



**URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, 4 - SON. 2026**

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 618.177-089.888.11-047.58:57.044

**ТОКСИКО-ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ СИНЕРГИЗМ В ГЕНЕЗЕ СУБОПТИМАЛЬНЫХ
ИСХОДОВ ООГЕНЕЗА И РАННЕГО ЭМБРИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОК С
ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ВРТ**

**TAKRORIY YMT MUVAFFAQIYATSIZLIK LARIGA UCHRAGAN BEMORLARDA
OOGENEZ VA ERTA EMBRIOGENEZNING SUBOPTIMAL NATIJALARI GENEZIDA
TOKSIKO-EPIGENETIK SINERGIZM**

**TOXICO-EPIGENETIC SYNERGISM IN THE GENESIS OF SUBOPTIMUM
OUTCOMES OF OOGENESIS AND EARLY EMBRYOGENESIS IN PATIENTS WITH
RECURRENT ART FAILURES**

	Кудратова Дилноза Шарифовна — доцент, PhD, кафедра акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского государственного медицинского университета, улица Фараби 2, Ташкент, 100109, Республика Узбекистан. Электронная почта: dilnoza.kudratova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-9961-5695
	Kudratova Dilnoza Sharifovna — dotsent, PhD, Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Akusherlik va ginekologiya, bolalar ginekologiyasi kafedras. Farobiy ko'chasi 2, Toshkent, 100109, O'zbekiston Respublikasi. Elektron pochta: dilnoza.kudratova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-9961-5695
	Kudratova Dilnoza Sharifovna- Associate professor, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, pediatric gynecology. Tashkent State Medical University, Farabi Street 2, Tashkent, 100109, Republic of Uzbekistan. E-mail: dilnoza.kudratova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-9961-5695
	Ихтиярова Гульчехра Акмаловна — профессор, доктор медицинских наук (DSc), заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сины. Электронная почта: ixtiyarova7272@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2398-3711
	Ikhtiyarova Gulchehra Akmalovna — professor, tibbiyot fanlari doktori (DSc), Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti Akusherlik va ginekologiya 1-kafedra mudiri. Elektron pochta: ixtiyarova7272@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2398-3711
	Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna — Professor, Doctor of Medical Sciences (DSc), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2398-3711



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Аннотация

Изучение латентных токсико-эпигенетических триггеров на этапе фолликулогенеза имеет решающее значение для преодоления повторных неудач имплантации (ПНИ) в циклах ВРТ. Оценить синергетическое влияние курения, дистресса, инсулинорезистентности и вирусной нагрузки на параметры оогенеза пар с ПНИ. Проанализированы 228 циклов: Группа I (ПНИ, $n=95$), Группа II (успех ЭКО, $n=95$), Группа III (контроль, $n=38$). Применялись шкала PSM-25, индекс НОМА-IR, ПЦР (ВПЧ/ВПГ). В Группе I снижены число КОК до $6,4 \pm 1,1$ (в Группе II — $9,8 \pm 1,4$; $p < 0,01$) и зрелость МП до 67,2% (в Группе II — 83,4%; $p < 0,001$) при дегенерации гамет 9,4%. Эмбриональная фрагментация составила 38,4%, выход blastocyst высшего качества — 31,6%. XGBoost доказал: курение снижает вероятность получения blastocyst класса AA/AB на 14%, а в сочетании с инфекцией ВПЧ/ВПГ — на 43% ($OR = 4,82$; 95% CI: 2,34–9,12; $p < 0,001$). Токсико-инфекционная нагрузка синергетически запускает оксидативный стресс, вызывая митохондриальную дисфункцию гранулезы и блокаду мейоза. Это патогенетически диктует переход к сегментации циклов («Freeze-all») и проведению ПГТ-А.

Ключевые слова: повторные неудачи имплантации, оогенез, фрагментация эмбрионов, оксидативный стресс, табакокурение.

Введение

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), несмотря на стремительное развитие эмбриологических стандартов и внедрение систем искусственного интеллекта для селекции гамет, стагнирует на уровне 30–40% на один перенос эмбриона. Особую когорту составляют пациентки с синдромом повторных неудач имплантации (ПНИ), у которых отсутствие беременности фиксируется после трех и более последовательных переносов морфологически оптимальных blastocyst [1, 2]. Традиционно ключевыми триггерами ПНИ считаются хромосомный анеуплоидизм эмбрионов и структурно-функциональные дефекты рецептивности эндометрия (включая хронический эндометрит и смещение «окна имплантации»). Однако вне фокуса клиницистов часто остаются субоптимальные условия оогенеза, формирующиеся под воздействием экзогенных токсических, метаболических и психоэмоциональных факторов, индуцирующих долгосрочные эпигенетические модификации.

Ксенобиотики табачного дыма (никотин, кадмий, полициклические ароматические углеводороды) [3], системная инсулинорезистентность при метаболическом синдроме [4] и хронический дистресс через каскад гиперкортизолемии вызывают избыточную генерацию активных форм кислорода (АФК) [5]. Оксидативный стресс в микроокружении фолликула повреждает митохондриальную ДНК ооцита, нарушает структуру веретена деления и процессы метилирования генома. Ситуация усугубляется присутствием персистирующих инфекционных агентов в репродуктивном тракте, которые поддерживают субклинический воспалительный ответ [6]. Понимание синергетических эффектов между поведенческими триггерами и латентной инфекцией на преимплантационном этапе развития имеет решающее значение для разработки персонализированных стратегий прегравидарной подготовки.

Цель исследования: Комплексный математический и клинико-эмбриологический анализ сочетанного влияния модифицируемых эпигенетических факторов риска и персистирующей инфекционной нагрузки на количественно-качественные маркеры оогенеза и раннего преимплантационного развития *in vitro* у супружеских пар с синдромом повторных неудач имплантации.

Цель исследования: Комплексный математический и клинико-эмбриологический анализ сочетанного влияния модифицируемых эпигенетических факторов риска и



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

персистирующей инфекционной нагрузки на количественно-качественные маркеры оогенеза и раннего преимплантационного развития *in vitro* у супружеских пар с синдромом повторных неудач имплантации.

Материалы и методы

В проспективно-ретроспективное исследование на базе профильного ЭКО-центра (г. Ташкент) за период 2023–2026 гг. было включено 228 супружеских пар, проходивших лечение бесплодия методом ИКСИ/ПЭ. Согласно дизайну исследования, пациентки были разделены на три репрезентативные группы:

- Группа I (n=95): Женщины с подтвержденным синдромом повторных неудач имплантации в анамнезе (отсутствие нидации после 3 переносов эмбрионов высокого качества).
- Группа II (n=95): Пациентки с успешно реализованной беременностью, наступившей в результате 1-й или 2-й попытки программы ВРТ.
- Группа III (n=38): Контрольная группа условно здоровых фертильных женщин без внутриматочной патологии и соматических отягощений, обратившихся в клинику в рамках программ донорства ооцитов или суррогатного материнства.

Критериями исключения служили: тяжелые формы мужского бесплодия (азооспермия), генетические аномалии (кариотипические нарушения у супругов), выраженные анатомические пороки развития матки. Скрининг модифицируемых факторов включал детальное анкетирование. Интенсивность табакокурения оценивали по индексу пачка/лет. Уровень хронического психологического стресса измеряли с помощью валидизированной шкалы PSM-25 (Lemyre-Tessier), где показатель >135 баллов интерпретировали как высокий уровень дистресса. Метаболический статус верифицировали путем расчета индекса инсулинорезистентности HOMA-IR на основе сывороточных уровней глюкозы и инсулина натощак (пороговое значение 2,5). Инфекционный статус определяли забором соскоба из цервикального канала с последующей детекцией ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ высокого канцерогенного риска) и вируса простого герпеса (ВПГ-1, 2) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Стимуляцию суперовуляции проводили по индивидуализированным протоколам с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ). Оценку зрелости кумулюс-ооцитных комплексов (КОК) осуществляли через 36 часов после введения триггера финального созревания ооцитов. Морфологический анализ зрелости проводили после денудации клеток: выделяли зрелые ооциты (стадия Metaphase II — МII), незрелые (MI и GV) и дегенерировавшие клетки. Культивирование эмбрионов выполняли в мультигазовых инкубаторах при пониженном содержании кислорода (5% O₂, 6% CO₂) в специализированных последовательных средах. Морфологическую оценку бластоцист на 5–6 сутки проводили по классификации Гарднера. Для оценки нелинейных взаимосвязей и определения иерархии вклада изучаемых факторов в исходы раннего эмбриогенеза было применено математическое моделирование на основе алгоритма машинного обучения — градиентного бустинга над решающими деревьями (XGBoost). Значимость признаков рассчитывали по шкале *Gain* (прирост информации). Статистическая обработка данных применялись критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни и χ^2 Пирсона. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный сравнительный анализ эмбриологических показателей продемонстрировал выраженное субоптимальное течение процессов оогенеза и раннего преимплантационного развития у пациенток с повторными неудачами имплантации (Таблица 1).



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таблица 1. Сравнительные параметры эффективности эмбриологического этапа ВРТ в исследуемых группах

Эмбриологический маркер эффективности	Группа I (ПНИ), n=95	Группа II (успешные ВРТ), n=95	Группа III (контроль), n=38	Статистическая значимость (p)
Среднее число КОК на одну пункцию, $M \pm m$	$6,4 \pm 1,1$	$9,8 \pm 1,4$	$11,2 \pm 1,6$	$p_{\{1-2\}} < 0,01$; $p_{\{1-3\}} < 0,001$
Доля зрелых ооцитов (стадия МII), %	67,2%	83,4%	88,3%	$p_{\{1-2\}} < 0,001$; $p_{\{1-3\}} < 0,001$
Частота дегенерации ооцитов (Degen), %	9,4%	3,1%	1,2%	$p_{\{1-2\}} < 0,01$; $p_{\{1-3\}} < 0,01$
Частота нормального оплодотворения (2PN), %	64,5%	78,9%	82,4%	$p_{\{1-2\}} < 0,05$; $p_{\{1-3\}} < 0,01$
Эмбриональная фрагментация > 25% (3-и сутки), %	38,4%	15,2%	9,7%	$p_{\{1-2\}} < 0,001$; $p_{\{1-3\}} < 0,001$
Выход бластоцист класса AA, AB, BA на 5-е сутки, %	31,6%	55,6%	61,3%	$p_{\{1-2\}} < 0,001$; $p_{\{1-3\}} < 0,001$

Как видно из представленных данных, у пациенток Группы I среднее количество аспирированных ооцитов было достоверно ниже, чем в группах сравнения, что указывает на супрессию фолликулярного ответа. Более того, качество пула полученных клеток оказалось существенно скомпрометировано: доля пула зрелых клеток стадии МII составила лишь 67,2%, в то время как частота дегенерации клеток достигала критических 9,4%. На этапе дробления (3-и сутки культивирования *in vitro*) у эмбрионов Группы I фиксировался высокий уровень аномальной фрагментации бластомеров (выход за пределы 25% объема эмбриона составил 38,4%). Это привело к значительному падению эффективности бластуляции — удельный вес топовых бластоцист (AA, AB, BA по Гарднеру) в группе с ПНИ составил всего 31,6%, что практически в два раза уступает показателям Группы II (55,6%).

Для раскрытия многофакторного характера данных нарушений было развернуто математическое моделирование. Алгоритм выстроил следующую иерархию негативного влияния признаков на вероятность формирования качественной бластоцисты:

1. Инсулинорезистентность (НОМА-IR 2,5) — относительный вес вклада (*Gain*) — 0,34.
2. Табакокурение (активное/пассивное) — *Gain* — 0,28.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

3. Хронический стресс (шкала PSM-25 >135 баллов) — *Gain* — 0,21.
4. Персистирующая инфекция репродуктивного тракта (ВПЧ/ВПГ) — *Gain* — 0,17.

Анализ изолированных и сочетанных рисков продемонстрировал классический феномен синергизма. Так, изолированное активное курение женщины приводило к расчетному снижению вероятности получения бластоцист класса AA/AB на 14%. Однако при присоединении фактора латентной вирусной инфекции (ВПЧ высокого онкогенного риска или ВПГ) прогнозируемый выход качественных бластоцист падал на 43% (OR = 4,82; 95% CI: 2,34–9,12; $p < 0,001$). Патогенетическая архитектура данного синергизма кроется в глубоких микроструктурных изменениях фолликулярной микросреды. Хроническая гипоксия снижает плотность рецепторов к ФСГ на клетках гранулезы, обуславливая вялый ответ на гонадотропины при стимуляции. В условиях сопутствующего курения и никотина нарушается целостность гематофолликулярного барьера. Свободные радикалы напрямую атакуют фолликулярную жидкость, истощая запасы эндогенных антиоксидантов (глутатиона, супероксиддисмутазы). Возникающий оксидативный стресс блокирует митохондриальную дыхательную цепь кумулюсных клеток. Поскольку ооцит на ранних этапах полностью зависит от АТФ, поставляемой клетками кумулюса через щелевые контакты, дефицит энергии приводит к нарушению сборки веретена деления. Хромосомы не могут адекватно разойтись в анафазе, что клинически манифестирует в виде блока развития эмбриона, высокого уровня фрагментации на 3-и сутки и последующего формирования численных хромосомных анеуплоидий.

Инсулинорезистентность (НОМА-IR 2,5) вносит дополнительный вклад через феномен липотоксичности. Избыток свободных жирных кислот в фолликулярной жидкости активирует апоптоз клеток гранулезы, преждевременно лишая ооцит трофической поддержки, что подтверждает высокую частоту дегенерации гамет (9,4%) у пациенток с ПНИ.

Заключение

Синдром повторных неудач имплантации тесно ассоциирован с субоптимальным качеством оогенеза и раннего эмбриогенеза, проявляющимся снижением доли зрелых ооцитов МП до 67,2% и двукратным уменьшением выхода качественных бластоцист (до 31,6%). Модифицируемые факторы образа жизни (табакокурение, инсулинорезистентность) и инфекционный статус состоят в синергетических патогенетических взаимосвязях, многократно усиливая системный и локальный оксидативный стресс. Сочетание курения и латентной инфекции повышает риск репродуктивных потерь на эмбриологическом этапе в 4,82 раза ($p < 0,001$). Полученные данные обосновывают целесообразность проведения прегравидарной метаболической и противовирусной коррекции у пар с ПНИ в течение минимум 2-3 месяцев до начала стимуляции, а также преимущественное использование тактики «сегментации цикла» (Freeze-all) со сплошным генетическим скринингом (ПГТ-А) эмбрионов.

Список литературы

1. ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure // *Human Reproduction Open*. — 2023. — Vol. 2023, No. 3. — P. hoad023.
2. Coughlan C., Ledger W., Wang Q. et al. Recurrent implantation failure: definition and management // *Reproductive BioMedicine Online*. — 2014. — Vol. 28, No. 1. — P. 14–23.
3. Steiner A. Z., D'Aloisio A. A., DeRoo L. A. et al. Effect of female smoking on cumulative incidence of live birth following in vitro fertilization // *Fertility and Sterility*. — 2011. — Vol. 96, No. 6. — P. 1358–1361.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

4. Chang E. M., Han J. E., Seok H. H. et al. Insulin resistance negatively influences the oocyte quality and embryo development in in vitro fertilization cycles // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2013. — Vol. 30, No. 9. — P. 1183–1189.
5. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B. J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2012. — Vol. 10. — P. 49.
6. Siristatidis C., Vaidakis D., Sarantanti E. et al. Papillomavirus infection and IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2018. — Vol. 35, No. 5. — P. 763–771.
7. Lemyre L., Tessier R. Mesure du stress psychologique (MSP): validation d'une échelle // *Canadian Journal of Behavioural Science*. — 1988. — Vol. 20, No. 3. — P. 302–321.
8. Gardner D. K., Lane M., Stevens J. et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer // *Fertility and Sterility*. — 2000. — Vol. 73, No. 6. — P. 1155–1158.
9. Chen T., Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System // *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. — 2016. — P. 785–794.
10. Sunde A., Brison D., Dumoulin J. et al. Time to take oxidative stress seriously in human ART // *Human Reproduction*. — 2016. — Vol. 31, No. 10. — P. 2170–2176.