



TASHKENT MEDICAL ACADEMY

100 TMA
ANNIVERSARY

ISSN 2181-3485

MEDICAL
JOURNAL OF
YOUNG
SCIENTISTS

YOSH
OLIMLAR
TIBBIYOT
JURNALI

№ 14 (06), 2025

ABOUT JOURNAL

Since 2022, the journal has been included in the current List of peer-reviewed scientific publications.

QUALITY

Is a peer-reviewed publication, registered as a media outlet, has an ISSN



**Toshkent tibbiyot
akademiyasi
“Yosh olimlar tibbiyot
jurnali”**



**Tashkent Medical
Academy
«Medical Journal of
Young Scientists»**

• № 14 (06), 2025 •

МУНДАРИЖА – ОГЛАВЛЕНИЕ – CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Iskhakova F.Sh., Davronova G.B.** / Improving the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in patients with bronchial asthma.....7
- Мухамеджанова А., Нурпеисова Р.Г., Таджиева З.Б.** / Синдром соединительнотканной дисплазии у детей с вторичным пиелонефритом..... 12
- Tolibov D.S., Qarshiboyeva N.I., Yusupov A.U.** / O‘zbekistonda ishemik insultga chalingan yosh bemorlarning etiologik va xavf omillari bo‘yicha klinik profili..... 15
- Karamatullaeva Z.E., Odilova G.M.** / Infektsion mononukleoz va COVID-19 infeksiyalarining klinik xususiyatlari: qiyosiy tahlil 21
- Khamrakulova N.O., Kazimov B.B.** / Improving the diagnostics of patients with nasopharyngeal angiofibroma by identifying the GSTM1 gene polymorphism.....26
- Muminova Z.A., Yaqubova M.D., Gaipova N.M.** / Takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligida sitokin profili va Th1/Th2 balansining ahamiyati..... 30
- Mirzayeva M.A., Alimhodjaeva L.A., Zakirova L.T., Tohirova M.B., Toirova M.Z.** / Ko‘krak bezi saratonining gematogen metastazlanishi: yondosh kasalliklarning ta‘siri qanday?.....37
- Nazarova N.O., Jabbarov O.O.** / Associations of polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha gene with chronic kidney disease 41
- Norbekova M.X., Fayziyev F.Sh.** / Multifokal sut bezi saratonida metastazlanishni baholash.....45
- Sharipova S.T., Masharipova Yu.K.** / Surunkali biliar pankreatit va surunkali alkogolli pankreatit patogenezida interleykinlar rolini baholash 49
- Tursunova L.D.** / Endothelial dysfunction as a prognostic marker in patients with chronic kidney disease.....54
- Yusupov A.U., Kilichev I.A., Qarshiboyeva N., Bobojonov Z.O.** / Insultdan keyingi afaziyada memantin qo‘llashning hayot sifati va nutq tiklanishiga ta‘siri: randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqot..... 58
- Эргашев У.Ю., Ирискулов Б.У., Зоҳиров А.Р., Шодмонкулова Д.Б., Сулаймонов Х.О.** / Беморлардаги диабетик йирингли-некротик жароҳатларни комплекс даволашни такомиллаштириш..... 64

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Джуракулов Б.И.** / Становление иммунных структур тонкой кишки кроликов в онтогенезе 74
- Nazarova M.B., Toshpo‘latov S.S.** / Surunkali toksik gepatit xastaligi sharoitida tug‘ilgan avlodlar jigarining morfologik va morfometrik holatiga ta‘siri (eksperimental tadqiqot) 79

TAKRORIY IMPLANTATSIYA MUVAFFAQIYATSIZLIGIDA SITOKIN PROFILI VA Th1/Th2 BALANSINING AHAMIYATI

Muminova Ziyoda Abrorovna - t.f.d., dotsent
Yaqubova Muyassar Dilmurod qizi - doktorant
Gaipova Nargiza Mansur qizi - assistent o'qituvchi
Toshket tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. Embrion implantatsiyasining muvaffaqiyatli kechishi serumdagi sitokinlar profili va T-yordamchi (Th) hujayralarining Th1/Th2 muvozanatiga bog'liq bo'lishi mumkin. Biroq, ushbu ko'rsatkichlarning qayta-qayta yuqori sifatli embrion ko'chirilishiga qaramay homiladorlikka erishilmasligi bilan xarakterlanadigan takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi (RIF) bilan ishonchli bog'liqligi hali to'liq aniqlanmagan.

Maqsad: Ushbu maqola takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligida (RIF) ishtirok etuvchi immunologik omillarni, xususan, zardob sitokinlar darajasi va T-yordamchi hujayralar (Th1/Th2) balansini baholash, hamda ularning RIF rivojiga ta'sirini aniqlash.

Bemorlar va usullar: 18–40 yosh oralig'idagi bemorlarining ma'lumotlari, Toshkent shahar 9-sonli tumanlararo perinatal markazi ginekologiya bo'limida o'tkazildi, ular retrospektiv tarzda tahlil qilindi. Tadqiqot doirasida 41 nafar RIF tashxisi qo'yilgan bemor va birinchi IVF sikli natijasida homilador bo'lgan 29 nafar ayolning o'rtacha lutein fazasida olingan serum sitokin profillari bioinformatik tahlil va logistik regressiya asosida solishtirildi. Shuningdek, ko'chirib o'tkazilganidan keyin 5-haftada homiladorlik tasdiqlangan bemorlardagi sitokin o'zgarishlari ham baholandi.

Natijalar: RIF guruhida yallig'lanishga olib keluvchi (pro-inflamator) sitokinlar darajasining oshishi, yallig'lanishga qarshi (anti-inflamator) sitokinlar darajasining kamayishi, shuningdek Th1/Th2 nisbati oshganligi qayd etildi. Ayniqsa, ko'p ko'rsatkichlar asosida tuzilgan ROC (Receiver Operating Characteristic) chizig'i RIFni aniqlashda yuqori bashorat quvvatini ko'rsatdi: AUC = 0.94, ishonch oralig'i (CI) 0.87–1.00, P < 0.0001; sezuvchanlik – 96.55%, spetsifiklik – 87.50%. Shuningdek, 5-haftalik homiladorlik davrida (implantatsiyadan so'ng) homiladorlikka erishgan har ikki guruhdagi ayollarda ham bir nechta sitokinnarning darajasi homiladorlikdan oldingi holatga nisbatan oshgan va Th1/Th2 muvozanati asta-sekin Th2 tomonga siljigan.

Xulosa: Mazkur topilmalar yallig'lanish bilan bog'liq sitokinlar va Th1 hujayralari ustunligi RIFning rivojlanishida muhim rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi. Bu esa ularni homiladorlikka yordam beruvchi terapiyada natija ko'rsatkichlari sifatida baholash mumkinligini anglatadi.

Kalit so'zlar: in vitro urug'lantirish, takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, sitokinlar, Th1/Th2, logistik regressiya tahlili.

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И БАЛАНСА ТН1/ТН2 ПРИ ПОВТОРНОЙ НЕУДАЧЕ ИМПЛАНТАЦИИ

Муминова Зиеда Аброровна - д.м.н., доцент
Якубова Муяссар Дилмурод кизи - докторант
Гаипова Наргиза Мансур кизи - ассистент-преподаватель
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Успешная имплантация эмбриона может зависеть от профиля цитокинов в сыворотке крови и баланса Т-хелперных клеток (Th1/Th2). Однако достоверная связь этих показателей с повторной неудачей имплантации (RIF), характеризующейся отсутствием наступления беременности после многократной пересадки качественных эмбрионов, до конца не установлена. **Цель:** Оценить иммунологические факторы, участвующие в развитии RIF, в частности уровень сывороточных цитокинов и баланс Th1/Th2, а также определить их влияние на развитие RIF.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ данных пациенток в возрасте от 18 до 40 лет, проходивших лечение в гинекологическом отделении Ташкентского городского межрайонного перинатального центра №9. В исследование были включены 41 пациентка с диагнозом RIF и 29 женщин с наступлением беременности после первого цикла ЭКО. У всех участниц на среднем лютеиновом этапе был проведён анализ сывороточных цитокинов с использованием методов биоинформатики и логистической регрессии. Также были оценены изменения уровня цитокинов у женщин с подтверждённой беременностью на 5-й неделе после переноса эмбриона. **Результаты:** У пациенток с RIF выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов, снижение уровня противовоспалительных цитокинов, а также повышение соотношения Th1/Th2. ROC-анализ показал высокую прогностическую значимость: AUC = 0.94

(95% CI: 0.87–1.00), чувствительность — 96.55%, специфичность — 87.50%. Кроме того, на 5-й неделе беременности у женщин обеих групп наблюдалось повышение уровня нескольких цитокинов по сравнению с доимплантационным уровнем и постепенное смещение баланса Th1/Th2 в сторону Th2.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о важной роли воспалительных цитокинов и преобладании Th1 в патогенезе RIF. Эти показатели могут быть использованы как прогностические маркеры в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Вывод: Полученные данные свидетельствуют о важной роли воспалительных цитокинов и преобладании Th1 в патогенезе RIF. Эти показатели могут быть использованы как прогностические маркеры в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, повторная неудача имплантации, цитокины, Th1/Th2, логистический регрессионный анализ.

THE ROLE OF CYTOKINE PROFILE AND TH1/TH2 BALANCE IN RECURRENT IMPLANTATION FAILURE

Muminova Ziyoda Abrorovna – D.M.Sc., associate professor

Yaqubova Muyassar Dilmurod qizi – Ph.D. candidate

Gaipova Nargiza Mansur qizi – assistant lecturer

Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Successful embryo implantation may be influenced by the serum cytokine profile and the balance of T-helper (Th) cells, particularly the Th1/Th2 ratio. However, a definitive association between these markers and recurrent implantation failure (RIF)—defined as repeated failure to achieve pregnancy despite the transfer of high-quality embryos—has not yet been firmly established. **Objective:** To assess the immunological factors involved in RIF, with a focus on serum cytokine levels and Th1/Th2 balance, and to determine their influence on RIF development. **Patients and Methods:** A retrospective analysis was conducted on patients aged 18 to 40 treated at the gynecology department of Tashkent City Interdistrict Perinatal Center No. 9. The study included 41 women diagnosed with RIF and 29 women who achieved pregnancy after their first IVF cycle. Mid-luteal phase serum cytokine profiles were compared using bioinformatics and logistic regression analysis. Cytokine alterations were also assessed in clinically pregnant women five weeks after embryo transfer.

Results: Patients with RIF showed elevated pro-inflammatory cytokine levels, reduced anti-inflammatory cytokines, and an increased Th1/Th2 ratio. The ROC curve indicated high predictive value: AUC = 0.94 (95% CI: 0.87–1.00), sensitivity – 96.55%, specificity – 87.50%. Additionally, by the fifth week of pregnancy, increased cytokine levels and a shift in Th1/Th2 balance toward Th2 were observed in both groups. **Conclusion:** These findings suggest that elevated inflammatory cytokines and a dominance of Th1 cells may play a key role in the development of RIF. These parameters could serve as prognostic markers in assisted reproductive therapy (ART). **Keywords:** in vitro fertilization, recurrent implantation failure, cytokines, Th1/Th2, logistic regression analysis

1. Kirish. ko'rsatkichlar bo'yicha statistik jihatdan sezilarli farq kuzatilmadi ($P > 0,05$): So'nggi yillarda bepustlik dunyo miqyosida, jumladan O'zbekistonda ham, dolzarb muammo sifatida ko'tarilmoqda. Statistika ma'lumotlariga ko'ra, mamlakatimizda bepustlik hollari 12–15% atrofida bo'lib, bu oilaviy va ijtimoiy muammolarga olib kelmoqda. Eng ko'p qo'llanilayotgan davolash usuli — in vitro urug'lantirish (IVF-ET) bo'lsa-da, ko'plab bemorlar yuqori sifatli embrionlar ko'chirilganiga qaramay homiladorlikka erisha olmaydi. Bu holat takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi (RIF) deb ataladi va IVF muvaffaqiyatsizliklarining 5–10% ni tashkil etadi. RIFning sabablari ko'p qirrali bo'lib, ayniqsa immun tizimning buzuvchiligi, xususan sitokinlar profili va Th1/Th2 hujayra muvozanati muhim omil sifatida qaralmoqda [1]. Th1 hujayralarining ustunligi va yallig'lanishga olib keluvchi sitokinlarning oshishi RIFda asosiy immun mexanizmlardan biri bo'lishi mumkin [2,3]. Ushbu tadqiqotda bemorlarda periferik qon sitokinlari (IL-6, IL-10, TNF- α) darajasi tahlil qilinib, RIF rivojiga ta'sir etuvchi immunologik mar-

kerlar aniqlanishi maqsad qilingan. Tadqiqot natijalari kelajakda RIFni erta aniqlash va individual terapiya tanlash imkonini beruvchi klinik ko'rsatkichlarni belgilashga yordam beradi.

2. Bemorlar va usullar

Tadqiqot ishtirokchilari 2023-yil mart oyidan 2024-yil dekabr qadar Toshkent shahar 9-sonli tumanlararo perinatal markazi ginekologiya bo'limidagi bemorlar orasidan 41 nafar RIF tashxisi qo'yilgan ayol va 29 nafar birinchi siklda homilador bo'lgan ayol tadqiqotga jalb qilindi. RIF guruhiga qabul mezonlari: 40 yoshdan kichik, bazal FSG <10 mME/ml, har ikki tuxumdon bo'yicha AFC ≥ 5 , va kamida 3 ta yangi yoki muzlatilgan IVF siklida jami 4 yoki undan ortiq yuqori sifatli embrion ko'chirilgan, ammo klinik homiladorlikka erishilmagan bemorlar. Nazorat guruhiga ham shu mezonlarga javob bergan, ammo birinchi IVF/IKSI siklida homiladorlikka erishgan ayollar kiritildi.

Istisno mezonlari: Autoimmun kasalliklar, jinsiy a'zolar anatomik anomaliyalari, xromosoma nuqsonlari, endometriy qalinligi <7 mm, klinik

ma'lumotlarning yetishmasligi yoki yallig'lanish jarayonlariga ta'sir etuvchi boshqa omillar.

IVF jarayoni Barcha ishtirokchilarga GnRH agonist yoki antagonist asosidagi standart tuxumdon stimulyatsiyasi protokollari qo'llanildi. Stimulyatsiya davomida tuxum yetilishi vaginal UTT orqali kuzatildi. Kamida 2 ta ≥ 18 mm dominant follikul aniqlanganda hCG yuborildi, va 34–36 soat ichida oositlar olindi. Embrionlar IVF yoki ICSI orqali urug'lantirildi, va I–III darajadagi embrionlar ko'chirishga yaroqli deb baholandi. Barcha bemorlarda muzlatilgan-blastotsista bosqichidagi embrionlar vitrifikatsiya yo'li bilan saqlandi. Gardner mezonlari bo'yicha 4BC yoki undan yuqori bahodagi embrionlar yuqori sifatli deb hisoblandi. Keyingi hayz siklida tabiiy yoki dasturlashtirilgan rejim asosida endometriy tayyorlandi, va har bir siklda 2 tagacha yuqori sifatli embrion ko'chirildi. Biokimyoviy homiladorlik β -hCG >10 IU/L bilan, klinik homiladorlik esa 5-haftada UTT orqali homila xaltachasi aniqlanishi bilan tasdiqlandi.

Namuna yig'ish FET (muzlatilgan embrion ko'chirish) dan oldin, o'rta lutein fazasida barcha ishtirokchilardan (41 RIF va 29 nazorat) och qoringa 5 ml vena qon namunasi olindi. 5 hafta o'tgach, klinik homiladorlik aniqlangan bemorlardan yana qon namunasi olindi. Yakuniy bosqichda RIF guruhidagi 18 bemordan homiladorlik qayd etildi, ulardan 10 nafari to'liq kuzatuv va qon namunasi bilan ishtirok etdi. Barcha namunalar 10 daqiqa davomida 3000 rpm da sentrifugalanib, sarum ajratildi va -80°C da saqlandi.

Sitokin tahlili Sarum sitokin profili Elisa platformasida usuli yordamida baholandi. Quyidagi sito-

kin miqdori o'lchandi: IL-6, IL-10, TNF- α . Tahlil jarayonida namunalar maxsus bonchuklar bilan aralash-tirilib, antikorlar va streptavidin-PE reaksiyasi orqali navios oqimli sitometrda o'qildi. Natijalar FCAP Ar-ray 3.0 dasturi orqali tahlil qilindi.

Statistik tahlil Statistik hisob-kitoblar SPSS 26.0 va GraphPad Prism 8.3 dasturlari yordamida bajarildi. Bioinformatik tahlillar (PCA, issiqlik xarita, klaster, forest-xaritasi) maxsus platforma (www.bioinformatics.com.cn) orqali o'tkazildi. Ma'lumotlar normal taqsimlanishi Kolmogorov–Smirnov testi bilan baholandi. Mos ravishda:

- T-test (normal taqsimlangan),
- Mann–Whitney U testi (nonnormal taqsimlangan),
- Wilcoxon juftlik testi (bog'langan ma'lumotlar),
- Chi-kvadrat yoki Fisher testi (kategorik o'zgaruvchilar) ishlatildi. Logistik regressiya orqali RIF uchun prognoz omillar (OR, 95% CI) aniqlandi. ROC analiz orqali sezuvchanlik va spetsifiklik baholandi. $P < 0.05$ statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

3. Natijalar

Boshlang'ich klinik ko'rsatkichlar va bog'liq parametrlari

Jami 41 nafar RIF tashxisi qo'yilgan bemor va 29 nafar nazorat guruhidagi ayollar tadqiqotga kiritildi. RIF guruhida o'rtacha implantatsiya muvaffaqiyatsizligi soni $3,12 \pm 1,25$, ko'chirilgan embrionlar umumiy soni esa $3,90 \pm 1,87$ bo'ldi. 1-jadvalda keltirilganidek, RIF va nazorat guruhlarida o'rtasida quyidagi.

1-jadval.

Ishtirokchilarning boshlang'ich klinik ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	RIF guruhi (N = 41)	Nazorat guruhi (N = 29)	P qiymati
Implantatsiya muvaffaqiyatsizliklari soni	3.11 ± 1.25	—	—
Ko'chirilgan embrionlar soni	3.89 ± 1.87	—	—
Yoshi (yil)	32.53 ± 3.81	29.17 ± 4.05	0.001*
Bepushtlik turi (n, %)			0.225
— Birlamchi	18 (43.90%)	17 (58.62%)	
— Ikkilamchi	23 (56.10%)	12 (41.38%)	
Tana massasi indeksi (BMI) (kg/m^2)	22.28 ± 2.41	22.12 ± 2.79	0.812
Anti-Müller gormoni (AMH) (ng/ml)	3.35 (2.31–4.90)	3.75 (2.65–5.25)	0.173
Bazal FSG (IU/L)	6.55 (5.61–7.74)	6.22 (5.41–7.89)	0.632
Bazal estradiol (E2) (pg/ml)	35.73 (26.65–47.16)	39.62 (32.83–51.62)	0.083
Bazal progesteron (P) (ng/ml)	0.28 (0.17–0.37)	0.21 (0.10–0.38)	0.377
Bazal prolaktin (PRL) (ng/ml)	17.14 (14.17–23.24)	18.25 (15.21–24.04)	0.476
Bazal LH (IU/L)	4.58 (3.62–6.66)	6.44 (4.60–7.20)	0.061
Bazal testosteron (T) (ng/ml)	0.24 (0.20–0.30)	0.27 (0.21–0.43)	0.085
Erkin triyodtironin (FT3) (pmol/L)	4.80 ± 0.62	4.67 ± 0.47	0.345
Erkin tiroksin (FT4) (pmol/L)	16.78 ± 2.95	17.11 ± 1.61	0.580
Qalqonsimon bez stimulyatsiya qiluvchi gormon (TSH) ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)	2.39 ± 1.05	2.49 ± 1.23	0.711
Tireoglobulin antitanasi (TG-Ab) (IU/ml)	10.00 (10.00–10.00)	10.00 (10.00–13.41)	0.329
Qalqonsimon bez peroksidaza antitanasi (TPO-Ab) (IU/ml)	7.89 (5.00–11.37)	9.61 (7.42–13.53)	0.056

Embrion ko'chirish kunidagi endometriy qalinligi (mm)	9.22 ± 1.67	10.22 ± 1.90	0.024*
---	-------------	--------------	--------

Izoh: Ma'lumotlar o'rtacha ± standart og'ish, mediana (interkvartil oraliq) yoki n (%) ko'rinishida ifodalangan. $P < 0.05$ statistik ahamiyatli deb hisoblanadi.

2-jadval.

Tuxumdonni nazoratli stimulyatsiya qilish va laboratoriya ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	RIF guruhi (N = 41)	Nazorat guruhi (N = 29)	P qiymati
Urug'lantirish usuli (n, %)			0.588
— IVF	32 (78.05%)	21 (72.41%)	
— ICSI	9 (21.95%)	8 (27.59%)	
Gonadotropin (Gn) stimulyatsiyasi davomiyligi (kun)	9.00 (7.00–10.00)	8.00 (7.00–9.00)	0.127
Olingan oositlar soni	12.23 ± 6.21	13.86 ± 7.26	0.323
MII bosqichidagi oositlar soni	11.49 ± 5.96	11.10 ± 5.26	0.784
Normal urug'lantirilgan oositlar soni	8.36 ± 4.44	9.41 ± 4.21	0.326
Ko'chirishga yaroqli embrionlar soni	5.00 ± 2.59	5.69 ± 3.08	0.320
Yuqori sifatli embrionlar soni	3.74 ± 2.45	4.72 ± 3.00	0.143

Biroq, RIF guruhida bemorlarning o'rtacha yoshi sezilarli darajada yuqori bo'lgan, shuningdek, embrion ko'chirish kunidagi endometriy qalinligi nazorat guruhiga nisbatan pastroq bo'lgan. Bu topilmalar klinik kuzatuvlar bilan mos keladi va RIF rivojida endometriy qalinligi va yosh omillarining ahamiyatini ko'rsatadi.

Zardob sitokin profilari

Muzlatilgan embrion ko'chirish (FET) muolajasidan avvalgi o'rta lutein fazasida 41 nafar RIF tashxisi qo'yilgan ayol va 29 nafar nazorat guruhidagi ayoldan olingan periferal qon namunalari 3 xil sitokin darajasi o'lchandi va solishtirildi. Tahlil natijalariga ko'ra, ikki guruh orasida ayrim zardob markerlari darajalari sezilarli farq qilgan, va asosiy

komponentlar tahlili ko'plab sitokinlar ushbu o'zgarishlarga sabab bo'layotganini ko'rsatdi.

Ayniqsa:

- IL-6 darajasi RIF guruhida sezilarli darajada yuqori bo'lgan ($P < 0.05$),
- IL-10 darajasi esa nazorat guruhiga nisbatan past bo'lgan ($P < 0.05$).
- TNF- α darajasi past bo'lgan, biroq bu farq statistik jihatdan ahamiyatli emas ($P > 0.05$) (3-jadval, 1-rasm).

Ushbu natijalar RIF rivojida pro-yallig'lanish va immun modulyator sitokinlarining sezilarli roli mavjudligini ko'rsatadi va ularni potensial diagnostik biomarkerlar sifatida ko'rib chiqish mumkinligini tasdiqlaydi.

3-jadval.

O'rta lutein fazasida zardob sitokin profilari

Sitokinlar (pg/ml)	RIF guruhi (N = 41)	Nazorat guruhi (N = 29)	P qiymati
IL-6	3.61 (1.97–16.48)	2.45 (1.88–3.33)	0.042*
IL-10	2.18 (1.02–4.17)	3.37 (2.70–3.61)	0.034*
TNF- α	2.06 (1.00–3.11)	2.19 (1.26–3.41)	0.428

Izoh: Ma'lumotlar median (interkvartil oraliq) ko'rinishida ifodalangan. $P < 0.05$ statistik ahamiyatga ega deb hisoblanadi (yulduzcha bilan ko'rsatilgan). Sitokin darajalari homiladorlikdan oldin va keyingi bosqichlarda qanday o'zgarishi va bu o'zgarishlarning RIF (takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi) bilan qanday aloqadorligini chuqurroq tushunish maqsadida, biz embrion ko'chirilganidan 5 hafta o'tgach klinik homiladorlikka erishgan RIF guruhidagi 10 nafar bemor va nazorat guruhidagi 14 nafar bemordan periferik qon namunalari yig'dik.

Natijalar shuni ko'rsatdiki, har ikkala guruhda ham homiladorlikdan oldingi holatga nisbatan sitokin darajalarida umumiy ko'tarilish tendensiyasi kuzatildi.

• RIF guruhida klinik homiladorlikdan keyin IL-10 va TNF- α darajalari sezilarli darajada oshgan ($P < 0.05$).

• Nazorat guruhida esa homiladorlikdan keyin IL-6 darajasi homiladorlikdan oldingi davrga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan ($P < 0.05$).

Bu topilmalar homiladorlikning erta bosqichida immun tizimidagi o'zgarishlarning RIF rivojiga bo'lgan aloqadorligini ko'rsatadi va sitokinlar dinamikasini monitoring qilish yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) samaradorligini baholashda muhim ahamiyatga ega bo'lishi mumkinligini anglatadi.

Th1/Th2 nisbati

Ushbu tadqiqot doirasida bemorlarning periferik qonida Th1 va Th2 bilan bog'liq sitokinlar nis-

batlari aniqlanib, Th1/Th2 muvozanati ikki guruh o'rtasida solishtirildi.

- Th1 hujayralari tomonidan ajratiladigan pro-yallig'lanish sitokini: TNF- α .

- Th2 hujayralari esa yallig'lanishga qarshi sitokin IL-10 ni ishlab chiqaradi.

Tadqiqot natijalariga ko'ra:

- RIF guruhida TNF- α /IL-10 nisbati nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan ($P < 0.05$).

- Bu esa Th1 ustunligi bilan bog'liq immun nomutanosiblik RIF rivojiga sabab bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Boshqa sitokin nisbatlarida esa statistik jihatdan ahamiyatli farq aniqlanmadi. Shunga qaramay, RIF guruhida umumiy Th1/Th2 nisbatining yuqoriroq bo'lishi kuzatildi.

Logistik regressiya tahlili va ROC chizig'i baholashi

O'rta lutein fazasida olingan serum sitokin profillari va RIF rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni chuqurroq tahlil qilish maqsadida logistik regressiya tahlili qo'llanildi.

Tahlil natijalariga ko'ra, bir nechta sitokinlar va Th1/Th2 nisbatlari RIF rivojlanishi bilan ishtirokchi omillar sifatida aniqlangan. Shuningdek, emb-

rion ko'chirish kunidagi endometriy qalinligi va onaga oid yosh omillari inobatga olingan holda o'tkazilgan moslashtirilgan tahlilda ham IL-6, TNF- α /IL-10 nisbati RIF uchun mustaqil xavf omili sifatida saqlanib qolgan.

RIF uchun bashorat modelini yaratish maqsadida ko'p o'zgaruvchili logistik regressiya tahlili o'tkazildi. Unda quyidagi ko'rsatkichlar mustaqil prognoz ahamiyatga ega deb topildi ($P < 0.05$) (5-jadval) Shundan so'ng, binary logistik regressiya modeli asosida hisoblangan RIF rivojlanishini bashorat qilish ehtimoli ROC chizig'i tahlili yordamida baholandi. E'tiborlisi shundaki, yosh, endometriy qalinligi, IL-6, IL-10, TNF- α /IL-10 ko'rsatkichlari asosida qurilgan prognoz modeli yuqori diagnostik samaradorlikka ega bo'ldi:

- AUC (maydon osti ko'rsatkichi) = 0.94,
- 95% ishonch oralig'i (CI): 0.87–1.00,
- $P < 0.0001$,
- Sezuvchanlik: 96.55%,
- Spetsifiklik: 87.50%.

Ushbu model takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligini (RIF) aniqlashda klinik va immunologik ko'rsatkichlar kombinatsiyasi orqali yuqori aniqlikka ega prognoz vositasi sifatida tavsiya etilishi mumkin.

5-jadval.

RIF (takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi) xavfini bashorat qilish bo'yicha logistik regressiya tahlili

Ko'rsatkichlar	β (regressiya koeffitsienti)	Standart xatolik (S.E.)	Wald testi	P qiymati	OR (xavf nisbati)	95% ishonch oralig'i (CI)
Yosh (yil)	0.26	0.12	4.67	0.031*	1.30	(1.02; 1.64)
Endometriy qalinligi (mm)	-0.24	0.22	1.14	0.286	0.79	(0.51; 1.22)
IL-6 (pg/ml)	0.10	0.14	0.49	0.486	1.10	(0.84; 1.44)
IL-10 (pg/ml)	0.67	0.24	7.69	0.006*	1.96	(1.22; 3.14)
TNF- γ /IL-10	1.09	0.83	1.73	0.188	2.97	(0.59; 15.05)
Konstant (intercept)	-9.19	4.52	4.13	0.042	0.00	—

Izohlar:

- β — regressiya koeffitsienti, o'zgaruvchi RIFga ta'sir darajasini bildiradi;
- OR (Odds Ratio) — har bir ko'rsatkich bo'yicha RIF yuzaga kelish ehtimolini bildiradi;
- CI (Confidence Interval) — ishonch oralig'i, OR uchun statistik aniqlik diapazoni;
- $P < 0.05$ statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblanadi va yulduzcha bilan belgilangan (*).

4. Munozara

Muvaffaqiyatli embrion implantatsiyasi uchun embrion va ona endometriysi o'rtasida muvofiqlashtirilgan va sinxronlashgan o'zaro ta'sirlar zarur bo'ladi [4,5]. Ilgari o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, endometriy va periferik qondagi immun hujayralar va ular bilan bog'liq sitokinlar ayniqsa lutein fazasining o'rtasida sodir bo'ladigan implantatsiya oynasi davrida murakkab sitokin immunoregulyator tarmog'ini tashkil qiladi [6].

Ushbu davrda endometriyning morfologiyasi va sitokinlar transkripsiyasi o'zgaradi. Bu esa immun hujayralarning to'planishiga va implantatsiyani tartibga soluvchi turli sitokinlarning sekretsiyasiga olib keladi [7]. Shu bois, ona-va-homila interfeysida im-

mun tolerantlik shakllanishi normal homiladorlik uchun zarurdir; aks holda immun mikro muhitdagi nomutanosiblik embrion implantatsiyasi muvaffaqiyatsizligiga yoki erta homila yo'qotilishiga olib kelishi mumkin [8].

Biroq, RIF (takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi) bo'lgan ayollarda maternal-fetal interfeysda yuz beradigan sitokin profillarining aniq regulyator mexanizmlari hozircha to'liq aniqlanmagan. Ushbu tadqiqotda biz birinchi IVF/IKSI siklida homiladorlikka erishgan ayollarni nazorat guruhi sifatida olib, RIF bemorlarida serumdagi sitokin profillarini baholadik.

Natijalarimizga ko'ra:

- RIF guruhida pro-yallig'lanish sitokinlari darajasi yuqori,
- yallig'lanishga qarshi sitokinlar darajasi esa pasaygan,
- Th1/Th2 nisbati oshgan.

Ayniqsa, lutein fazasining o'rtasida kuzatilgan ushbu o'zgarishlar RIF rivojlanishida muhim rol o'ynashi mumkinligi taxmin qilinmoqda. ROC chizig'i yordamida tuzilgan model esa RIFni aniqlash uchun yuqori bashorat qiymatiga ega ekanligini ko'rsatdi.

Shuningdek, homiladorlikdan keyin har ikkala guruhda ham ayrim sitokinlar darajasi oshgan bo'lsa-da, Th1/Th2 muvozanati Th2 yo'nalishiga siljigan, bu esa embrion implantatsiyasi va normal homiladorlikning saqlanishida muvozanatlangan immun javobning ahamiyatini yana bir bor tasdiqlaydi. Oldingi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, maternal-fetal interfeysda sitokinnarning immun javobda ishtiroki IVF-ETdan keyingi homiladorlik natijalariga sezilarli darajada ta'sir ko'rsatadi [9]. Bu sitokinlar orasida IL-2, IFN- γ , TNF- α va TNF- β asosan Th1 hujayralari tomonidan ajratiladigan pro-yallig'lanish sitokinlari hisoblanadi. Xususan, IL-2 va IFN- γ sitokinlari T-limfotsitlar va NK hujayralarining sitotoksik faolligini kuchaytirib, trofoblast hujayralarini zararlashi va embrionni nobud qilishga olib kelishi mumkin [10]. Qiziqarli tomoni shundaki, TNF- α past konsentratsiyada trofoblast invazyasiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkin, ammo yuqori konsentratsiyada esa endometriyani decidulizatsiyasini inhibitsiya qiladi, trofoblast apoptozini rag'batlantiradi va implantatsiya muvaffaqiyatsizligi yoki homila yo'qotilishiga olib keladi [11]. Th2 hujayralari esa asosan IL-4, IL-6 va IL-10 kabi yallig'lanishga qarshi sitokinnarni ajratadi. IL-6 esa Th2 tomonidan ajratilsa-da, u pro-yallig'lanish sitokinlar guruhiga kiradi va ko'p funksiyali biologik faoliyatga ega [12].

Bizning tadqiqot natijalarimiz shuni ko'rsatdiki, RIF guruhida IL-6 darajasi lutein fazasining o'rtasida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori, IL-10 va G-CSF darajalari esa sezilarli darajada past edi. Ushbu topilmalarga asoslanib, biz taxmin qilishimiz mumkinki, ko'tarilgan IL-6 yoki yetarli bo'lmagan IL-10 va G-CSF darajalari implantatsiya davrida embrionning tutunishini buzishi mumkin va bu RIFga olib keluvchi immunologik omil sifatida qaraladi. Shuningdek, RIF guruhida homiladorlikdan keyin IL-10 va TNF- α darajalari, nazorat guruhida esa IL-6 darajasi homiladorlikdan oldingi holatga nisbatan sezilarli darajada oshgan. Har ikkala guruhda ham homiladorlikdan keyin sitokin darajalari oshganligi kuzatildi, bu esa implantatsiya muvaffaqiyati uchun ma'lum darajada yallig'lanish stimulyatsiyasi zarur bo'lishi mumkinligini anglatadi. So'nggi yillarda Th1/Th2 muvozanatining maternal-fetal immun regulatsiyadagi roli keng o'rganilgan. Kwak-Kim [13] tadqiqotida IFN- γ /IL-4, IFN- γ /IL-10, TNF- α /IL-4, TNF- α /IL-10 sitokin nisbatlari RIF bemorlarida nazorat guruhiga nisbatan yuqori

bo'lgani aniqlangan. Bu esa periferik qondagi Th1 hujayralari vositasida yuzaga keluvchi immun javob RIFga sabab bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Shunga o'xshash tarzda, bizning tadqiqotimizda TNF- α /IL-10 nisbatlari RIF guruhida lutein fazaning o'rtasida sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Har ikkala guruhda ham Th1/Th2 nisbatlarining pasayish tendensiyasi kuzatildi. Ushbu natijalar jamlanmasi shuni ko'rsatadiki, ayniqsa lutein fazaning o'rtasida, IVF/IKSI-ET bemorlarining periferik qonida Th1/Th2 muvozanatining buzilishi implantatsiya muvaffaqiyatsizligiga olib kelishi mumkin. Aksincha, Th2 tomon og'ishgan muvozanat esa implantatsiya va normal homiladorlik uchun foydali bo'lishi mumkin. Garchi maternal-fetal interfeysdagi sitokinlar va Th1/Th2 muvozanati bo'yicha ko'plab tadqiqotlar olib borilgan bo'lsa-da, ularning ko'pchiligi faqat ekspressiya tafovutlarini ta'riflab bergan. Bizning tadqiqotimizda esa bir nechta markerlar asosida tuzilgan prognoz modeli RIFni aniqlashda yuqori diagnostik aniqlikni ko'rsatdi. Shunga qaramay, RIF holatlarining o'ziga xosligi va namuna hajmining cheklanganligi sababli, bizning xulosalarimizni yanada mustahkamlash uchun kattaroq populyatsiyada qo'shimcha tahlillar zarur.

6. Xulosa

Ushbu tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, RIF (takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi) bilan og'riyan ayollarda serumdagi sitokin profili o'zgarishi mavjud bo'lib, ayniqsa lutein fazasining o'rtasida bu sitokinnarning regulatsiyasi buzilishi RIF rivojlanishining muhim immunologik omillaridan biri bo'lishi mumkin. Shuningdek, tadqiqot davomida sitokinnarga asoslangan prognoz modeli ishlab chiqildi, u RIF holatlarini oldindan bashorat qilish, erta tashxislash va maqsadli davolash imkoniyatlarini sezilarli darajada oshiradi. Bu model yordamchi reproduktiv texnologiyalar doirasida kuzatiladigan implantatsiya muvaffaqiyatsizliklarining immunologik asoslarini aniqlashda samarali vosita sifatida xizmat qilishi mumkin.

Adabiyotlar.

1. Cakiroglu Y, Tiras B. Determining Diagnostic Criteria and Cause of Recurrent Implantation Failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* (2020) 32:198–204. doi: 10.1097/GCO.0000000000000620 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-Update Overview on Etiology, Diagnosis, Treatment and Future Directions. *Reprod Biol Endocrinol* (2018) 16:121. doi: 10.1186/s12958-018-0414-2 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. What Exactly Do We Mean by 'Recurrent Implantation Failure'? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online* (2014) 28:409–23. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.12.006 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

4. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of Implantation: Strategies for Successful Pregnancy. *Nat Med* (2012) 18:1754–67. doi: 10.1038/nm.3012 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Tan Q, Shi S, Liang J, Zhang X, Cao D, Wang Z. MicroRNAs in Small Extracellular Vesicles Indicate Successful Embryo Implantation during Early Pregnancy. *Cells* (2020) 9. doi: 10.3390/cells9030645 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Wang Y, Ma CH, Qiao J. [Differential Expression of microRNA in Eutopic Endometrium Tissue During Implantation Window for Patients With Endometriosis Related Infertility]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* (2016) 51:436–41. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.06.007 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Gnainsky Y, Granot I, Aldo P, Barash A, Or Y, Mor G, et al. Biopsy-Induced Inflammatory Conditions Improve Endometrial Receptivity: The Mechanism of Action. *Reproduction* (2015) 149:75–85. doi: 10.1530/REP-14-0395 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
8. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol* (2019) 10:2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol* (2020) 11:2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine Imbalance in Pregnancy Complications and Its Modulation. *Front Biosci* (2008) 13:985–94. doi: 10.2741/2737 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. Haider S, Knofler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* (2009) 30:111–23. doi: 10.1016/j.placenta.2008.10.012 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA. Interleukin-6 in Pregnancy and Gestational Disorders. *J Reprod Immunol* (2012) 95:1–14. doi: 10.1016/j.jri.2012.05.004 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
13. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, et al. Increased T Helper 1 Cytokine Responses by Circulating T Cells Are Present in Women With Recurrent Pregnancy Losses and in Infertile Women With Multiple Implantation Failures After IVF. *Hum Reprod* (2003) 18:767–73. doi: 10.1093/humrep/deg156 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]