трофикаси ва микроциркуляциясини ҳам яхшилашда ижобий таъсир кўрсатишини тасдиқлади. I-гуруҳдаги яхшиланишлар II-гуруҳга нисбатан сезиларли ва ишончли бўлгани, уларнинг ёш ва тухумдон паренхимаси ҳолати билан боғлиқ бўлиши мумкин. Таққослаш гуруҳидаги аёлларда бундай гемодинамик ўзгаришлар кузатилмади, бу эса PRP ва антиоксидант терапиянинг перфузияни тиклашдаги аҳамиятини янада таъкидлайди.

Гормонал тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, PRP-терапия ва Fertilizil F комплексли антиоксидант қўшимчасини қўллашдан сўнг кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда гормонал профилда сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Бу ўзгаришлар тухумдон фаолиятининг фаоллашганини, гипоталамо-гипофизар-овариал ўқдаги физиологик фаолиятнинг тикланаётганини ва овулятор функциянинг барқарорлашганини кўрсатади.

PRP-терапиядан кейин фолликулостимуляцияловчи гормон (ФСГ) даражасининг аҳамиятли даражада пасайиши қайд этилди: I-гуруҳда $13,4 \pm 0,46$

мМЕ/мл дан $10,8 \pm 0,36$ мМЕ/мл гача, II-гурухда эса $18,7 \pm 0,64$ мМЕ/мл дан $12,2 \pm 0,40$ мМЕ/мл гача ($P < 0,001$). ФСГ даражасининг пастлаши тухумдон захирасининг қисман тикланаётганидан ва кўшимча экзоген стимуляцияга эҳтиёжнинг камайганидан далолат беради.

Бундан ташқари, лютеинловчи гормон (ЛГ) даражасининг кўтарилиши гипофиз фаолиятининг жадаллашганини тасдиқлади. I-гурухда ЛГ даражаси $7,1 \pm 0,23$ мМЕ/мл дан $9,3 \pm 0,31$ мМЕ/мл гача, II-гурухда эса $7,5 \pm 0,25$ мМЕ/мл дан $10,8 \pm 0,36$ мМЕ/мл гача ошгани ($P < 0,01$) аниқланди. Бу ўзгаришлар репродуктив нейроэндокрин регуляциянинг физиологик ритми тикланаётганидан дарак беради.

Эстрадиол даражасининг PRP-терапиядан кейин кўтарилиши (I-гурухда $90,4 \pm 2,9$ пг/мл, II-гурухда $86,2 \pm 2,9$ пг/мл) эстроген секрециясининг фаоллашганини, фолликулалар трофикаси ва етилишининг яхшиланганини англатади. Эстрадиолнинг ушбу даражалари овулятор цикл учун клиник жиҳатдан мақбул ҳисобланади ва нормал физиологик диапазон ичида жойлашади.

Прогестерон даражасининг PRP-терапиядан сўнг сезиларли ошиши ҳам кайд этилди: I-гурухда $2,6 \pm 0,09$ нг/мл, II-гурухда $2,4 \pm 0,08$ нг/мл. Ушбу кўрсаткичлар лютеин фазаси фаоллигининг тикланганини, сарик тана фаолияти орқали нормал прогестерон секрецияси амалга оширилаётганини кўрсатади. Айниқса, $2,0-3,0$ нг/мл оралиғидаги прогестерон даражаси овулятор цикл ва имплантацияга тайёр эндометрий учун физиологик меъёр деб эътироф этилади (4.3-жадвал).

4.3 жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда PRP терапиядан олдин ва кейин гормонал тадқиқот натижалари, $M \pm m$

Гормонлар	I гуруҳ, n=50	II гуруҳ, n=40		P
-----------	---------------	----------------	--	---

	Даволаш гача	Даволашд ан кейин	Даволаш гача	Даволашд ан кейин	Таққосл аш гурухи, n=30	
ФСГ, мМЕ/мл	14,5±0,5 1	10,8±0,36* **	15,8±0,5 4	12,2±0,40* **^	13,8±0,4 9	<0,0 01
ЛГ, мМЕ/мл	13,6±0,4 7	9,3±0,31** *	13,4±0,4 6	10,8±0,35* ***^	13,0±0,4 5	<0,0 01
Эстрадиол, пг/мл	25,6±0,8 7	90,4±2,9** *	22,1±0,7 4	86,2±2,9** *	26,2±0,9 0	<0,0 01
Прогестеро н, нг/мл	1,8±0,06	2,6±0,09** *	1,9±0,07	2,4±0,08** *	1,7±0,05	>0,0 5

Изоҳ: *- даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***-P<0,001),^- I гуруҳ даволашдан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (^-P<0,05; ^^P<0,01)

Таҳлил натижаларига кўра, PRP-терапия ва Fertilizil F қўлланилиши фониди I ва II гуруҳдаги аёлларда ФСГ ва ЛГ даражалари нормал физиологик меъёрга тушгани, эстрадиол ва прогестерон миқдорининг овулятор фаза учун зарур даражага етиши қайд этилди. Ушбу гормонал ўзгаришлар тухумдон фаолиятининг яхшиланиши, репродуктив тизимдаги мувозанатнинг тикланиши ва фертилик салоҳиятининг ошганини илмий асосда тасдиқлайди.

Тадқиқот доирасида тухумдон фаолиятини тиклаш механизмини чуқурроқ англаш ва PRP-терапиянинг молекуляр-биологик таъсирини баҳолаш мақсадида асосий биологик фаол ўсиш омиллари – VEGF, TGF-β ва IGF-1– миқдорий таҳлил қилинди. Ушбу омиллар регенерация, ангиогенез, хужайралар пролиферацияси ва трофик қайта тикланиш жараёнларида муҳим роль ўйнаши боис, уларни динамик баҳолаш тухумдон захираси пасайган аёлларда даволаш самарадорлигини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади.

VEGF даражалари PRP-терапиядан аввал I-гуруҳда 85,0±3,8 пг/мл, II-гуруҳда 48,5±3,5 пг/мл миқдорида аниқланган бўлиб, бу тухумдон паренхимасида ангиоген фаолиятнинг пасайганини, қон таъминотининг

етарли эмаслигини кўрсатади. Таққослаш гуруҳидаги аёлларда VEGF даражаси $78,0 \pm 3,9$ пг/мл бўлиб, ангиоген омиллар нисбатан сақланган ҳолда бўлган. PRP-терапиядан сўнг I-гуруҳда VEGF даражаси $210,05 \pm 6,5$ пг/мл, II-гуруҳда эса $190,22 \pm 6,5$ пг/мл гача ишончли даражада ошди ($P < 0,001$). Бундай кўтарилиш микроциркуляция фаоллашганини, янги капиллярлар ўсишига имкон яратилганини ва тухумдонлардаги перфузия ҳамда функционал трофиканинг яхшиланганини англатади.

TGF- β даражалари ҳам даволаш фонида муваффақиятли ўзгаргани кузатилди. PRP-терапиядан аввал I-гуруҳда $62,0 \pm 2,9$ пг/мл, II-гуруҳда $38,0 \pm 2,6$ пг/мл даражасида бўлган TGF- β PRP-терапиядан кейин мос равишда $127,32 \pm 4,3$ пг/мл ва $115,16 \pm 3,7$ пг/мл гача ошгани қайд этилди ($P < 0,001$). Бу ўзгариш тўқима шикастланишларининг тикланишида TGF- β омилнинг асосий регулятор функциясини акс эттиради. Унинг фаоллашиши тухумдон стромаси ва фолликулалар атрофидаги трофик муҳит тикланишини англатади.

IGF-1 даражаси ҳам PRP терапиядан кейин синовий равишда юқорилашди. I-гуруҳда $122,0 \pm 4,5$ нг/мл бўлган бошланғич кўрсаткич $220,52 \pm 7,0$ нг/мл гача, II-гуруҳда $88,0 \pm 4,1$ нг/мл даражада бўлган IGF-1 эса $190,10 \pm 6,4$ нг/мл гача ишончли равишда кўтарилди ($P < 0,001$). Бу, тухумдонларда фолликуляр ривожланиши ва метаболик тикланиш жараёнлари юқори фаоллик билан кечаётганидан далолат беради. Таққослаш гуруҳидаги кўрсаткичлар статистик аҳамият касб этувчи ўзгаришларни намоён этмади (4.4-жадвал).

4.4-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда PRP терапиядан олдин ва кейин ўсиш омилларининг кўрсаткичлари, $M \pm m$

Ўсиш омилли	I гуруҳ, n=50		II гуруҳ, n=40		Таққослаш гуруҳи, n=30
	Даволашга ча	Даволашдан кейин	Даволашга ча	Даволашдан кейин	

VEGF (пг/мл)	85,0 ± 3,8	210,05±6,5** *^^^	48,5 ± 3,5	190,22±6,5**^ ^^&	78,0 ± 3,9
TGF-β (пг/мл)	62,0 ± 2,9	127,32±4,3** *^^^	38,0 ± 2,6	115,16±3,7*** ^^&	60,5 ± 2,8
IGF-1 (нг/мл)	122,0 ± 4,5	220,52±7,0** *^^^	88,0 ± 4,1	190,10±6,4^^ &&&	115,0 ± 4, 7

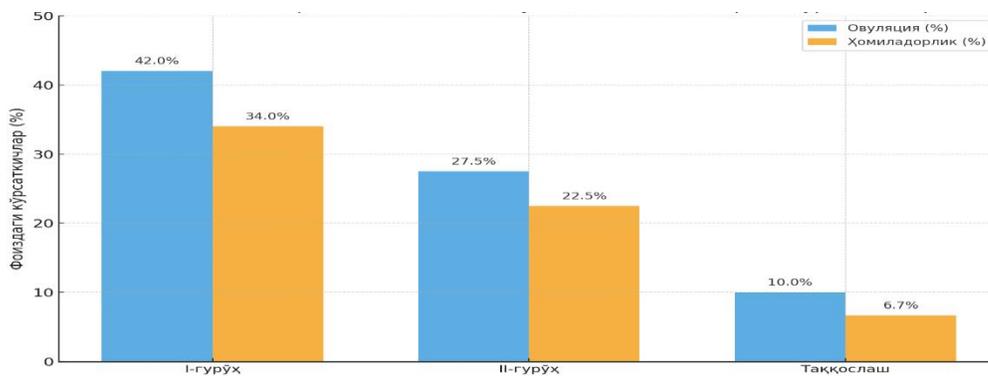
Изоҳ: *- Таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (**-P<0,01; ***-P<0,001), ^- даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (^^^P<0,001), & - I гуруҳ даволашдан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (&-P<0,05; &&&-P<0,001)

Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, PRP терапия ва Fertilizil F комбинацияси фонида VEGF, TGF-β ва IGF-1 ўсиш омилларининг даражаларида аниқ ва ишончли ўсиш кузатилган. Бу ўзгаришлар тухумдонлардаги микроқон айланиш, трофикасини қайта тикланиш, хужайравий пролиферация ва яллиғланишга қарши биологик реакцияларнинг фаоллашганини кўрсатади. Айнан ушбу ўсиш омиллари PRP терапиянинг асосий механизмларидан бири сифатида баҳоланади. Шу боис, VEGF, TGF-β ва IGF-1 ўсиш омиллари нафақат терапия самарадорлигининг биомаркерлари сифатида, балки репродуктив функцияни тиклаш жараёнининг патогенетик кўрсаткичлари сифатида ҳам амалий аҳамият касб этади.

Ушбу тадқиқот PRP-терапиянинг Fertilizil F препарати билан биргаликда қўлланилиши кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда тухумдон фаолиятини тиклаш, гормонал мувозанатни нормаллаштириш ва репродуктив имкониятларни яхшилашда самарали инновацион усул эканлигини кўрсатди. PRP-терапия билан Fertilizil F препаратини қўллашдан сўнг тухумдонлар эходопплерометрик кўрсаткичларини меъёрлашганлигини, ФСГ даражасининг пасайиши ҳамда ЛГ ва эстрадиол даражаларининг ошиши билан бирга гормонал профил яхшиланганини ҳамда ўсиш омилларининг ортганлиги билан тасдиқлади.

Шу боис, ушбу тадқиқот PRP-терапияни Fertilizil F препарати билан биргаликда қўллашни – тухумдон захираси камайган аёлларда овулятор фаолликни тиклаш учун илмий асосланган ва клиник жиҳатдан самарали усул сифатида тавсия этиш мумкинлигини асослайди. Прогностик маркер сифатида VEGF ва АМГ кўрсаткичларидан фойдаланиш – даволаш тактикасини персоналлаштириш, индивидуал прогнозлаш ва бепуштликни самарали бартараф этишда янги имкониятлар эшигини очади.

Тадқиқот натижаларига кўра, PRP-терапия ва Fertilizil F препарати комбинациясини қўллаш фониди овуляцияга эришиш даражаси I-гурӯҳда 42,0%ни, II-гурӯҳда эса 27,5%ни ташкил этди. Мос равишда ҳомиладорлик ҳолатлари I-гурӯҳда 34,0%, II-гурӯҳда 22,5%да кузатилди. Таққослаш гурӯҳида эса овуляция фақат 3 нафар (10%) ва ҳомиладорлик 2 нафар (6,7%) аёлларда қайд этилган. Бу кўрсаткичлар PRP ва митохондриял антиоксидант терапия қўлланилган аёлларда репродуктив фаолиятнинг самарали тикланганини ва ушбу усул юқори клиник ва иқтисодий самарадорликка эга эканини тасдиқлайди (4.3-расм).



4.3-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларда инновацион даволаш самарадорлик кўрсаткичлари

Ушбу тадқиқот натижаларига кўра, PRP-терапияни Fertilizil F препарати билан биргаликда қўллаш кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали

аёлларда овариал функцияни рағбатлантириш, эндометриал трофик муҳитни яхшилаш ва овулятор циклни тиклашда самарали эканини кўрсатди. Даволаш фониди гормонал (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон), эхографик (фолликул диаметрлари, эндометрий қалинлиги) ва доплероетрик кўрсаткичлар (RI ва PI) ишончли даражада яхшиланиши билан бир каторда, VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омиллари даражасининг ошиши репродуктив тўқималардаги ангиогенез ва регенерация жараёнларининг фаоллашганини тасдиқлади. Овуляцияга эришиш кўрсаткичлари (I-гурӯҳда 42,0%; II-гурӯҳда 27,5%) ва ҳомиладорлик ҳолатлари (34,0% ва 22,5%) ушбу инновацион ёндашувнинг клиник самарадорлигини аниқ ифодалайди. Шу боис, PRP + Fertilizil F комбинацияси тухумдон захираси камайган аёлларда фертиллиқни тиклашда илмий асосланган ва клиник жиҳатдан мақсадга мувофиқ терапевтик стратегия сифатида тавсия этилади.

§4.2. Диагностика, прогнозлаш ва даволашнинг ижтимоий ва иқтисодий самарадорлиги

Илмий ишнинг ижтимоий самарадорлиги шундаки, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (ретроспектив таҳлил асосида) менструал бузилишлар (70%), ановуляция (30%) ва репродуктив функция бузилиши (72–76,6%) ҳолатда қайд этилиши, ҳомиладорлик даражасининг жами 19,4% дан ошмагани, мавжуд стандарт даволаш усулларининг самарасизлигини кўрсатиб, бу ҳолат инновацион ёндашувларни жорий этиш заруратини белгилаб, фертиллиқ муаммоси бўлган аёллар учун замонавий, самарали ва эҳтиёжга мос муолажаларни таклиф этиш имконини беради.

Гормонал маркерлар асосида фертиллиқни прогнозлаш имконининг аниқ кўрсаткичлар (AUC, сезгирлик, спецификлик) билан баҳоланиши, паст

тухумдон захирали аёлларда репродуктив функциянинг ҳолатини эрта баҳолаш ва индивидуал ёндашувни шакллантириш, ҳамда овулятор фаоллик ва гормонал дисбалансни аниқлашда аёлларнинг фертилик муаммоларига барвақт ечим таклиф қилиш имконини берган.

VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омилларига асосланган прогностик модели паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилик тикланиш эҳтимолини эрта ва ишончли баҳолаш имконини яратиб, аёлларнинг юқори хавфли гуруҳларида фертилик муаммоларини аниқлаш, самарали муолажаларни танлаш ва репродуктив салоҳиятни сақлаш бўйича индивидуал ёндашувларни жорий этишга хизмат қилиб, аёлларнинг ҳаёт сифати ва ижтимоий фаоллигини ошириш имконини беради.

PRP-терапия ва Fertilizil F комбинацияси паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда овуляция (42,0% ва 27,5%) ва ҳомиладорлик (34,0% ва 22,5%) ҳолатларини сезиларли даражада оширишга эришган. Ушбу инновацион усул репродуктив салоҳиятни тиклашда аниқ самара бериши билан бирга, репродуктив ёшдаги аёлларнинг ҳаёт сифати, ижтимоий барқарорлиги ва оила қуриш имкониятларини яхшилаш имконини берган.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: стандарт даволаш фониди ҳомиладорлик даражасининг 19,4% дан ошмагани, самарасиз муолажаларга ортиқча вақт ва молиявий ресурслар йўқотилишини кўрсатади. Биомаркерларга асосланган индивидуал ёндашув ва инновацион PRP-терапияни жорий этиш ҳисобига гормонал стимуляциялар ва ЭКУга бўлган эҳтиёж камайиб, ҳар бир бемор учун ўртача 2–2,5 миллион сўм миқдорида харажат тежалиши, 90 нафар аёл таҳлилида эса жами 180–225 миллион сўм атрофида иқтисодий самара бериши таъминлаш имконини берган.

Тадқиқот давомида гормонал маркерлар орқали фертиллиқни баҳолаш имқони яратилиши орқали ортиқча, самарасиз гормонал даволаш, ЭКУ ёки текширувларни қисқартириш, беморларга зарур бўлмаган қиммат муолажаларнинг олдини олиш имқони яратилиб, ҳар бир аёл учун ўртача 1,5–2 млн сўм маблағни тежаш имқони белгиланиб, умумий ҳисобда тадқиқот гуруҳида 135–180 млн сўм миқдорида маблағ тежаш имқонини берган.

Фертиллиқни прогнозлашда анъанавий ва қиммат таҳлиллар ўрнига иммунологик ўсиш омиллари асосида ишлаб чиқилган модели беморга ётмасдан, барвақт, самарали баҳолаш имқонини бериб, ортиқча гормонал стимуляциялар, ЭКУ каби харажатли протоколларга бўлган эҳтиёжни камайтиради ҳамда бундай ёндашув ҳар бир бемор учун ўртача 2–3 млн сўм харажатни тежаб, 90 нафар аёл таҳлилида жами 180–270 млн сўм иқтисодий фойда келтириш имқонини берган.

Инновацион PRP + Fertilizil F терапияси анъанавий қиммат гормонал стимуляцияларга ва ЭКУ протоколларига бўлган эҳтиёжни камайтириб, ушбу ёндашувни жорий этиш натижасида ҳар бир бемор учун ўртача 2,5–3,0 миллион сўм харажатни ва 90 нафар аёл иштирокида умумий 225–270 миллион сўм тежаш имқонини берган.

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни баҳолаш, прогнозлаш ва тиклашга қаратилган инновацион ёндашувларни жорий этиш орқали юқори ижтимоий ва иқтисодий самарадорликка эришилди. Гормонал ва иммунологик биомаркерлар асосида индивидуал тактика шакллантирилиши, фертиллиқни барвақт баҳолаш ва самарасиз муолажалардан қочиш имқонини яратди. PRP ва Fertilizil F комбинацияси репродуктив функцияни қайта тиклашда клиник жиҳатдан самарали, иқтисодий жиҳатдан мақбул терапевтик ечим сифатида тавсия этилиши асосланган.

Шу тариқа, ушбу бобда PRP терапия ва Fertilizil F комбинациясининг клиник, эхографик, гормонал ва молекуляр самарадорлиги баҳоланди. Даволашдан сўнг доминант фолликуллар ўсиши, эндометрий трофикаси яхшиланиши, овуляция ва ҳомиладорлик ҳолатлари сезиларли ошиши қайд этилди.

Допплерографик таҳлиллар микроциркуляциянинг яхшиланганини кўрсатди, гормонал таҳлиллар эса ФСГ пасайиши ва ЛГ, эстрадиол, прогестерон даражаларининг нормаллашишини тасдиқлади. Молекуляр таҳлилларда VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омиллари ошиши ангиогенез ва трофик тикланиш жараёнлари фаоллашганини кўрсатди.

Хулоса қилиб айтганда, PRP + Fertilizil F комбинацияси паст тухумдон захирали аёлларда овулятор фаолликни тиклаш, ҳомиладорликка эришиш имкониятини оширишда самарали ва хавфсиз усул ҳисобланади. Унинг клиник, ижтимоий ва иқтисодий самарадорлиги юқори бўлиб, амалиётга кенг жорий этиш мақсадга мувофиқдир.

ХОТИМА

Ҳозирги кунда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни тиклаш масаласи кўплаб тадқиқотчилар учун муҳим ва долзарб муаммога айланган. Репродуктив ёш узаяётгани, шунингдек биринчи фарзанд туғилиш ёшининг кечиктирилиши сабабли паст тухумдон захираси билан боғлиқ муаммолар сони йил сайин ортиб бормоқда. Бу эса аёлларнинг репродуктив саломатлигига, шахсий ҳаётига ва кенг маънода жамиятдаги демографик барқарорликка салбий таъсир кўрсатиши мумкин [2;166-168-б, 104;pp.105-106] .

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда анъанавий овуляцияни стимуллаш усулларининг самарадорлиги паст бўлиб, бу муаммони ҳал этишда янги ва самарали ёндашувларни талаб этади. Айниқса, замонавий биомаркерлар ва инновацион технологиялардан фойдаланиш орқали репродуктив функцияни тиклаш йўллари ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади. Ҳозирги вақтгача паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни тиклаш бўйича амалга оширилган тадқиқотлар мазкур муаммони тўлиқ ҳал этмаган, шунингдек ушбу ёш тоифасидаги аёлларда репродуктив функцияни тиклашга қаратилган инновацион усуллар самарадорлиги ва уларнинг узоқ муддатли натижаларига оид маълумотлар ҳам етарлича эмас [11;109-112-б,41;37-44-б] .

Шу сабабли, мазкур монографияда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни тиклашни оптималлаштириш масаласи чуқур ўрганилган. Тадқиқот доирасида турли клиник, лаборатор ва инновацион ёндашувлар орқали тухумдон функциясини тиклашнинг илмий асослари, уларнинг самарадорлиги ва амалий аҳамияти ҳар томонлама таҳлил қилинди.

Тадқиқот мақсадига эришиш ва олдинга қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун жами 220 нафар кеч репродуктив ёшдаги аёллар қамраб олинди. Улардан 100 нафар 35-41 кеч ёшдаги аёлларда репродуктив функциясининг ҳолатининг ретроспектив таҳлили ўтказилди. Проспектив тадқиқотга эса 120 нафар паст тухумдон захирали аёллар жалб қилинди, улардан 90 нафари POSEIDON таснифи мезонларига мувофиқ икки клиник гуруҳга ажратилди. I-гуруҳни – 35-38 ёшдаги (POSEIDON Group 3 -АМГ < 1.0 нг/мл, АФС < 5) PRP терапия олган паст тухумдон захирали 50 нафар аёллар, II-гуруҳни– 39-41 ёшдаги (POSEIDON Group 4: АМГ < 0.5 нг/мл, АФС < 3) PRP терапия олган паст тухумдон захирали 40 нафар аёллар ташкил этди. Таққослаш гуруҳини –30 нафар 35-+41 ёшли (POSEIDON Group 3/4 АМГ < 1,0 нг/мл ва АФС < 5) PRP терапия олмаган аёллар ташкил этди.

Барча иштирокчиларда замонавий лаборатор ва инструментал текширувлар комплекс равишда амалга оширилди. Улар қаторига гормонал таҳлиллар (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон ва АМГ), тухумдон ва эндометрий ҳолатини баҳолашга қаратилган эходопплерометрия, шунингдек VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омилларининг иммунологик таҳлили киради.

Тадқиқотга киритилган аёлларнинг ўртача ёши $39,7 \pm 0,5$ ёшни ташкил этди. I-гуруҳ таркибида (35–38 ёш): 6 нафар (12,0%) 35 ёшли, 10 нафар (20,0%) 36 ёшли, 12 нафар (24,0%) 37 ёшли ва 22 нафар (44,0%) 38 ёшли аёллар иштирок этди. II-гуруҳ таркибида (39–41 ёш): 20 нафар (50,0%) 39 ёшли, 18 нафар (45,0%) 40 ёшли ва 2 нафар (5,0%) 41 ёшли аёллар қайд этилди. Таққослаш гуруҳида эса 35 ёшли – 2 нафар (6,7%), 36 ёшли – 6 нафар (20,0%), 37 ёшли – 5 нафар (16,7%), 38 ёшли – 5 нафар (16,7%), 39 ёшли – 7 нафар (23,3%) ва 40 ёшли–5 нафар (16,7%) аёллардан иборат бўлди.

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда менструал функция ва репродуктив анамнездаги ўзгаришлар аниқ клиник намоён бўлди. Менархе ёшининг 13–16 ёш оралиғида бошланиши I-гурухда 54,0%, II-гурухда 70,0%, таққослаш гуруҳида эса 40,0% ни ташкил этиб, фарқ статистик жиҳатдан ишончли бўлди ($P=0,032$). Циклнинг узок давом этиши II-гурухда 52,5% ҳолатда қайд этилган бўлса-да, фарқ аҳамиятли эмас ($P=0,067$). Қисқарган хайз I-гурухда 54,0%, II-гурухда 40,0% ҳолатда учраган бўлиб, $P=0,089$ даражасида статистик аҳамиятга эга эмас. Энг аҳамиятли клиник аломат сифатида бачадондан аномал қон кетиш ҳолатлари I-гурухда 52,0%, II-гурухда 55,0% ва таққослаш гуруҳида 0% ни ташкил этди ($P=0,004$), бу эса эндокрин дисбаланс ва эндометриал патологиялар хавфининг юқорилигини кўрсатади.

Бепуштликнинг иккиламчи тури I-гурухда 58,0%, II-гурухда 55,0% ҳолатда қайд этилган. Репродуктив анамнезда яллиғланишли гинекологик касалликлар (салпингоофорит, эндометрит) I ва II гуруҳларда мос равишда 24,0–25,0% ҳолатларда учраган ($P<0,05$), таққослаш гуруҳида эса бундай патологиялар кузатилмаган. Шунингдек, тиреоид дисфункция I-гурухда 20,0%, II-гурухда 22,5%, таққослаш гуруҳида эса 6,7% ҳолатда қайд этилган ($P<0,05$).

Тухумдон тўқималарга тўғридан-тўғри таъсир қилувчи жарроҳлик амалиётлари, хусусан, тухумдон резекцияси II-гурухда 30,0%, I-гурухда 8,3% ни ташкил этган ($P<0,05$). Бу маълумотлар тухумдон захираси пасайишида хирургик ва яллиғланишли омиллар, шунингдек, эндокрин ва соматик фоннинг аҳамиятини намоён этади. Шу боис, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив саломатликни баҳолашда комплекс ва индивидуал ёндашув зарур.

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функциянинг ҳолатини ретроспектив таҳлил қилиш улардаги фертиллик муаммоларининг кўлами ва хусусиятларини аниқлашда муҳим маълумотларни берди. Ушбу контингентда менструал функциянинг бузилиши (68–72%), овулятор фаолиятнинг сусайиши (30%), ановулятор ҳолатлар, олигоменорея ва аменорея ҳолатлари юқори улушда қайд этилди.

Бепуштликнинг умумий даражаси 72–76,6% ни ташкил этган бўлиб, иккиламчи бепуштлик ҳолатлари кўпроқ учраган. Бунда жарроҳлик анамнези, сурункали яллиғланиш касалликлари ва гормонал дисбаланс асосий фон омиллари сифатида қайд этилди. АМГ <1,1 нг/мл ва ФСГ >12 ХБ/л каби гормонал кўрсаткичлар тухумдон захирасининг пасайганлигини тасдиқлаб берди (I гуруҳда мос равишда 58% ва 64%, II гуруҳда 78% ва 82%; $p < 0,05$).

Репродуктив анамнези маълумотларига кўра, ҳомиладорлик ҳолатлари 52–56% ни ташкил этган бўлса-да, туғруқ билан яқунланган ҳолатлар мос равишда 40% ва 36% ни ташкил этган. Репродуктив йўқотишлар ва кесар кесиш орқали туғруқлар ҳам кузатилиб, фертиллик салоҳиятига салбий таъсир кўрсатган.

Анъанавий даволаш усуллари қўлланган аёллар орасида ҳомиладорликка эришиш даражаси жами 19,4% ни ташкил этиб, бу анъанавий терапия самарадорлигининг етарли эмаслигидан далолат беради. Айниқса, II гуруҳда (39–40 ёш) ҳомиладорлик кўрсаткичлари паст бўлган (10%); бу ҳолат фертилликнинг ёшга боғлиқ таназзулини акс эттиради. Таҳлил жараёнида фертилликни пасайтирувчи асосий хавф омиллари ҳам аниқланди: ёш ($OR=1,8$; $p < 0,05$), эндометрит/аднексит ($OR=1,9$; $p < 0,01$), гормонал контрацептивларни узоқ муддат қабул қилиш ($OR=2,1$; $p < 0,01$), тухумдон резекцияси ($OR=1,8$; $p < 0,05$), метаболик синдром ($OR=1,9$; $p < 0,01$), тиреоид дисфункция ($OR=1,7$; $p < 0,05$) ва бошқалар.

Ушбу таҳлил натижалари кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда анъанавий усуллар имкониятларининг чекланганлигини, ҳамда фертилликни баҳолаш, прогнозлаш ва тиклашда индивидуал ва инновацион ёндашувларни жорий этиш зарурлигини янада тасдиқлайди. PRP-терапия, ўсиш омиллари ва персоналлаштирилган даволаш стратегиялари ушбу контингент учун келгусида самарали ечим бўлиши мумкин.

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда ўтказилган эхографик ва доплероетрик тадқиқотлар тухумдон ва бачадон трофикасидаги жиддий ўзгаришларни аниқлаш имконини берди. POSEIDON таснифига асосан ажратилган гуруҳлар ўртасида эхографик кўрсаткичлар – тухумдон ҳажми, антрал фолликулалар сони (АФС) ва фолликула диаметрида ишончли фарқлар кузатилди ($P < 0,05 - 0,001$).

Тухумдон ҳажми II-гуруҳда ($3,4 \pm 0,13 \text{ см}^3$) ва I-гуруҳда ($3,7 \pm 0,14 \text{ см}^3$) таққослаш гуруҳига ($3,6 \pm 0,15 \text{ см}^3$) нисбатан паст эканлиги, овариал трофиканинг пасайишини кўрсатди. АФС сони ва фолликул диаметрлари ҳам POSEIDON 4 гуруҳида ($P < 0,001$) анча паст эканлиги репродуктив имкониятларнинг чекланганлигини тасдиқлади.

Бунда эхоструктура параметрлари — капсула қалинлиги, эхогенлик ва толасимон ўзгаришлар II-гуруҳда анча яққол намоён бўлди ($P < 0,001$), I-гуруҳда эса эхоструктура физиологик меъёردа сақланган. III-гуруҳдаги эхографик ўзгаришлар I-гуруҳга яқин, аммо трофика бўйича яққол чекланиш ҳолатлари ҳам қайд этилди.

Эндоетрий қалинлиги фолликуляр фазада II-гуруҳда $6,4 \pm 0,19 \text{ мм}$ ($P < 0,001$), I-гуруҳда $7,8 \pm 0,21 \text{ мм}$ ($P < 0,05$), III-гуруҳда эса $9,1 \pm 0,26 \text{ мм}$ ни ташкил этди ($P > 0,05$), бу эса имплантация имкониятлари II-гуруҳда анча чекланганлигини кўрсатади. Овулятор фаза белгилари I-гуруҳда 13,3%, II-гуруҳда 12%, III-гуруҳда эса 31% ҳолатда кузатилгани репродуктив фаоллик

даражасининг ёш ва тухумдон захирасига боғлиқ ҳолда пасайишини акс эттиради.

Допплерометрия натижалари тухумдон ва бачадонлардаги микроциркуляциядаги жиддий фарқларни аниқлади. Тухумдонлардаги RI ва PI кўрсаткичлари II-гуруҳда юқори бўлиб (чап RI: $0,84 \pm 0,02$; PI: $1,59 \pm 0,03$; $P < 0,001$), овариал перфузиянинг кескин сусайганини кўрсатди. Таққослаш гуруҳида RI ва PI кўрсаткичларининг анча паст эканлиги (RI: $0,72$; PI: $1,26$) тухумдон қон айланиши нисбатан сақланганлигини билдиради.

Бачадон артерияларида ҳам II-гуруҳдаги резистентлик ва пульсация индекслари (RI: $0,78-0,79$; PI: $1,48-1,50$) юқори бўлиб, эндометриал перфузия ва имплантация жараёнига жиддий тўсиқ бўлади ($P < 0,001$). I-гуруҳдаги кўрсаткичлар ўртача даражада (RI: $0,72-0,74$; PI: $1,30-1,35$; $P < 0,05$), III-гуруҳда эса физиологик чегарада қолган (RI: $0,68-0,69$; PI: $1,15-1,20$).

Корреляцион таҳлил ёш билан тухумдон ҳажми ($r = -0,74$) ва АФС ($r = -0,58$) ўртасида ишончли тесқари боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди, бу ёшнинг ўсиши билан репродуктив имкониятлар пасайишини тасдиқлайди.

Умуман, эхографик ва доплерометрик таҳлиллар тухумдон ва бачадон трофикаси, овулятор фаоллик ва имплантация имкониятларини комплекс баҳолашда юқори клиник аҳамиятга эга. Улар фертиллиқни прогношлаш ва индивидуал терапевтик ечимларни ишлаб чиқишда ишончли ва аниқ диагностика усуллари сифатида тавсия этилади.

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда ўтказилган гормонал таҳлиллар тухумдонлар фаолиятининг пасайиши ва репродуктив салоҳиятнинг чекланганлигини кўрсатувчи муҳим биомаркерлар — АМГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон ва ЛГ даражасидаги аниқ ўзгаришларни намоён қилди. I ва II гуруҳларда АМГ даражаси мос равишда $0,70 \pm 0,024$ нг/мл ва $0,30 \pm 0,011$ нг/мл бўлиб, таққослаш гуруҳи билан солиштирганда ишончли

фарқ кузатилди ($P < 0,001$). Бу ҳолат тухумдон захирасининг таназзулга учраганлигини кўрсатади.

ФСГ даражаси II гуруҳда энг юқори ($15,8 \pm 0,54$ мМЕ/мл) бўлиб, АМГ билан жуда кучли тесқари корреляция қайд этилди ($r = -0,76$; $P < 0,001$), бу эса гипофизнинг компенсацион механизми орқали белгиланади. Шунингдек, ФСГ ва ЛГ ўртасида барча гуруҳларда юқори ижобий корреляция ($r = 0,85-0,87$; $P < 0,001$) мавжудлиги гонадотроп гормонлар уйғунлигини кўрсатди. ФСГ билан эстрадиол ва прогестерон ўртасидаги салбий корреляция I-гуруҳда ($r = -0,67$ ва $-0,75$; $P < 0,01$ ва $P < 0,001$) ва II-гуруҳда ($r = -0,19$ ва $-0,44$; $P > 0,05$ ва $P < 0,05$) қайд этилган бўлиб, фолликуляр аппарат ва лютеин фазаси фаоллигининг сусайишини акс эттиради.

ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ энг юқори прогностик аниқликка эга бўлиб, $AUC = 0,90$, сезгирлик – 87%, спецификлик – 82% ни ташкил этди. Эстрадиол ва прогестерон ҳам юқори баҳоланган ($AUC = 0,88$), шунингдек, ФСГ ва ЛГ ҳам фойдали прогноз маркерлари сифатида қайд этилди ($AUC = 0,86-0,87$). Тестостерон гормонининг AUC қиймати 0,85 бўлиб, нисбатан пастроқ бўлса-да, самарали маркер эканлиги тасдиқланди.

Таҳлил натижаларига асосан, гормонал маркерларни ҳар томонлама баҳолаш фертилик ҳолатини комплекс диагностикалаш, репродуктив прогнозни белгилаш ва персоналлаштирилган даволаш тактикасини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланди. Айниқса, АМГ гормони паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиликни баҳолашда энг ишончли ва аниқ маркер сифатида тавсия этилади.

POSEIDON таснифи асосида кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда тухумдон фаоллигини баҳолаш самарали диагностик ёндашув сифатида ўзини оқлади. Таҳлил натижаларига кўра, I ва II гуруҳларда АМГ ва АФС кўрсаткичлари таққослаш гуруҳига нисбатан статистик

жиҳатдан ишончли даражада паст (АМГ: $0,70 \pm 0,024$ ва $0,30 \pm 0,011$ нг/мл; АФС: $4,2 \pm 0,18$ ва $2,8 \pm 0,14$; $P < 0,001$) эканлиги тухумдон захирасидаги чуқур таназзулни кўрсатди.

Овуляция белгилари II-гуруҳда 17% ҳолатда кузатилган бўлиб, репродуктив салоҳиятнинг кескин пасайганлигини акс эттиради ($P < 0,001$). Тухумдон ҳажми ва эхографик кўрсаткичлар ҳам бу динамикани тасдиқлайди.

Корреляцион таҳлиллар АМГ ва АФС ўртасида тўғри, ёш билан эса тескари боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди (АМГ ва ёш: $r = -0,68$; АМГ–АФС: $r = 0,70$; $P < 0,01$). Бу натижалар тухумдон салоҳиятининг ёш билан боғлиқ равишда пасайишини ва АМГ ҳамда АФС маркерларининг прогнозлаш қийматини асослайди. ROC-анализ маълумотларига кўра, АМГ учун $AUC = 0,90$, АФС учун $AUC = 0,85$, уларни биргаликда баҳолашда эса $AUC = 0,92$, сезгирлик – 87%, спецификлик – 82% бўлиб, комплекс ёндашувнинг фертиллиқни прогнозлашдаги аниқлиги юқори эканини кўрсатди.

Жумладан, POSEIDON таснифи, АМГ ва АФС кўрсаткичлари асосида индивидуал репродуктив прогнозни аниқлаш, тухумдон фаоллигини баҳолаш ва мақсадли терапевтик стратегияни ишлаб чиқиш имконини бериши билан долзарб клиник восита сифатида тавсия этилади.

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омилларининг даражалари тухумдон трофикаси, ангиогенез ва метаболик фаоллиқнинг муҳим биомаркерлари сифатида намоён бўлди. II-гуруҳда ушбу ўсиш омилларининг миқдорий даражалари сезиларли равишда паст бўлиб (VEGF: $48,5 \pm 3,5$ пг/мл; IGF-1: $88,0 \pm 4,1$ нг/мл; TGF- β : $38,0 \pm 2,6$ пг/мл; $P < 0,001$), тухумдон фаоллиги ва тўқима тикланиш имкониятларининг пасайганини кўрсатди. I ва III гуруҳларда эса ушбу кўрсаткичлар физиологик чегарага яқин даражада сақланган ($P > 0,05$).

Корреляцион таҳлил натижалари ўсиш омиллари билан АМГ ва ФСГ ўртасида ишончли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди (масалан, VEGF ва АМГ ўртасида $r = 0,72$; VEGF ва ФСГ ўртасида $r = -0,64$; $P < 0,01$), бу эса репродуктив гормонлар ва трофик маркерлар ўртасидаги физиологик уйғунликни тасдиқлайди. ROC-анализ натижаларига кўра, VEGF (AUC = 0,88), IGF-1 (AUC = 0,85) ва TGF- β (AUC = 0,87) ўсиш омиллари юқори сезгирлик (86%) ва спецификлик (87%) билан фертиллиқни башорат қилишда самарали биомаркерлар эканини кўрсатди.

Ушбу тадқиқот доирасида VEGF, IGF-1 ва TGF- β миқдорий даражаларига асосланган логистик регрессия модели ишлаб чиқилди. Моделнинг прогнозлаш қобилияти юқори аниқликка эга бўлиб, сезгирлик – 97%, махсуслик – 98% ни ташкил этди. Моделнинг мослик даражаси Hosmer–Lemeshow тест натижасига кўра ($\chi^2 = 4,12$; $P = 0,531$) юқори уйғунликка эга, тушунтириш қобилияти эса Nagelkerke $R^2 = 0,612$ ни ташкил этди.

Шу билан, ўсиш омиллари фертиллиқни прогнозлашда юқори клиник аҳамиятга эга биомаркерлар сифатида тавсия этилади. Уларнинг асосида ишлаб чиқилган логистик регрессия формуласи клиник амалиётда индивидуал даволаш стратегиясини танлаш ва фертиллиқни башорат қилишда самарали усул бўлиб ҳисобланади.

Ушбу тадқиқот натижалари шундан далолат берадики, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда PRP терапияни Fertizil F митохондриал комплекси билан биргаликда қўллаш тухумдон фаолиятини рағбатлантириш ва фертиллиқни тиклашда юқори клиник самарадорликка эга. Даволаш фонида овулятор фаолликнинг тикланиши (I гуруҳда 42%, II гуруҳда 27,5%), ФСГ даражасининг пасайиши ва ЛГ, эстрадиол ҳамда прогестерон даражаларининг физиологик меъёрга яқинлашиши қайд этилди. Эхографик текширувда фолликул диаметрлари ва эндометрий қалинлигининг PRP +

Fertizil F фонида овуляция ва имплантация учун қулай даражаларга етгани – эндометрий қалинлиги $9,2 \pm 0,31$ мм, доминант фолликул диаметрлари $19,0 \pm 0,59$ мм – аниқланган. Допплерометрик таҳлиллар тухумдон ва бачадон артерияларидаги RI ва PI кўрсаткичларининг яхшиланганини ва микроциркуляция ҳамда трофиканинг тикланганини кўрсатди. Шу билан бирга, VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омиллари даражаларининг PRP терапиядан кейин ишончли даражада ошгани ($P < 0,001$) ушбу усулнинг тухумдон паренхимасида регенерация ва ангиогенезни фаоллаштирувчи таъсири борлигини тасдиқлади. Ҳомиладорлик ҳолати I гуруҳда 34%, II гуруҳда 22,5%, III гуруҳда эса бор-йўғи 6,7% ҳолатда кузатилган бўлиб, ушбу инновацион ёндашувнинг клиник самарадорлигини кўрсатди. Фертилликни прогнозлашда юқори сезгирлик (97%) ва махсуслик (98%) кўрсаткичлари билан баҳоланган ушбу усул, репродуктив имкониятлари чекланган аёлларда фертилликни тиклаш учун илмий асосланган, юқори аниқликка эга, самарали ва истиқболли терапевтик стратегия сифатида тавсия этилади.

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликни баҳолаш, прогнозлаш ва самарали даволашга қаратилган инновацион ёндашувларни жорий этиш орқали юқори ижтимоий ва иқтисодий самарадорликка эришилди. Тадқиқот натижалари шундан далолат бердики, гормонал ва иммунологик биомаркерлар (АМГ, ФСГ, VEGF, IGF-1, TGF- β) асосида фертилик ҳолатини барвақт ва ишончли баҳолаш, овулятор фаолликни аниқлаш ва репродуктив хавф гуруҳини белгилаш имкони яратилди.

PRP терапия ва Fertizil F препарати комбинацияси клиник жиҳатдан овуляция ва ҳомиладорлик кўрсаткичларини сезиларли даражада яхшилаб, репродуктив салоҳиятни тиклашда юқори самара кўрсатди. Бундай ёндашув

фонида гормонал дисбаланс барқарорлашиб, эндометриал ва тухумдон трофикаси тикланди, овуляция фаоллиги қайта шаклланди.

Иқтисодий таҳлиллар ушбу усулларни жорий этиш орқали стандарт гормонал даволаш ва ЭКУ каби қиммат муолажаларга бўлган эҳтиёжни камайтириш имконини берганини, ҳар бир бемор учун 2,0–3,0 млн сўм, жами 180–270 млн сўм миқдорида харажат тежалишига олиб келганини кўрсатди.

Шундай қилиб, фертиликни индивидуал баҳолаш ва тиклашга қаратилган биомаркерларга асосланган прогностик ёндашувлар ва PRP + Fertilizil F комбинацияси юқори ижтимоий, клиник ва иқтисодий аҳамиятга эга самарали инновацион даволаш усули сифатида тавсия этилади.

ХУЛОСА

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда ретроспектив таҳлиллар репродуктив функция бузилишлари (хайз цикли бузилишлари – 70%, ановуляция – 30%, гормонал дисбаланс – 58–78%) ва юқори даражада бепуштлик ҳолатлари (бирламчи – 38–42%, иккиламчи – 58–62%) учрашини кўрсатди. Комплекс гормонал таҳлил ва ROC-анализ натижаларида ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон ва тестостерон юқори прогностик қийматга эга экани аниқланди (AUC 0,85–0,88; сезгирлик 79–84%; спецификлик 75–80%). Шу билан бирга, VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омиллари асосида фертиллик тикланишини юқори ишонч билан прогнозловчи модел ишлаб чиқилди (тикланиш эҳтимоли 18,2–94,7%). PRP-терапияни Fertizil F билан биргаликда қўллаш тухумдон фаолияти, гормонал ҳолат, эндометриал трофика ва микроциркуляцияни яхшилаб, овуляция (27,5–42%) ва ҳомиладорлик кўрсаткичларини (22,5–34%) сезиларли оширди. Бу инновацион комплекс ёндашув фертилликни тиклашда юқори клиник самарадорликка эгалигини тасдиқлайди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

Кеч репродуктив ёшли тухумдон захираси паст аёлларда фертилликни баҳолаш ва индивидуал даволаш тактикаси танлашда АМГ ва АФС кўрсаткичларига асосланган POSEIDON таснифидан фойдаланиш, фертиллик тикланиш эҳтимолини прогнозлаш ва даволаш самарадорлигини мониторинг қилишда VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари асосида ишлаб чиқилган моделдан фойдаланиш, шунингдек, фертилликни тиклаш ва овуляция/ҳомиладорлик кўрсаткичларини ошириш мақсадида интраовариал PRP-терапияни Fertizil F препарати билан биргаликда 2–3 ой давомида қўллаш тавсия этилади.

ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Аганезова Н. В., Аганезов С. С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 18–25.
2. Адамов М. М. Роль возраста пациенток в оценке эффективности вспомогательных репродуктивных технологий при сочетанных формах бесплодия // Здоровье женщины. – 2015. – № 7. – С. 166–168.
3. Адамян Л. В., Дементьева В. О., Асатурова А. В. Новое в репродуктивной хирургии: одноэтапный хирургический метод активации функции яичников // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 147–151.
4. Андреева Е. А., Хонина Н. А., Пасман Н. М., Черных Е. Р. Цитокины в регуляции овариального фолликулогенеза: обзор литературы // Проблемы репродукции. – 2017. – № 1. – С. 8–14.
5. Андреева Е. А., Хонина Н. А., Демченко Е. Н., Гаврилова Е. Д., Пасман Н. М., Козлов В. А., Черных Е. Р. Свободная ДНК в фолликулярной жидкости у женщин с различными показателями яичниковой функции // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 16–23.
6. Азизова Е. Анализ показателей яичникового резерва // Врач. – 2017. – № 8. – С. 73–75.
7. Артымук Н. В., Тачкова О. А., Марочко Т. Ю. Особенности контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 3 (82). – С. 4–9.
8. Ахундова Н. Н. Сочетание эндоскопических методов в диагностике и лечении различных форм бесплодия у женщин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 7. – С. 44–48.
9. Базарбекова, Р. Б., Локшин, В. Н., Саидова, С. С., Ешмухамбетова, М.

- А., Карибаева, Ш. К., Валиев, Р. К. Вспомогательные репродуктивные технологии у пациентов с эндокринной патологией // Репродуктивная медицина. – 2017. – № 4. – С. 33–40.
10. Баракова С. И., Мовсисян Н. С., Казарян М. В. Медико-социальные факторы, влияющие на эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных // XXV Региональная конференция молодых учёных и исследователей Волгоградской области. – 2021. – С. 18–20.
11. Бейк Е. П., Сыркашева А. Г., Долгушина Н. В. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 109–112.
12. Буданова М. А. Оценка причин снижения яичникового резерва у женщин репродуктивного возраста // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2021. – Т. 9. – С. 94–102.
13. Вартамян С. Л., Бабаева Э. И. Состояние репродуктивной системы и овариального резерва у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (отдаленные результаты) // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 138–142.
14. Ведищев С. И., Прокопов А. Ю., Османов Э. М. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия в браке // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 7–3 (16). – С. 33–34.
15. Гаспаров А. С., Косаченко А. Г., Дубинская Е. Д. Опухоли и опухолевидные образования яичников: учебно–методическое пособие. – М., РУДН, 2015. – 42 с.
16. Гасымова Д. М., Мельникова М., Демидов А., Куц Е. Яичниковый резерв

- и методы его диагностики в ургентной гинекологии // *Global Reproduction*. – 2021. – № S2. – С. 86–92.
17. Гольшкихина М. С., Геворгян М. М., Николенко В. Н., Оганесян М. В., Павлюк П. А., Ризаева Н. А., Унанян А. Л. Женское бесплодие как фактор эмоционального расстройства: значение психотерапии в лечении бесплодия // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 97–103.
18. Гомел В., Брилл Э. И. Реконструктивная и репродуктивная хирургия в гинекологии; пер. с англ. А. Е. Любовой. – М.: Лаборатория знаний, 2016. – 440 с.
19. Григорян О. П., Шереметьева Е. Б., Андреева Е. Н. Место сенситайзера к инсулину (метформина гидрохлорид) в лечении синдрома хронической ановуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. – 2015. – Т. 21. – № 3. – С. 51–55.
20. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Овариальный резерв у женщин с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):69-75.
21. Громенко Д. Д., Надеждина Е. А., Громенко И. Д., Бердигулова Ф., Янбарисова А. Р., Галимов Ш. Н. PRP-терапия яичников: молекулярные аспекты // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2022. – № 4–2 (118). – С. 59–65.
22. Давыдов А. И., Кузьмина Т. Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования в гинекологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2017. – № 6. – С. 50–58.
23. Денисенко М. В., Курцер М. А., Курило Л. Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников // *Андрология и генитальная*

- хирургия. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 20–28.
24. Джалилова Г. А., Исмаилова Ф. М., Шорустамова М. М. Социальное значение женского бесплодие // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т. 4. – № 3. – С. 178–181.
25. Долгушина, Н. В., Довгань, А. А., Драпкина, Ю. С., Иванец, Т. Ю., Вторушина, В. В., Гус, А. И., Сухих, Г.Т. Влияние отечественной комбинированной векторной вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, на овариальный резерв и менструальную функцию у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 115–122.
26. Доронина О. К., Дейлидко Э. Н. Использование обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита // Opinion Leader. – 2020. – № 3. – С. 46–52.
27. Дубинская, Е. Д., Гаспаров А. С., Дмитриева Н. В., Крылова Н. М. Интраовариальная аутоплазмотерапия у пациенток с низким овариальным резервом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 72–80.
28. Жабченко И. А., Сюдмак О. Р. Особенности фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста: проблемы отложенного деторождения и методы их коррекции // Репродуктивная медицина. (Центральная Азия). – 2019. – № 3 (40). – С. 29–36.
29. Железная А. А., Мягких И. И. Преодоление бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте со сниженным яичниковым резервом // Медико-социальные проблемы семьи.–2021. – Т. 26. – № 3. – С. 39–45.
30. Иванов И. И., Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А. Изменение яичникового резерва при эндокринном бесплодии // Таврический

- медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 2–2. – С. 46–50.
- 31.Ихтиярова, Г. А., Шодиев, Б. В., Курбанова, З. Ш., Розикова, Д. К. Диагностика и подготовка женщин с низким овариальным резервом яичников к вспомогательным репродуктивным технологиям // Новый день в медицине. – 2020. – № 2. – С. 123–127.
- 32.Краевая Е.Е. Особенности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшей возрастной группы в зависимости от препарата овариальной стимуляции // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 16. – С. 29–34.
- 33.Крстич Е. В., Крстич М., Юдаев В. Н. Влияние качества ооцитов и состояния овариального резерва на терапевтический потенциал ЭКО у пациенток позднего репродуктивного возраста // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 31. – С. 70–75.
- 34.Курбатова Н. В. Влияние экологии на генетические аспекты бесплодия у женщин со сниженным овариальным резервом. Обзор литературы // Мировая наука. – 2022. – № 5 (62). – С. 105–112.
- 35.Курцер, М. А., Касьянова, Г. В., Овчинникова, М. М., Хетагурова, Д. Т. Ретроспективное сравнительное исследование исходов ВРТ у женщин в программах ЭКО с применением рекомбинантных гонадотропинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 277–286.
- 36.Куц Е. Е., Чавдарь Н. С., Рухляда Н. Н., Прохорович Т. И. Женское бесплодие // Forcipe. – 2021. – Т. 4. – № S1. – С. 107–107.
- 37.Лазебник Л. Б., Иловайская И. А. Определение стадии репродуктивного старения у женщин с центральным гипогонадизмом // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24. – № 1–2. – С. 32–38.
- 38.Лызикова Ю. А. Женское бесплодие как многофакторная проблема //

Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2. – С. 5–8.

39. Митрофанова, И. В., Луцай, Е. Д., Боков, Д. А., Сирик, Е. Н. Влияние возраста женщины на результат экстракорпорального оплодотворения // *Forcipe*. – 2024. – Т. 7. – № 1. – С. 4–8.
40. Мягких И. И. Уровень соматотропного гормона в крови как прогностический маркер исхода ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста // Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»... – 2021. – С. 53–54.
41. Мягких И. И. Персонифицированный подход в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным яичниковым резервом // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2022. – Т. 27. – № 1. – С. 37–44.
42. Назаренко, Т. А., Краснопольская, К. В., Попов, А. А., Перминова, С. Г., Федоров, А. А., Балахонцева, О. С., Гордеева, В. Л. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / Под ред. Т. А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 176 с.
43. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников. – М.: МЕДпресс-информ, 2023. – 268 с.
44. Омарова, Х. М., Ибрагимова, Э. С. А., Герейханова, Э. Г., Магомедова, И. Х. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщин позднего фертильного возраста // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 11. – С. 26–32.
45. Паламаренко, М. А., Соколова, Е. С., Корякин, Е. С., Новиков, А. А. Бесплодие у женщин // *Аллея науки*. – 2021. – Т. 1. – № 5. – С. 73–76.
46. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Колода Ю. А. Эндокринное бесплодие: от программируемого зачатия до ЭКО. – М.: ГЭОТАР–

Медиа, 2015. – 109 с.

47. Подзолкова Н. М., Колода Ю. А., Скворцова М. Ю., Шамугия Н. Л. Бесплодие // Диагностика, современные методы лечения. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 625 с.
48. Покотило Л. И., Ковалева Н. К., Дудко Л. В. ВРТ и репродуктивные маркеры // Репродуктивная медицина. – 2019. – № 4 (41). – С. 40–43.
49. Поспелова А. С., Олина А. А. Этиологическая структура бесплодного брака // Два сердца как одно. – 2015. – С. 126–133.
50. Протопопова, Н. В., Дудакова, В. Н., Дружинина, Е. Б., Лабыгина, А. В., Болдонова, Н. А., Крылова, К. В. Эффективность программ ЭКО у пациенток с низким уровнем АМГ // Доктор. Ру. – 2018. – № 10 (154). – С. 7–9.
51. Радецкая Л. Е., Лысенко О. В., Бресский А. Г., Мацуганова Т. Н. Женское бесплодие: диагностика проблемы и пути преодоления // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 1. – С. 42–47.
52. Радзинский В. Е. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века... Информационное письмо. – М.: Status Praesens, 2015. – 24 с.
53. Рахметова, М. Р., Алимова, М. М. К., Ережепбаев, К. Т., Бахтиярова, А. М. Особенности диагностики и лечения эндокринного бесплодия // Academic research in educational sciences. – 2022. – Т. 3. – № 4. – С. 722–728.
54. Руководство по репродуктивной медицине / под ред. Б. Карра, Р. Блэкуэлла и Р. Азиза; пер. с англ. – М.: Практика, 2015. – 832 с.
55. Салимова М. Д., Надеяева Я. Г., Данусевич И. Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5. – № 6. – С. 42–50.

56. Самохина Д. Ю. Женское бесплодие «неясного генеза» // Психология диалога и мир человека. – 2020. – С. 193–201.
57. Сворова М.С., Кравченко Е.Н., Макаркина Л.Г., Кривчик Г.В., Ковешникова Т.В., Кропмаер К.П. Овариальный резерв у пациенток, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 1. – С. 35–38.
58. Семенова Е. В., Кириллов Н. А. Этиология женского бесплодия // Современные проблемы медицины и естественных наук. – 2018. – С. 79–83.
59. Смолей Н. А. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // ББК 57.16+57.3. – 2020. – С. 96.
60. Соколова, Е. И., Куценко, И. И., Кравцова, Е. И., Томина, О. В. Влияние различных методов эндохирургического гемостаза на яичниковый резерв... // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 103–103.
61. Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний... – Ташкент, 2017. – С. 22.
62. Сырбу, Т. Н., Азбукина, Л. Н., Чебан, О. С., Ячикова, Н. Н. Актуальные проблемы женского бесплодия // Материалы Итоговой научной студенческой конференции ПГУ им. Т. Г. Шевченко... – 2021. – С. 192.
63. Сыркашева А. Г., Ильина Е. О., Долгушина Н. В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста... // Гинекология. – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 40–43.
64. Тюмина О. В., Мельников В. А., Чертухина О. Б. Система мероприятий для улучшения репродуктивного здоровья женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 4. – С. 36–40.

65. Урюпина, К. В., Куценко, И. И., Кравцова, Е. И., Гаврюченко, П. А. Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – № 1. – С. 14–20.
66. Хафиз К. А. Женское иммунное бесплодие // ББК 74.58 П26. – 2023. – С. 423.
67. Чайка, В. К., Железная, А., Попова, М., Луцик, В., Рыкова, Д., Глушич, С. Изменение качества ооцитов и состояние яичникового резерва у женщин позднего репродуктивного периода // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25. – № 1. – С. 90–95.
68. Шермухамедова М. П., Хомидова Г. Ж., Насриддинова К. П. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // Экономика и социум. – 2022. – № 1–2 (92).
69. Юлдашева С. З., Кучкарова Д. А. Современные представления о лечении бесплодия методами ВРТ // В сборнике «Научные работы, посвященные...». – 2020. – С. 136.
70. Яковлев П.П., Крылова Ю.С., Мекина И.Д., Полякова В.О., Кветной И.М., Тарасова М.А., Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Родичкина В.Р. Активность овариальной ароматазы: методы оценки и клиническое значение в протоколах ЭКО // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 2. – С. 61–69.
71. Agusti I, Alvarez-Mora MI, Wijngaard R, Borrás A, Barcos T, Peralta S, Guimera M, Goday A, Manau D, Rodriguez-Revenga L. Correlation of FMR4 expression levels to ovarian reserve markers in FMR1 premutation carriers. *J Ovarian Res.* 2024 May 17;17(1):103.
72. Aldrighi JD, Wall ML, Souza SR, Cancela FZ. The experiences of pregnant women at an advanced maternal age: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP.* 2016. – Т. 50. – №. 03. – С. 0512-0521.

73. Amaral MEB, Ejzenberg D, Wajman DS, Monteleone PAA, Serafini P, Soares JM Jr, Baracat EC. Risk factors for inadequate response to ovarian stimulation in assisted reproduction cycles: systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Jan;36(1):19-28.
74. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril.* 2015;9(4):411-415.
75. Artini PG, Obino ME, Vergine F, Sergiampietri C, Papini F, Cela V. Assisted reproductive technique in women of advanced fertility age. *Minerva Ginecol.* 2018 Dec;70(6):738-749.
76. Au LS, Feng Q, Shingshetty L, Maheshwari A, Mol BW. Evaluating prognosis in unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2024 May;121(5):717-729.
77. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci.* 2021 Mar;28(3):617-638.
78. Beke A. Genetic Causes of Female Infertility. *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes.* 2019. – C. 367-383.
79. Bellver J, Donnez J. Introduction: Infertility etiology and offspring health. *Fertil Steril.* 2019 Jun;111(6):1033-1035.
80. Cai R, Zheng B, Lin Q, Deng J, Zeng X, Lin W, Shi D. A meta-analysis of the efficacy of progestin-primed ovarian stimulation with medroxyprogesterone acetate in ovulation induction in poor ovarian responders. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Sep;50(7):102049.
81. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Scott RT, Tiras B, Seli E. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun 5;12(11):10211-10222.
82. Cakiroglu Y, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Korun ZEU,

- Herlihy N, Scott RT, Tiras B, Seli E. Ovarian reserve parameters and IVF outcomes in 510 women with poor ovarian response (POR) treated with intraovarian injection of autologous platelet rich plasma (PRP). *Aging (Albany NY)*. 2022 Mar 22;14(6):2513-2523.
83. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76.
84. Cedars MI. Managing poor ovarian response in the patient with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2022 Apr;117(4):655-656.
85. Chen Q. Editorial: Recent advances in progestin-primed ovarian stimulation. *Front Endocrinol*. 2022 Nov 4;13:1004352.
86. Christensen MW, Ingerslev HJ, Kirkegaard K, Kesmodel US. Idiopathic early ovarian ageing: risk of miscarriage and chance of delivery following ART in a nationwide cohort study. *Hum Reprod*. 2022 Jul 30;37(8):1856-1870.
87. Di Guardo F, Blockeel C, De Vos M, Palumbo M, Christoforidis N, Tournaye H, Drakopoulos P. Poor ovarian response and the possible role of natural and modified natural cycles. *Ther Adv Reprod Health*. 2022 Jan 14;16:26334941211062026.
88. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, Tournaye H, Blockeel C. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health*. 2020 Jul 31;14:2633494120941480.
89. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria-The Why. *Ther Adv Reprod Health*. 2018;9:461.
90. Fan Y, Chang Y, Wei L, Chen J, Li J, Goldsmith S, Silber S, Liang X. Apoptosis of mural granulosa cells is increased in women with diminished

ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Jun;36(6):1225-1235.

91. Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, Valentin M, Viot G, Bergère A, De Vienne C, Jonveaux P, Pessione F. Reproductive technologies, female infertility, and the risk of imprinting-related disorders. *Clin Epigenetics.* 2020 Dec 11;12(1):191.
92. Ferrier C, Boujenah J, Poncelet C, Chabbert-Buffet N, Mathieu D'Argent E, Carbillon L, Grynberg M, Darai E, Bendifallah S. Use of the EFI score in endometriosis-associated infertility: A cost-effectiveness study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:296-303.
93. Fuller HR. Implications of relationships with family, friends, and neighbors for changes in women's well-being in late life. *J Women Aging.* 2021 Jul-Aug;33(4):362-377.
94. Fuentes A, Sequeira K, Tapia-Pizarro A, Muñoz A, Salinas A, Céspedes P, Escalona J, Godoy A. Androgens Profile in Blood Serum and Follicular Fluid of Women With Poor Ovarian Response During Controlled Ovarian Stimulation Reveals Differences Amongst POSEIDON Stratification Groups: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 16;10:458.
95. Gonda KJ, Domar AD, Gleicher N, Marrs RP. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reprod Biomed Online.* 2018 Jan;36(1):12-19.
96. Granger E, Tal R. Anti-Müllerian Hormone and Its Predictive Utility in Assisted Reproductive Technologies Outcomes. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Jun;62(2):238-256.
97. Hajipour H, Farzadi L, Latifi Z, Keyhanvar N, Navali N, Fattahi A, Dittrich R. An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects. *Syst Biol Reprod Med.* 2021 Jun;67(3):177-188.

98. Harris BS, Jukic AM, Truong T, Nagle CT, Erkanli A, Steiner AZ. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertil Steril*. 2023 Jan;119(1):99-106.
99. Hart RJ. Use of Growth Hormone in the IVF Treatment of Women With Poor Ovarian Reserve. *Front Endocrinol*. 2019 Jul 24;10:500.
100. He YJ, Yi DN, Cai CF, Zhu CY, Zhan WT, Chen L. Serum anti-Mullerian hormone level and its predictive value for pregnancy outcomes in women of late reproductive age. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Nov-Dec;34(6):2153-2157.
101. Hochberg A, Dahan MH, Yarali H, Vuong LN, Esteves SC. Clinical factors associated with unexpected poor or suboptimal response in Poseidon criteria patients. *Reprod Biomed Online*. 2024 Jul;49(1):103852.
102. Hosseinisadat R, Farsi Nejad A, Mohammadi F. Intra-ovarian infusion of autologous platelet-rich plasma in women with poor ovarian reserve: A before and after study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023 Jan;280:60-63.
103. Jevc YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci*. 2016 Apr-Jun;9(2):70-81.
104. Jiang LY, Shih YC, Wang PH. Enhancement of outcome in women with poor ovarian responses. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(2):105-106.
105. Kang JH, Kim YS, Lee SH, Kim WY. Comparison of hemostatic sealants on ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;94:64-67.
106. Kawamura K, Sato Y. Effectiveness of supplement ingredients on infertility treatment in advanced aged women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 Aug;49(8):2015-2022.
107. Kim C, Slaughter JC, Terry JG, Jacobs DR Jr, Parikh N, Appiah D, Leader

- B, Moravek MB, Wellons MF. Antimüllerian hormone and F2-isoprostanes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Fertil Steril*. 2020 Sep;114(3):646-652.
108. Li Q, Zhao L, Zeng Y, Kuang Y, Guan Y, Chen B, Xu S, Tang B, Wu L, Mao X, Sun X, Shi J, Xu P, Diao F, Xue S, Bao S, Meng Q, Yuan P, Wang W, Ma N, Song D, Xu B, Dong J, Mu J, Zhang Z, Fan H, Gu H, Li Q, He L, Jin L, Wang L, Sang Q. Large-scale analysis of de novo mutations identifies risk genes for female infertility characterized by oocyte and early embryo defects. *Genome Biol*. 2023 Apr 6;24(1):68.
109. Li X, Liu H, Lin G, Xu L. The effect of ovarian injection of autologous platelet rich plasma in patients with poor ovarian responder: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Dec 12;14:1292168.
110. Liu Y, Pan Z, Wu Y, Song J, Chen J. Comparison of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in the prediction of ovarian response: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2023 Jun 27;16(1):117.
111. Liu YF, Cheng SL, Wang F, Huang GY. Efficacy of controlled ovarian stimulation in both follicular and luteal phases for patients with poor ovarian response. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(1).
112. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:163–170.
113. Marhemati F, Rezaei R, Mohseni Meybodi A, Taheripanah R, Mostafaei S, Amani D. Transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) polymorphisms and unexplained infertility: A genetic association study. *Syst Biol Reprod Med*. 2020 Aug;66(4):267-280.
114. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, Maciejewska-Jeske M, Lukaszuk K. Fertility in women of late

- reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov;39(11):1259-1265.
115. Mohammadi Yeganeh L, Moini A, Hemmat M, Salman Yazdi R, Bagheri Lankarani N, Khodabakhshi S, Behbahanian A. The association of different auto-antibodies against ovarian tissues and gonadotropins and poor ovarian response in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Fertil*. 2017 Jun;20(2):126-131.
116. Mooijluisen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11):3361–3373.
117. Moustaki M, Kontogeorgi A, Tsangkalova G, Tzoupis H, Makrigiannakis A, Vryonidou A, Kalantaridou SN. Biological therapies for premature ovarian insufficiency: what is the evidence? *Front Reprod Health*. 2023 Sep 7;5:1194575.
118. Nagy B, Kovács K, Sulyok E, Várnagy Á, Bódis J. Thrombocytes and Platelet-Rich Plasma as Modulators of Reproduction and Fertility. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 11;24(24):17336.
119. Nassar J, Tadros T, Adda-Herzog E, Ayoubi JM, Fanchin R. Steroid hormone pretreatments in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1608-1614.
120. Ng DYT, Ko JKY, Li HWR, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Performance of ovarian response prediction index (ORPI) in predicting ovarian response and livebirth in the in-vitro fertilisation cycle using a standard stimulation with corifollitropin alpha in a GnRH antagonist protocol. *Hum Fertil*. 2022;25(2):377-383.
121. Nunes ACV, Trevisan CM, Peluso C, Loureiro FA, Dias AT, Rincon D, Fonseca FLA, Christofolini DM, Laganà AS, Montagna E, Barbosa CP,

- Bianco B. Low and High-Normal FMR1 Triplet Cytosine, Guanine Guanine Repeats Affect Ovarian Reserve and Fertility in Women Who Underwent In Vitro Fertilization Treatment? *DNA Cell Biol.* 2024 Aug;43(8):414-424.
122. Palgamkar JB, Jindal DK, Sawkar SV, Deshmukh SD, Katakdhond MS, Ishwar CP, Athalye AS, Shah NJ, Parikh FR. Anti-Mullerian Hormone Levels in Indian Women Seeking Infertility Treatment: Are Indian Women Facing Early Ovarian Senescence? *J Hum Reprod Sci.* 2021 Oct-Dec;14(4):380-385.
123. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction.* 2021 Jul 14;162(2):R19-R33.
124. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021 Nov;116(5):1255-1265.
125. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, Yauger B. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1255-1265.
126. Pilsgaard F, Grynnerup AG, Løssl K, Bungum L, Pinborg A. The use of anti-Müllerian hormone for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology, fertility assessment and counseling. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Sep;97(9):1105-1113.
127. Polyzos NP, Davis SR, Drakopoulos P, Humaidan P, De Geyter C, Vega AG, Martinez F, Evangelou E, van de Vijver A, Smits J, Tournaye H, Barri P. Testosterone for Poor Ovarian Responders: Lessons From Ovarian Physiology. *Reprod Sci.* 2018 Jul;25(7):980-982.
128. Rickers NS, Sills ES. Is autologous platelet activation the key step in ovarian therapy for fertility recovery and menopause reversal? *Biomedicine (Taipei).* 2022 Dec 1;12(4):1-8.
129. Sanverdi I, Ozkaya E, Kucur SK, Bilen D, Eken MK, Bilgic BE. Antral

- Follicle Diameter Variance Within Each Ovary May Be A Predictor For Poor Response In Cases With Normal Ovarian Reserve. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Sep;126(8):521-527.
130. Schufreider A, McQueen DB, Lee SM, Allon R, Uhler ML, Davie J, Feinberg EC. Diminished ovarian reserve is not observed in infertility patients with high normal CGG repeats on the fragile X mental retardation 1 (FMR1) gene. *Hum Reprod*. 2015 Nov;30(11):2686-2692.
131. Seshadri S, Morris G, Serhal P, Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jan;70:10-20.
132. Senapati S. Infertility: a marker of future health risk in women? *Fertil Steril*. 2018 Oct;110(5):783-789.
133. Sharara FI, Lelea LL, Rahman S, Klebanoff JS, Moawad GN. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2021 May;38(5):1003-1012.
134. Sini I, Polim AA, Handayani N, Pratiwi A, Thuffi R, Yusup N, Boediono A. Embryo Banking with Mild Ovarian Stimulation for IVF: An Alternative Strategy for Poor Prognosis Patients. *J Reprod Infertil*. 2020 Jul-Sep;21(3):176-182.
135. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, Baird DD. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1367-1376.
136. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124,351 IVF pregnancies. *Hum Reprod*. 2014 Jun;29(6):1218-1224.

137. Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. The criteria, prevalence and phenotypes of PCOS. *Fertil Steril*. 2016;106(6):6-15.
138. Vaidakis D, Papapanou M, Siristatidis CS. Autologous platelet-rich plasma for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Apr 29;4(4):CD013875.
139. Varghese J, Acharya N. Platelet-Rich Plasma: A Promising Regenerative Therapy in Gynecological Disorders. *Cureus*. 2022 Sep 10;14(9):e28998.
140. Vural B, Cakiroglu Y, Vural F. The predictor markers of ovarian response in poor responders under 40 years of age. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(5):650-653.
141. Wang X, Li J, Lu W, Gao F, Zhang S, Li J. Therapeutic roles of platelet-rich plasma to restore female reproductive and endocrine dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 9;15:1374382.
142. Woods DC, Tilly JL. Autologous Germline Mitochondrial Energy Transfer (Augment) in Human Assisted Reproduction. *Semin Reprod Med*. 2015 Nov;33(6):410-421.
143. Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M, Żbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 May 9;71(0):359-366.
144. Wu L, Vendiola JA, Salazar Garcia MD, Sung N, Skariah A, Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Kwak-Kim J. Poor ovarian response is associated with serum vitamin D levels and pro-inflammatory immune responses in women undergoing in-vitro fertilization. *J Reprod Immunol*. 2019 Nov;136:102617.
145. Yang X, Huang R, Cai M, Liang X. Endometriosis has no negative impact on outcomes of in vitro fertilisation in women with poor ovarian response. *BJOG*. 2016 Sep;123 Suppl 3:76-81.
146. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of

unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;25(3):375-391.

147. Yurchuk T, Petrushko M, Fuller B. State of the art in assisted reproductive technologies for patients with advanced maternal age. *Zygote*. 2023 Apr;31(2):149-156.

148. Yu B, Guo F, Yang Y, Long W, Zhou J. Steroidomics of Pregnant Women at Advanced Age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 23;13:796909.