

УДК; 618.333.5

**РОЛЬ МУЛЬТИГЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ
ИСХОДОВ ЭКО**

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна

Бухарский государственный медицинский институт

Бухара, Узбекистан

Хафизова Дилноза Бахадуровна

Бухарский государственный медицинский институт

Бухара, Узбекистан

Аслонова Махлиё Журабоевна

Бухарский государственный медицинский институт

Бухара, Узбекистан

АННОТАЦИЯ: Во всем мире причины неудач экстракорпорального оплодотворения изучаются. Тромбофилия занимает важное место среди них. Для тромбофилии известны различные генетические мутации и полиморфизмы, которые могут привести к потере плода на разных сроках беременности. Врожденная или генетическая тромбофилия может изменить активность системы гемостаза. Нарушение баланса свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем может привести к нарушению имплантации эмбриона в эндометрий. В результате это может привести к неблагоприятным результатам программ искусственного оплодотворения.

Ключевые слово; Экстракорпоральное оплодотворение, тромбофилия, сосудистая система, АФС синдром, неудачи после ВРТ, молекулярный генетический фактор, гены F3и F7 фактора.

**THE ROLE OF MULTIGENIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF
ADVERSE IVF OUTCOMES**

Ikhtiyarova Gulchehra Akmalovna

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Bukhara State Medical Institute Bukhara, Uzbekistan

Khafizova Dilnoza Bahadurovna

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Bukhara State Medical Institute Bukhara, Uzbekistan

Aslonova Mahliyo Juraboyevna

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Bukhara State Medical Institute Bukhara, Uzbekistan

ABSTRACT

All over the world, the reasons for the failure of in vitro fertilization are being studied. Thrombophilia occupies an important place among them. For thrombophilia, various genetic mutations and polymorphisms are known that can lead to fetal loss at different stages of pregnancy. Congenital or genetic thrombophilia can alter the activity of the hemostatic system. An imbalance of the coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems can lead to disruption of embryo implantation into the endometrium. As a result, this may lead to unfavorable results from artificial insemination programs.

Key words; In vitro fertilization, thrombophilia, vascular system, APS syndrome, failures after ART, molecular genetic factor, F3 and F7 factor genes.

MUVAFFAQIYATSIZ EKSTRAKORPORAL URUG`LANISH NATIJALARI RIVOJLANISHIDA MOLEKULAR-GENETIK OMILLARNING ROLI

Ixtiyarova Gulchehra Akmalovna

Buxoro davlat tibbiyot institute Buxoro, O'zbekiston

Xafizova Dilnoza Bahadurovna

Buxoro davlat tibbiyot institute Buxoro, O'zbekiston

Aslonova Mahliyo Jo`raboyevna

Buxoro davlat tibbiyot institute Buxoro, O'zbekiston

ANNOTASIYA

Butun dunyoda in vitro urug'lantirishning muvaffaqiyatsizligi sabablari o'rganilmoqda. Ular orasida trombofiliya muhim o'rin tutadi. Trombofiliya uchun homiladorlikning turli bosqichlarida homilaning yo'qolishiga olib kelishi mumkin bo'lgan turli xil genetik mutatsiyalar va polimorfizmlar ma'lum. Konjenital yoki genetik trombofili gemostatik tizimning faoliyatini

o'zgartirishi mumkin. Koagulyatsiya, antikoagulyatsion va fibrinolitik tizimlarning nomutanosibligi embrionning endometriumga implantatsiyasining buzilishiga olib kelishi mumkin. Natijada, bu sun'iy urug'lantirish dasturlaridan noqulay natijalarga olib kelishi mumkin.

Kalit soʻzlar: Eksnrakorporak urug'lantirish, trombofiliya, qon tomir tizimi, AFS sindromi, YRT dan keyingi muvaffaqiyatsizliklar, molekulyar genetik omil, F3 va F7 omil genlari.

Актуальность; Бесплодие остается глобальной проблемой здравоохранения, затрагивая миллионы женщин по всему миру. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения «...примерно 17.5% взрослого населения сталкиваются с бесплодием в течение своей жизни, 50-80 млн. женщин в мире и 11,3% замужних женщин, причем только 35% из них обращаются за медицинской помощью»(3,5,7,9). Частота наступления беременности после проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения, по данным разных центров достигает 40%. Однако, «...частота самопроизвольного прерывания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов, по данным различных авторов, варьирует от 18,5 до 32%» (1,8,13,16).

Целью исследования: оптимизировать прекоцепционную подготовку с изучением роли полиморфизма генов «сосудистой системы» в возникновении неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами было обследовано 115 женщин с бесплодием и подготовленной к ЭКО. Исследование проводилось в 2 этапа. На 1 этапе были проконсультированы 90 пациенток с неудачными попытками ЭКО (число попыток составило до 5). Основной задачей исследования пациенток было определение частоты и спектра генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов.

Во втором этапе по анамнестическим данным основной группе разделены на 2 подгруппе. А подгруппа 44 женщин при подготовке к ЭКО пациенткам проводилась патогенетически обоснованная, с учетом выявленной тромбофилии, подготовка к планируемой процедуре экстракорпорального оплодотворения и последующее наблюдение в течение беременности до родоразрешения, что позволило решить вопрос оптимизации процедуры ЭКО и ведения наступившей беременности у пациенток с

неудачными попытками ЭКО в анамнезе и тромбофилией. Б подгруппа 46 женщин без предгравидарной подготовки с неудачными попытками ЭКО

Контрольная группа состоит из 25 женщин с физиологическим течением беременности после ЭКО.

Результаты. Длительность бесплодия составила от 3 до 17 лет (при условии регулярной половой жизни без предохранения). Возраст пациенток на момент обследования варьировал в пределах 21-40 лет, в среднем составляя $32,77 \pm 3,07$ лет. У большинства он соответствовал (58%) интервалу 31-36 лет.

Все обследованные женщины были замужем. Причем брак был не родственный у 112 (98 %) и родственный – у 3 (2 %).

В основной группе 33 (36,7%) женщины проживали в городе, а 57 (63,3%) женщин проживали в сельской местности. Эти данные показывают, что среди участников основной группы больше сельских жителей. В контрольной группе 14 (44%) женщин проживали в городе, а 11 (56%) женщин проживали в селе. В контрольной группе преобладают сельские жители. В основной группе 64 (71,1%) женщин имели высшее образование, тогда как 26 (28,9%) имели среднее образование. В группе контроля 9 (36 %) женщин имели высшее образование, в то время как 16 (64%) женщин имели средний уровень образования.

В основной группе доля служащих выше (32,2%) по сравнению с контрольной группой (24%). В контрольной группе значительно больше домохозяек (52%) по сравнению с основной группой (32,2%). Доля рабочих в основной группе (31,1%) значительно выше, чем в контрольной группе (16%). В обеих группах учащиеся составляют меньшую часть, однако их доля в контрольной группе (8%) выше, чем в основной (4,44%). В основной группе доля служащих выше (32,2%) по сравнению с контрольной группой (24%). В контрольной группе значительно больше домохозяек (52%) по сравнению с основной группой (32,2%). Доля рабочих в основной группе (31,1%) значительно выше, чем в контрольной группе (16%). В обеих группах учащиеся составляют меньшую часть, однако их доля в контрольной группе (8%) выше, чем в основной (4,44%).

У пациенток с бесплодием проводился анализ исходов предыдущих беременностей. В структуре репродуктивных потерь (рис. 1) у пациенток исследуемой группы с неудачными попытками ЭКО преобладали преембриональные потери, которые составили 72,2% случаев. Это указывает на значительное количество случаев, когда

беременность прерывалась на самых ранних стадиях. Также были отмечены случаи самопроизвольных выкидышей, которые произошли у 34,4% пациенток. НБ наблюдалась в 24,4% случаев.

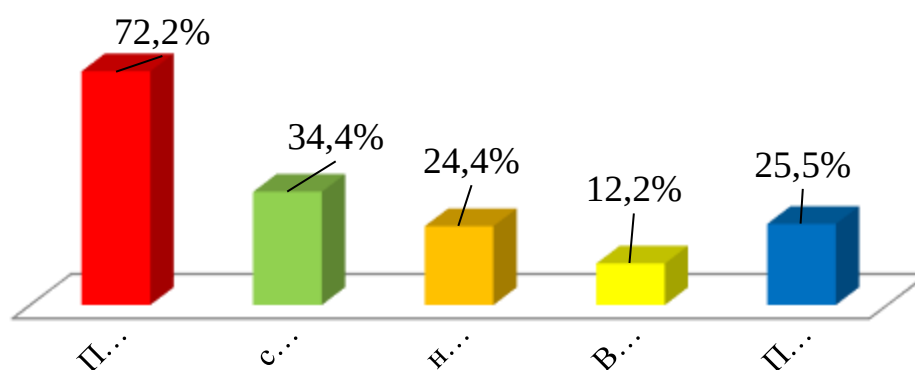


Рис.1. Структура репродуктивных потерь у пациенток основной группы

Из данных таблицы 3.1. следует, что среди исследуемых женщин длительность бесплодия распределялась следующим образом: у 52 (57,8%) женщин бесплодие продолжалось до 5 лет. У оставшихся 38 (42,2%) женщин, бесплодие длилось более 5 лет. При этом первичное бесплодие было диагностировано у 41 (45,6%) женщин, а вторичное бесплодие наблюдалось у 49 (54,4%) женщин.

Таблица 3.1.

Распределение пациенток основной группы в зависимости от длительности бесплодия

Параметр		Основная группа (n=90)	
		Абс.	%
Длительность бесплодия	До 5 лет	52	57,8
	Более 5 лет	38	42,2
Вид бесплодия	Первичное	41	45,6
	Вторичное	49	54,4

Этиология бесплодия была представлена тремя основными категориями: ановуляция, трубный фактор и идиопатическое бесплодие, результаты которого представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Распределение пациенток в зависимости от факторов бесплодия (n=115)

Этиология бесплодия	Основная группа (n=90)	
	Абс.	%
Ановуляция	31	34,4%
Трубный фактор	39	43,3%
Идиопатическое бесплодие	20	22,2%

В основной группе из 90 пациенток наиболее распространенной причиной бесплодия был трубный фактор, который наблюдался у 39 (43,3%) женщин. Ановуляция была диагностирована у 31 (34,4%) женщины, а идиопатическое бесплодие - у 20 (22,2%) пациенток. Анализ причин бесплодия в основной группе пациенток подчеркивает важность комплексного и многопрофильного подхода к диагностике и лечению.

Кроме того, особое внимание было направлено на изучение экстрагенитальной патологии, так как такие заболевания могут существенно влиять на репродуктивное здоровье женщин, оказывая многообразное влияние на фертильность и общие исходы беременности.

В основной группе у 35 женщин (38,9%) были выявлены инфекционные и паразитарные заболевания. Эндокринные нарушения, такие как ожирение и болезни щитовидной железы, были диагностированы у 29 пациенток (32,2%), что значительно влияет на метаболизм и гормональный баланс. Заболевания крови и кроветворной системы, включая анемии и коагулопатии, были обнаружены у 18 женщин (20%). Офтальмологические проблемы, варьирующие от легких нарушений зрения до серьезных заболеваний глаз, присутствовали у 10 пациенток (11,1%). Диагноз COVID-19 был подтвержден у 16 женщин (17,8%), что отражает влияние пандемии на репродуктивное здоровье. Болезни ЛОР-органов, включая заболевания уха, горла и носа, были диагностированы у 39 пациенток (43,3%). ССЗ, такие как гипертония и ишемическая болезнь сердца, были выявлены у 8 женщин (8,89%). Заболевания желудочно-кишечного тракта были диагностированы у 19 пациенток (21,1%). Болезни органов дыхания были обнаружены у 6 женщин (6,67%). Аллергические заболевания присутствовали у 8 пациенток (8,89%). Аутоиммунные заболевания были выявлены у 2 женщин (2,22%).

Таблица 3.3

Структура гинекологической заболеваемости

Показатели	Основная группа (n=90)
------------	------------------------

	Абс.	%
Хронический сальпингоофорит	30	33,3
Аденомиоз	8	8,89
Миома матки	10	11,1
Синдром поликистозных яичников	8	8,89
Миомэктомия в анамнезе	7	7,78
Тубэктомия в анамнезе	14	15,6

Среди гинекологических заболеваний наиболее часто выявляли хронический сальпингоофорит. В основной группе это состояние было диагностировано у 30 пациенток, что составляет 33,3%. Тубэктомия была проведена у 14 пациенток (15,6%). Миома матки была выявлена у 10 пациенток (11,1%). Аденомиоз и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) были диагностированы у 8 (8,89%), а миомэктомия в анамнезе была у 7 (7,78%).

Необходимым этапом подготовки к процедуре ВРТ для пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе является проведение гемостазиологического исследования. Данное исследование предназначено для детального анализа функционального состояния системы гемостаза, что критически важно для повышения вероятности успешного завершения процедуры ЭКО. Проведение гемостазиологического исследования было необходимо по следующим причинам:

Физиологическое течение беременности сопровождается повышением рисков возникновения кровотечений и тромбозов, что обусловлено нарушениями фибринолитической активности и гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункцией, изменениями реологии крови. В сочетании с тромбофилией это еще чаще обуславливает риска развития НБ и другие акушерские осложнения после ЭКО (таб.3.4.).

Таблица 3.4.

Сравнительная характеристика показателей свертывающей системы в обследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=25)	P
Протромбиновое время (сек)	9,57 $\pm$ 0,18	11,57 $\pm$ 0,16	P $\leq$ 0,01
МНО	0,82 $\pm$ 0,03	1,14 $\pm$ 0,05	P $\leq$ 0,01
АЧТВ (сек)	24,43 $\pm$ 0,17	29,23 $\pm$ 0,49	P $\leq$ 0,01

Тромбиновое время (сек)	11,6±0,16	11,6±0,29	
Фибриноген (гр/л)	5,98±0,07	3,10±0,13	P≤0,001
Д-димер (нг/мл)	893,2±16,7	539,5±24,7	P≤0,001

Таблица 3.5.

Сравнительная характеристика показателей свертывающей системы

Показатели		Основная группа (n=90)		Контрольная группа (n=25)		Статистическое различие
		Абс.	%	Абс.	%	
Протромбиновое время (сек)	до 11	70	77,8	2	8	$\chi^2 = 40,7$; P≤0,001; OR= 40,3 95%; RR= 9,72; CI (OR 8,73-185,51; RR 2,56-36,9)
	11 и более	20	22,2	23	92	
МНО	до 1,2	33	36,7	8	32	$\chi^2 = 0,19$; P>0,05;
	1,2 и более	57	63,3	17	68	
АЧТВ (сек)	до 25,4	49	54,4	8	32	$\chi^2 = 3,94$; P≤0,05; OR= 2,54 95%; RR= 1,7; CI (OR 0,99-6,48; RR 0,93-3,11)
	25,4 и более	41	45,6	17	68	
Тромбиновое время (сек)	до 11	70	77,8	20	80	$\chi^2 = 0,06$; P>0,05;
	11 и более	20	22,2	5	20	
Фибриноген (гр/л)	до 4	4	4,44	23	92	$\chi^2 = 83,5$; P≤0,001; OR= 0,004 95%; RR= 0,05; CI (OR 0,001-0,02; RR 0,02-0,13)
	4 и более	86	95,6	2	8	
Д-димер (нг/мл)	до 500	38	42,2	19	76	$\chi^2 = 8,93$; P≤0,01; OR= 0,23 95%; RR= 0,56; CI (OR 0,08-0,63; RR 0,4-0,77)
	более 500	52	57,8	6	24	

По данным таблицы 3.5, выявлены значительные изменения в системе гемостаза у пациенток основной и контрольной групп. Среднее значение протромбинового времени в контрольной группе составило 11,57±0,16 секунд, что является нормальным

показателем и соответствует физиологическим нормам. В основной группе среднее значение протромбинового времени было значительно ниже, составив $9,57 \pm 0,18$ секунд, что в 1,21 раза меньше по сравнению с контрольной группой.

В основной группе у 70 пациенток (77,8%) протромбиновое время было до 11 секунд, что свидетельствует о более быстром процессе свертывания крови. В контрольной группе аналогичный показатель наблюдался лишь у 2 пациенток (8%), что значительно меньше. Время протромбинового времени 11 секунд и более было зафиксировано у 20 пациенток (22,2%) в основной группе и у 23 пациенток (92%) в контрольной группе ($\chi^2 = 40,7$; $P \leq 0,001$; OR = 40,3 95%; RR = 9,72; CI (OR 8,73-185,51; RR 2,56-36,9)).

Следовательно, у женщин, которые получают стимуляцию овуляции в рамках ВРТ, происходит значительная активация коагуляционного каскада, а фибринолизная система страдает. Симптомы СГЯ усиливают эти коагуляционные изменения. При стимуляции овуляции, особенно в рамках ВРТ, происходит значительное увеличение уровня гормонов, что может приводить к активации коагуляционного каскада. Это приводит к повышению уровня фибриногена и Д-димера, снижению АЧТВ и других показателей, указывающих на гиперкоагуляционное состояние. Такое состояние характеризуется повышенной склонностью к тромбообразованию, что может представлять серьезный риск для здоровья пациенток.

По информированному согласию у пациенток проводили молекулярно-генетические исследования с целью выявления аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена F3. Эти исследования выполнялись методом ПЦР, что позволило детально изучить генетические особенности, которые могут оказывать влияние на систему гемостаза и свертываемость крови у пациенток.

Как следует из таблицы, частота распределения аллелей полиморфизма G/T гена F3 в выборке женщин основной группы показала, что функциональный аллель G определялся в 67,2% случаев (121 из 180 аллелей), тогда как в группе контроля его частота была значительно выше и составляла 88% (44 из 50 аллелей). Эти данные указывают на то, что аллель G встречается реже у женщин основной группы, которые имеют отягощенный репродуктивный анамнез и проходят подготовку к ЭКО.

Таблица 3.6.

Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма гена F3 (G/T)

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		T		G/G		G/T		T /T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Основная группа n=90 (180)	121	67,2	59	32,8	42	46,7	37	41,1	11	12,2
Контр. группа n=25 (50)	44	88,0	6	12,0	19	76,0	6	24,0	-	-

В то же время мутантный аллель Т выявлялся в основной группе в 32,8% случаев (59 из 180 аллелей), тогда как в контрольной группе частота этого аллеля была значительно ниже и составляла 12% (6 из 50 аллелей). Статистический анализ показал значительную разницу в распределении аллелей между основной и контрольной группами ($\chi^2 = 2,15$; $P > 0,05$).

Важным этапом при исследовании полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, является анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфизмов и соответствия распределения частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ).

Таблица 3.7.

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма G/T гена F3 в основной группе женщин

Генотипы	Частота генотипов		Статистическое различие
	Наблюдаемая	Ожидаемая	
G/G	46,7	53,01	$\chi^2 = 0,8$; $P > 0,05$
G/T	41,1	39,6	$\chi^2 = 0,05$; $P > 0,05$
T/T	12,2	7,4	$\chi^2 = 1,3$; $P > 0,05$
Всего	100,00	100,00	

Ожидаемая частота по РХВ в основной группе составляла 53,01%, в то время как наблюдаемая частота генотипа G/G составляла 46,7%. Оказалось, что статистическое различие между наблюдаемыми и ожидаемыми значениями было незначительным ($\chi^2 = 0,8$; $P > 0,05$), что указывает на то, что наблюдаемая частота соответствует ожидаемой.

Это указывает на то, что распределение генотипа G/G в популяции не отклоняется от ожидаемого, и что этот генотип встречается с ожидаемой вероятностью.

По информированному согласию, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генотипов G/A гена F7 выполняли методом ПЦР в режиме реального времени. Этот метод был выбран из-за его высокой точности и чувствительности в выявлении генетических вариаций (таб.3.19).

Таблица 3.8.

Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма гена F7 (G/A)

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа n=90 (180)	75	41,7	105	58,3	11	12,2	53	58,9	26	28,9
Контр. группа n=25 (50)	46	92,0	4	8,0	21	84,0	4	16,0	-	-

В основной группе аллель G полиморфизма гена F7 встречался в 41,7% случаев (75/180 аллелей), тогда как аллель A был более распространен, встречаясь в 58,3% случаев (105/180 аллелей). Это свидетельствует о преобладании аллеля A в популяции женщин основной группы, что может быть связано с определенными генетическими особенностями, влияющими на репродуктивные исходы.

В контрольной группе картина распределения аллелей была иной: аллель G встречался в подавляющем большинстве случаев — 92,0% (46/50 аллелей), тогда как мутантный аллель A был выявлен лишь в 8,0% случаев (4/50 аллелей). Это значительное различие между основной и контрольной группами подтверждено статистическим анализом, который показал высокую значимость различий ($\chi^2 = 39,8$; $P \leq 0,001$). Отношение шансов (OR) составило 0,06 (95% CI: 0,02-0,18), что указывает на крайне низкую вероятность наличия аллеля A в контрольной группе. Относительный риск (RR) равен 0,45 (95% CI: 0,37-0,55), что также подтверждает сниженный риск наличия аллеля A в контрольной группе.

Для оценки частоты встречаемости различных генотипов полиморфного гена F7 и потенциального влияния ряда динамических факторов, определяющих генетическую структуру популяции, а также с целью оценки популяционного риска развития НБ нами

проведен анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемого полиморфизма и соответствия распределения частот PXB.

Таблица 3.9.

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по PXB полиморфизма F7 в основной группе

Генотипы	Частота генотипов		Статистическое различие
	Наблюдаемая	Ожидаемая	
G/G	12,2	53,01	$\chi^2 = 37,9$; $P \leq 0,001$; OR= 0,12 95%; RR= 0,23; CI (OR 0,06-0,25; RR 0,13-0,4)
G/A	58,9	39,6	$\chi^2 = 7,45$; $P \leq 0,01$; OR= 0,2,19 95%; RR= 1,49; CI (OR 1,24-3,85; RR 1,11-1,99)
A/A	28,9	7,4	$\chi^2 = 15,6$; $P \leq 0,001$; OR= 5,09 95%; RR= 3,91; CI (OR 2,14-12,1; RR 1,83-8,34)
Всего	100,00	100,00	

Из PXB, в основной группе частота наблюдаемых благоприятных генотипов G/G гена F7 оказалась в 4,34 раза ниже показателей ожидаемых частот – 12,2% и 53,01% соответственно. Статистический анализ показал значительное различие ($\chi^2 = 37,9$; $P \leq 0,001$), что подтверждает значимость этих различий. Отношение шансов (OR) составило 0,12 (95% CI: 0,06-0,25), указывая на крайне низкую вероятность наличия генотипа G/G в основной группе. Относительный риск (RR) равен 0,23 (95% CI: 0,13-0,4), что также свидетельствует о сниженной вероятности наличия этого генотипа среди пациенток основной группы. Эти данные показывают, что в основной группе частота благоприятного генотипа G/G значительно ниже ожидаемой, что может свидетельствовать о его потенциальной защитной роли в отношении неблагоприятных репродуктивных исходов. Низкая частота генотипа G/G среди пациенток основной группы подтверждает его значимость как потенциального маркера благоприятных репродуктивных результатов.

Выводы: Таким образом, полученные нами результаты анализа полиморфизма генов F3 и F7 позволяют сделать выводы о генетических основах формирования повышенного риска тромбофилии, нарушения плацентарного кровообращения, развития кровотечения и неблагоприятных исходов ЭКО у женщин с наличием мультигенных форм тромбофилии. Полученные данные могут быть использованы при прогнозировании

риска развития тромбофилии, первичной и вторичной профилактики акушерских осложнений при ЭКО у женщин с наличием мультигенных форм тромбофилии.

Литература :

- 1.Александрова Н.В., Донников А.Е., Баев О.Р., Сухих Г.Т. Генетические факторы риска акушерских осложнений при самопроизвольной беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 16-23.
- 2.Ахмед-заде В.А. Беременность и роды при антифосфолипидном синдроме: течение, перинатальные исходы // **Медицинские новости. – 2011. – №5. – С. 81-85.**
- 3.Любич Н.И., Бобоев К.Т. Изучение роли полиморфизма генов свёртывающей системы в возникновении преждевременных родов у женщин узбекской популяции. // Медицинская генетика – 2015 –Том 14.№5(155). – с.37-41 (14.00.00.№79).
- 4.Лыдина И.В. Опыт использования бемипарина натрия для повышения результативности экстракорпорального оплодотворения. Тромбоз, гемостаз и реология, 2012, 52(4): 41-44.
- 5.Aslova M.Zh., Ikhtiyarova G.A., Khafizova D.B., Mirzoeva M.R. Microbiological and hormonal characteristics of the formation of non-developing pregnancy // Fundamental and practical issues of immunology and infectious diseases. Collection of scientific articles of the participants of the international scientific-practical conference. UFA. - 2018. -- S. 9-15.
- 6.Ikhtiyarova G.A., Aslova M.Zh., Khafizova D.B. Microbiological and hormonal characteristics of the formation of non-developing pregnancy // Fundamental and practical issues of immunology and infectious diseases. - 2018. - С. 9 - 15.
- 7.Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Kudratova R.R., Bakhramova Sh. U., Khafizova D.B. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – Romania, 2021. – Vol.25 (1), - P.6219-6226. Scopus.
8. Hafizova Dilnoza Bakhadurovna ,Ikhtiyarova Gulchehra Akmalovna// THE ROLE OF MULTIGENIC THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH UNFAVORABLE OUTCOMES AFTER EXTRACORPOREAL FERTILIZATION// RESERCH JET JOURNAL OF ANALYSIS AND INVENTIONS // ISSN: 2776-0960 Volume 3, Issue 1 Jan., 202

9. Bakhramov Sh. U., Ikhtiyarova G. A., Dustova N. K., Kudratova R. R. Thrombophilic complications in the development of gestational hypertension (Review) // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – Romania, 2021. – Vol. 25 (1), - P. 6198-6205. Scopus.
10. Аслонова М. Ж., ихтиярова Г. А., мавлянова Н. Н. Оценка выявляемости полиморфизма гена интегрин альфа-2 (гликопротеин $\alpha_2\text{b}$ тромбоцитов $\text{CD}11\text{b}$) (ITGA2) у беременных с синдромом ограничения роста плода // *nazariy va klinik tibbiyot*. – с. 19.
11. Khafizova Dilnoza Bakhodirovna // Thrombophlebia and Pregnancy, Predicting Perinatal Complications and Optimizing Administration Tactics // International Journal of Culture and Modernity ISSN 2697-2131, Volume 13.
12. Хафизова Д. Б. // Роль Полиморфизма G/A Гена F7 Фактора В Генезе Неблагополучных ЭКО // *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI* // Jild: 02 Nashr: 12 2023 yil
13. Khafizova Dilnoza Bahodirovna // PRE-COURSE TRAINING OF WOMEN WITH REPRODUCTIVE LOSS OF FETUS IN ANAMNESIS // ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ <http://> Выпуск журнала №40 Часть-6_ Март – 2024 81 2.
14. . Khafizova D. B. // Assessment of the Role of Genetic Polymorphism of the Hemostatic System Factors of the F3 Gene in the Development of Thrombophilia in Women of the Uzbek Population // CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES Volume: 04 Issue: 06 | Nov-Dec 2023 ISSN: 2660-4159.
15. Dustova N. K., Ikhtiyarova G. A., Aslonova M. Zh. Correlation of cytokine status and vascular endothelial growth factor in pregnant women with chronic venous insufficiency // *Tibbiyotda yangi kun*. - 2020. -- S. 197 - 201.
16. Ikhtiyarova, G. A., Dustova, N. K., Kudratova, R. R., Bakhramova, S. U., & KHAFIZOVA, D. B. (2021). Pre-Course Training of Women With Reproductive Loss of Fetus in Anamnesis. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 6219-6226.