

## МОДЕРНИЗИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН.

*Каттаходжаева М.Х., Кудратова Д.Ш., Назирова М.У.*

Преимплантационная генетическая диагностика существует более 20 лет, за это время значительно расширился диапазон возможностей вспомогательных репродуктивных технологий и потенциал молекулярно-генетической диагностики единичных клеток. К настоящему времени преимплантационная диагностика превратилась из экспериментальной процедуры в действенную и самую раннюю форму пренатальной диагностики, расширив при этом диапазон показаний. В обзоре представлено современное состояние преимплантационной генетической диагностики, описаны принципы и показания к ее проведению.

**Ключевые слова:** преимплантационная генетическая диагностика; пренатальная диагностика.

Предупреждение рождения детей с наследственными заболеваниями является одной из актуальных задач современной медицины. В настоящее время для выполнения этой задачи используют методы пренатальной диагностики (ПД), направленной на выявление патологических состояний у плода при прогрессирующей беременности, и преимплантационной генетической диагностики (ПГД/PGD — Preimplantation Genetic Diagnosis), позволяющей исследовать геном эмбриона до его переноса в полость матки. ПД моногенных и хромосомных болезней выполняют в основном с использованием инвазивных методов получения плодного материала (биопсия ворсин хориона или плаценты, амниоцентез, кордоцентез) и последующим молекулярногенетическим или цитогенетическим исследованием. Если при ПД выявляют генетическое нарушение у плода, то беременность может быть прервана искусственно. В некоторых случаях супруги, осведомленные о выявленной патологии у плода, принимают решение сохранить беременность. Принятие такого решения должно быть обязательно проконсультировано специалистом, супружеская пара должна понимать ответственность, которая ложится на них и отдавать себе отчет о необходимости больших материальных и моральных затрат, связанных с уходом и социальной адаптацией таких детей. Важно, чтобы супруги знали, что продолжительностью жизни людей с генетической патологией значительно меньше, чем в нормальной популяции. ПГД в отличие от ПД проводят до имплантации эмбриона в стенку матки. Проведение генетической диагностики до имплантации возможно только в случае оплодотворения *in vitro* то есть при использовании Вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Процедура ПГД включает биопсию одной или более клеток у ооцита (полярные тела) или эмбриона (бластомеры, клетки трофэктодермы) и их последующее генетическое тестирование на генные или хромосомные мутации. В случае отсутствия тестируемой патологии эмбрион может быть перенесен в полость матки или криоконсервирован до переноса в следующем цикле ЭКО (рис. 1). Сейчас наиболее перспективной считается диагностика эмбрионов на стадии бластоцисты, с исследованием 3–8 клеток трофэктодермы. В настоящее время для генетического исследования клеток эмбрионов обычно используют флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH — Fluorescence *in situ* hybridization) или полимеразную цепную реакцию (ПЦР/PCR — Polymerase chain reaction). Реже используют более дорогостоящий метод — сравнительную геномную гибридизацию с использованием микроматриц (array comparative genomic hybridization — a-CGH). Современные возможности преимплантационной генетической диагностики быстро развивается, и, по-видимому, в скором будущем расширит возможности ЭКО с ПГД. Показания к проведению ПГД разделяют на несколько групп (табл. 1).

**Таблица №1**

<b>Показание</b>	<b>Группа пациентов</b>	<b>Методы диагностики</b>
<b>Высокий генетический риск передачи наследственной патологии потомству</b>	-носители генных мутаций, вызывающих моногенные заболевания: аутосомно-рецессивные, аутосомнодоминантные, сцепленные с X- или Y-хромосомой)	ПЦР
	-носители хромосомных аномалий: числовые и структурные aberrации хромосом	FISH, ПЦР, a-CGH, SNParrays
<b>Высокий риск образованию анеуплодных гамет при нормальном соматическом кариотипе</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• женщины старшего репродуктивного возраста — 35 (38) лет и старше;</li> <li>• супружеские пары, в анамнезе у которых отмечено более трех спонтанных прерываний беременности на ранних сроках (привычное невынашивание);</li> <li>• мужчины с</li> </ul>	FISH, ПЦР, a-CGH, SNParrays

	тяжелыми нарушениями сперматогенеза: олигоастенотератозооспермия, тяжелая олигозооспермия, азооспермия; • супружеские пары с повторяющимися неудачными попытками ЭКО (более трех неудачных попыток неясной причины)	
<b>Высокий риск развития у потомства тяжелой болезни с поздней манифестацией, в т.ч. онкологическое заболевание</b>	носители генных мутаций значительно повышающих риск развития онкологических заболеваний и болезней с поздней манифестацией	ПЦР
<b>Наличие в семье ребенка с гематологической болезнью, нуждающегося в пересадке донорских стволовых гемопоэтических клеток для продолжения жизни</b>	носители наследственных гематологических заболеваний; • семьи, в которых есть ребенок больной спорадическим гематологическим заболеванием	ПЦР
<b>Высокий риск тяжелого течения митохондриальной болезни у потомства</b>	• женское носительство специфической мутации мтДНК	ПЦР
<b>Планирование семьи</b>	супружеские пары, по объективным причинам планирующие рождение ребенка определенного пола	FISH, ПЦР

Первая группа — высокий генетический риск передачи наследственной патологии потомству. Такую диагностику проводят для носителей генных и хромосомных аномалий. Это могут быть моногенные болезни (аутосомно-

рецессивные, аутосомно-доминантные, сцепленные с X- или Y-хромосомой), а также хромосомные аномалии (числовые и структурные aberrации хромосом). Врачу-генетику, задача которого помочь семье иметь здорового ребенка, важно помнить, что среди пациентов, нуждающихся в такой диагностике, могут быть пациенты с гонадным мозаицизмом. А значит, генетический анализ образца крови пациента не покажет наличия у него мутации. Предположить гонадный мозаицизм у пациента можно по данным анамнестического анализа его семьи — исследования имеющихся в семье больных детей, материала абортусов от предыдущих беременностей и эмбрионов, полученных в циклах ЭКО. Вторая группа — наличие высокого риска образования анеуплоидных гамет при нормальном соматическом кариотипе. В этом случае анализируют число определенных хромосом у доимплантационных эмбрионов. Такую диагностику называют Преимплантационный генетический скрининг (ПГС/PGS — Preimplantation Genetic Screening). В настоящее время методом FISH можно рутинно определить число 9–12 хромосом. Тестируемые хромосомы выбирают, исходя из их значимости для пренатального и постнатального развития. Целесообразно тестирование числа хромосом — 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X, Y [17, 8, 29]. Показано, что определение числа пяти хромосом позволяет выявить 40 %, а двенадцати хромосом около 90 % всех хромосомных аномалий у эмбрионов достигших стадии бластоцисты [18]. Метод a-CGH, позволяет определять число всех хромосом человека и исследовать несбалансированность по отдельным хромосомным сегментам. В последние три года европейские страны и США начали активно использовать метод a-CGH для ПГД [23, 5, 16]. Использование SNP-arrays — микроматриц на основе однонуклеотидных замен (SNP — single nucleotide polymorphism), позволяет одновременно маркировать более миллиона хромосомных локусов [44, 10]. Перспективы a-CGH, для ПГС очевидны, но пока наряду с высокой себестоимостью, метод имеет недостатки: невозможность определить ploидность клетки и невозможность отличить кариотип со сбалансированной структурной перестройкой хромосом от нормального. Повышенный риск образования анеуплоидных гамет имеют следующие группы пациентов: 1. Женщины старшего репродуктивного возраста — 35 лет и старше. 2. Супружеские пары, в анамнезе у которых отмечено более трех спонтанных прерываний беременности на ранних сроках (привычное невынашивание). 3. Мужчины с тяжелыми нарушениями сперматогенеза — олигоастенотератозооспермия, тяжелая олигозооспермия, азооспермия. 4. Супружеские пары с повторяющимися неудачными попытками ЭКО — более трех неудачных попыток (следует помнить, что эта группа особенно гетерогенна, обязательно должны быть исключены другие факторы неудач ЭКО). Важно помнить, что у всех пациентов, направляемых на ПГС, должен быть подтвержден

нормальный кариотип, а для пациентов 2, 3 и 4 групп должны быть исключены негенетические причины патологии. На ПГС приходится около 60 % всех проводимых в мире ПГД, однако о значимости доимплантационного скрининга анеуплоидий уже пять лет ведутся споры среди специалистов в области ЭКО. ПГС начали проводить в начале 1990 годов [12, 25] с целью улучшения результатов ЭКО за счет переноса в полость матки эмбрионов без анеуплоидий наиболее значимых для пре- и постнатального развития. Так как многочисленными исследованиями было показано, что 50–60 % спонтанных прерываний беременностей раннего срока связаны с хромосомной патологией у плода [9, 20], было понятно, что при переносе эмбрионов после ПГС частота спонтанных потерь беременности будет меньше и, следовательно, результат ЭКО лучше. Кроме того, при переносе эмбрионов без частых хромосомных аномалий, предполагалось увеличение частоты имплантации. К 2010 г. были получены многочисленные результаты, свидетельствующие о том, что при проведении ПГС увеличивается частота имплантации, снижаются спонтанные потери беременности раннего срока, увеличивается частота рождения здоровых детей (“taking home baby”) после ЭКО в семьях из групп риска [39, 46, 33, 13]. Большинство опубликованных по ПГС данных получены в нерандомизированных ретроспективных исследованиях, имеющих высокий уровень значимости (2-й или 3-й уровень значимости), однако, рандомизированные исследования (РИ) в этой области практически не проводились. В 2023 году голландской группой специалистов были опубликованы результаты большого РИ эффективности ПГС [19]. Результаты говорили об отрицательном эффекте ПГС на исходы циклов ЭКО, что послужило началом продолжающейся до сих пор дискуссии среди различных специалистов репродуктивной медицины. Исследование голландской группы имеет много существенных методических недостатков, которые подробно изложены в ряде авторитетных публикаций [6, 45, 43]. Эти недостатки делают его несостоятельным для выводов о значимости ПГД в ЭКО, однако нельзя не сказать, что это исследование было очень полезным для пересмотра показаний к ПГС, методического прогресса в ПГД, разработки системы контроля качества в ПГД и даже стимуляции исследований в области эмбриологии человека. К настоящему моменту опубликовано всего 12 РИ по ПГС [19, 30, 7, 21, 34, 36, 37, 50, 40, 2, 26, 35], проведен мета-анализ этих исследований [22-61]. Все опубликованные РИ имеют значительные недостатки (спорные методические подходы, недостаточное количество пациентов, организацию — «дизайн» исследования и др.), что делает невозможным даже с помощью мета-анализа сделать однозначный вывод о влиянии ПГС на результат ЭКО. Понятно, что некорректно организованный ПГС не будет улучшать результат ЭКО, а



дальнейшее проведение РИ в том виде, как оно проводилось, не имеет смысла и неэтично по отношению к пациентам. Все специалисты соглашаются с тем, что высокий уровень мозаицизма доимплантационных эмбрионов человека снижает положительный эффект доимплантационного скрининга анеуплоидий [6, 45, 43, 49] — нужны новые методические подходы, а также дополнительные исследования значимости мозаицизма для разных стадий эмбрионального и пренатального развития человека. Несмотря на споры вокруг ПГС понятно, что при правильной организации метод значительно расширяет возможности ЭКО и его можно назвать самым ранним методом ПД, предотвращающим имплантацию эмбрионов с полными и частичными анеуплоидиями и, следовательно, предотвращающим спонтанные прерывания беременности и рождение детей с хромосомной патологией. Третья группа — носительство генных мутаций, которые могут вызывать болезни с поздней манифестацией, проявляющиеся в зрелом или пожилом возрасте, в том числе мутаций предрасполагающих к развитию онкологических заболеваний. Такое носительство не являлось стандартным показанием для проведения ПД, однако в некоторых случаях, например при мутации гена RB1, предрасполагающей к возникновению ретинобластомы, вероятность развития болезни у потомков в случае передачи мутантной аллели около 90 %. Делать ПД с последующим возможным прерыванием беременности для данной группы пациентов не считается оправданным. ПГД, напротив, может быть выбрана супругами для предотвращения передачи болезни следующим поколениям. В настоящее время разработаны схемы проведения ПГД для таких онкологических заболеваний как синдром Ли-Фраумени (p53), ретинобластома (RB1), семейный полипоз (APC), нейрофиброматоз I (NF1) и II (NF2), семейный рак молочной железы и яичников (BRCA1, BRCA2), атаксия-телеангиоэктазия (ATM) и др. [42]. Опубликованы результаты успешной ПГД при ранопроявляющейся семейной форме болезни Альцгеймера (мутация гена APP) [27]. Четвертая группа — наличие в семье ребенка с гематологической болезнью, нуждающегося в пересадке донорских стволовых гемопоэтических клеток для продолжения жизни. Впервые подобная ПГД была выполнена 11 лет назад для спасения девочки больной анемией Фанкони [28]. После этого несколько лет европейские специалисты обсуждали этичность такой ПГД и пришли к выводу, что эта диагностика имеет право на существование. В настоящее время лечение больных сиблингов с помощью пересадки стволовых клеток костного мозга здоровых HLA-идентичных братьев/сестер, родившихся в результате ЭКО с ПГД не редкое событие. Понятно, что проведение ПД в данном случае невозможно, теоретическая вероятность

— основы профилактической медицины в век нанотехнологий» ТОМ LXI ВЫПУСК 3/2012 рождения здорового HLA-совместимого с больным ребенком низка. На сегодняшний день существуют следующие показания к проведению ПГД с HLA-типированием: наследственные заболевания, осложненные недостаточностью костного мозга, гемобластозы, иммунодефициты и метаболические заболевания — такие как X-сцепленная аденолейкодистрофия. Кроме того, преимплантационное HLA-типирование применяют для лечения спорадических гематологических заболеваний, впервые метод использовали для лечения сиблинга больного гипопластической анемией Блэкфена–Даймонда [38]. Пятая группа — носительство генетических болезней, вызванных мутациями в митохондриальных ДНК (мтДНК). Так как зигота получает все митохондрии из яйцеклетки, эти болезни наследуются по материнской линии. Митохондриальные болезни, вызванные мутациями ядерной ДНК, передаются по менделевским законам, следовательно, схема проведения ПГД должна быть такой же, как для моногенных заболеваний. Наследование митохондриальных болезней, вызванных мутациями мтДНК, усложнено гетероплазмией (генетической гетерогенностью популяции митохондрий), различным уровнем гетероплазмы в разных ооцитах, случайным распределением молекул мтДНК между клетками бластоцисты, и тем, что доля мутантных молекул мтДНК может по-разному изменяться в тканях в процессе развития и жизни организма. Проявление болезней, вызванных мутациями мтДНК, очень вариабельно, симптомы некоторых болезней различаются как между семьями, так и внутри одной семьи. Даже при наличии зависимости тяжести болезни от определенной мутации мтДНК и числа мутантных молекул, существуют многочисленные исключения. Трудность предсказания течения для многих митохондриальных болезней, и невозможность при проведении ПГД отобрать эмбрионы полностью свободные от мутантной мтДНК делает очень сложным проведение такого рода ПГД [31]. В настоящее время рекомендуют развивать ПГД для мтДНК мутаций в пределах научно-исследовательского протокола и информировать потенциальных родителей, что первый цикл ПГД может быть выполнен лишь для сбора информации относительно надежности метода [31]. К сегодняшнему дню опубликовано немного данных о клинических циклах ПГД при мтДНК мутациях [4, 47]. Шестая группа — определение пола эмбрионов с целью планирования семьи. В европейских странах и США, такую диагностику называют «выбор пола по социальным показаниям — social sexing». Согласно данным консорциума ПГД ESHRE (Европейское сообщество репродуктологов и эмбриологов человека) во всем мире происходит снижение таких диагностик. Согласно последним опубликованным данным консорциума, доля таких ПГД в 2007 г. составила 1,6 %, а в предыдущие девять лет — 2,7 % [14]. Проведение

ПГД с целью планирования семьи нельзя считать однозначно оправданным. Однако если сравнивать этот метод с ПД проводимой с целью планирования семьи, где в большинстве случаев при выявлении плода «ненужного» пола предполагается искусственное прерывание беременности, ПГД кажется более гуманной. С ноября 2011 года в Российской Федерации выбор пола доимплантационных эмбрионов для переноса без медицинских показаний запрещен законом [1]. Несмотря на то, что доимплантационную диагностику проводят с 1989 г., методы ПГД и координация процессов при проведении диагностики пока не стандартизированы. В последние годы во всем мире уделяют больше внимания стандартизации, внутреннему и внешнему контролю качества процедур ПГД. Это очень важно для снижения ошибки метода, которая при несоблюдении соответствующих требований может быть значительной. Стандартизация процедур ПГД позволяет повысить качество услуг, создать оптимальные условия для работы специалистов, повысить защищенность пациентов. Это особенно актуально, когда диагностику проводят по «транспортной схеме» — т. е. разные этапы ЭКО с ПГД выполняются в разных медицинских учреждениях, расположенных в разных городах или даже странах. «Транспортная схема» широко используется на американском континенте и в Европе. Это связано с тем, что пока экономически не рентабельно содержать дорогостоящее оборудование для генетических исследований и штат высококвалифицированных сотрудников в небольших и средних клиниках ВРТ. Клинические и лабораторные подразделения связываются с помощью специальных курьеров и стандартных средств коммуникации (интернет, телефон). От четкости координации между подразделениями во многом зависит исход циклов ЭКО с ПГД. В настоящее время две крупные международные медицинские организации: Консорциум ПГД (ESHRE) и Международное сообщество ПГД (PGDIS) продолжают разрабатывать стандарты для проведения процедур ПГД [15, 32]. Американские специалисты — Американское общество ВРТ (SART — Society for Assisted Reproductive Technology) при Американском ISSN 1684-0461 79 Материалы V Всероссийской конференции с международным участием «Пренатальная диагностика и генетический паспорт — основы профилактической медицины в век нанотехнологий» ТОМ LXI ВЫПУСК 3/2012 обществе репродуктивной медицины (ASRM — American Society for Reproductive Medicine) также работают в этой области [24]. Недавно в Европе запущены проекты по внешнему контролю качества процедур ПГД: методом FISH [11] и методом ПЦР [48]. Международные ПГД-сообщества, отдельные авторитеты в области ПГД и контролирующие медицинские органы разных стран рекомендуют всем ПГД-лабораториям, пройти аккредитацию в соответствии с международно признанными стандартами качества или



проводить мероприятия, способствующие такой аккредитации в будущем. К настоящему моменту в Европе опробованы две программы Международной организации по стандартизации — ИСО (ISO — International Organization for Standardization) [41, 3]. Здесь мы приводим возможную схему проведения процедур ПГД с учетом взаимодействия разных подразделений клиники ВРТ и генетической лаборатории, с учетом проведения ПГД по «транспортной схеме» (рис 2). Данная схема разработана для стандартизации процессов, связанных с ПГД, легкого нахождения разных этапов и контрольных точек процедуры, а также установления связей между ними. Схема необходима для быстрого контроля качества работы специалистов (врачей репродуктологов, врачей — генетиков, врачей — лаборантов генетиков, биологов, среднего медицинского персонала и др.) и удобной координации их действий. ПГД развивается уже более 20 лет, за это время произошел значительный прогресс техник ЭКО, появились новые методы и оборудование, позволяющие расширить диапазон возможностей ВРТ. Изменения, произошедшие за это время в молекулярной диагностике еще более впечатляющие, в настоящее время ПГД имеет в своем арсенале точные и универсальные методы, позволяющие провести исследование множества генетических маркеров единичной клетки меньше чем за сутки. Благодаря этому ПГД превратилась из экспериментальной процедуры в действенную и самую раннюю форму ПД, расширив при этом диапазон показаний. Дальнейшее развитие методов молекулярной диагностики, стандартизация их для ПГД в сочетании с улучшением организации и координации процессов в циклах ЭКО с ПГД обещает хорошие перспективы.

### Литература

1. Каттаходжаева, М., Сафаров, А., Сулейманова, Н., & Абдуллаева, Л. (2020). К вопросу о тактике ведения беременности и родов при тазовых предлежаниях плода. *in Library*, 20(1), 18-21.
2. Каттаходжаева, М. Х. (1987). Течение родов и морфологическая характеристика плодовых оболочек при несвоевременном излитии околоплодных вод. *Структурные вопросы процессов фильтрации: Сб. ст. науч.*, 68-69.
3. Крылов, В. И., Каттаходжаева, М. Х., Шехтман, М. М., & Парвизи, Н. И. (1995). Характеристика адаптивных реакций организма беременных с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий и их новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Акушерство и гинекология*, 4, 24-6.
4. Абдуллаева, Л., Каттаходжаева, М., Сафаров, А., & Гайибов, С. (2020). Прогнозирование и профилактика акушерских и перинатальных осложнений при многоплодной беременности. *Журнал вестник врача*, 1(1), 110-113.

5. Каттаходжаева, М. Х., & Рахманова, Н. Х. (2018). Методы выбора контрацепции у женщин группы риска. *Узбекистан*, 1, 96-100.
6. Каттаходжаева, М. Х., & Сулаймонова, Н. Ж. (2009). Эффективность скринингового исследования в диагностике заболеваний шейки матки. *Вестник врача*, 3, 250-251.
7. Каттаходжаева, М. Х. (1994). Состояние адаптационных возможностей организма у больных с острыми воспалительными процессами гениталий по данным кардиоинтервалографии. *The I Congress of Internal Medicine of Central Asia*.—Tashkent, 112-115.
8. Каттаходжаева, М. Х., & Гайбуллаева, Д. Ф. (2020). Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии. *Re-health journal*, (2-2 (6)), 10-13.
9. Каттаходжаева, М. Х. (1995). Неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. *Дисс. док. наук*, 17-25.
10. Халдарбекова, Г. З., Каттаходжаева М. Х. (2020). ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА. *Мировая наука*.
11. Мухамедов, И. М., Каттаходжаева, М. Х., & Хужаева, Ш. А. (2009). Репродуктив ёшдаги аёлларда меъёрда ва патологик ҳолатларда жинсий аъзолар микрофлораси.
12. Каттаходжаева, М., Енькова, Е., Ихтиярова, Г., Рахманова, Н., Каршиева, Э., & Кодирова, З. (2022). Современные аспекты диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин. *in Library*, 22(1), 541-545.
13. Каттаходжаева, М. Х., Абдуллаева, Л. С., & Сулейманова, Н. Ж. (2022). Практические контраверсии в профилактике послеродовых акушерских кровотечений. *Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований*, 3(2).
14. Каттаходжаева, М., Сулейманова, Н., Муратова, Н., Амонова, З., & Каршиева, Э. (2021). Современные взгляды на роль генитальной папилломавирусной инфекции в развитии предраковых заболеваний и рака шейки матки, пути их профилактики. *in Library*, 21(1), 38-44.
15. Абдуллаева, Л., Каттаходжаева, М., & Сафаров, А. (2021). Клинико-морфологические параллели при синдроме перерастяжения матки. *Общество и инновации*, 2(6/S), 253-260.
16. Абдуллаева Л., Каттаходжаева М., Сафаров А., Сулейманова Н. (2022). Клинико-морфологические параллели при беременности, осложненной многоводием. *в Библиотеке*, 22 (1), 4137-4141.
17. Каттаходжаева, М. Х., Абдуллаева, Л. С., & Сулейманова, Н. Ж. (2022). Значение прогнозирования послеродовых кровотечений при синдроме

- перерастяжения матки в персонификации профилактических мероприятий. *Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований*, 3(2).
18. Аvezов, А., Каттаходжаева, М., Болтоева, Ф., & Юлдашева, С. (2020). Study of the development level of risk factors in Dangerous tumors causing lonely arterial Thromboembolia. *in Library*, 20(4), 1751-1760.
  19. Каттаходжаева, М., Умаров, З., Абдуллаева, Л., Сафаров, А., & Сулайманова, Н. (2020). Наружный акушерский поворот при тазовом предлежании плода как альтернатива абдоминальному родоразрешению. *in Library*, 20(1), 26-28.
  20. Каттаходжаева, М. Х. (1981). Исход беременности и родов при многоводии различной этиологии. *Беременность и экстрагенитальная патология. Ташкент*, 39-41.
  21. Каттаходжаева, М. Х. (1984). Электронно-микроскопические изменения эпителия плодовых оболочек при некоторых акушерских патологиях. *Клеточные механизмы приспособительных процессов*.
  22. Каттаходжаева, М. Х., & Гайбуллаева, Д. Ф. Гипергомоцистеинемия при преэклампсии. *Материалы*, 13, 56-58.
  23. Каттаходжаева, М. Х., & Гайбуллаева, Д. Ф. (2022). Значение повышенного уровня гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 3(4).
  24. Каттаходжаева, М. Х., Сулайманова, Н. Ж., Амонова, З. Д., & Шакирова, Н. Г. (2020). Актуальность проблемы генитальной папилломавирусной инфекции и рак шейки матки. Стратегии профилактики (обзор). *Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований*, 1(1).
  25. Парпиева, Н. Н., Каттаходжаева, М. Х., & Юлдашев, М. А. (2009). Характерные рентгенологические признаки туберкулеза гениталий у женщин. *Украинский научно-медицинский молодежный журнал*, (1), 38-41.
  26. Каттаходжаева, М. Х., & Назирова, М. У. (2022). ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 3(4).
  27. Каттаходжаева М. Х., Назирова М. У. Особенности параметров гемостаза при неразвивающейся беременности/ features of hemostasis parameters in non-developing pregnancy/ rivojlanmaydigan homiladorlikda gemostaz parametrlarining xususiyatlari//Репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. 2022. No4. ISSN: 2181-0990 DOI: 10.26739/2181-0990 C.27-32

28. Navruzova, N. O., Karshiyeva, E. E., Kattakhodjayeva, M. K., & Ikhtiyarova, G. A. (2022). Methods for diagnosing diseases of the uterine cervix. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 27(1), 20-28
29. Каттаходжаева, М. Х. (1983). *Клинические особенности течения беременности, родов и морфологическое состояние плодных оболочек при многоводии* (Doctoral dissertation, Дис. канд. мед. наук).
30. Каттаходжаева М., Каршиева Е., Амонова З. (2022). Инновационные технологии лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки. в *Библиотеке* , 22 (1), 1-3.
31. Абдурахманова, С., Каттаходжаева, М., Сулаймонова, Н., & Назарова, Д. (2019). Изменения про-и противовоспалительных цитокинов до и после лечения у женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза. *in Library*, 19(3), 38-41.
32. Рахманова, Н. Х., & Каттаходжаева, М. Х. (2018). АЁЛЛАРДА КОНТРАЦЕПЦИЯ УСУЛЛАРИНИ ИНДИВИДУАЛ ТАНЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ: ШАРХ. *Журнал теоретической и клинической медицины*, (1), 82-85.
33. Ахмедова, Д., & Каттаходжаева, М. (2014). Фарзандлари соғлом юрт кудратлидир (Могуча та страна, у которой здоровые дети). *газета «Халқ сўзи*, 17.
34. Каттаходжаева, М. Х., Сафаров, А. Т., Абдуллаева, Л. С., & Бабажанова, Ж. Д. Гайбуллаева. «Многоплодие как фактор риска материнской заболеваемости и смертности. *Ташкент. Ж. Мед. журнал Узбекистана*, (3), 122-124.
35. Назирова, М. У., Каттаходжаева, М. Х., & Асилова, С. У. (2023). КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 4(1).
36. Кудратова, Д. Ш., & Каттаходжаева, М. Х. (2023, January). ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ. In *INTERNATIONAL CONFERENCES* (Vol. 1, No. 1, pp. 752-762).
37. Гайбуллаева, Д. Ф., & Каттаходжаева, М. Х. (2017). Значение гипергомоцистеинемии в развитии фетоплацентарной недостаточности при преэклампсии. *Редакционная коллегия: Юсупов РГ, доктор исторических наук; Ванесян АС, доктор медицинских наук; Калужина СА, доктор химических наук; Шляхов СМ, доктор физико-математических наук*, 9.
38. Янгиева Г., Каттаходжаева М. Х., Нуралиев Н. А. (2006). КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ЭКТОПИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ. *ООО «Макслиё-шифо» и В* , 118 (5), 110.

39. Назирова, М. У., Каттаходжаева, М. Х., & Асилова, С. У. (2023). РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 4(3).
40. Каттаходжаева, М. Х., & Назирова, М. У. (2022). Параметры Гемостаза При Неразвивающейся Беременности. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 482-492.
41. Каттаходжаева, М. Х., Назирова, М. У., Сулайманова, Н. Ж., & Эшкабилова, М. А. (2009). ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ФЕРТИЛЬНОСТИ. *Украинский научно-медицинский молодежный журнал*, (1), 35-37.
42. KUDRATOVA, D. S., IKHTIYAROVA, G. A., & DAVLATOV, S. S. (2021). Medical and social problems of the development of congenital malformations during a pandemic. *International Journal of Pharmaceutical Research (09752366)*, 13(1).
43. Жураева, Х. И., Очилова, Д. А., & Кудратова, Д. Ш. (2016). Распространенность и выявляемость сахарного диабета среди женского населения. *Биология и интегративная медицина*, (2), 80-87.
44. Бадритдинова, М. Н., Кудратова, Д. Ш., & Очилова, Д. А. (2016). Распространенность некоторых компонентов метаболического синдрома среди женского населения. *Биология и интегративная медицина*, (2), 53-61.
45. Кудратова, Д. Ш. (2016). Метаболик синдрома асосийкомпонентларининг тарқалиши. *Биология и интегративная медицина*, 2(2), 62-71.
46. Кудратова, Д. Ш., & Ихтиярова, Г. А. (2020). Современный взгляд на диагностику врожденных пороков развития плода. *Вестник Ташкентской медицинской академии*, 2, 147-153.
47. Ishtiyarova, G. A., Sh, K. D., & Ismatova, M. I. (2018). Development of the algorithm of prevention and prediction of the birth of small weight children. *Репродуктивная медицина (научно-практический журнал казахстанской ассоциации репродуктивной медицины)*, 1, 34.
48. Ашурова, Н. Г., Тошева, И. И., & Кудратова, Д. Ш. (2018). Состояние готовности родовых путей у рожениц с дородовым разрывом плодных оболочек. *Репродуктивная медицина*, (2), 32-34.
49. Кудратова Д.С., Каримова Г.К., Нарзуллаева Н.С. (2022, декабрь). Комплексный анализ причин и факторов риска внутриутробных причин аномалий развития плода в Бухарской области. На конференциях (стр. 35-45).



50. Саидова, Л. Б., & Кудратова, Д. Ш. (2016). Заболеваемость организованных и неорганизованных групп детей дошкольного возраста в Бухарском регионе. *Биология и интегративная медицина*, (2), 20-31.
51. Ikhtiyarova, G. A., & Sh, K. D. Optimization of prenatal screening for diagnostics of intrauterine anomalies of fetal development *Journal of ethics and diversity in international communication* 2022 Issue 8.
52. Asilova, S. U., Mirzaev, A., Nazarova, F. N., Nazirova, M. U., & Sh, U. G. (2023). REHABILITATION OF PATIENTS AFTER SURGERY WITH POST-COVID ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 5(05), 72-85.
53. Nazirova, M. U., Kattakhodzhaeva, M. K., & Asilova, S. U. (2023). The state of bone mineral density of women in the perimenopausal period. *British Medical Journal*, 3(1).
54. Асилова, С. У., Турпунова, Г. Н., Назирова, М. У., Юсупова, К. А., Назаров, Ж. Х., & Милушева, Р. Ю. ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ХИТОЗАНА НА ФОРМИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ. *ТАЖРИР JAЙЪАТИ*, 24.
55. Каттаходжаева, М. Х., & Назирова, М. У. (2022). ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 3(4).
56. Каттаходжаева, М. Х., & Назирова, М. У. (2022). Параметры Гемостаза При Неразвивающейся Беременности. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 482-492.
57. Назирова, М. У. (2005). Эффективность применения простагландинов в прерывании неразвивающейся беременности. *Диссер. к. м. наук-2005 145с.*
58. Назирова, М. У., Каттаходжаева, М. Х., & Асилова, С. У. (2023). КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 4(1).
59. Назирова, М. У., Каттаходжаева, М. Х., & Асилова, С. У. (2023). РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 4(3).
60. Ikhtiyarova, G. A., & Kudratova, D. S. (2022). Ecological Risk Factors for Intrauterine Anomalies of Fetal Development. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 1(4), 331-335.
61. Ikhtiyarova, G. A., & Kudratova, D. S. (2022). Non-Instrumental Risk Predictors of Intrauterine Fetal Malformations. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 1(4), 355-360.

62. Ro'ziyev, M. (2023, May). O'ZBEK VA NEMIS TILLARDA FE'LVNING MAJHUL NISBATINING IFODALANISHI. In *Integration Conference on Integration of Pragmalinguistics, Functional Translation Studies and Language Teaching Processes* (pp. 181-183).
63. Ro'ziyev, M. (2022). Periods of the educational process and the technology of teaching based on them. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 21(21).
64. Ro'ziyev, M. (2021). Ta'lim jarayonida yangi pedagogik texnologiyalardan foydalanishning psixologik imkoniyatlari. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 1(1).
65. Ro'ziyev, M. (2021). TA'LIM JARAYONINING UCHINCHI DAVRI ASOSIDA NEMIS TILI DARSLARINI O'TISH TEXNOLOGIYASI. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 3(3).
66. РЎЗИЕВ, М. К. ТАЪЛИМ ЖАРАЁНИДА ЯНГИ ПЕДАГОГИК ТЕХНОЛОГИЯЛАРДАН ФОЙДАЛАНИШНИНГ ПСИХОЛОГИК ИМКОНИЯТЛАРИ. *PSIXOLOGIYA Учредители: Бухарский государственный университет*, (S2), 50-52.
67. Ro'ziyev, M. (2020). Didaktik hodisalar tizimiga zamonaviy yondashuv. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 1(1).