

7. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Accessed May, 10, 2021. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>

8. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Scientific Brief. 15 May 2020. Accessed May, 10, 2021. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 61-611.018.74-618.177-577.1

Gialuronan euploid embrion transferida implantatsiya potentsialini oshirish omili sifatida: zamonaviy ma'lumotlarni ko'rib chiqish.

Xalilova Kamola Oybekovna - O'zbekiston Milliy universiteti Genetika kafedrasi mustaqil izlanuvchisi, Izroil inson reproduksiyasi va oila salomatligi tibbiyot markazi embriologi.

Boboyev Sayfulla G'afurovich - O'zbekiston Milliy universiteti Genetika kafedrasi mudiri, DcS, professor.

Abduraxmanova Sitora Ibragimovna - Toshkent davlat stomatologiya instituti Akusherlik va ginekologiya kafedrasi dotsenti, PhD, Izroil inson reproduksiyasi va oila salomatligi tibbiyot markazi reproduktologi.

Annotatsiya. Ginekologiyaning ajralmas qismi bo'lgan reproduktologiya sohasida yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) faoliyati yutuqlarini oshirish uchun bepustlikdan aziyat chekkan bemorlarda embrionlarni ko'chirib o'tqazishda tarkibida gialuron kislotasi tutgan adgeziv birikmalardan foydalaniladi. Embrionlarni implantatsiyasi ehtimolini oshirish uchun embrion ko'chirish jarayonida adgeziv birikma qo'shilgan muhitdan foydalanish homiladorlikka erishish va natijada farzand tug'ilishi ehtimolini oshiradi. Preimplantatsion genetik testlash (PGT-A) yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) sohasidagi eng muhim yutuqlardan biridir. Ushbu usul yordamida embrion bachadonga ko'chirilishidan oldin xromosomal anomaliyalar aniqlanadi, bu esa implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, homila tushishi xavfini kamaytiradi va EKO samaradorligini oshiradi.

Kalit so'zlar: yordamchi reproduktiv texnologiyalar, tarkibida gialuron kislotasi bo'lgan muhit, embrion transferi, PGT-A.

Аннотация. В области репродукции, которая является неотъемлемой частью гинекологии, адгезивные соединения, содержащие гиалуроновую кислоту, используются при трансплантации эмбрионов пациентам, страдающим бесплодием, с целью повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ЗРТ). Использование среды с добавлением адгезивного соединения во время переноса эмбриона для увеличения вероятности имплантации эмбрионов увеличивает вероятность наступления беременности и, как следствие, рождения ребенка. Преимплантационное генетическое тестирование (PGT-A) является одним из наиболее важных достижений в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). С

помощью этого метода выявляются хромосомные аномалии до того, как эмбрион будет перенесен в матку, что снижает риск отказа имплантата, выкидыша и повышает эффективность ЭКО.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, среда, содержащая гиалуроновую кислоту, перенос эмбрионов, PGT-A.

Annotation. In the field of reproduction, which is an integral part of gynecology, adhesive compounds containing hyaluronic acid are used in embryo transplantation to infertile patients in order to increase the effectiveness of assisted reproductive technologies (HRT). The use of an adhesive compound during embryo transfer to increase the likelihood of embryo implantation increases the likelihood of pregnancy and, as a result, the birth of a child. Preimplantation genetic testing (PGT-A) is one of the most important advances in the field of assisted reproductive technologies (IVF). With this method, chromosomal abnormalities are detected before the embryo is transplanted into the uterus, which reduces the risk of implantation failure, miscarriage, and increases eco efficiency.

Keywords: assisted reproductive technologies, environment containing hyaluronic acid, embryo transfer, PGT-A.

Kirish.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) bepushtlikni davolashda eng samarali usullardan biri hisoblanadi. In vitro urug'lantirish (IVF) jarayonida embrion transferi eng muhim bosqichlardan biri bo'lib, uning muvaffaqiyati ko'plab omillarga bog'liq. Embrionning endometriyaga birikishi (implantatsiyasi) uchun optimal muhit yaratish zarur.

So'nggi yillarda ilmiy adabiyotlarda gigaluron kislotasi (GK) mavjud bo'lgan transfer muhitlari implantatsiya va homiladorlik ko'rsatkichlarini yaxshilashi mumkinligi haqida ko'plab tadqiqotlar e'lon qilinmoqda. Bu muhitlar, xususan, EmbryoGlue, transferdan avval va transfer vaqtida embrion atrofida fiziologik sharoitni takrorlashga xizmat qiladi.

Ushbu maqolada gigaluron kislotasi mavjud bo'lgan transfer muhitlarining biologik asoslari, klinik afzalliklari va ilmiy tadqiqotlar natijalari asosida embrion implantatsiyasiga ta'siri yoritiladi.

Mavzuning dolzarbligi.

Oxirgi yillarda O'zbekistonda bepushtlikni davolashda yordamchi reproduktiv texnologiyalardan (YRT) foydalanish va bu usullarning rivojlanishi juda tez sur'atlarda kechyapti va bu reproduktologiya yo'nalishi ginekologiyaning ajralmas qismiga aylandi.

Agar YRT (EKU+ISU) protokollarining 30% hollarda ijobiy natija, ya'ni homiladorlik bilan tugasa, reproduktiv texnologiyalar klinikasining ishi muvaffaqiyatli deb topilishi mumkin. Bunday baholash butun jahon global statistikaga asoslangan bo'lib, unga asosan YRT davolash chora tadbirlari zamonaviy uskunalardan foydalangan holda, ishlab chiqilgan optimal standartlar va protokollarga muvofiq amalga oshirilgan taqdirda ham 25-35 foizi hollardagina homiladorlikka olib keladi. Homiladorlikni oldini oladigan patologiyalar qanchalik murakkab bo'lsa, hamda protokol ishtirokchilarining yoshi qanchalik yuqori bo'lsa, birinchi protokoldan homilador bo'lish ehtimoli shunchalik past bo'ladi.

Ovulyatsiyani rag'batlantirishning yangi, samarador usullarini ishlab chiqish [1, 2], urug'lantirish, embrionlarni yetishtirish [3] va uning sifatini baholash [4-6], shuningdek, preimplantatsion genetik texnologiyalarini [7-9] joriy etish nafaqat YRT dasturlarining samaradorligini oshirishga, balki ularni bemorlar uchun yanada qulayroq qilish imkonini berdi. Ko'pgina kultural muhitlar inson embrionining rivojlanishini optimallashtirish uchun ishlab chiqilgan bo'lsada, ammo bachadonga ko'chirishga yoki endometriy qavqti bilan o'zaro ta'sir qilish (mos kelishi) uchun mo'ljallanmagan [8]. Yuqoridagi muhokamalarga qaramasdan, YRT

dasturlarining samaradorligi bugungi kunda baribir nisbatan past bo'lib qolmoqda. Bugungi kunga qadar bir nechta muvaffaqiyatsiz YRT urinishlarini boshidan o'tqazgan bemorlarni keying dasturlarda olib boorish va boshqarish aniq taktikasi ishlab chiqilmagan [2-4]. Afsuski, zamonaviy tadqiqotlar bu savolga aniq javob bera olmaydi. YRT dasturidan keyin homiladorlikka erishmaslik turli sabablarini aniqlagan ko'plab tadqiqotlar o'tkazilgan bo'lsada, baribir YRT bemorlar uchun hali ham lotereya bo'lib qolib, unda g'olib va yutqazganlar bor [5].

Yuqori sifatli genetik tekshirilgan sog'lom euploid embrion implantatsiyasining muvaffaqiyatsiz bo'lishining bir qancha sabablari bor. Ulardan biri embrion va endometriy qavati o'rtasida yopishqoq asgeziv matritsa hosil bo'lishining yo'qligi [10].

Embrion tranferi o'zi nima - bu in vitro urug'lantirish (IVF) yoki boshqa yordamchi reproduktiv texnologiyalardan so'ng, laboratoriyada olingan embrion(lar)ni ayolning bachadoniga joylashtirish (ko'chirish) jarayonidir. Bu bosqich YRT siklining yakuniy va eng muhim qismlaridan biridir.

Transfer vaqti. Embrionlar quyidagi bosqichlarda ko'chirilishi mumkin:

- 2–3 kunlik (kearly cleavage bosqichi) – 4–8 hujayrali embrionlar;
- 5–6 kunlik (blastotsist bosqichi) – bu bosqichda embrionning implantatsiya qobiliyati

yuqoriroq bo'ladi va odatda aynan shu bosqichda ko'chirish tavsiya etiladi.

Embrion transferiga tayyorgarlik

Ayol tanasi embrion qabul qilishga tayyor bo'lishi kerak. Endometriy (bachadon ichki qavati) quyidagicha tayyorlanadi:

- Tabiiy sikl asosida (ovulyatsiya kuzatiladi);
- Gormonal tayyorlov (estrogen va progesteron bilan) — ayniqsa muzlatilgan embrion

transferida keng qo'llaniladi.

Transfer qilish jarayoni qanday amalga oshiriladi?

1. Embrionlar laboratoriyadan olinadi va transferga tayyorlanadi.

2. Maxsus kateter yordamida embrion bachadonga yuboriladi.

3. Jarayon ultratovush nazorati ostida og'riqsiz va qisqa (odatda 5–10 daqiqa) davom etadi.

4. Ayol 15–30 daqiqa dam oladi, keyin uyga yuboriladi.

Nechta embrion ko'chiriladi?

• Yagona embrion transferi (eSET) — yosh, yaxshi prognozli bemorlarda tavsiya etiladi, bitta embrion ko'chirib o'tkazish hozirgi kunda protokollarda hujjatlashtirilmoqda;

• Ikki yoki undan ortiq embrion — ayrim hollarda, ayniqsa oldingi urinishlar muvaffaqiyatsiz bo'lganida, qo'llaniladi degan ma'lumotlar adabiyotlarda va amaliyotda mavjud, ammo bu usulning o'ziga xos asoratlari mavjud, ya'ni ko'p homilalik xavfi oshadi, shuning uchun optimal strategiya eSET hisoblanadi.

Homiladorlik tekshiruvi transferdan 10–14 kun o'tib qon orqali beta-XGCh (hCG) aniqlanadi — bu homiladorlikni tasdiqlovchi eng ishonchli testdir. Agar test ijobiy bo'lsa, keyingi haftalarda ultratovush tekshiruvlari bilan homiladorlik tasdiqlanilishi lozim.

Muvaffaqiyatga ta'sir etuvchi omillar

- Ayolning yoshi;
- Embrion sifati (euploid yoki aneuploid holat);
- Endometriy holati;
- Qonuniy davolash rejasi va progesteron darajalari;
- Oldingi IVF tajribalari va umumiy sog'liq holati.

Implantatsiya jarayoniga to'sqinlik qiluvchi boshqa bir qancha sabablar ham bo'lishi mumkin:

* Endometriyning sifatining yomonligi. Embrionning endometriy qavatiga muvaffaqiyatli implantatsiyasi uchun endometriyning strukturaviy jihatdan normal tuzilishi va uning normal

hajmi talab qilinadi. Bachadon bo'shlig'idagi chandiqli jarayonlar, poliplar va boshqa patologiyalar, endometriydagi sust kechuvchi yallig'lanish jarayoni – ya'ni surunkali endometrit, adenomioz kabi kasalliklar implantatsiya jarayoniga to'sqinlik qilishi mumkin.

* Bachadon fallopiy naylarida yallig'lanish jarayonlari. Naylardagi yallig'lanish implantatsiya qilishi kerak bo'lgan embrionga toksik ta'sir ko'rsatadi va homiladorlik sodir bo'lsa ham, odatda toksinlar ta'siri ostida embrionning o'limi dastlabki bosqichlarda sodir bo'ladi.

* Genetik sabablar. Xromosoma anomaliyalari tuxum hujayraning normal bo'linishiga to'sqinlik qiladi, bu esa bachadonda embrionning rivojlanishini imkonsiz qiladi.

* Gormonal muvozanatning buzilishi. Bu embrionning implantatsiyaga va bachadon ichida rivojlanishiga to'sqinlik qiladi, nihoyat embrion o'lishiga olib kelishi mumkin.

* Kech reproduktiv yoshdagi juftliklar. 40 yoshdan keyin ayolning unumdorligi keskin pasayadi.

Yetishtiruvchi muhitlarga oqsil komponentlarini qo'shish YRT dasturlarida inson embrionlarini yetishtirish uchun keng qo'llaniladi [11]. Ko'pincha bu maqsadda inson qon zardobidagi (tozalangan yoki rekombinant) albumin ishlatiladi, u ayollarning reproduktiv traktida energiya manbai va vitaminlar, gormonlar va boshqa ba'zi omillar ombori sifatida mavjud bo'lib, osmotik bosimni tartibga solishda ishtirok etadi [1, 2]. Embrionni o'stirishda albumin qo'shilishi kultural muhitlarning adgeziv xususiyatini oshiradi va embrionning muhit joylashgan plastic idishga yopishishini oldini oladi, bu esa embrion bilan ishlashni osonlashtiradi [1, 2]. Boshqa tomondan, embrionni yetishtirishda albuminni oqsil manbai sifatida ishlatish bir qator tashvishlarni keltirib chiqaradi, ularning asosiylari albuminning turli partiyalari o'rtasidagi o'zgarish va virusli infeksiyalarni yuqtirish xavfi bilan bog'liq [1-3]. Shu munosabat bilan bu muhitlarga nisbatan alternativa sifatida boshqa makromolekulalarni izlash dolzarb muamodir.

Ko'pgina kultural muhitlar inson embrionining rivojlanishini optimallashtirish uchun ishlab chiqilgan bo'lib, lekin bachadonda ko'chirish va endometriy bilan o'zaro ta'sir qilish uchun mo'ljallanmagan. EmbryoGlue innovatsion embrion ko'chirish muhiti implantatsiyani stimulyatsiya qiluvchi omil – gialuron kislotasi va rekombinant inson albuminini o'z ichiga oladi. EmbryoGlue muhitini birinchi marta professor Devid Gardner va uning jamoasi tadqiqotlar asosida ishlab chiqishgan Vitrolife muhitlarining G seriyasiga kiradi [5-7].

EmbryoGlue asosiy komponentlari quyidagilardan iborat:

- Gialuron kislotasi (0.5 mg/ml atrofida);
- Rekombinant albumin;
- Optimal ion tarkibi va pH;
- Energiya manbalari (glukoza, piruvat, laktat).

Ushbu muhit embrionni transfer qilishdan oldin 2–3 soat davomida inkubatsiya qilish uchun ishlatiladi. Gialuron kislotaning viskozligi va biologik faolligi embrionni endometriyga yaqinlashtirishga yordam beradi, ya'ni “biologik ko'prik” rolini o'ynaydi.

G seriyasining madaniy-kultural muhitlari optimal ion tarkibiga ega: seriyadagi barcha muhitlarning osmolyarligi va pH qiymati bir xil. EmbryoGlue klinik amaliyotda 2003 yildan beri qo'llanilib kelinmoqda va embrionlarni ko'chirish uchun eng optimal, isbotlangan va hujjatlashtirilgan muhit hisoblanadi. Implantatsiya darajasi va tug'ilish darajasining oshishi ham isbotlangan.

Rekombinant albuminning ahamiyati: inson rekombinant albumini (RHA) HSA yoki boshqa oqsil qo'shimchalariga nisbatan bir nechta afzalliklarga ega. Zardobdan ajratilgan inson albumini tabiatan geterogen bo'lib, embrion rivojlanishiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan moddalarni o'z ichiga olishi mumkin. Rekombinant albumin sintetik ravishda ishlab chiqarilganligi sababli, u qon bilan bog'liq vositalarni (masalan, gormonlar, prionlar) o'z ichiga

olmaydi. Shuningdek, rekombinant albumin yanada barqaror mahsulot bo'lib, partiyadan partiyaga farqlar minimallashtiriladi [8-10]. Bundan tashqari, Lane va hammualliflari sitrat va rekombinant inson albumin ishtirokida o'stirilganda qoramollarda sezilarli darajada kengaygan blastotsistlar hosil bo'lishini ko'rsatishgan. Ushbu blastotsistlar hujayra ichidagi massa va trofektodermada ham sezilarli darajada ko'proq hujayralarga ega edi. Ushbu madaniy muhitga gialuronan qo'shilishi blastotsist rivojlanishining yanada yuqori ko'rsatkichlariga olib keldi. Bu RHA bilan etishtirish va ko'chirish nafaqat xavfsizroq variant, balki samarali ekanligini isbotlaydi.

Gialuron kislotasining o'rni.

Gialuron kislotasi tabiatan odatda tananing turli to'qimalarida mavjud bo'lib, shu jumladan bachadon endometriy qavati implantatsiyaga tayyor bo'lganda faol sintezlanadi. Gialuron kislotasi endometriy bilan embrion o'rtasidagi bog'lovchi vositaga aylanib yelim vazifasini bajaradi va embrionni bachadon devoriga ishonchli mahkamlashni ta'minlaydi. Bu bachadon devori ishlab chiqaradigan konsistentsiyaga yaqin bo'lgan yopishqoq suyuqlikdir. Mana shu tabiiy sharoitda kechadigan jarayonga xos ravishda muhit tarkibidagi gialuron kislotasi embrion va endometriy o'rtasidagi bog'lovchiga vositaga aylanadi yelim vazifasini bajaradi, natijada embrion bachadon devoriga ishonchli mahkamlashni ta'minlaydi. Gialuron moddasi miqdori yuqori bo'lgan embrion ko'chirish muhitining muhim xususiyati uning yuqori yopishqoqligidir. Bu esa embrionlarni ko'chirish jarayonida manipulyatsiya qilish va ularning keyingi siljishini kamaytirishga imkon beradi.

Birinchilardan bo'lib 1999 yilda Gardner va hammualliflari embrionlarning rivojlanishi va hayotiyligiga ijobiy ta'sir ko'rsatadigan makromolekulalarni o'rganishdi. Ular o'z tadqiqotlarida gialuron kislotasi nafaqat embrion rivojlanishni qo'llab-quvvatlashini, balki albumin bilan birgalikda embrion implantatsiyasini yaxshilashini isbotlashdi. Embrionlarni ko'chirib o'tkazish uchun ishlatiladigan muhitda gialuronanning mavjudligi davolanish muvaffaqiyatini sezilarli darajada oshirishi aniqlandi. Gialuron kislotasi glikozaminoglikan va embrion rivojlanishi va implantatsiyasining asosiy molekulasidir [7, 8, 9]. Bachadondagi gialuron kislotasi darajasi dinamik ravishda o'zgaradi va implantatsiya kunida sezilarli darajada oshadi. Ushbu birikma g-seriyali embrion madaniy muhitida mavjud bo'lsa-da, gialuron kislotasini o'z ichiga olgan muhitda implantatsiya paytida bachadondagi darajaga mos keladigan gialuron kislotasi kontsentratsiyasi yuqori bo'ladi.

Tarkibida gialuron kislotasi tutgan vositalardan, ayniqsa, 35 yoshdan oshgan juftliklarda, embrionlar o'rtacha embriologik baholangan, bir nechta muvaffaqiyatsiz YRT urinishlari bo'lgan, takroriy spontan abortlar, embrion krio-ko'chirishlarda, shuningdek bepushtlikning idiopatik holatlari bo'lgan bemorlarda ishlatish samarali bo'ladi.

Implantatsiya darajasini yaxshilaydigan gialuron kislotasining bir nechta ta'sir mexanizmlari mavjud. Gialuron kislotasi transfer muhiti va bachadonning yopishqoq sekretsiyasi o'rtasida diffuziya jarayoniga yordam berishi ko'rsatilgan. Shuningdek, gialuron kislotasi - hujayralararo adgeziyaning muhim omilidir, bu uning yanada faol ta'sirini ko'rsatadi. Aslida, gialuron kislotasi embrionda ham, endometriy qavatida ham mavjud bo'lgan CD44 retseptorini bog'laydi. Ushbu retseptor vositachiligidagi bog'lanish implantatsiya jarayonida asosiy funktsiya sifatida hujjatlashtirilgan [4, 16, 17].

Klinik tadqiqotlar va dalillar

Ko'plab klinik tadqiqotlar gialuron kislotali muhitlardan foydalanish IVF sikllarining muvaffaqiyatini oshirishi mumkinligini ko'rsatmoqda.

1. Implantatsiya ko'rsatkichlari

- 2020-yildagi metaanalizda, EmbryoGlue® qo'llanilgan guruhda implantatsiya ko'rsatkichi 20–25% dan 30–35% gacha oshgani qayd etilgan.

- Ayniqsa, takroriy IVF muvaffaqiyatsizligi (RIF) bo'lgan bemorlarda sezilarli farq kuzatilgan.

2. Klinik homiladorlik ko'rsatkichlari

- 2019-yilgi tasodifiy nazoratli tadqiqot (RCT)da, giganuron kislotali muhitdan foydalangan guruhda homiladorlik ko'rsatkichi 39%, nazorat guruhida esa 29% bo'lgan.

- Transfer muhitining o'zgartirilishi embrion sifatiga ta'sir qilmaydi, ammo endometriyga birikishni yaxshilaydi.

3. Yoshi katta ayollar va mozaik embrionlar

- 38 yoshdan katta bemorlarda giganuron kislotali muhitdan foydalanganda homiladorlik ehtimoli oshganligi kuzatilgan.

- PGT-A'dan o'tgan mozaik embrionlar bilan transferda ham ijobiy natijalar qayd etilgan.

4. Tug'ilish ko'rsatkichi

- Ayrim tadqiqotlar homiladorlikdan tashqari tug'ilish ko'rsatkichlari ham oshganini bildiradi. Ammo bu borada natijalar har doim bir xil emas, shuning uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

Bundan tashqari YRTning amaliyotining muvaffaqiyatli kechishida embrionlarni genetic tekshish ham muhim ahamiyatga ega. Agar biz euploid embrionlar haqida gaplashadigan bo'lsak, demak PGT-A usuli haqida ma'lumot keltirish joizdir. Preimplantatsion genetik testlash (PGT-A) yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) sohasidagi eng muhim yutuqlardan biridir. Ushbu usul yordamida embrion bachadonga ko'chirilishidan oldin xromosomal anomaliyalar aniqlanadi, bu esa implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, homila tushishi xavfini kamaytiradi va EKO samaradorligini oshiradi [12].

PGT-A quyidagi usullar orqali tekshiriladi:

PGT-A embrionning blastosist bosqichida (5–6 kun) amalga oshiriladi. Trophektoderma (5–10 hujayra) biopsiyasi olinadi, embrion esa muzlatiladi va biopsiya namunasi molekulyar-genetik tahlilga yuboriladi. Hozirda asosiy usullar quyidagilar:

- NGS (Next Generation Sequencing) – yuqori sezuvchanlik, mozaiklikni aniqlash imkoniyati;

- aCGH (Array Comparative Genomic Hybridization) – sonli va yirik struktural xromosoma anomaliyalarini aniqlaydi;

- qPCR (Quantitative Polymerase Chain Reaction) – arzonroq, lekin kamroq informativ usul.

Hozirgi kunda bu usullardan O'zbekiston Respublikasida yagona klinika Izroil tibbiyot markazida amalga oshiriladi.

PGT-A qo'llash ko'rsatmalari:

PGT-A quyidagi klinik holatlarda tavsiya etiladi:

- Ayolning yoshi 35 yoshdan katta bo'lsa;
- Takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizliklari;
- Takroriy o'z-o'zidan homila tushishi;
- Og'ir erkak bepushtligi holatlari;
- Yagona embrion ko'chirish (eSET) istagi;
- Surrogat onalik yoki donor protokoli oldidan tayyorgarlik.

Usul natijalari va samaradorligi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, PGT-A yordamida bitta embrion ko'chirilgan holatda homiladorlik ehtimoli oshadi va o'z-o'zidan homila tushish holatlari kamayadi [14–16]. Biroq yaxshi prognozga ega ayollar orasida umumiy tug'ilish ko'rsatkichi har doim ham yuqori bo'lmaydi, bu esa PGT-A ning rutindan foydalanilishi yuzasidan bahslarga sabab bo'lmoqda [10].

PGT-A istiqbolli texnologiya bo'lishiga qaramasdan, uning ayrim cheklovlari mavjud. Eng ko'p bahsli masalalardan biri — mozaik embrionlar interpretatsiyasi. Bunday embrionlarda

normallik va anomallik hujayralar aralashgan bo'lishi mumkin, lekin ular ham ba'zida tug'ilish imkoniyatiga ega bo'ladi. Bundan tashqari, trophektoderma biopsiyasi ichki hujayra massasining genetik holatini har doim ham to'g'ri aks ettirmaydi. Tahlil narxi va texnologiyaning mavjudligi ayrim mamlakatlarda cheklov bo'lib qolmoqda [12, 13].

2010 va 2014 yillarda Cochrane hamjamiyati embrion ko'chirish muhitida, ayniqsa gialuron kislotasida birikmalarning samaradorligini ko'rsatadigan ikkita hisobotni e'lon qildi. 2010 yilgi hisobotda 16 ta alohida nashr (3600 dan ortiq ko'chirish) ma'lumotlari to'plangan bo'lib, ulardan 15 tasida gialuron kislotasi o'rganilgan. Mualliflar, embrion ko'chirib o'tkazish muhitida gialuron kislotasining yuqori konsentratsiyasi mavjudligi aniq ijobiy ta'sir ko'rsatadi degan xulosaga kelishdi. 2014 yilgi hisobotda 17 ta nashr (3800 dan ortiq ko'chirish) ma'lumotlari to'plangan bo'lib, ulardan 16 tasida gialuron kislotasi o'rganilgan. Barcha 16 ta tadqiqotda gialuron kislotasi bilan boyatilgan muhitdan foydalanish farzand tug'ilishi darajasiga ijobiy ta'sir ko'rsatgani aniqlandi. Bu juda muhim ma'lumot bo'lib, oldingi (2010 yildagi) Cochrane hisobotida sog'lom farzand tug'ilishdagi ta'siri haqida xabar berilmagan edi. Bundan tashqari, 2014 yilgi hisobot ma'lumotlari 2010 yilgi hisobot xulosasini, ya'ni klinik homiladorlikka erishish darajasi oshishini qo'llab-quvvatladi.

2014 yilda o'tkazilgan tadqiqotda Hashimoto va boshqalar yiqqan Meta ma'lumotlarida EmbryoGlue yordamida 10000dan ortiq embrion transferlari haqida hisobot berishdi. 23 ta tadqiqot taqqoslandi va EmbryoGlue-dan foydalanish homiladorlikka erishish chastotasining sezilarli darajada oshishi mumkinligi haqida xulosaga kelishdi. 11 ta tadqiqotning keyingi tahlili embrionni ko'chirish uchun EmbryoGlue-dan foydalanganda implantatsiya ko'rsatkichlarining sezilarli darajada oshishini ko'rsatdi. Katta ma'lumotlar to'plami, shuningdek, embryogluе-dan transport vositasi sifatida foydalanishning klinik foydasini tasdiqlaydi va yuqorida aytib o'tilgan Cochrane Community hisobotlarida natijalarni tasdiqlaydi [5].

Muhokama.

PGT-A istiqbolli texnologiya bo'lishiga qaramasdan, uning ayrim cheklovlari mavjud. Eng ko'p bahsli masalalardan biri — mozaik embrionlar interpretatsiyasi. Bunday embrionlarda normallik va anomallik hujayralar aralashgan bo'lishi mumkin, lekin ular ham ba'zida tug'ilish imkoniyatiga ega bo'ladi. Bundan tashqari, trophektoderma biopsiyasi ichki hujayra massasining genetik holatini har doim ham to'g'ri aks ettirmaydi. Tahlil narxi va texnologiyaning mavjudligi ayrim mamlakatlarda cheklov bo'lib qolmoqda [8, 10, 11].

Gialuron kislotasi mavjud transfer muhitlarining klinik amaliyotda qo'llanilishi IVF jarayonining muhim bosqichida — embrionning endometriyga birikishi (implantatsiyasi) samaradorligini oshirishga xizmat qiladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, bu turdagi muhitlar ayniqsa takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi (RIF) bo'lgan bemorlarda va yoshi katta ayollarda sezilarli klinik foyda beradi.

Gialuron kislotaning fiziologik xususiyatlari — uning hujayralararo muhitni yaxshilash, immunologik muvozanatni qo'llab-quvvatlash va viskozlikni oshirish orqali embrionni endometriy bilan bog'lashdagi rolini asoslaydi [6].

Shunga qaramay, barcha bemorlarda natijalar bir xil emas. Ba'zi tadqiqotlar bu muhitlardan foydalanish natijasida homiladorlik ko'rsatkichlari ahamiyatli darajada oshmasligini bildirgan. Bu esa shuni ko'rsatadiki, gialuron kislotali muhitlardan foydalanish individual tarzda yondashilishini talab etadi.

Shuningdek, bu muhitlarning narxi ham muhim omil hisoblanadi, chunki ayrim bemorlar uchun bu qo'shimcha xarajat bo'lishi mumkin. Shifokorlar transfer strategiyasini tanlashda bemorning klinik holatini hisobga olishlari lozim.

Xulosa. Shunday qilib, zamonaviy ilm-fan va ko'plab tadqiqotlar "homiladorlikning erisha olmaslik sabablari" savoliga aniq javob bera olmaydi. Zamonaviy davolash usullari bemorlar va shifokorlarni to'liq qoniqtirmaydi.

Embrion transferi IVF siklining yakuniy, lekin juda muhim bosqichidir. Transferdan keyingi davrda ayolning ruhiy va jismoniy holati, shuningdek dorilarni to'g'ri davom ettirishi — homiladorlik ehtimoliga bevosita ta'sir qiladi. Transferdan keyingi davrda ehtiyotkorlik bilan yondashish, shifokor ko'rsatmalariga qat'iy rioya qilish muhimdir.

YRTning eng muhim muammosi shundaki, euploid embrionning muvaffaqiyatsiz implantatsiyasining etiopatogenetik mexanizmlari to'liq o'rganilmagan, ular ham stimulyatsiya usullarini, ham ayolga embrion ko'chirishga tayyorlash usullarini optimallashtirishni talab qiladi.

PGT-A — og'ir reproduktiv tarixga ega bemorlarda YRT samaradorligini oshirish uchun yuqori texnologiyali usuldir. Ammo uni qo'llash klinik ko'rsatmalarga asoslangan individual yondashuv bilan bo'lishi kerak. PGT-A ni turli bemor guruhlarida optimal qo'llash strategiyasini aniqlash uchun qo'shimcha randomizatsiyalangan tadqiqotlar zarur.

Embrionlarni ko'chirishda gialuron kislotasini o'z ichiga olgan madaniy muhitning rolini sinchkovlik bilan o'rganish implantatsiya va homiladorlikka erishishga yordam berishi kerak, bu esa o'z navbatida ushbu mavzuning dolzarbligini yana bir bor isbotlaydi. PGT-A — og'ir reproduktiv tarixga ega bemorlarda YRT samaradorligini oshirish uchun yuqori texnologiyali usuldir.

- Gialuron kislotasi mavjud transfer muhitlari (xususan EmbryoGlue) embrion implantatsiyasini osonlashtirish va klinika natijalarini yaxshilash imkoniyatiga ega.

- Ayniqsa, takroriy IVF muvaffaqiyatsizligi, yoshi katta ayollar yoki past endometriy retseptivligi bo'lgan bemorlarda bu muhitlar foydali bo'lishi mumkin.

- Ko'plab ilmiy manbalar ushbu muhitlar yordamida implantatsiya va homiladorlik ehtimoli oshganini tasdiqlaydi, biroq bu yondashuv har bir bemor uchun alohida baholanishi kerak.

- Kelajakda yirik, ko'p markazli klinik tadqiqotlar orqali gialuron kislotali transfer muhitlarining foydasi va chegaralari yanada chuqur o'rganilishi lozim.

Ammo uni qo'llash klinik ko'rsatmalarga asoslangan individual yondashuv bilan bo'lishi kerak. PGT-A ni turli bemor guruhlarida optimal qo'llash strategiyasini aniqlash uchun qo'shimcha randomizatsiyalangan tadqiqotlar zarur.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Balaban B, Urman B, Yakin K, et al. Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on take home baby rate after day 3 and day 5 embryo transfers: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2011;26(Suppl 1):i24.

2. Bontekoe S, Blake D, Heineman MJ, et al. Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD007421.

3. Bontekoe S, Blake D, Heineman MJ, et al. EmbryoGlue for embryo transfer in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD009397.

4. Bontekoe S, Heineman MJ, Johnson N, et al. EmbryoGlue for embryo transfer in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007421.

5. Capalbo A, Treff NR, Cimadomo D, et al. Comparison of PGT-A technologies: impact on clinical outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(12):2653-64.

6. Fancsoyts P, Toth L, Murber A, et al. Effect of hyaluronan-enriched embryo transfer medium on IVF outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(3):345-54.

7. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100(1):100-7.e1.

8. Friedler S, Schachter M, Strassburger D, et al. The role of embryo transfer media supplemented with hyaluronic acid in assisted reproductive technologies: a prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(4):387-93.
9. Gleicher N, Barad DH. A review of the ongoing debate about the clinical utility of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): the need for well-designed randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):30.
10. Harton GL, Munne S, Surrey M, et al. Diminished effect of preimplantation genetic testing for aneuploidy in women with good prognosis. *Hum Reprod.* 2019;34(2):228-39.
11. Hashimoto S, Minami N, Yamada M, et al. EmbryoGlue improves pregnancy and implantation rates: Results from a meta-analysis on almost 10,000 embryo transfers. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(Suppl 1):S7-S8.
12. Kovacs P, Matyas S, Boda K, et al. The effect of hyaluronan-enriched embryo transfer medium on IVF outcome in patients with previous IVF failure: a prospective randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(7):640-3.
13. Lee E, Illingworth PJ. Embryo biopsy: clinical considerations and limitations. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(5):853-61.
14. Leonard PH, O'Neill HC, Wang XJ, et al. Variability in protein quality used for embryo culture: embryotoxicity of the stabilizer octanoic acid. *Fertil Steril.* 2013;100(2):544-9.
15. Meintjes M. Media composition; macromolecules and embryo growth. *Methods Mol Biol.* 2012;912:107-27.
16. Morbeck DE, Krisher RL, Herrick JR, et al. Composition of protein supplements used for human embryo culture. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(12):1703-11.
17. Munné S. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what's new and what's next? *Fertil Steril.* 2022;117(6):1103-12.
18. Paulson RJ. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: the devil is in the details. *Fertil Steril.* 2020;114(2):229-30.