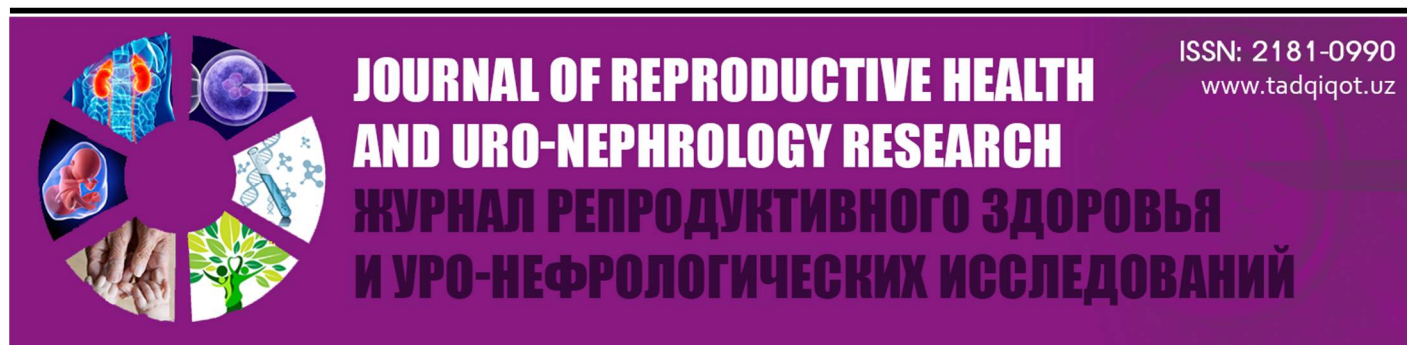




UDK. 618.1-007-056.7 (075.8)

ISSN: 2181-0990
www.tadqiqot.uz**Xalilova K. O.**O'zbekiston milliy universiteti
Toshkent, O'zbekiston**Abdurahmonova S. I.**Toshkent davlat stomatologiya instituti
Toshkent, O'zbekiston**Babayev S. G.**O'zbekiston milliy universiteti
Toshkent, O'zbekiston**HOMILADORLIKA ERISHISH SAMARADORLIGINI OSHIRISH UCHUN EUPLOID EMBRIONLARNI KO'CHIRISHDA
GIALURON KISLOTALI MUHITDAN FOYDALANISHNING O'RNI (ADABIYOT TAHLILI)**

For citation: Xalilova K. O., Abdurahmonova S. I., Babayev S. G., The use of hyaluronic acid medium in euploid embryo transfer to improve the efficiency of pregnancy achievement (literature review), Journal of Reproductive Health and Uro-Nephrology Research 2024, vol.5, issue 4, pp

 <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14729820>**Халилова К. О.**Национальный университет Узбекистана
Ташкент, Узбекистан**Абдурахманова С. И.**Ташкентский государственный
стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан**Бабаев С. Г.**Национальный университет Узбекистана
Ташкент, Узбекистан**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДЫ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ ПЕРЕНОСЕ ЭУПЛОИДНЫХ ЭМБРИОНОВ С
ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Khalilova K. O.**National University of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan**Abdurakhmanova S. I.**Tashkent State stomatological institute
Tashkent, Uzbekistan**Babaev S. G.**National University of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan**THE USE OF HYALURONIC ACID MEDIUM IN EUPLOID EMBRYO TRANSFER TO IMPROVE THE EFFICIENCY OF
PREGNANCY ACHIEVEMENT (LITERATURE REVIEW)**

Mavzuning dolzarbligi. So'nggi o'n yilliklarda bepustlikni davolashda yordamchi reproduktiv texnologiyalardan (YRT) foydalanish va bu usullarning rivojlanishi juda tez sur'atlarda kechayapti va ginekologiyada reproduktiv sohaning ajralmas qismiga aylandi.

Agar YRT (EQU+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 uskunalaridan 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 bo'rish 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 genetic 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].

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 anomalialari 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 infektsiyalarni 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].

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 hayotiyiliga ijobiy ta'sir ko'rsatadigan makromolekulalarni o'rganishdi. Ular o'z tadqiqotlarida gialuron kislotasi nafaqat embrion rivojlanishini ko'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 konsentratsiyasi yuqori bo'ladi.

Tarkibida gialuron kislotasi tutgan vositalardan, ayniqsa, 35 yoshdan oshgan juftliklarda, embrionlar o'rtaча embriologik baholangan, bir nechta muvaffaqiyatsiz YRT urinishlari bo'lgan, takroriy spontan abortlar, embrion krio-ko'chirishlarda, shuningdek bepustlikning 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 [4-7].

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 boyitilgan 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, embryoglue-dan transport vositasi sifatida foydalanishning klinik foydasini tasdiqlaydi va yuqorida aytib o'tilgan Cochrane Community hisobotlarida natijalarni tasdiqlaydi [5].

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

Adabiyotlar ro'yxati:

1. Urman et al. (2008) Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. *Fert Steril* 90(3):604-12.
2. Bontekoe S et al. (2010) Cochrane Database Syst Rev. Jul 7;(7):CD007421.
3. Bontekoe S et al., (2014) Cochrane Database Syst Rev. Feb 25;2:CD007421.
4. Balaban B et al. (2011) 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.* July 15(15):i24.
5. Hashimoto S et al. (2014) EmbryoGlue improves pregnancy and implantation rates: Results from a Metaanalysis on almost 10,000 embryo transfers. *Reprod BioMed Online.* 28(Suppl 1):S7-S8.
6. Meintjes M (2012) Media composition; macromolecules and embryo growth. *Methods Mol Biol.* 912:107-27.
7. Morbeck et al. (2014) Composition of protein supplements used for human embryo culture. *J Assist Reprod Genet.* 12:1703-11.
8. Blake et al. (2002) Protein Supplementation of human IVF culture media. *J Assist Reprod Genet.* 19:137-43.
9. Leonard et al. (2013) Variability in protein quality used for embryo culture: embryotoxicity of the stabilizer octanoic acid. *Fertil Steril.* 100:544- 549.
10. Lane et al. (2003) Cryo-survival and development of bovine blastocysts are enhanced by culture with recombinant albumin and hyaluronan. *Mol Reprod Dev* 64:70-78.