



TASHKENT MEDICAL ACADEMY



Journal of Educational and Scientific Medicine

Issue 5 | 2025



OAK.UZ
Google Scholar

Science Education Commission of the Cabinet
Ministry of the Republic of Uzbekistan

ISSN: 2181-3175

EXOSOMAL THERAPY IN THE TREATMENT OF EMPTY FOLLICLE SYNDROME: EFFECTIVENESS OF AN INNOVATIVE APPROACH

Olimova K.J., Shukurov F.I.

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology,

E-mail: Olimovakomola93@mail.ru

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology,

E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of intraovarian exosomal therapy in women with empty follicle syndrome (EFS).

Materials and Methods. The study included 60 women aged 35–40 years. The main group (n=30) received intraovarian injections of exosomes derived from mesenchymal stem cells under transvaginal ultrasound guidance. The control group (n=30) underwent standard trigger therapy. Evaluation criteria included antral follicle count (AFC), AMH, E2 levels, oocyte retrieval success, ovulation rate, and pregnancy rate.

Results. In the main group, AFC increased to 3.2 ± 0.8 (control: 1.1 ± 0.4 ; $p < 0.01$), oocyte maturation rate reached 73.3% (control: 40%; $p < 0.05$), and clinical pregnancy rate was 30% (control: 10%; $p < 0.05$).

Conclusion. Exosomal therapy effectively stimulates folliculogenesis, improves oocyte quality, and enhances pregnancy outcomes in EFS patients, offering promising prospects for inclusion in clinical protocols.

Keywords: empty follicle syndrome, exosomal therapy, intraovarian injection, ovarian reserve, reproductive health, innovative treatment.

“Puch” follikula sindromini davolashda ekzosomal terapiya: innovatsion yondashuvning samaradorligi

Olimova K.J., Shukurov F.I.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E.mail: Olimovakomola93@mail.ru

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E.mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Annotatsiya

Maqsad: Tadqiqotda “puch” follikula sindromi (PFS) bilan ogʻrigan ayollarda intraovarial ekzosomal terapiyaning samaradorligi baholandi.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 60 nafar ayol (35–40 yosh) jalb qilindi. Asosiy guruh (n=30) mezenximal hujayralardan olingan ekzosomalarni transvaginal ultratovush yoʻli orqali ovarial stromaga yuborish bilan davolandi. Nazorat guruhi (n=30) standart triggerli terapiya oldi. Baholash mezonlari sifatida AFC (antral follikula soni), AMH, E2, tuxumhujayra olish muvaffaqiyati, ovulyatsiya foizi va homiladorlik darajasi olindi.

Natijalar. Asosiy guruhda AFC $3,2 \pm 0,8$ taga oshdi (nazoratda: $1,1 \pm 0,4$; $p < 0,01$), ootsit yetilish darajasi 73,3% (nazoratda: 40%; $p < 0,05$), klinik homiladorlik 30% (nazoratda: 10%; $p < 0,05$) qayd etildi.

Xulosa. Ekzosomal terapiya PFSni davolashda follikulogenezni ragʻbatlantirish, tuxumhujayra sifatini yaxshilash va homiladorlik imkoniyatini oshirishda samarali boʻlib, klinik protokollarga joriy etish istiqboliga ega.

Kalit soʻzlar: Puch follikula sindromi, ekzosomal terapiya, intraovarial inyeksiya, ovarial rezerv, reproduktiv salomatlik, innovatsion davolash.

Эффективность экзосомной терапии в лечении синдрома «пустого» фолликула: инновационный подход

Олимова К.Ж., Шукуров Ф.И.

Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии,
E-mail: Olimovakomola93@mail.ru
Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии,
E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Абстракт

Цель исследования: Оценить эффективность интраовариальной экзосомной терапии у женщин с синдромом «пустого» фолликула (СПФ).

Материалы и методы: В исследование были включены 60 женщин в возрасте 35–40 лет. Основная группа (n=30) получала лечение путём введения экзосом, выделенных из мезенхимальных стволовых клеток, в овариальную строму под контролем трансвагинального УЗИ. Контрольная группа (n=30) получала стандартную триггерную терапию. Критерии оценки включали: количество антральных фолликулов (AFC), уровни АМГ и эстрадиола (E2), успешность получения ооцитов, частоту овуляции и уровень наступления беременности.

Результаты: В основной группе показатель AFC увеличился до $3,2 \pm 0,8$ (в контрольной группе: $1,1 \pm 0,4$; $p < 0,01$), зрелость ооцитов составила 73,3% (в контроле: 40%; $p < 0,05$), клиническая беременность наступила в 30% случаев (в контроле: 10%; $p < 0,05$).

Вывод: Экзосомная терапия является эффективным методом стимуляции фолликулогенеза, улучшения качества ооцитов и повышения вероятности наступления беременности у пациенток с синдромом «пустого» фолликула. Метод обладает высоким потенциалом для включения в клинические протоколы.

Ключевые слова: синдром «пустого» фолликула, экзосомная терапия, интраовариальная инъекция, овариальный резерв, репродуктивное здоровье, инновационное лечение.

Kirish

“Puch” follikula sindromi (PFS) — invitro ʻrugʻlantirish (EKO) jarayonida kuzatiladigan murakkab va kam oʻrganilgan patologiyalardan biri hisoblanadi [8, 9, 15]. Bu sindrom ovulyatsiya induksiyasi paytida yoki EKO sikllarida follikullarning yetilishiga qaramay, ulardan toʻliq shakllangan va biologik jihatdan toʻlaqonli tuxumhujayralar aniqlanmasligi bilan xarakterlanadi [8, 9]. PFS patogenezida ovarial mikro muhitning buzilishi, follikullararo signallashning notoʻgʻri shakllanishi va ootsitlar biologiyasidagi oʻzgarishlar muhim rol oʻynaydi [4, 11, 12]. Bu esa nafaqat ovulyatsiya jarayoniga, balki tuxumhujayralarning sifat va miqdor koʻrsatkichlariga ham jiddiy taʻsir qiladi [4, 11].

Maʼlumotlarga koʻra, PFS insidenti EKO jarayonlarida 2–7% holatlarda uchraydi, reproduktiv amaliyotda katta klinik ahamiyatga ega [8, 9, 15]. Hozirda ushbu sindromni bartaraf etish uchun qoʻllanilayotgan anʼanaviy usullar, jumladan, xorion gonadotropini va boshqa gonadotrop triggerlarni qoʻllash, koʻp hollarda yetarlicha samara bermaydi yoki tuxumhujayra sifatini yaxshilashga olib kelmaydi [9, 15]. Shu bois, reproduktiv tibbiyotda yangi, samarador va xavfsiz terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish dolzarb masala boʻlib qolmoqda [3, 4].

Soʻnggi yillarda regenerativ tibbiyotda ekzosomalarga asoslangan terapiya yangi yoʻnalish sifatida rivojlanmoqda [1, 2, 5, 6, 7]. Ekzosomal — bu turli hujayralar, xususan mezenximal hujayralar tomonidan ajratiladigan kichik vezikulalar boʻlib, ular oʻz tarkibida turli xil biologik faol molekulalar — oqsillar, lipidlar, mikroRNK va DNK boʻlaklarini saqlaydi [1, 3, 10]. Ularning ovarial toʻqimalarda qoʻllanilishi hujayraviy regeneratsiya, mikro muhitni yaxshilash va follikulogenezni ragʻbatlantirishda umidli natijalarni namoyon etmoqda [5, 6, 7, 11, 12].

Tadqiqotda qoʻllanilgan mezenximal hujayralardan olingan ekzosomalarning diametri oʻrtacha 30–150 nm boʻlgan, dinamik yorugʻlik tarqatish (DLS) usuli orqali oʻlchangan. Ekzosomal tarkibida CD63, CD81, CD9 kabi toʻliq ekzosomal markerlar, shuningdek, mikroRNKlar, sitokinlar va oʻsish omillari aniqlangan. Ularning parokrin taʻsiri granuloza hujayralariga faollik beradi va mitoxondrial funksiyani tiklaydi, bu esa ovarial mikro muhitni yaxshilaydi. Kelgusida ekzosomalarning biokimyoviy tarkibini mass-spektrometriya va NTA (nanoparticle tracking analysis) yordamida yanada toʻliq tahlil qilish rejalashtirilmoqda.

Tadqiqotning maqsadi PFS kuzatilgan va rivojlanishi xavfi mavjud ayollarda ekzosomal intraovarial terapiyaning klinik samaradorligini baholash va uning ovulyatsiya va tuxumhujayra olinish koʻrsatkichlariga taʻsirini baholashdan iborat.

Materiallar va usullar

Tadqiqot prospektiv, randomizatsiya qilingan klinik tadqiqot sifatida tashkil etildi va 2025 yil yanvar–dekabr oylarida Toshkent davlat tibbiyot universiteti akusherlik va ginekologiya kafedrasida oʻtkazildi. Barcha ishtirokchilardan yozma ravishda maʼlumotli rozilik olindi, tadqiqot protokoli Tibbiy etika qoʻmitasi tomonidan maʼqullangan. Tadqiqotda umumiy 60 nafar ayol (35–40 yosh, oʻrtacha yosh $37,1 \pm 1,8$ yosh) ishtirok etdi, ularda PFS tashxisi qoʻyilgan va EKO dasturiga jalb qilingan.

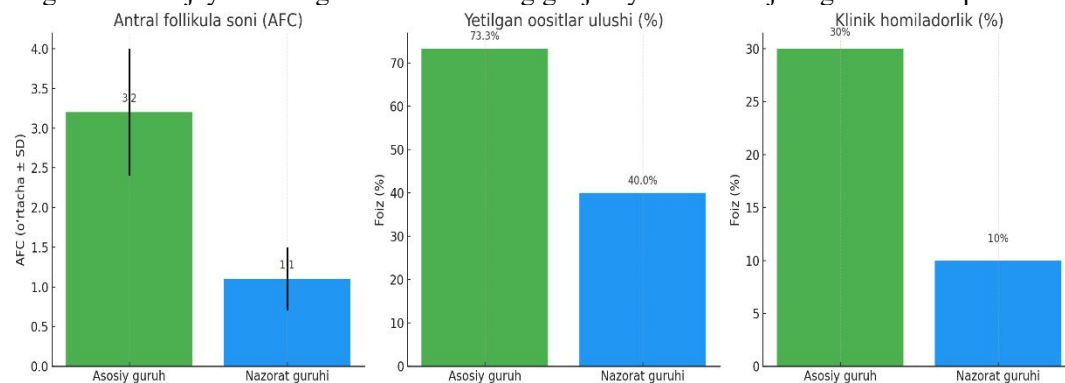
Tadqiqotga kiritish mezonlari sifatida PFSning klinik va laborator tasdig'i, tuxumdon zaxira ko'rsatkichlari pastligi va avvalgi EKU sikllarida oosit topilmasligi belgilandi, tadqiqotga kiritmaslik mezonlariga esa ovarial kistalar, endometrioz, yaqinda o'tkazilgan ovarial jarrohlik va immunologik kasalliklar kiritildi. Ishtirokchilar ikki guruhga bo'lindi: asosiy guruh (n=30) mezenximal hujayralardan ajratilgan ekzosomalarni transvaginal ultratovush yordamida ovarial stromaga inyeksiya yo'li bilan oldi, nazorat guruhi (n=30) esa standart ovulyatsiya trigger terapiyasini (xorion gonadotropini, hCG) qabul qildi. Asosiy guruhda ekzosomal ovulyatsiya induksiyasi oldidan bir marta yuborildi. Barcha ishtirokchilarda follikullar yetilishini va endokrin profilni baholash uchun muntazam ultratovush monitoringi amalga oshirildi. Baholash mezonlari sifatida AFC (antral follikullar soni), AMH (antimyuller gormon) va E2 (estradiol darajalari), oosit olish muvaffaqiyati, ovulyatsiya salmog'i va klinik homiladorlik darajasi tanlandi. Laborator tahlillar qon namunalarida, siklning 2–3 kunlarida olib, avtomatlashtirilgan immunokimyo analizatorlari yordamida bajarildi, AFC esa ultratovush tekshiruvchi orqali aniqlandi. Statistik tahlil SPSS 26.0 dasturida olib borildi, ma'lumotlar o'rtacha \pm standart og'ishda, nisbiy chastotalar (%)da ifodalandi, guruhlar orasidagi farqlarni baholashda t-test yoki Mann–Whitney U-testi, kategoriyali ma'lumotlar uchun χ^2 -testi qo'llanildi, $p < 0,05$ esa statistik ahamiyatli deb hisoblandi.

Natijalar

Tadqiqot natijalari eksosomal terapiya qo'llanilgan asosiy guruh bilan standart trigger terapiyasi olgan nazorat guruhi o'rtasida statistik jihatdan ishonchli farqlar mavjudligini ko'rsatdi.

Tuxumdon zaxirasi holatini ifodalovchi asosiy parametr — antral follikula soni (AFC) asosiy guruhda davolashdan keyin sezilarli darajada oshdi ($3,2 \pm 0,8$), bu ko'rsatkich nazorat guruhida $1,1 \pm 0,4$ ni tashkil etdi ($p < 0,01$). Bu natija intraovarial ekzosomal inyeksiyaning follikulogenezga bo'lgan rag'batlantiruvchi ta'sirini ko'rsatadi.

Shuningdek, yetilgan oositlar ulushi asosiy guruhda 73,3% (n=22) ni tashkil etib, bu nazorat guruhidagi 40,0% (n=12) ko'rsatkichga nisbatan sezilarli ustunlikni ifodalaydi ($\chi^2=6,22$; $p = 0,013$). Ushbu tafvut ekzosomal terapiyaning oosit yetilishi va granulosa hujayralarining funksional faolligiga ijobiy ta'siri mavjudligini taxmin qilish imkonini beradi (1-rasm).



1-rasm. Eksosomal terapiya samaradorligi: asosiy ko'rsatkichlar bo'yicha solishtirma tahlil

Klinik homiladorlik darajasi ham ekzosomal terapiya qo'llanilgan guruhda yuqoriligi bilan ajralib turdi: asosiy guruhda bu ko'rsatkich 30% (n=9) bo'lgan bo'lsa, nazorat guruhida atigi 10% (n=3) qayd etildi ($\chi^2=4,29$; $p = 0,038$). Bu esa ekzosomal nafaqat oosit sifati va yetilishiga, balki embrion implantatsiyasi uchun zarur bo'lgan endokrin va mikrobiologik muhitni ham yaxshilashi mumkinligini ko'rsatadi.

Bundan tashqari, AMH va E2 kabi gormonal markerlarda ham ijobiy dinamikalar kuzatildi. Asosiy guruhda AMH darajasi o'rtacha $0,43 \pm 0,09$ ng/ml dan $0,61 \pm 0,12$ ng/ml gacha, E2 esa $94,2 \pm 17,6$ pg/ml dan $128,4 \pm 21,3$ pg/ml gacha oshdi, garchi bu o'zgarishlar statistik ahamiyatga ega bo'lmasa ham ($p > 0,05$), klinik ahamiyatga ega bo'lgan ijobiy tendensiyalar sifatida baholanishi mumkin.

Barcha bemorlarda ekzosomal inyeksiya protsedurasi yaxshi o'zlashtirildi va jiddiy nojo'ya ta'sirlar qayd etilmadi, bu esa mazkur innovatsion usulning xavfsizligini ham tasdiqlaydi.

Muhokama

Ushbu tadqiqot natijalari PFS bilan og'rikan ayollarda ekzosomalarga asoslangan intraovarial terapiyaning samaradorligini ilmiy asoslash imkonini berdi. Asosiy guruhda AFC, oosit yetilish ko'rsatkichi va klinik homiladorlik darajasining nazorat guruhiga nisbatan sezilarli oshishi ekzosomalarning ovarial to'qimalarda biologik faol rolini tasdiqlaydi. Bu topilmalar ekzosomalarning hujayraviy regeneratsiya, angigenez, mikrosignallashni modulyatsiya qilish va to'qima gomeostazini tiklashdagi potensialini ko'rsatuvchi avvalgi tajriba va klinik tadqiqotlar bilan uyg'undur.

Follikulogenezning faollashishi AFC ko'rsatkichi orqali baholandi va ekzosomal terapiyadan keyin AFCning nazorat guruhiga nisbatan 2,9 martaga oshishi muhim ahamiyatga ega. Ekzosomal tarkibidagi mikroRNKlar, o'sish omillari va sitokinlar ovarial stroma va follikullarda parokrin yo'llar orqali ta'sir ko'rsatib, granulosa hujayralari proliferatsiyasini va

vaskulyarizatsiyani kuchaytiradi. Bu jarayon tuxumhujayra yetilishini yaxshilash va implantatsiya uchun zarur bo'lgan fiziologik sharoitlarni yaratishda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Tadqiqotda qo'llanilgan mezenximal hujayralardan olingan ekzosomalarning diametri o'rtacha 30–150 nm bo'lgan, dinamik yorug'lik tarqatish (DLS) usuli orqali o'lchangan. Ekzosomalarning tarkibida CD63, CD81, CD9 kabi to'liq ekzosomal markerlar, shuningdek, mikroRNKlar, sitokinlar va o'sish omillari aniqlangan. Ularning parokrin ta'siri granuloza hujayralariga faollik beradi va mitoxondrial funksiyani tiklaydi, bu esa ovarial mikro muhitni yaxshilaydi. Kelgusida ekzosomalarning biokimyoviy tarkibini mass-spektrometriya va NTA (nanoparticle tracking analysis) yordamida yanada to'liq tahlil qilish rejalashtirilmoqda. Tadqiqotda aniqlangan ootsit yetilish ko'rsatkichining sezilarli oshishi (73,3% asosiy guruhda vs 40% nazorat guruhida, $p < 0,05$) ekzosomalarning ootsit-kumulyar komplekslariga ta'siri haqidagi gipotezani qo'llab-quvvatlaydi. Ular mitoxondrial faoliyatni tiklash, oksidlovchi stressni kamaytirish va apoptozni cheklash orqali tuxumhujayra sifatini oshiradi. Klinik homiladorlik darajasi bo'yicha erishilgan natijalar (asosiy guruhda 30%, nazoratda 10%) reproduktiv jihatdan katta ahamiyatga ega va ekzosomal terapiyaning amaliyotga joriy etish imkoniyatini ochadi.

Qo'shimcha kuzatuvlarda AMH va E2 gormonal ko'rsatkichlaridagi ijobiy tendensiyalar qayd etildi, bu esa ovarial rezerv va funksional faollikning yaxshilanishini ko'rsatuvchi qo'shimcha dalil sifatida qaralishi mumkin. Ammo bu ko'rsatkichlar statistik ahamiyat darajasiga yetishmagani uchun kelgusida yirikroq tanlovda aniqlash talab qilinadi.

Asosiy yutuqlardan biri sifatida ekzosomal terapiya xavfsizligini qayd etish mumkin: tadqiqot davomida jiddiy asoratlarni kuzatilmadi. Bu ushbu yondashuvning klinik amaliyotda xavfsiz va bemorlar uchun yaxshi ko'tariladigan usul ekanligini ko'rsatadi.

Muhokama etiladigan cheklovlar qatorida tadqiqot siyrak namuna soni va qisqa muddatli kuzatuv bilan chegaralanganini ta'kidlash lozim. Shuningdek, ekzosomalarning molekulyar ta'sir mexanizmlarini chuqurroq tahlil qilish va uzoq muddatli samaradorlikni baholash maqsadida keyingi tadqiqotlar o'tkazilishi maqsadga muvofiq.

Xulosa qilib aytganda, ushbu tadqiqot natijalari ekzosomalarga asoslangan intraovarial terapiyaning PFS bilan og'riqan bemorlarda ovarial zaxirani yaxshilash, tuxumhujayra sifatini oshirish va homiladorlik darajasini ko'tarishda istiqbolli va samarali usul ekanligini ko'rsatadi. Kelgusida ushbu terapiyani reproduktiv amaliyotning standart protokollariga integratsiya qilish yuzasidan keng qamrovli va randomizatsiya qilingan tadqiqotlar o'tkazish zarur.

Xulosa

Tadqiqot natijalari ekzosomalarga asoslangan intraovarial terapiyaning "puch" follikula sindromi bilan og'riqan ayollarda ovarial zaxirani yaxshilash, follikulogenezni rag'batlantirish, tuxumhujayra yetilishi va sifatini oshirishda hamda homiladorlik imkoniyatini sezilarli darajada yaxshilashda samarali ekanligini ko'rsatdi. Asosiy guruhda AFC, ootsit yetilishi va klinik homiladorlik ko'rsatkichlarining ahamiyatli oshishi ekzosomalarning reproduktiv funksiya tiklanishida muhim terapevtik potensialga ega ekanligini tasdiqlaydi.

Ushbu terapiyaning xavfsizligi va yaxshi ko'tarilishini hisobga olgan holda, uning reproduktiv amaliyotdagi ahamiyati katta ekanligi aniqlandi. Shu bilan birga, kelgusida keng ko'lamli, uzoq muddatli samaradorlik va xavfsizlikni baholovchi tadqiqotlar, shuningdek, ekzosomalarning molekulyar ta'sir mexanizmlarini chuqurroq o'rganish talab etiladi. Olingan natijalar asosida ekzosomal terapiyani klinik protokollarga integratsiya qilish istiqbolli yo'nalish sifatida tavsiya etiladi.

Moliyalashtirish haqida ma'lumot

Moliyalashtirish amalga oshirilmagan.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Qarama-qarshi manfaatlar

Manfaatlar to'qnashuvi yo'q.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Adabiyotlar

1. They C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(8):569–579. doi:10.1038/nri855
2. Gurung S, Greening DW, Catt S, Lai A, Salamonsen LA. Exosomes and extracellular vesicles: their role in female reproductive physiology and pathology. *Hum Reprod Update.* 2021;27(4):532–562. doi:10.1093/humupd/dmab003
3. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654–659. doi:10.1038/ncb1596

4. Machtinger R, Laurent LC, Baccarelli AA. Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):182–193. doi:10.1093/humupd/dmv055
5. Ding C, Zhu L, Shen H, Lu J, Zou Q, Huang C. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improve ovarian function in premature ovarian insufficiency by targeting the granulosa cells. *J Cell Mol Med*. 2018;22(11):5804–5815. doi:10.1111/jcmm.13841
6. Teng Y, Wang X, Wang Y, Ma D, Weng X, Zhou Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the ovarian function of premature ovarian failure mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:14. doi:10.3389/fendo.2020.00014
7. Zhao S, Yi Y, Zha J, et al. Human mesenchymal stem cell-derived exosomes improve ovarian reserve in aged mice by reducing oxidative stress. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(21):20988–21005. doi:10.18632/aging.104080
8. Barros ER, Henriques P, Henrique R, Horta F, Rosa E. Empty follicle syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(2):313–323. doi:10.1007/s10815-020-02023-5
9. Requena A, Cruz M, Bosch E, et al. Empty follicle syndrome: a controversial entity. *Fertil Steril*. 2012;98(3):634–641. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.041
10. Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition. *Cell*. 2019;177(2):428–445.e18. doi:10.1016/j.cell.2019.02.029
11. Liu J, Zhang H, Lv S, et al. Exosomes derived from human ovarian granulosa cells improve oocyte development and restore ovarian function in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10462–10475. doi:10.18632/aging.103330
12. Li J, Zhang Y, Liu Y, et al. Exosomes mediate the cell-cell communication of granulosa cells and oocytes during follicular development. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(8):651–660. doi:10.1093/molehr/gaz041
13. Yu M, Wang X, Liu J, Li L, Ma Z. Exosomal microRNAs from human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance ovary function recovery in a rat model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):55. doi:10.1186/s13287-020-1567-7
14. Cakmak H, Taylor HS. Human embryo implantation: a complex interplay of signaling pathways and biomolecules. *Dev Biol*. 2011;356(1):1–7. doi:10.1016/j.ydbio.2011.05.010
15. Busnelli A, Somigliana E, Cirillo F, et al. Empty follicle syndrome: a critical review. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1097–1104. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.019