

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮЛДАШЕВА НОДИРА ЗОКИРОВНА

**COVID-19 МАВЖУД АЁЛЛАРДА МЕНСТРУАЛ ОВАРИАЛ
ФУНКЦИЯСИ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Юлдашева Нодира Зокировна

COVID-19 мавжуд аёлларда менструал овариал функцияси
бузилишларининг клиник-патогенетик жиҳатлари.....5

Юлдашева Нодира Зокировна

Клинические и патогенетические аспекты нарушений менструально-
овариальной функции у женщин с COVID-19.....27

Yuldasheva Nodira Zokirovna

Clinical and pathogenetic aspects of menstrual-ovarian function disorders in
women with COVID-19.....54

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works.....61

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮЛДАШЕВА НОДИРА ЗОКИРОВНА

**COVID-19 МАВЖУД АЁЛЛАРДА МЕНСТРУАЛ ОВАРИАЛ
ФУНКЦИЯСИ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2620 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (узбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Шукуров Фарҳад Ишқулович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Тошкент Давлат Стоматология Институтини

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____куни тарқатилди.

(2025 йил «_____» _____даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси тиббиёт фанлари доктори, профессор

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Қ.Н. Хаитов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг ахамияти ва долзарблиги. Дунёда аёллар орасида COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларининг учраш салмоғи ортиб бормоқда. Сўнгги йилларда дунёнинг турли давлатлари аёлларида COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларининг тарқалиш даражаси 25–35%ни ташкил этиб, бу кўрсаткич ҳануз пасайишга мойил эмас. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...кейинги беш йил ичида COVID-19 билан касалланган аёллар орасида менструал-овариал функция бузилишларидан азият чекаётган беморлар сони барқарор ошиб бормоқда ва турли мамлакатларда 5% дан 20% гача беморлар ушбу менструал-овариал функция бузилишлари билан касалланган...»¹. Айни пайтда касалликнинг репродуктив ёшдаги аёллар орасида кенг тарқалиши, айниқса, эрта, ўрта ва кечки репродуктив даврда ёшга хос оғир кечиши, шунингдек, ушбу беморларда COVID-19 инфекциясининг тухумдон захираси, гормонал ҳолати ва иммун тизимига таъсирини ўрганиш зарурати юзага келмоқда. Бу эса касалликнинг патогенетик хусусиятларини чуқур тадқиқ этиш, ташхис қўйиш, даволаш, профилактика ва реабилитация усулларини янада такомиллаштиришни талаб қилади.

Жаҳонда эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёллар орасида, COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари патогенетик механизмларининг тўлиқ ўрганилмагани, ушбу муаммонинг долзарблигини янада оширади. Айниқса, коронавирус инфекциясининг тухумдонлар захираси, эндометрий тузилиши ва менструал циклига таъсирини аниқлаш бўйича илмий маълумотлар чекланган. Жаҳон миқёсида олиб борилаётган тадқиқотлар вируснинг репродуктив тизимга таъсирини аниқлашда муҳим қадамлар қўяётган бўлса-да, ҳали ҳам COVID-19 туфайли эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда юзага келган гормонал ўзгаришларнинг аниқ механизмлари тўлиқ ўрганилмаган. Шунингдек, касалликнинг эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликка узоқ муддатли таъсирини баҳолаш ва келажакда бепуштлик ҳолатлари билан боғлиқ эҳтимолий муаммоларни аниқлаш масалалари ҳам ҳали ўз ечимини топмаган.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича мақсадли кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...аҳолини максимал қамраб олган ҳолда бирламчи тиббий-санитария хизматини унга янада яқинлаштириш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, аҳолининг бу борадаги эҳтиёжларини қондириш, ихтисослашган тиббий ёрдам кўламини кенгайтириш бўйича чора-тадбирлар кўрилмоқда...». Бу борада эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>

бузилишларининг клиник-патогенетик жиҳатларини ўрганиш ва беморларни самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқдир.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 6 сентябрдаги «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-156-сон фармони, 2021 йил 6 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида»ги ПФ-6221-сон, 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармонлари, 2023 йил 8 сентябрдаги «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»²ги ПҚ-296-сон, 2022 йил 25 апрелдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамни аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-215-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишнинг IV. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ равишда амалга оширилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, дунё олимлари томонидан сўнгги йилларда COVID-19 инфекциясининг аёллар репродуктив тизимига таъсирини ўрганиш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Хусусан, COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларининг асосий механизмлари ва уларнинг фертилликка таъсири (G. Sharp et al., 2022) томонидан ўрганилган. Шунингдек, COVID-19 нинг эндокрин фаолият, иммун тизими ва қон томир тизимига салбий таъсири хусусан, бу гипоталамо-гипофизар-тухумдон ўқи фаолиятининг бузилишига олиб келиши мумкинлиги (O.V.Bakr et al., 2023); Q.Wang et al., 2022) томонидан ўтказилган тадқиқотларда ўрганилган. COVID-19 натижасида юзага келадиган яллиғланиш реакциялари ва тўқималарнинг гипоксияси хайз циклининг бузилишига сабаб бўлиши мумкинлиги (R.S. Legro., 2021) томонидан таъкидлаб ўтилган. Шунингдек, P.Vigil et al., 2022) томонидан COVID-19 дан кейинги стресс, яллиғланиш ва гормонал ўзгаришлар овулятор фаолиятни пасайишига олиб келиши аниқланган.

МДХ давлатлари олимлари томонидан коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда менструал-овариал бузилишларнинг клиник ва патогенетик жиҳатларини ўрганишга қаратилган кўплаб тадқиқотлар ўтказиб келинмоқда. Жумладан, COVID-19 инфекциясининг таъсири натижасида гипоталамус-гипофиз-тухумдон алоқасининг бузилишлари (Л.Ф. Можейко ва

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг қарори, 08.09.2023 йилдаги ПҚ-296-сон

хаммуал., 2022) томонидан аниқлаган. COVID-19 инфекциясининг аёлларнинг репродуктив функциясига таъсири, шунингдек, инфекциядан кейин репродуктив фаолиятининг тикланиш жараёнлари (Л.В. Адамян ва хаммуал., 2020) ва Т.Ю. Демидова ва хаммуал., 2022) томонидан олиб борилган тадқиқотларда ўрганилган. А.Н. Мальцева., 2022) ўз тадқиқотида COVID-19 инфекцияси гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизимига таъсир қилиб, эстроген ва прогестерон каби гормонлар даражасининг ўзгаришига олиб келиши мумкинлиги аниқлаган.

Ўзбекистон олимлари томонидан COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар олиб борилмоқда. Хусусан, коронавирус инфекциясининг аёллар репродуктив функциясига таъсирини ўрганишга бағишланган тадқиқот (З.Ю.Халимова ва хаммуал., 2020) томонидан ўтказган. Бироқ, ушбу тадқиқотларда асосий эътибор менструал-овариал функция бузилишларига эмас, балки умумий репродуктив функция фаолиятини ўрганишга қаратилган. Шунингдек, уларни аниқ баҳолаш ва даволашга оид тавсиялар ишлаб чиқилиб, клиник амалиётга тўлиқ жорий этилмаган. Мазкур муаммога бағишланган тадқиқотлар етишмаслиги бу соҳадаги изланишларни янада кенгайтириш лозимлигидан далолат беради.

Тадқиқот мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг №012300281 «Она ва бола саломатлигининг тиббий-ижтимоий муаммолари. Ташхислаш, башоратлаш, даволаш ва олдини олиш масалаларининг ечимини топиш» (2023-2027йй) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади турли репродуктив ёшдаги аёлларда COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларининг клиник ва патогенетик хусусиятларини ўрганиш, самарали ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал ва тухумдонлар захираси ҳолатини баҳолаш;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда иммунологик тизим ҳолатини баҳолаш;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёллар эндометрийнинг морфологик ва иммуногистохимиявий хусусиятларини ўрганиш;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари

аниқланган эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда даволаш, профилактика ва реабилитация усуллари ишлаб чиқиш ҳамда ушбу усулларнинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти 2020-2024 йиллар давомида Тошкент шаҳар 3-сон туғруқ комплексида COVID-19 билан касалланиб, даволаниб чиққан 18 ёшдан 40 ёшгача бўлган 100 нафар аёллар ва COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд 120 нафар аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон зардоби ва эндометрий биопсия намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, гормонал, иммунологик, эхографик, морфологик, иммуногистокимёвий ва статистик текширув усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (гормонал ва иммунологик таҳлиллар асосида) ФСГ ва ЛГ даражалари касаллик оғирлигига мутаносиб равишда 1,9–2,1 бараварга ошгани, эстрадиол (2,3–3,0 баравар) ва прогестерон (3,4–5,2 баравар) даражалари пасайиши ҳамда, цитокинлардан IL-1 β (5–10 баравар), IL-6 (10–20 баравар) ва IFN- γ (6–8 баравар) ўсиши исботланган;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (эхографик ва биокимёвий таҳлиллар асосида) тухумдон захираси баҳоланиб, АМГ даражаси ва АФС кўрсаткичлари беморлар ёшига мутаносиб равишда эрта репродуктив ёшли аёлларда 10%, ўрта репродуктив ёшдаги аёлларда 25% ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда 40% га камайиши исботланган;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (морфологик ва иммуногистокимёвий таҳлиллар асосида) эндометрий тўқималарида беморлар ёшига мутаносиб равишда лимфоцитар инфильтрация (17,7%), безлар гиперплазияси (30%) ва қон қуйилиш ўчоқлари (20%) ҳамда эндометрийдая ER ва PR рецепторлари экспрессиясининг 1,5–2 баравар пасайиши исботланган;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (гормонал терапия ва реабилитация усуллари асосида) микронизирланган 0,060 мг гестоден ва 0,015 мг этинилэстрадиол таркибли монофазали перорал препарат ёрдамида ўтказилган гормонал коррекция ва реабилитацион терапия менструал-овариал циклини мос равишда 82,5%, 76,1% ва 70,1% га, овуляцияни 78,2%, 72,4% ва 62,4% га, фертиллиқни 72,3%, 65,6% ва 60,3%га тикланишига олиб келганлиги, хайз-овариал функция бузилишлари рецидивини 2,2 бараварга, репродуктив бузилишларни 2,1 бараварга камайиши, даволаш харажатларини 2,0 бараварга қисқартиришга олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда ФСГ ва ЛГ миқдор

даражаларининг 1,9–2,1 бараварга ошиши, эстрадиол миқдор даражасининг–2,3–3,0 бараварга, прогестероннинг–3,4–5,2 бараварга пасайиши, ҳамда, IL-1 β нинг 5–10 баравар, IL-6нинг 10–20 баравар, IFN- γ цитокинлар миқдор даражасининг 6–8 бараварга ошиши касалликнинг клиник кечиши билан боғлиқлиги асосланган;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдонлар захирасининг маркерларидан АМГ даражаси ва АФС кўрсаткичлари беморлар ёшига мутаносиб равишда эрта репродуктив ёшли аёлларда 10%, ўрта репродуктив ёшда 25% ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда 40% га камайиши эхографик ва биокимёвий таҳлиллар натижалари қиймати ёрдамида асосланган;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда эндометрий тўқималарида лимфоцитар инфильтрация (17,7%), безлар гиперплазияси (30%) ва қон қуйилиш ўчоқлари (20%) аниқланиши ҳамда эндометрийдая ER ва PR рецепторлари экспрессиясининг 1,5–2,0 баравар пасайиши беморлар ёши билан боғлиқлиги асосланган;

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда микронизирланган 0,060 мг гестоден ва 0,015 мг этинилэстрадиол таркибли монофазали перорал препарат ёрдамида ўтказилган гормонал коррекция ва реабилитацион терапия менструал-овариал циклини менструал-овариал циклини мос равишда 82,5%, 76,1% ва 70,1% га, овуляцияни 78,2%, 72,4% ва 62,4% га, фертилликни 72,3%, 65,6% ва 60,3%га тикланишига олиб келганлиги, хайз-овариал бузилишлари рецидивини 2,2 бараварга, репродуктив бузилишларни 2,1 бараварга камайиши, даволаш харажатларини 2,0 бараварга қисқартириши унинг юқори самарадорлигига асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлиги тадқиқотда қўлланилган замонавий ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал, иммунологик, морфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришлар чуқур ўрганилиб, тухумдонлар захираси маркерлари (АМГ ва АФС) кўрсаткичларига асосланган фертилликни тикланишини ҳамда ва эндометрийдаяги ER ва PR рецепторлари экспрессия даражасига асосланган прогнозлаш усуллари ишлаб чиқилганлиги ва уларнинг илмий асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, эрта, ўрта ва кечки

репродуктив ёшдаги аёлларда COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларини ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг самарали усуллари ишлаб чиқилиб, гормонал терапия ва реабилитация натижасида аёлларнинг менструал-овариал циклини мос равишда 82,5%, 76,1% ва 70,1% га, овуляцияни 78,2%, 72,4% ва 62,4% га, фертиллиқни 72,3%, 65,6% ва 60,3%га тикланишига ҳамда менструал-овариал функция бузилишлари рецидивини 2,2 бараварга камайтириш ва даволаш харажатларини 2,0 бараварга қисқартиришга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда клиник, иммунологик, морфологик ва иммуногистокимёвий текширувлар орқали касалликнинг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш ҳамда патогенетик асосланган даволаш усуллари тақомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (гормонал ва иммунологик таҳлиллар асосида) ФСГ ва ЛГ даражалари касаллик оғирлигига мутаносиб равишда 1,9–2,1 бараварга ошгани, эстрадиол (2,3–3,0 баравар) ва прогестерон (3,4–5,2 баравар) даражалари пасайиши, цитокинлардан IL-1 β (5–10 баравар), IL-6 (10–20 баравар) ва IFN- γ (6–8 баравар) ўсиши исботланган ҳамда улар натижалари асосида "COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳайз ва овариал функция бузилишларини ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактикаси" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/34-т сонли маълумотномаси) Тошкент шаҳар 9-сон туманлараро перинатал маркази бўйича 08.06.2024 йилдаги №67-сон буйруқ ва РИО ва БСИАТМ Хоразм филиали бўйича 20.07.2024 йилдаги №116-сон буйруқ билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/111-сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** COVID-19 инфекциясига чалинган эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда менструал-овариал функцияси билан боғлиқ гормонал ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш репродуктив саломатликни эрта баҳолаш, мақсадли даволаш чораларини танлаш ва фертиллиқни сақлаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** тадқиқотда аниқланган гормонал ва иммунологик кўрсаткичларни баҳолаш орқали менструал-овариал функция бузилишларини ташхислашда қўшимча инвазив текширувлар (биопсия ва морфологик таҳлиллар)дан воз кечиш 120 аёл учун 42000000 сўмни иқтисод қилишга имкон берган. **Хулоса:** COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларини эрта аниқлаш ва баҳолаш учун ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон ҳамда цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IFN- γ) кўрсаткичларига асосланган самарали диагностик мезонлар ишлаб чиқилиши, ҳар бир аёл учун ўртача 350000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал

функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (эхографик ва биокимёвий таҳлиллар асосида) тухумдон захираси баҳоланиб, АМГ даражаси ва АФС кўрсаткичлари беморлар ёшига мутаносиб равишда эрта репродуктив ёшли аёлларда 10%, ўрта репродуктив ёшдаги аёлларда 25% ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда 40% га камайгани исботланган ва шу олинган натижалари асосида "COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳайз ва овариал функция бузилишларини ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактикаси" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/34-т сонли маълумотномаси) Тошкент шаҳар 9-сон туманлараро перинатал маркази бўйича 08.06.2024 йилдаги №67-сон буйруқ ва РИО ва БСИАТМ Хоразм филиали бўйича 20.07.2024 йилдаги №116-сон буйруқ билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/111-сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда COVID-19 билан боғлиқ тухумдон захирасининг ёшга мутаносиб пасайишини аниқланиши фертиллик тикланишини баҳолаш ҳамда индивидуал терапия режаларини белгилаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** тухумдонлар захирасини баҳолаш ёрдамида фертиллик тикланишини прогнозлаш усулининг жорий этилиши беморларни ташхислаш жараёнида қимматбаҳо ва инвазив текширувлардан воз кечиш ҳисобига 120 бемор учун ўртача 48000000 сўм маблағни тежаш имконини берди. **Хулоса:** COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захирасини баҳолаш орқали репродуктив функция тикланишини прогнозлашнинг самарали модели ишлаб чиқилиб, унинг ёрдамида тухумдон захирасининг пасайиш даражасига кўра фертиллик тикланиш эҳтимоли аниқланиб, индивидуал даволаш режалари ишлаб чиқилиши, ташхислаш ва даволаш жараёнларининг самарадорлиги ошиши, ҳар бир бемор учун 400000 сўм маблағни тежаш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (морфологик ва иммуногистокимёвий таҳлиллар асосида) эндометрий тўқималарида беморлар ёшига мутаносиб равишда лимфоцитар инфильтрация (17,7%), безлар гиперплазияси (30%) ва қон қуйилиш ўчоқлари (20%) ҳамда эндометрийда ER ва PR рецепторлари экспрессиясининг 1,5–2 баравар пасайиши шу олинган натижалари асосида "COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳайз ва овариал функция бузилишларини ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактикаси" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/34-т сонли маълумотномаси) Тошкент шаҳар 9-сон туманлараро перинатал маркази бўйича 08.06.2024 йилдаги №67-сон буйруқ ва РИО ва БСИАТМ Хоразм филиали бўйича 20.07.2024 йилдаги №116-сон буйруқ билан

амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/111-сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ эндометрий тузилиши ва рецептор аппаратидаги мутаносиб морфологик ўзгаришларни аниқлаш аёлларда имплантация жараёнини баҳолаш, эндометриал патологияни эрта аниқлаш ва индивидуал терапевтик ёндашувни танлаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ушбу прогнозлаш модели жорий этилиши орқали қимматбаҳо ва инвазив ташхислаш процедураларни камайтириш имкониятни, эндометрийдаги ER ва PR рецепторлари экспрессиясини баҳолаш орқали менструал-овариал функция бузилишларининг рецидивланиш хавфини аниқлаш ҳар 120 бемор учун ўртача 54000000 сўмгача иқтисод қилиш имконини берди. **Хулоса:** COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда эндометрийнинг морфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришларини таҳлил қилиш орқали менструал-овариал функция бузилишлари рецидивини прогнозлашнинг самарали модели ишлаб чиқилганлиги бир нафар бемор учун 450000 сўм маблағни тежаш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда (гормонал терапия ва реабилитация усуллари асосида) микроенизирилганган 0,060 мг гестоден ва 0,015 мг этинилэстрадиол таркибли монофазали перорал препарат ёрдамида гормонал коррекция ва реабилитацион терапия менструал-овариал, овуляция ва фертиллиқни тикланишига олиб келиши исботланган ва улар натижалари асосида "COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳайз ва овариал функция бузилишларини ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактикаси" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/34-t сонли маълумотномаси) Тошкент шаҳар 9-сон туманлараро перинатал маркази бўйича 08.06.2024 йилдаги №67-сон буйруқ ва РИО ва БСИАТМ Хоразм филиали бўйича 20.07.2024 йилдаги №116-сон буйруқ билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/111-сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда юқори самарали гормонал коррекция усулини қўллаш COVID-19дан кейинги менструал-овариал функцияни тиклаш, репродуктив бузилишларни камайтириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** гормонал терапия ва реабилитация усуллариининг жорий этилиши даволаш харажатларини 2.0 бараварга қисқартириш, репродуктив функция тикланиш салмоғини 2 бараварга ошириб, 120 бемор учун ўртача 60000000 сўмгача харажатни тежаш имкони берган. **Хулоса:** COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция

бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда микронизирланган гестоден ва этинилэстрадиол таркибли перорал препарат ёрдамида ўтказилган гормонал терапия ва реабилитация усули самарали эканлиги клиник жиҳатдан исботлаб, бюджет маблағларини бир нафар бемор учун 500000 сўм харажатни тежаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши материаллари бўйича 20 та илмий иш чоп этилган, шундан 8 та журнал мақоласи, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлардан 5 таси республика, 3 таси хорижий журналларда, 6 та тезис нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

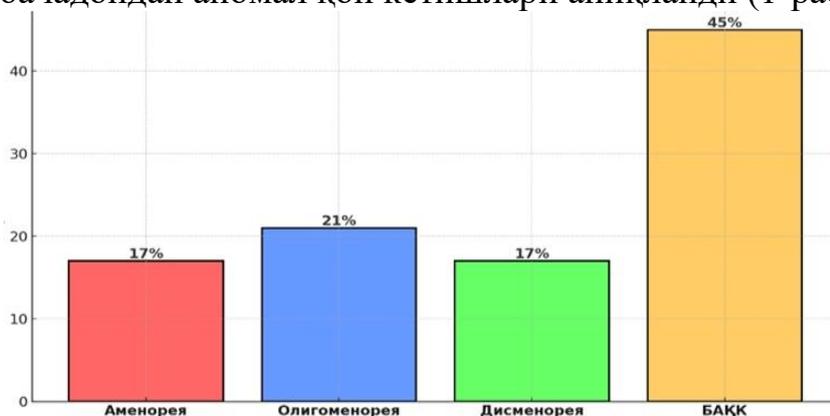
Диссертациянинг **«COVID-19 билан касалланган аёлларда менструал-овариал функцияси бузилишларининг клиник ва диагностик жиҳатларининг замонавий талқини (адабиёт шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида аёлларда COVID-19 билан касалланган аёлларда менструал-овариал функцияси бузилишларининг эпидемиологияси, патогенези, клиникаси ҳақида замонавий тасаввурлар ҳамда касалликни замонавий даволаш усуллари ҳақида маҳаллий ва хорижий нашрлардаги сўнгги 5-10 йиллик адабиётлар шарҳи берилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари тавсифи ҳамда умумклиник, иммунологик, морфологик, иммуногистокимёвий ва статистик текширув усуллари батафсил ёритилган. Тадқиқотга жами 250 нафар аёллар жалб қилинди. Уларнинг 100 нафарида COVID-19 касаллигини ўтказган аёлларда менструал-овариал функция бузилишларининг учраш салмоғи ретроспектив таҳлил қилинди. Проспектив тадқиқотга COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд жами 120 нафар аёллар киритилиб улар ёшига кўра учта гуруҳга ажратилди: I- гуруҳни 45 нафар

(37,5%) эрта репродуктив ёшдаги аёллар (18-25 ёш), II- гуруҳни 42 нафар (35%) ўрта репродуктив ёшдаги аёллар (26-35 ёш), ва III- гуруҳни 33 нафар (27,5%) кеч репродуктив ёшдаги аёллар (36-40 ёш) дан ташкил топди. Назорат гуруҳини эса 30 нафар соғлом аёллар ташкил этди. Тадқиқот доирасида COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд аёлларда иммунологик ва гормонал ҳолати, тухумдонлар захирасини баҳолашни, шунингдек, эндометрий морфологик ва иммуногистокимёвий хусусиятларни ўрганишга қаратилган тадқиқотлар ўтказилди. Ўтказилган даволашнинг самарадорлиги асосан ҳайз-овариал функциясининг, овуляциянинг ва репродуктив функциянинг тикланиши натижалари ва эндометрий ER ва PR рецепторлари экспрессия даражасининг такрорий иммуногистокимёвий таҳлиллар натижаларига асосланиб баҳоланди.

Тадқиқотлардан олинган маълумотлар Спирменнинг даражали корреляция усулида STATISTICA 10.0 стандарт пакети ҳамда табиий жуфтлар ўртасидаги боғланган икки вариацион қатор хатосини аниқлаш учун Epi Info 7.2.2.2 статистик дастури ёрдамида таҳлил қилинди. Статистик аҳамиятли фарқ $P < 0,05$, $P < 0,01$ ва $P < 0,001$ даражасида ишончли деб қабул қилинди.

Диссертациянинг «COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функцияси бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёлларда клиник–лаборатор, инструментал ва ретроспектив таҳлил натижалари» деб номланган учинчи бобида таққослаш гуруҳларидаги беморларнинг клиник-анамнестик, лаборатор ва инструментал текширув усуллари, морфологик, иммуногистокимёвий текширувлар бўйича маълумотлар келтирилган. Олдинга қўйилган вазифага мувофиқ, 2020–2021 йилларда Тошкент шаҳрининг 3-сонли туғруқ комплексида COVID-19 инфекциясини ўтказган аёллар танлаб олиниб ретроспектив таҳлил ўтказилди. Коронавирус касаллигини ўтказган 100 нафар аёлларда менструал-овариал бузилишлар учраш салмоғини ретроспектив таҳлили қўйидаги натижаларни кўрсатди: 17 нафар (17%) аёлда аменорея, 21 нафар (21%) аёлда олигоменорея, 17 нафар (17%) аёлда дисменорея ва 45 нафар (45%) аёлда бачадондан аномал қон кетишлари аниқланди (1-расм).



1-расм. COVID-19 касаллигини ўтказган аёлларда кузатилган менструал-овариал бузилишларининг учраш салмоғи, %

Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, COVID-19 инфекциясини ўтказган аёлларда менструал-овариал функция бузилишлари кўпроқ

кузатилган. Бу, инфекциянинг менструал-овариал функцияга салбий таъсир кўрсатиши мумкинлигини кўрсатади. Тадқиқот келгусида самарали даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш ва проспектив тадқиқотлар ўтказиш учун муҳим асос бўлиб хизмат қилади. Шунингдек, COVID-19 узоқ давом этган ҳолларда бу бузилишлар хавфи юқори эканлиги аниқланди.

Гормонал тадқиқот натижаларига кўра, COVID-19 билан боғлиқ менструал овариал функция бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал ўзгаришлар яққол кузатилган. COVID-19 билан боғлиқ менструал овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда ёш ортган сари ФСГ ва ЛГ даражалари назорат гуруҳига нисбатан сезиларли равишда ошган. Эстрадиол ва прогестерон даражалари эса барча гуруҳларда назорат гуруҳига нисбатан пасайган. Шу билан бирга, тестостерон ва пролактин даражалари, айниқса, оғир даражадаги COVID-19 билан боғлиқ гуруҳларда юқори бўлган. Бу ўзгаришлар вируснинг гормонал балансига салбий таъсир кўрсатишига ишора қилади (1-жадвал).

1-жадвал

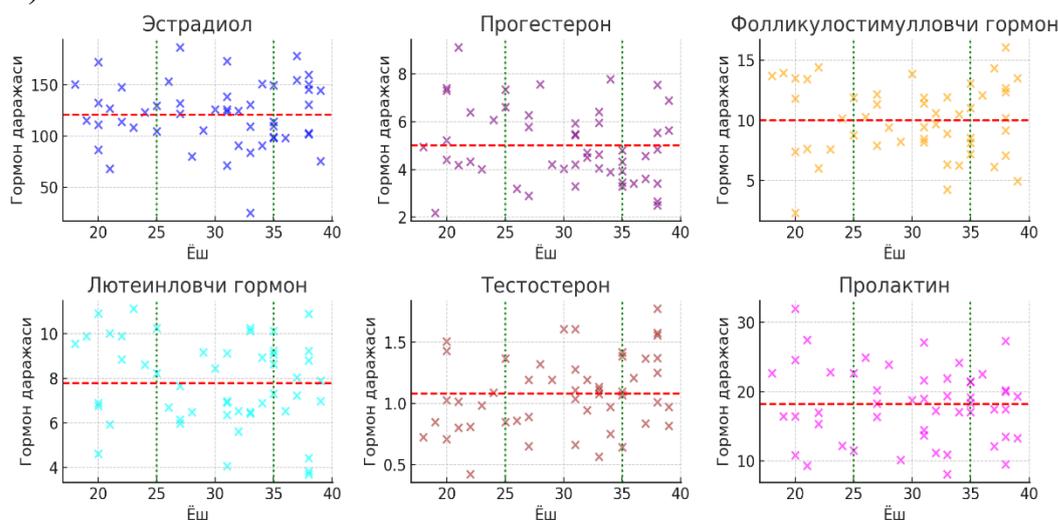
Тадқиқотга киритилган турли репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал профили кўрсаткичлари, $M \pm m$

Кўрсаткичлар	I гуруҳ, n=45	II гуруҳ, n=42	III гуруҳ, n=33	Назорат гуруҳи, n=30
ФСГ (МЕ/мл)	16,5±0,5***	17,1±0,1***	18,3±0,63***	8,5±0,39
ЛГ(МЕ/мл)	13,6±0,1***	14,4±0,2***	15,2±0,2***	8,0±0,32
Эстрадиол (пг/мл)	91,3±1,3***	80,77±0,77***	70,0±0,1***	210,0±10,2
Прогестерон (нг/мл)	1,82±0,02***	1,41±0,1***	1,19±0,01***	6,2±0,22
Тестостерон (нг/мл)	1,26±0,032	1,53±0,07***	1,80±0,01***	0,90±0,030
Пролактин (нг/мл)	24,96±0,04	26,88±0,12*	28,80±0,20**	24,0±0,90

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

Тадқиқот натижаларига кўра, COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд бўлган аёлларда ёш ортган сари гормонал ўзгаришлар яққолроқ кузатилган. ФСГ миқдори мос равишда 1,9, 2,0 ва 2,1 бараварга, ЛГ — 1,7, 1,8 ва 1,9 бараварга ошган, эстрадиол даражаси — 2,3, 2,6 ва 3,0 бараварга, прогестерон эса — 3,4, 4,4 ва 5,2 бараварга камайган. Шу билан бирга, тестостерон 1,04, 1,7 ва 2,0 бараварга, пролактин 1,04, 1,12 ва 1,2 бараварга ошган. Корреляцион таҳлил натижалари ёш ва гормонал ўзгаришлар ўртасида муҳим боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Эстрадиол ва прогестерон гормонлари ёш билан тескари корреляцияга эга ($r = -0,24$), ФСГ, ЛГ, тестостерон ва пролактин даражалари эса ёш билан тўғри корреляцияланган ($r = 0,42$; $r = 0,44$; $r = 0,40$; $r = 0,43$; $P < 0,05$). Ушбу натижалар COVID-19 инфекцияси ёшга қараб гормонал баланс

ва менструал-овариал функцияга салбий таъсир кўрсатишини тасдиқлайди (2-расм).



2-расм. COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёллар ёши билан гормонлар миқдор даражалари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Шундай қилиб, COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд бўлган турли репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал ўзгаришлар репродуктив ёшга қараб сезиларли даражада фарқ қилган. Ушбу ҳолат касалликнинг аёллар репродуктив саломатлигига таъсири индивидуал ёндашувни талаб қилишини ва менструал-овариал функцияни тиклашга қаратилган махсус терапевтик чора-тадбирларни амалга ошириш зарурлигини кўрсатади.

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд бўлган 120 нафар турли репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захираси биохимик марери АМГ ва эхографик маркери АФС ёрдамида баҳоланди. Эрта репродуктив ёшдаги аёлларда АМГ даражаси $2,8 \pm 0,09$ нг/мл, АФС $12,5 \pm 0,39$ ни ташкил этиб, тухумдон захирасида енгил камайиш кузатилди ($P < 0,05$). Ўрта репродуктив ёшдаги аёлларда АМГ $2,1 \pm 0,07$ нг/мл, АФС $9,3 \pm 0,32$ бўлиб, захиранинг сезиларли камайгани аниқланди ($P < 0,01$). Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда эса АМГ даражаси $1,6 \pm 0,05$ нг/мл, АФС $7,5 \pm 0,28$ ни ташкил қилиб, COVID-19 таъсирида тухумдон захираси кескин пасайгани қайд этилди ($P < 0,001$). Таққослаш учун олинган назорат гуруҳида эса АМГ даражаси $3,1 \pm 0,10$ нг/мл, АФС $15,0 \pm 0,49$ бўлиб, тухумдон захираси нормал ҳолатда эканлиги тасдиқланди (2-жадвал).

2-жадвал

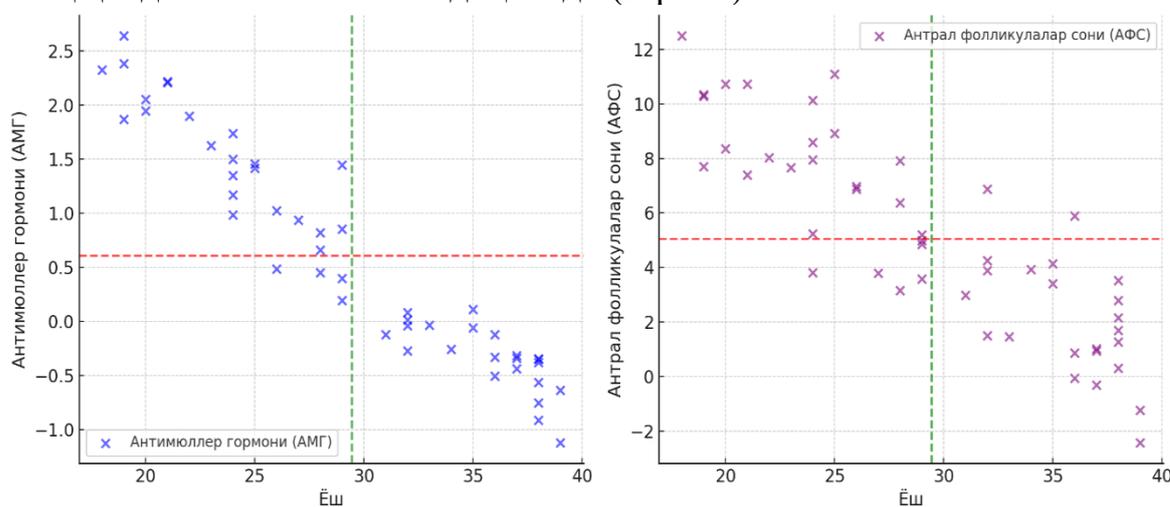
Тадқиқотга киритилган турли репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдонлар захираси маркерларининг кўрсаткичлари, $M \pm m$

Гуруҳлар	АМГ (нг/мл)	АФС
I-гуруҳ, n=45	$2,79 \pm 0,09^*$	$12,5 \pm 0,39^{**}$
II-гуруҳ, n=42	$2,33 \pm 0,07^{***\wedge\wedge}$	$9,3 \pm 0,32^{***\wedge\wedge}$
III-гуруҳ, n=33	$1,86 \pm 0,05^{***\wedge\wedge\&\&\&}$	$6,0 \pm 0,20^{***\wedge\wedge\&\&\&}$
Назорат гуруҳи, n=30	$3,1 \pm 0,10$	$15,0 \pm 0,49$

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^ - I-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^^-P<0,001); & - II-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&&&-P<0,001)

Таҳлил натижаларига кўра, COVID-19 оғирлиги ва репродуктив ёш ошган сари тухумдон захираси мезонлари — АМГ ва антрал фолликуллар сони — сезиларли даражада камайгани аниқланди (P<0,001), бу инфекциянинг репродуктив функция ва тухумдон захирасига салбий таъсир кўрсатиши мумкинлигини англатади. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал бузилишлари мавжуд аёлларда тухумдон захираси эрта репродуктив ёшда 10%, ўрта ёшда 25% ва кеч репродуктив ёшда 40% га камайган, назорат гуруҳида эса ўзгариш кузатилмаган.

Корреляцион таҳлил натижалари репродуктив ёш ва тухумдон захираси камайиши ўртасида кучли тесқари боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди (P<0,01). Хусусан, ёш ошган сари АМГ (r = -0,72) ва АФС (r = -0,69) даражалари пасайгани аниқланди (P<0,01), бу тухумдон захирасининг ёшга боғлиқ ҳолда камайишини тасдиқлайди (3-расм).



3-расм. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд репродуктив ёшдаги аёллар ёши билан тухумдон захираси камайиши ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Ушбу натижалар касаллик оғирлашган сари антрал фолликуллар сони камайишини кўрсатади. Ушбу таҳлиллар натижасида COVID-19 касаллиги билан боғлиқ ҳолда тухумдонлар захираси сезиларли даражада камайгани ва репродуктив функцияга салбий таъсир кўрсатгани аниқланди. Шунингдек, мазкур тадқиқотда COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари аниқланган аёлларда тухумдон захираси кўрсаткичларига асосланган фертиллик тикланишини прогнозлаш модели ишлаб чиқилди. Ушбу моделда АМГ даражаси ва АФС кўрсаткичларидан фойдаланилган.

Фертиллик тикланишини прогнозлаш моделини яратишда COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд аёллар репродуктив ёшини, тухумдонлар захирасининг АМГ ва АФС мезонлари кўрсаткичлари асосида баҳоланди. Фертиллик тикланишини прогнозлашни биз томонимиздан ярилган қуйидаги формула ёрдамида баҳоланди:

$$F = \frac{AMH \times (AFC_{left} + AFC_{right})}{AF}$$

Бу ерда:

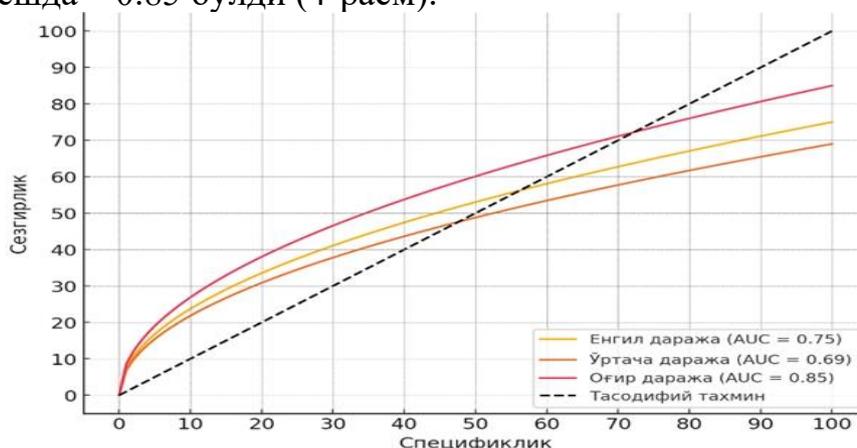
AMG — антимюллер гормони даражаси,

AFC_{left} — чап тухумдоннинг антраль фолликуллар сони,

AFC_{right} — ўнг тухумдоннинг антраль фолликуллар сони.

AF (Age Factor) — Репродуктив ёш коэффиценти, яъни COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёллар ёшига мос коэффицент (эрта репродуктив ёш учун: 1,0, ўрта репродуктив ёш: 1.3 ва кеч репродуктив ёш: 1.7)

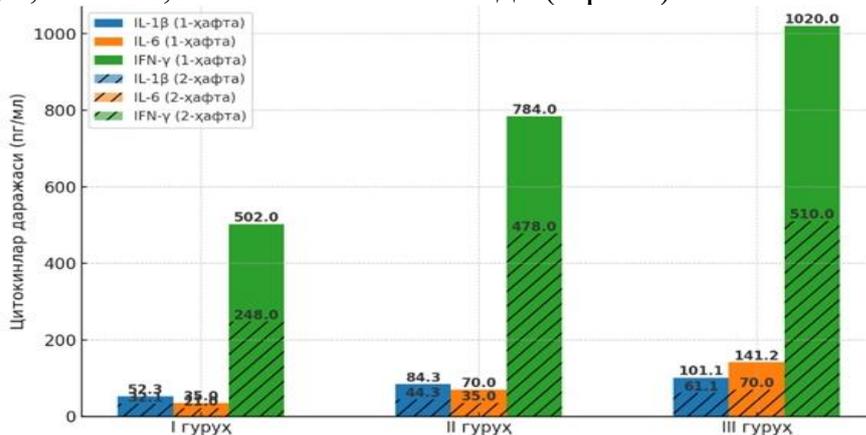
Тадқиқот натижаларига кўра, фертиллиқ тикланиш эҳтимолининг 3 даражаси аниқланди. Эрта репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон захираси 10% камайган бўлиб, фертиллиқ тикланиш эҳтимоли 80–90% ни, сезувчанлиқ 90%, ўзига хослиқ 85% ни ташкил этди. Ўрта ёшдаги аёлларда тухумдон захираси 25% га камайган ва тикланиш эҳтимоли 50–70%, сезувчанлиқ 75%, ўзига хослиқ 70% даражасида бўлган. Кеч репродуктив ёшда тухумдон захираси 40% га камайган ҳолда фертиллиқ тикланиш эҳтимоли 30–50%, сезувчанлиқ 60%, ўзига хослиқ 55% ни ташкил этди. Бу натижалар ёш ортиши билан тухумдон захираси пасайиб, фертиллиқ тикланиш эҳтимоли камайишини кўрсатади. Шу асосда ишлаб чиқилган прогнозлаш модели юқори сезувчанлиқ ва ўзига хослиқка эга бўлиб, фертиллиқ тикланишини баҳолашда самарали усул саналади. Моделнинг прогностик қиймати ROC таҳлил орқали тасдиқланди: AUC кўрсаткичлари эрта ёшда – 0.75, ўрта ёшда – 0.69 ва кеч ёшда – 0.85 бўлди (4-расм).



4-расм. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни тикланишини прогнозлаш моделининг ROC таҳлили

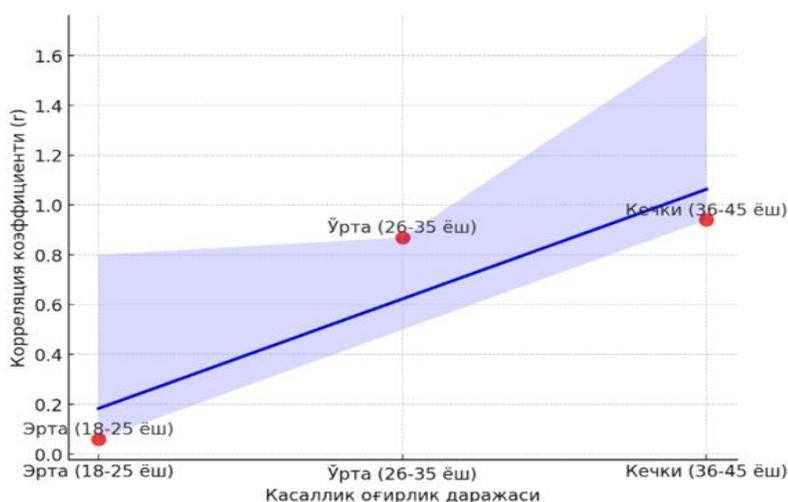
Тадқиқот натижаларига кўра, COVID-19 оғирлиги ва аёл ёши ортиши билан тухумдон захираси кўрсаткичлари – AMG даражаси ва антрал фолликуллар сони – сезиларли пасайиб, репродуктив функция сусайиши кузатилди. Шу асосда ишлаб чиқилган прогнозлаш модели COVID-19 билан боғлиқ тухумдон захираси камайган аёлларда фертиллиқ тикланиш эҳтимолини самарали баҳолаш имконини берди. Шунингдек, турли репродуктив ёшдаги аёллар қон зардобидидаги IL-1 β , IL-6 ва IFN- γ цитокинлари даражаси COVID-19

инфекциясининг биринчи ҳафтасида ва касалликдан кейинги иккинчи ҳафтасида таҳлил қилинди. 1-ҳафтада барча гуруҳларда цитокинлар даражаси назорат гуруҳига нисбатан жуда юқори экани аниқланди: I гуруҳда IL-1 β – 52,3 пг/мл, IL-6 – 35,0 пг/мл, IFN- γ – 502,0 пг/мл; II гуруҳда IL-1 β – 84,3 пг/мл, IL-6 – 70,0 пг/мл, IFN- γ – 784,0 пг/мл; III гуруҳда эса IL-1 β – 101,1 пг/мл, IL-6 – 141,2 пг/мл, IFN- γ – 1020,0 пг/мл. Назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар мутаносиб равишда 11,0, 7,0 ва 128,0 пг/мл ни ташкил этди (5-расм).



5-расм. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёлларда цитокинлар ҳолати

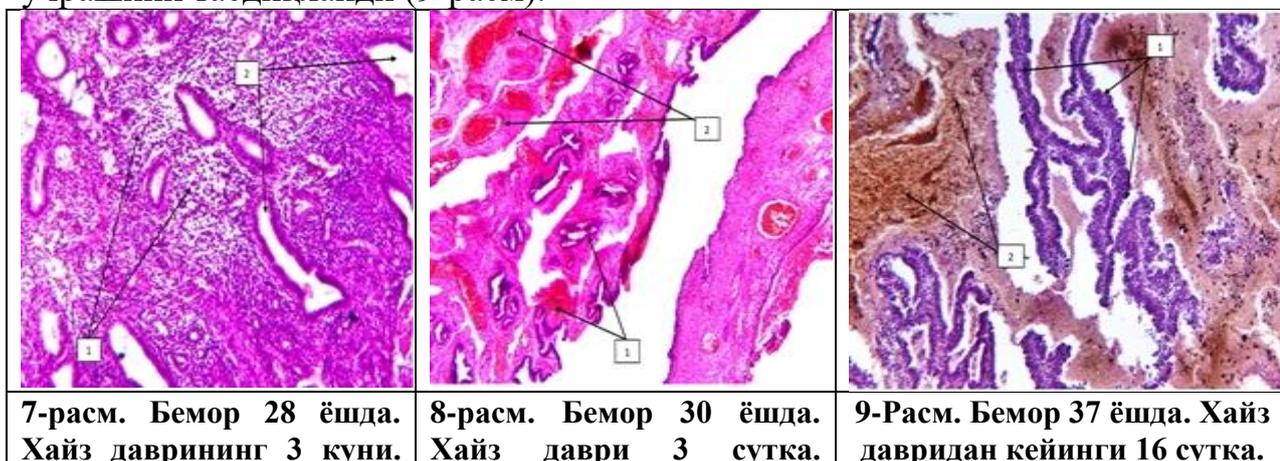
Касалликнинг 2-ҳафтасида цитокинлар даражаси пасайган бўлса-да, улар барча репродуктив ёш гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан юқори даражада сақланган. I гуруҳда: IL-1 β – 32,1 пг/мл, IL-6 – 21,0 пг/мл, IFN- γ – 248,0 пг/мл; II гуруҳда: IL-1 β – 44,3 пг/мл, IL-6 – 35,0 пг/мл, IFN- γ – 478,0 пг/мл; III гуруҳда: IL-1 β – 61,1 пг/мл, IL-6 – 70,0 пг/мл, IFN- γ – 510,0 пг/мл. Бу COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишларида IL-6 даражаси касаллик оғирлигига мос равишда 5, 10 ва 20 бараваргача юқори эканини кўрсатади. Шу боис, цитокинлар даражасини назорат қилиш яллиғланишли жавобни баҳолаш ва терапия тактикаси учун муҳим ҳисобланади. Бундан ташқари, IL-6 даражаси ва ҳайз дисфункцияси давомийлиги ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинди. Кеч репродуктив ёшда $r = 0,94$ ($p < 0,01$) даражасида жуда кучли, ўрта ёшда $r = 0,87$ ($p < 0,01$) даражасида кучли, эрта ёшда эса $r = 0,06$ ($p > 0,05$) даражасида аҳамиятсиз корреляция аниқланди (6-расм).



6-расм. Хайз дисфункцияси давомийлиги билан IL-6 цитокинлар миқдор даражаси ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

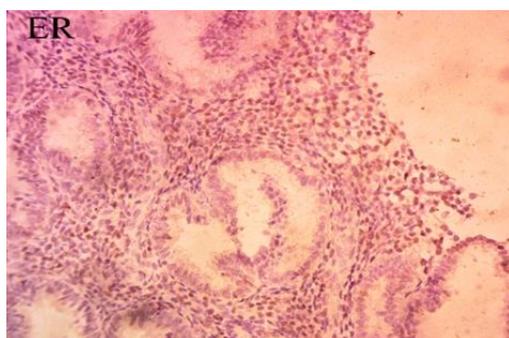
Шунинг учун даволаш тактикаси аёлларнинг ёши ва касаллик оғирлигига қараб фарқланиши керак. IL-6 миқдорини назорат қилиш индивидуал терапияни белгилашда муҳим мезон ҳисобланади. Хулоса қилиб айтганда, COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд аёлларда IL-6, IL-1 β ва IFN- γ даражалари юқори бўлиб, яллиғланиш жараёни фаоллиги ва узоқ муддатли иммун жавоб билан боғлиқ. Шунинг учун, бу цитокинлар функция бузилишининг биомаркери сифатида қаралиши мумкин.

Тадқиқот натижалари турли ёшдаги аёлларда эндометрий тўқималарида морфологик ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатди. I-группа (эрта ёш): лимфоцитар инфильтрация (17,7%), кистоз кенгайиш (15,5%) ва қон қуйилишлари (11,1%) аниқланган (7-расм). II-группа (ўрта ёш): гиперплазия (30%), қон томир тўлақонлилиги (35%) ва қон қуйилишлари (35%) қайд этилган (8-расм). III-группа (кеч ёш): эпителий гиперплазияси (18,1%), гиперхроматик ядролар (15,1%), безлар атрофида гематома (20%) ва стромада қон қуйилишлари (15,1%) аниқланган. Бу патоморфологик ўзгаришлар инфекциянинг оғир кечиши ва ёшга боғлиқ қайта қурилиш жараёнларини акс эттиради. Шу тариқа, морфологик тадқиқотлар эндометрийнинг ёш ва касаллик оғирлигига қараб жиддий ўзгаришларга учрашини тасдиқлайди (9-расм).

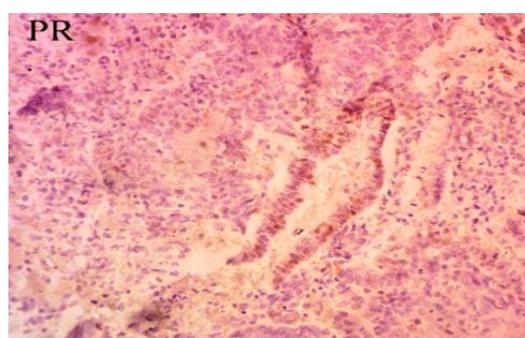


<p>COVID-19 ўтказган. Сурункали эндометрит. Без стромасида лимфоцитар инфильтрация ўчоқлари аниқланади (1), без релефлари нисбатан кистоз кенгайган (2), фокусда без стромасига диапедез қон қуйилиш ўчқлари аниқланади. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 4x10.</p>	<p>Бачадондан аномал қон кетиши. COVID-19 ўтказган. Безларнинг оддий гиперплазияси (1), без стромаси қон томирлари кескин тўлақонли кўринишда ва диапедез қон қуйилиш ўчоқлари аниқланади (2). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.</p>	<p>Бачадондан аномал қон кетиши. COVID-19 ўтказган. Сурункали эндометрит. Без эпителийлари гиперплазияланган, ядролари гиперхром кўринишда (1), атрофида гематома ўчоқлари аниқланади. стромасида ўчоқли қон қуйилишлар аниқланади (2). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.</p>
---	--	---

COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд аёлларда эндометрийнинг морфологик таҳлили SARS-CoV-2 вируси тўқималарга кириб, уларни жиддий зарарлаши ва эндометрит ривожланишига сабаб бўлиши мумкинлигини кўрсатди. Морфологик ўзгаришлар бемор ёши ва касаллик оғирлигига боғлиқ ҳолда фарқланган: I-группада енгил ўзгаришлар, II ва III гуруҳларда эса гиперплазия, васкуляризация ва қон қуйилиш каби оғир патологиялар кўпроқ учраган. Шу боис, персоналлаштирилган терапевтик ёндашув талаб этилади. Тўғри даволаш репродуктив функцияни тиклаш ва асоратларнинг олдини олишда муҳим аҳамиятга эга. Иммуногистохимёвий тадқиқотлар I-группа (эрта репродуктив ёш) аёлларда эндометрийда ER ва PR рецепторлари экспрессиясининг пасайишини аниқлади. Без эпителийсида ER ўртача $98,0 \pm 0,2$ H-score бўлиб, 13 нафарда (65%) пасайиш қайд этилди; PR даражаси $22,1 \pm 0,4$ H-score бўлиб, 7 нафарда (35%) пасайиш кузатилди ($P < 0,05$). Стромада ҳам ER — $94,2 \pm 0,4$ H-score (12 нафар, 60%), PR — $20,0 \pm 0,2$ H-score (8 нафар, 40%) кўрсаткичлар қайд этилган. Бу ўзгаришлар COVID-19 инфекцияси туфайли эндометрий рецепторлар экспрессиясининг тизимли пасайиши ва репродуктив функцияга салбий таъсирини кўрсатади (10 ва 11-расмлар).



10-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида ER рецепторлари нисбатан паст экспрессияси. Иммуногистохимик бўйаш $\times 400$ катталаштиришда.



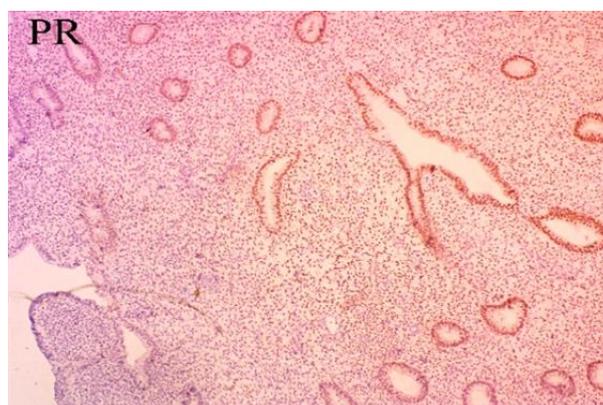
11-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида PR рецепторлари нисбатан паст экспрессияси. Иммуногистохимик бўйаш $\times 400$ катталаштиришда.

COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ менструал-овариал функцияси бузилиши мавжуд ўрта репродуктив ёшдаги II-гуруҳнинг 20 нафар аёлининг эндометрийси без эпителийси ва стромасида эстроген (ER) ва прогестерон

(PR) рецепторларининг экспрессияси қисман пасайгани аниқланди. Ушбу 9 (45%) нафар аёлда эндометрий без эпителийсида ER рецепторлари экспрессияси ўртача $88,0 \pm 0,42$ H-score.ни ташкил этди ($P < 0,05$). Бу пасайиш 11 нафар (55%) аёлда ER рецепторлари экспрессиясининг ўртача даражада пасайганлигини кўрсатади. Эндометрий без эпителийси PR рецепторлари экспрессиясида ҳам шунга ўхшаш ўзгаришлар кузатилиб, уларнинг экспрессияси ўртача $18,2 \pm 0,24$ H-score.ни ташкил этди ($P < 0,05$), 20 нафар аёлда PR рецепторлари даражасининг пасайиши қайд этилди. Эндометрий стромасида ER рецепторлари экспрессияси ўртача пасайиши $84,1 \pm 0,4$ H-score.ни ташкил этди, 11 нафар (55%) аёлда пасайганлиги аниқланди ($P < 0,05$). Стромадаги PR рецепторларининг экспрессияси эса $16,2 \pm 0,2$ H-score.ни ташкил этди ($P < 0,05$), бу эса 9 нафар (45%) аёлда гормонал бошқарувнинг пасайганлигини кўрсатади. Ушбу натижалар II-гуруҳдаги аёлларда эндометрий рецепторлари фаолиятининг пасайганлигини ва ушбу ҳолат репродуктив функцияга салбий таъсир кўрсатиши мумкинлигини тасдиқлайди (12, 13-расмлар).

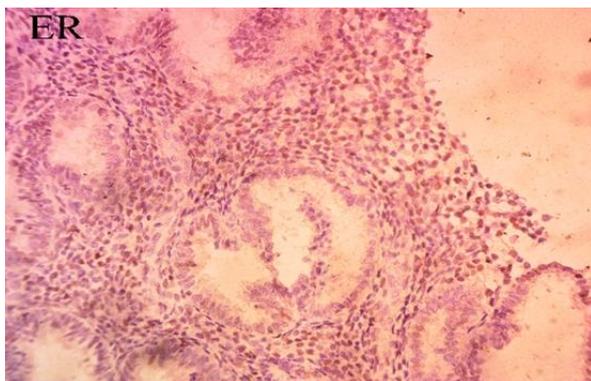


12-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида ER рецепторлари ўртача экспрессияси. Иммуногистохимик бўйш $\times 400$ катталаштиришда.

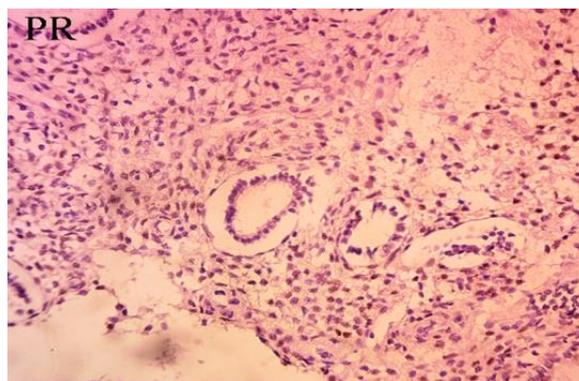


13-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида PR рецепторлари ўртача экспрессияси. Иммуногистохимик бўйш $\times 400$ катталаштиришда.

COVID-19 инфекциясига чалинган кеч репродуктив ёшдаги III-гуруҳ 20 нафар аёлда эндометрийдаги ER ва PR рецепторлар экспрессиясининг без эпителийси ва стромада сезиларли пасайиши аниқланди. Бу ўзгаришлар I ва II гуруҳларга нисбатан анча кучли бўлиб, вируснинг репродуктив тизимга жиддий таъсирини кўрсатади. Без эпителийсида ER рецепторлари экспрессияси ўртача $62,1 \pm 0,4$ H-score ($P < 0,05$) бўлиб, 12 нафар (60%) аёлда пасайиш қайд этилди. PR рецепторлари экспрессияси эса ўртача $17,1 \pm 0,2$ H-score ($P < 0,05$) ни ташкил этиб, 8 нафар (40%) аёлда пасайиш аниқланди. Бу ҳолат лютеин фазасидаги бузилишлар ва имплантация муаммоларига олиб келиши мумкин. Стромада ҳам ER ва PR экспрессияси пасайган: ER — $58,2 \pm 0,2$ H-score ($P < 0,05$), 11 нафар (55%) аёлда; PR — $15,2 \pm 0,4$ H-score ($P < 0,05$), 9 нафар (45%) аёлда. Бу натижалар COVID-19 инфекцияси репродуктив функцияга салбий таъсир кўрсатаётганини кўрсатади (14 ва 15-расмлар).

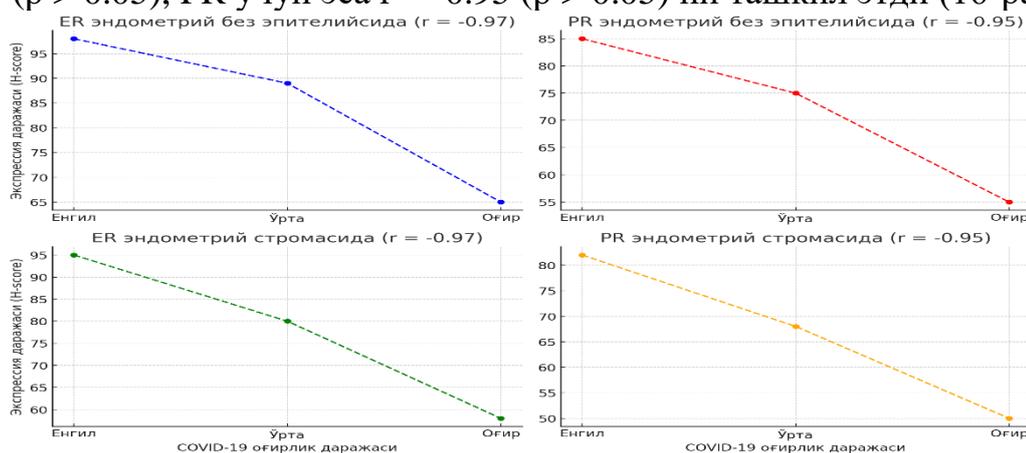


14-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида ER нинг жуда паст экспрессияси. Иммуногистохимик бўяш $\times 400$ катталаштиришда.



15-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида PR нинг жуда паст экспрессияси. Иммуногистохимик бўяш $\times 400$ катталаштиришда.

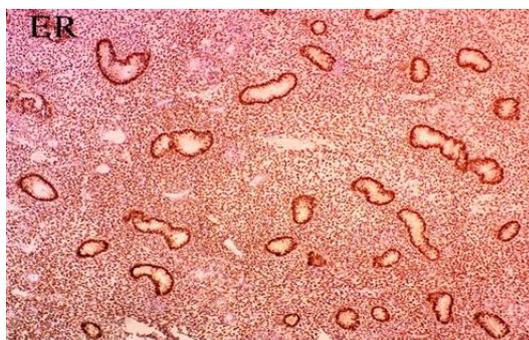
Шунингдек, COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал бузилишлари мавжуд репродуктив ёшдаги аёлларда эндометрий без эпителийсидаги ER ва PR рецепторлари экспрессияси даражаси билан касаллик оғирлиги ҳамда репродуктив ёш ўртасида кучли тесқари корреляция мавжудлиги аниқланди. Корреляция коэффициентлари ER учун $r = -0.97$ ($p > 0.05$) ва PR учун $r = -0.95$ ($p > 0.05$) ни ташкил этди, бу эса касаллик оғирлиги ва беморлар репродуктив ёши орган сайин ушбу рецепторларнинг фаолияти пасайишини кўрсатади. Бу эса вируснинг гормонал бошқарувни бузишдаги асосий ролини ва COVID-19 оғирлик даражасининг эндометрий тўқималарига тўғридан-тўғри таъсир этганлигини тасдиқлайди. Шунингдек, эндометрий стромасидаги ER ва PR рецепторлари экспрессияси даражаси билан касаллик оғирлиги ўртасида ҳам тесқари боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. ER учун $r = -0.97$ ($p > 0.05$), PR учун эса $r = -0.95$ ($p > 0.05$) ни ташкил этди (16-расм).



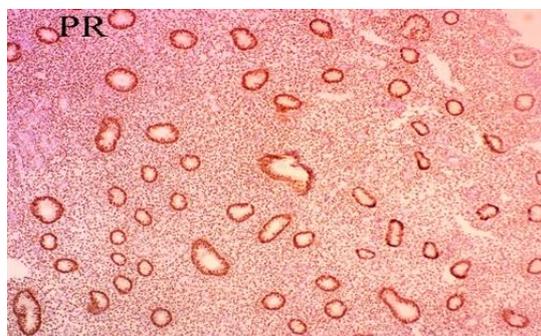
16-расм. COVID-19 оғирлик даражаси билан эндометрий ER ва PR рецепторлари экспрессияси ўртасидаги корреляцион боғлиқлиги

Корреляция таҳлиллари эндометрий қатламларининг COVID-19'га турлича жавоб қайтаришини кўрсатди. Безлар эпителийси касалликнинг оғир шакллариغا сезувчан бўлиб, фертилик асоратларини прогнозлашда биомаркер сифатида қаралиши мумкин. Стромада экспрессиянинг пасайиши ва оғирлик ўртасидаги заиф корреляция вирус-қатлам ўзаро таъсирини янада

ўрганиш зарурлигини кўрсатади. Олинган натижалар репродуктив функцияни тиклаш ва персоналлаштирилган терапияни ишлаб чиқишга асос бўлади. ИГХ таҳлиллари гормонал бошқарувнинг COVID-19 оғирлигига боғлиқ равишда бузилишини ва индивидуал ёндашув зарурлигини тасдиқлади. Рецидивнинг олдини олиш ва терапия самарадорлигини баҳолаш мақсадида барча беморларда пайпель-биопсия ўтказилиб, такрорий ИГХ таҳлил амалга оширилди. 3 ойлик гормонал терапиядан сўнг без эпителийсида ER даражаси $98,0 \pm 0,2$ H-score дан $120,0 \pm 2,05$ H-score гача (85% ҳолатда), стромада — $94,2 \pm 0,4$ дан $118,0 \pm 2,0$ H-score гача (83% ҳолатда) ошган ($P < 0,001$). PR рецепторлари ҳам сезиларли яхшилانган: без эпителийсида $22,1 \pm 2,4$ дан $28,0 \pm 2,0$ H-score гача (84%), стромада эса $20,0 \pm 0,2$ дан $31,0 \pm 4,8$ H-score гача (82%) кўтарилган ($P < 0,001$). Бу ўзгаришлар эндометрийнинг функционал тикланишини ва гормонал таъсирга сезувчанлик ошганини кўрсатади (17 ва 18-расмлар).



17-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида ER рецепторларининг нормал экспрессияси. Иммуногистохимик бўйш $\times 400$ катталаштиришда.



18-расм. Безлар эпителийси ва эндометрий стромасида PR рецепторларининг нормал экспрессияси. Иммуногистохимик бўйш $\times 400$ катталаштиришда.

Хулоса қилиб айтганда, гормонал терапия эндометрийнинг ҳар икки қатламида ER ва PR рецепторлар экспрессиясини тиклаш ҳамда репродуктив ҳолатни яхшилашда самарали бўлиб, бу ИГХ таҳлиллари орқали тасдиқланган. Микронизирланган гестоден (0,060 мг) ва этинилэстрадиол (0,015 мг) сақловчи препарат билан 3 ойлик даволашдан сўнг ER экспрессияси 86,0% га, PR эса 85,4% га ошгани аниқланган ($p < 0,01$). Бу натижалар COVID-19 билан боғлиқ репродуктив бузилишларда терапия самарадорлигини кўрсатади. ИГХ таҳлиллар турли ёш гуруҳларида фарқли самарани аниқлаган: I гуруҳда 86%, II гуруҳда 85,4% ва III гуруҳда 73,5% ҳолатда ижобий динамика қайд этилган. II ва III гуруҳларда дексаметазон қабул қилган беморлар кузатилган. Назорат гуруҳида сезиларли ўзгариш кузатилмагани COVID-19 нинг репродуктив тизимга таъсирини тасдиқлайди. Такрорий ИГХ таҳлиллар 3 ойдан сўнг ER ва PR экспрессиясининг мос равишда 1,5 ва 2 марта ошганини кўрсатган. Мазкур тадқиқот натижаларига асосланиб, биз ушбу аёлларда менструал-овариал бузилишлар рецидивланиш хавфини прогнозлаш моделини яратдик. Рецидивни прогнозлаш хавфи қуйидаги формула асосида ҳисобланди:

$$R = \frac{ER_{epi} \times PR_{epi} \times ER_{stroma} \times PR_{stroma}}{1.0 \times 0.9} \times 100$$

Бу ерда:

ERepi– эндометрий эпителийсидаги ER экспрессияси (%);

PRepi– эндометрий эпителийсидаги PR экспрессияси (%);

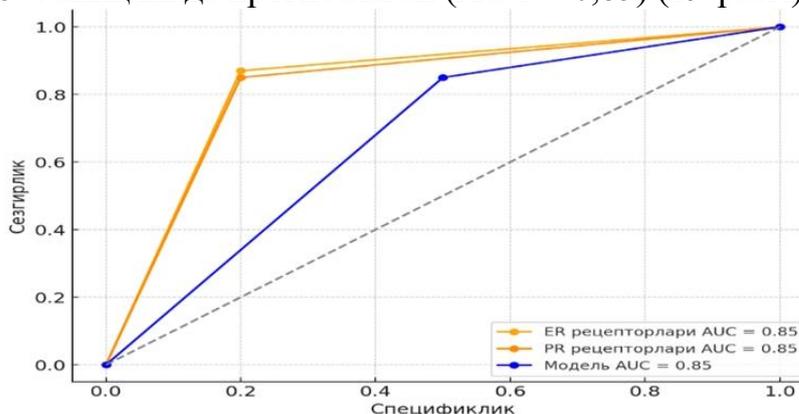
ERstroma– эндометрий стромасидаги ER экспрессияси (%);

PRstroma– эндометрий стромасидаги PR экспрессияси (%);

1.0– эндометрийнинг умумий ҳолати учун коэффицент;

0.9– гормонал даволашнинг самарадорлиги учун коэффицент (90% самарадорликни англатади).

Прогнозлаш модели асосида менструал-овариал дисфункция рецидив хавфи уч даражада баҳоланди: $R > 70\%$ — юқори хавф, $R \leq 50\%$ — ўртача, $R < 30\%$ — паст хавф. Бу тизим рецидив хавфини баҳолашда илмий асосланган ёндашувни таъминлайди. Модельнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш учун ROC таҳлил ўтказилди. Энг юқори сезгирлик ва спецификлик 3 ойлик терапиядан кейин эндометрийдаги рецепторлар экспрессиясига боғлиқ бўлиб, ER учун сезгирлик 87%, спецификлик 82%; PR учун эса сезгирлик 88%, спецификлик 84% ни ташкил этди. Модел менструал-овариал дисфункция рецидивини 85% аниқликда прогнозлаган ($AUC = 0,85$) (19-расм).



19-расм. Менструал-овариал дисфункциялар рецидивини прогнозлаш модели учун ROC таҳлили

Терапиядан сўнг қон зардобидаги эстрадиол ва прогестерон даражалари ҳамда эндометрийдаги ER ва PR рецепторлари экспрессиясининг пасайиши менструал-овариал дисфункция рецидивининг кучли предикторлари сифатида аниқланди. Шунингдек, COVID-19 оғир кечиши рецидив хавфи юқори бўлиши билан боғлиқ эканлиги тасдиқланди. Мазкур моделни клиник амалиётда қўллаш COVID-19 ни бошидан кечирган аёлларда рецидивларни олдини олиш ва даволаш учун персоналлаштирилган ёндашувни таъминлайди.

Диссертациянинг «**COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функцияси бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёлларни даволаш, профилактика натижаларни таҳлили**» деб номланган тўртинчи бобида COVID-19 касаллиги билан боғлиқ менструал-овариал функцияси бузилишлари мавжуд 120 нафар турли репродуктив ёшдаги аёлларда касалликни коррекциялаш ва реабилитациясига қарата ўтказилган даволаш самарадорлигини баҳолаш ўтказилди. Биз ушбу тадқиқотда илк бор COVID-19 билан касалланган аёлларда менструал-овариал функция бузилишларини тузатиш, профилактикаси ва реабилитациясида илк бор 0,060

мг микронизланган гестоден ва 0,015 мг этинилэстрадиол сақловчи монофазали перорал препаратини қўллаб унинг самарадорлигини баҳолашни ўтказдик. Шундай қилиб, COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд аёлларни даволашда 0,060 мг микронизланган гестоден ва 0,015 мг этинилэстрадиол сақловчи монофазали перорал препаратни қўллаш беморларнинг гормонал статуси ва репродуктив тизимига ижобий таъсир кўрсатди. Натижада, эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда менструал-овариал цикл тикланиш даражаси мос равишда 82,5%, 78,2% ва 72,3% га, овуляцияни 76,1%, 72,4% ва 65,6% га, фертиллиқни 70,1%, 62,4% ва 60,3% ни ташкил этди. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёлларни даволашда ушбу препаратни қўллаш хайз-овариал бузилишлари рецидивини 2,2 бараварга, репродуктив бузилишларни 2,1 бараварга камайтиришга ва мазкур патологияни даволашга кетадиган сарф-харажатларни 2,0 бараварга камайтиришга ёрдам берди, бу эса ушбу препаратнинг юқори иқтисодий ва клиник самарадорликка эга эканлигини исботлади.

ХУЛОСАЛАР

1. COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал ва тухумдон захираси таҳлили шуни кўрсатдики, ФСГ ва ЛГ даражалари гуруҳларда мос равишда 1,9, 2,0 ва 2,1 бараварга ошган, эстрадиол даражаси 2,3, 2,6 ва 3,0 бараварга, прогестерон эса 3,4, 4,4 ва 5,2 бараварга пасайган. Шунингдек, тухумдонлар захирасининг АМГ ва АФС маркерлари эрта репродуктив ёшдаги аёлларда 10% га, ўрта репродуктив ёшдаги аёлларда 25% га ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда 40% га камайганлиги аниқланди. Бу натижалар COVID-19 инфекцияси тухумдон захирасига сезиларли салбий таъсир кўрсатиб, репродуктив функция пасайишига ва фертиллиқ тикланиш эҳтимолининг камайишига сабаб бўлишини кўрсатади.

2. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда IL-1 β цитокини назорат гуруҳига нисбатан 5-10 бараваргача, IL-6 цитокини 10-20 бараваргача, IFN- γ цитокини эса 6-8 бараваргача юқори даражада аниқланди. Цитокинлар даражасининг сезиларли ошиши касалликнинг оғирлигига боғлиқ бўлиб, яллиғланиш жавоби ва иммун тизимининг узоқ муддатли реакциясини акс эттиради. Беморларда COVID-19 инфекциясини ўтказгандан кейин ҳам цитокинлар даражаси тўлиқ нормаллашмагани узоқ муддатли иммунологик ўзгаришлар ва менструал-овариал функцияга таъсир этиш эҳтимолини тасдиқлайди.

3. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд эрта, ўрта ва кеч репродуктив ёшдаги аёлларда эндометрий тўқималаридаги морфологик ва иммуногистокимиявий ўзгаришлар касаллик оғирлиги ва ёшга боғлиқ равишда турлича намоён бўлди, хусусан морфологик таҳлилларда лимфоцитар инфильтрация (17,7%), безлар гиперплазияси (30%) ва қон қуйилиш ўчоқлари (20%) аниқланди. Иммуногистокимёвий таҳлил эса

эндометрийда ER ва PR рецепторлари экспрессиясининг 1,5-2 баравар пасайганлигини тасдиқлади, бу эса эндометрийнинг гормонал сезувчанлиги ва репродуктив функцияга таъсирини пасайтириши мумкин.

4. COVID-19 билан боғлиқ менструал-овариал функция бузилишлари мавжуд турли репродуктив ёшдаги аёлларда микронизирланган 0,060 мг гестоден ва 0,015 мг этинилэстрадиол таркибли монофазали перорал препаратни қўллаш менструал-овариал цикл тикланишини 82,5%, 78,2% ва 72,3% га, овуляцияни 76,1%, 72,4% ва 65,6% га, фертиликни 70,1%, 62,4% ва 60,3%га оширган. Даволаш рецидив хавфини 2,2 баравар, репродуктив бузилишлар эҳтимолини 2,1 баравар камайтирган ва таъхис-даволаш харажатларини 2,0 баравар қисқартирган. Шунингдек, эндометрийдаги ER экспрессияси 86% га, PR экспрессияси эса 85,4% га ошиши қайд этилган. Бу натижалар COVID-19 оқибатида ривожланган менструал-овариал бузилишларни коррекциялашда персоналлаштирилган гормонал терапия самарадорлигини тасдиқлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЮЛДАШЕВА НОДИРА ЗОКИРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ
МЕНСТРУАЛЬНО-ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С
COVID-19**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИЯ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2022.2.PhD/Tib2620.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации размещён на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на веб-сайте Учёного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Шукуров Фархад Ишқулович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Официальные оппоненты:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский Государственный
Стоматологический Институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года).

А.В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Набиев

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

К.Н. Хаитов

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всём мире наблюдается рост частоты нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с заболеванием COVID-19, среди женщин. Согласно данным исследований, распространённость подобных нарушений среди женщин различных стран, перенёсших инфекцию COVID-19, составляет 25–35%, и данный показатель не демонстрирует тенденции к снижению. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...в течение последних пяти лет число пациенток, страдающих нарушениями менструально-яичниковой функции после перенесённого COVID-19, продолжает стабильно увеличиваться. В различных странах распространённость этих нарушений варьирует от 5% до 20% среди переболевших женщин...»¹. В настоящее время отмечается рост заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста, особенно в раннем, среднем и позднем репродуктивном периодах, что сопровождается более тяжёлым течением заболевания в зависимости от возраста. Кроме того, возникает необходимость изучения влияния COVID-19 на овариальный резерв, гормональный статус и иммунную систему у данных пациенток. Это, в свою очередь, требует более глубокого исследования патогенетических аспектов заболевания, совершенствования методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации.

В мире недостаточная изученность патогенетических механизмов нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с инфекцией COVID-19, среди женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста подчёркивает актуальность данной проблемы. В частности, ограниченность научных данных о влиянии коронавирусной инфекции на овариальный резерв, структуру эндометрия и менструальный цикл остаётся одной из ключевых нерешённых задач. Несмотря на то что проводимые во всём мире исследования вносят значительный вклад в изучение воздействия вируса на репродуктивную систему, на сегодняшний день точные механизмы гормональных изменений, возникающих у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста в результате перенесённого COVID-19, остаются не до конца изученными. Кроме того, до сих пор не решены вопросы, касающиеся долгосрочного влияния заболевания на фертильность в различных возрастных группах женщин, а также выявления потенциальных проблем, связанных с возможным увеличением частоты бесплодия в будущем.

В нашей стране реализуются масштабные целенаправленные меры по развитию медицинской отрасли, приведению системы здравоохранения в соответствие с мировыми стандартами, повышению качества медицинского обслуживания населения и совершенствованию системы здравоохранения. В рамках комплексных мероприятий по коренному совершенствованию

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>

системы здравоохранения «...принимаются меры по обеспечению максимального охвата населения первичной медико-санитарной помощью с её приближением к гражданам, охране материнства и детства, удовлетворению потребностей населения в данной сфере, а также расширению объёма специализированной медицинской помощи...». В этом контексте представляется целесообразным изучение клинко-патогенетических аспектов нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с COVID-19, у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста, а также разработка эффективных методов лечения данной патологии.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № ПФ-156 от 6 сентября 2023 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения», Указом Президента № ПФ-6221 от 6 мая 2021 года «О последовательном продолжении реформ в системе здравоохранения и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников», Указом Президента № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Постановлением Кабинета Министров № ПК-296 от 8 сентября 2023 года «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения»², Постановлением Кабинета Министров № ПК-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг», а также другими нормативно-правовыми документами, регламентирующими данное направление деятельности.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития республиканской науки и технологии. Данное исследование выполнено в соответствии с IV приоритетным направлением «Медицина и фармакология» Программы развития науки и технологий Республики.

Степень изученности проблемы. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы учёные разных стран проводят ряд научных исследований, направленных на изучение влияния инфекции COVID-19 на репродуктивную систему женщин. В частности, основные механизмы нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с COVID-19, и их влияние на фертильность были изучены G. Sharp и соавт. 2022). Кроме того, негативное влияние COVID-19 на эндокринную систему, иммунный ответ и сосудистую систему, в частности, его способность вызывать дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, было исследовано O.V. Bakr и соавт. 2023), Q. Wang и соавт. 2022). R.S. Legro 2021) отметил, что воспалительные реакции и гипоксия тканей, возникающие в результате COVID-19, могут приводить к нарушениям менструального цикла. В свою очередь, P. Vigil и

² Постановление Президента Республики Узбекистан, от 08.09.2023 г. № ПП-296

соавт. 2022) выявили, что стресс, воспаление и гормональные изменения после перенесённого COVID-19 могут снижать овуляторную активность.

Учёные стран СНГ также проводят многочисленные исследования, направленные на изучение клинических и патогенетических аспектов менструально-яичниковых нарушений у пациенток, перенёвших коронавирусную инфекцию. В частности, влияние COVID-19 на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую связь было выявлено в исследованиях Л.Ф. Можейко и соавт. 2022). Вопросы влияния COVID-19 на репродуктивную функцию женщин, а также процессы восстановления репродуктивной деятельности после инфекции были изучены в работах Л.В. Адамян и соавт. 2020), Т.Ю. Демидовой и соавт. 2022). А.Н. Мальцева 2022) в своём исследовании установила, что инфекция COVID-19 может воздействовать на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, вызывая изменения уровня таких гормонов, как эстроген и прогестерон.

Учёные Узбекистана также ведут исследования, посвящённые изучению нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с инфекцией COVID-19. В частности, исследование, направленное на изучение влияния коронавирусной инфекции на репродуктивную функцию женщин, было проведено З.Ю. Халимовой и соавт. 2020). Однако в этих исследованиях основной акцент сделан не на нарушениях менструально-яичниковой функции, а на общей репродуктивной активности.

Следует отметить, что на сегодняшний день комплексные исследования, охватывающие патогенез, диагностику, прогнозирование и методы лечения нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с COVID-19, у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста, проведены в недостаточном объёме. Кроме того, отсутствуют чёткие клинические рекомендации по точной оценке и лечению данного состояния, которые могли бы быть полностью внедрены в медицинскую практику. Недостаточное количество исследований, посвящённых данной проблеме, свидетельствует о необходимости дальнейшего углублённого изучения этого вопроса.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии по теме №012300281 «Медико-социальные проблемы здоровья матери и ребенка. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики» на 2023–2027 годы.

Цель исследования заключается в изучении клинических и патогенетических особенностей нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с COVID-19, у женщин разного репродуктивного возраста, разработке эффективных методов диагностики, прогнозирования и лечения, а также в оценке их эффективности.

Задачи исследования:

оценить гормональный статус и состояние овариального резерва у

женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19;

оценить состояние иммунной системы у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19;

оценить морфологические и иммуногистохимические характеристики эндометрия у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19;

разработать методы лечения, профилактики и реабилитации для женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с выявленными нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, а также оценить их эффективность.

Объектом исследования являются 100 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, перенёвших COVID-19 и прошедших лечение в Родильном комплексе №3 города Ташкента в период с 2020 по 2024 годы, а также 120 женщин с нарушениями менструально-яичниковой функции, развившимися в связи с COVID-19.

Предметом исследования образцы сыворотки крови и биоптаты эндометрия.

Методы исследования. В ходе исследования использовались общеклинические, гормональные, иммунологические, эхографические, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, на основе гормонального и иммунологического анализа, уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) увеличиваются в 1,9–2,1 раза пропорционально степени тяжести заболевания. Одновременно наблюдается снижение уровня эстрадиола – в 2,3–3,0 раза, и прогестерона – в 3,4–5,2 раза. Кроме того, выявлено значительное повышение уровней цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β) – в 5–10 раз, интерлейкина-6 (IL-6) — в 10–20 раз и интерферона-гамма (IFN- γ) – в 6–8 раз;

доказано, что у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, на основе эхографического и биохимического анализа при оценке овариального резерва установлено снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ) и показателей антифолликулярного статуса (АФС), пропорциональное возрасту пациенток: у женщин раннего репродуктивного возраста – на 10%, среднего – на 25%, позднего – на 40%;

доказано, что у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с

COVID-19, на основе морфологического и иммуногистохимического анализа выявлены возраст-зависимые изменения в эндометриальной ткани: лимфоцитарная инфильтрация (17,7%), гиперплазия желез (30%) и очаги кровоизлияний (20%), а также установлено снижение экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии в 1,5–2 раза;

доказано, что у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, на фоне проведённой гормональной коррекции и реабилитационной терапии с использованием монофазного перорального препарата, содержащего 0,060 мг гестодена и 0,015 мг этинилэстрадиола, восстановление менструально-овариального цикла наблюдалось в 82,5%, 78,2% и 72,3% случаев соответственно, овуляции – в 76,1%, 72,4% и 65,6% случаев, фертильности – в 70,1%, 62,4% и 60,3% случаев. Также установлено снижение частоты рецидивов менструально-яичниковых нарушений в 2,2 раза, репродуктивных нарушений – в 2,1 раза, а также сокращение затрат на лечение — в 2,0 раза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано, что у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, повышение уровней ФСГ и ЛГ в 1,9–2,1 раза, снижение уровня эстрадиола в 2,3–3,0 раза, прогестерона в 3,4–5,2 раза, а также увеличение концентрации цитокинов IL-1 β (в 5–10 раз), IL-6 (в 10–20 раз) и IFN- γ (в 6–8 раз) коррелирует с клиническим течением заболевания;

обосновано, что у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, маркеры овариального резерва (уровень АМГ и показатели АФС) снижаются пропорционально возрасту: у женщин раннего репродуктивного возраста – на 10%, среднего репродуктивного возраста – на 25%, позднего репродуктивного возраста – на 40%, что подтверждено эхографическими и биохимическими анализами;

обосновано, что у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, наблюдаются возраст-зависимые изменения в эндометриальной ткани, включая лимфоцитарную инфильтрацию (17,7%), гиперплазию желез (30%) и очаги кровоизлияний (20%), а также снижение экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в 1,5–2,0 раза;

обосновано высокая эффективность гормональной коррекции и реабилитационной терапии у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, с применением монофазного перорального препарата, содержащего 0,060 мг гестодена и 0,015 мг этинилэстрадиола. Данная терапия способствовала восстановлению менструально-овариального цикла в 82,5%, 78,2% и 72,3% случаев соответственно, овуляции – в 76,1%, 72,4% и 65,6% случаев, фертильности –

в 70,1%, 62,4% и 60,3% случаев. Кроме того, отмечено снижение частоты рецидивов менструально-яичниковых нарушений в 2,2 раза, репродуктивных расстройств – в 2,1 раза, а также сокращение затрат на лечение в 2,0 раза, что подтверждает её высокую эффективность.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных подходов и методов, соответствием полученных данных теоретическим основам, правильной методологией проведения исследований, достаточным количеством обследованных пациенток, а также статистической обработкой данных. Надёжность выводов также подтверждается сравнением результатов с международными и местными данными и их верификацией уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется глубоко проведённым анализом гормональных, иммунологических, морфологических и иммуногистохимических изменений у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19. В ходе исследования разработаны и научно обоснованы методы прогнозирования восстановления фертильности на основе показателей маркеров овариального резерва (АМГ и АФС), а также экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке эффективных методов диагностики, лечения и профилактики нарушений менструально-яичниковой функции, связанных с COVID-19, у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста. Благодаря применению гормональной терапии и реабилитации удалось добиться восстановления менструально-овариального цикла в 82,5%, 78,2% и 72,3% случаев соответственно, овуляции – в 76,1%, 72,4% и 65,6% случаев, фертильности – в 70,1%, 62,4% и 60,3% случаев. Кроме того, достигнуто снижение частоты рецидивов нарушений менструально-яичниковой функции в 2,2 раза и сокращение затрат на лечение в 2,0 раза, что подтверждает высокую клиническую эффективность предложенных терапевтических подходов.

Внедрение результатов исследований. На основании полученных результатов исследования клинических, иммунологических, морфологических и иммуногистохимических изменений у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, а также совершенствования патогенетически обоснованных методов лечения:

первая научная новизна: у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19, на основании гормональных и иммунологических анализов было установлено: уровни ФСГ и ЛГ увеличивались пропорционально тяжести заболевания в 1,9–2,1 раза, уровни эстрадиола снижались в 2,3–3,0 раза, а прогестерона — в 3,4–5,2 раза. При этом

наблюдалось значительное повышение уровней цитокинов IL-1 β (в 5–10 раз), IL-6 (в 10–20 раз) и IFN- γ (в 6–8 раз).

На основании полученных данных была разработана методическая рекомендация под названием «**Диагностика, прогнозирование, лечение и профилактика нарушений менструальной и овариальной функции у женщин, переболевших COVID-19**», утверждённая Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан при Ташкентской медицинской академии от 22.05.2023 г. (№05-23/34-t) и внедрённая в клиническую практику на основании приказа № 67 от 08.06.2024 г. в Ташкентском городском межрайонном перинатальном центре № 9, а также приказа № 116 от 20.07.2024 г. по Хорезмскому филиалу РЦО и БСИАТМ, согласно заключению Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 06/111 от 25.09.2024 г.

Социальная эффективность научной новизны: Выявление гормональных и иммунологических нарушений менструально-яичниковой функции у женщин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19, позволило своевременно оценивать репродуктивное здоровье, подбирать целевое лечение и сохранять фертильность. **Экономическая эффективность научной новизны:** установлено, что за счёт оценки гормональных и иммунологических показателей, выявленных в ходе исследования, удалось отказаться от проведения инвазивных методов диагностики (биопсии и морфологического анализа) при нарушениях менструально-яичниковой функции, связанных с COVID-19, что позволило сэкономить 42 000 000 сум у 120 женщин. **Заключение:** для раннего выявления и оценки нарушений менструально-яичниковой функции, ассоциированных с COVID-19, разработаны эффективные диагностические критерии, основанные на показателях ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона и цитокинов (IL-1 β , IL-6, IFN- γ), что обеспечивает экономию в среднем 350 000 сум на одну пациентку.

вторая научная новизна: у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, ассоциированными с COVID-19, на основе эхографических и биохимических исследований была проведена оценка овариального резерва. Установлено достоверное снижение уровня АМГ и показателей АФС, пропорциональное возрасту пациенток: у женщин раннего репродуктивного возраста — на 10%, среднего — на 25% и позднего — на 40%. На основании полученных результатов была разработана методическая рекомендация под названием «**Диагностика, прогнозирование, лечение и профилактика нарушений менструальной и овариальной функции у женщин, переболевших COVID-19**», утверждённая Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан при Ташкентской медицинской академии (информационное письмо № 05-23/34-t от 22.05.2023 г.) и внедрённая в клиническую практику согласно приказу № 67 от 08.06.2024 г. по Ташкентскому городскому межрайонному перинатальному центру № 9 и приказу № 116 от 20.07.2024 г. по Хорезмскому филиалу РЦО и БСИАТМ, в соответствии с заключением Научно-технического совета

Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 06/111 от 25.09.2024 г. **Социальная значимость научной новизны:** выявленное возрастозависимое снижение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после перенесённого COVID-19 позволило объективно оценить перспективы восстановления фертильности и определить индивидуальные схемы терапии. **Экономическая эффективность научной новизны:** внедрение метода прогнозирования восстановления фертильности на основе оценки овариального резерва позволило отказаться от дорогостоящих и инвазивных методов обследования при диагностике у 120 пациенток, что обеспечило экономию в среднем 48 000 000 сум. **Заключение:** Разработана эффективная модель прогнозирования восстановления репродуктивной функции у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, ассоциированными с COVID-19, основанная на оценке овариального резерва. Использование данной модели позволяет определить вероятность восстановления фертильности в зависимости от степени снижения овариального резерва, индивидуализировать лечебные подходы, повысить эффективность диагностики и терапии, а также экономить в среднем 400 000 сум на одну пациентку.

третья научная новизна: у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, ассоциированными с COVID-19, на основании морфологических и иммуногистохимических исследований в ткани эндометрия выявлены возрастозависимые изменения: лимфоцитарная инфильтрация — у 17,7%, железистая гиперплазия — у 30%, очаги кровоизлияний — у 20% пациенток. Также было зафиксировано снижение экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в 1,5–2 раза. На основании полученных результатов была разработана методическая рекомендация под названием «Диагностика, прогнозирование, лечение и профилактика нарушений менструальной и овариальной функции у женщин, переболевших COVID-19», утверждённая Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан при Ташкентской медицинской академии (информационное письмо № 05-23/34-т от 22.05.2023 г.) и внедрённая в клиническую практику на основании приказа № 67 от 08.06.2024 г. по Ташкентскому городскому межрайонному перинатальному центру № 9 и приказа № 116 от 20.07.2024 г. по Хорезмскому филиалу РЦО и БСИАТМ, согласно заключению Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 06/111 от 25.09.2024 г. **Социальная значимость научной новизны:** выявленные морфологические изменения и снижение рецепторной активности эндометрия, обусловленные COVID-19 у женщин различных возрастных репродуктивных групп, позволили своевременно оценивать вероятность имплантации, раннюю диагностику эндометриальной патологии и обеспечили возможность подбора индивидуальной терапевтической тактики. **Экономическая эффективность научной новизны:** внедрение данной прогностической модели позволило

снизить необходимость в дорогостоящих и инвазивных диагностических процедурах, а оценка экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии для выявления риска рецидива нарушений менструально-яичниковой функции обеспечила экономию до 54 000 000 сум на 120 пациенток. **Заключение:** разработана эффективная модель прогнозирования рецидива менструально-овариальных нарушений у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с пост-COVID-19 синдромом, основанная на анализе морфологических и иммуногистохимических изменений эндометрия. Применение данной модели позволяет снизить финансовые и инвазивные нагрузки при диагностике, индивидуализировать лечебную тактику и сократить расходы в среднем на 450 000 сум на одну пациентку.

четвёртая научная новизна: у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19, на основании применения гормональной терапии и методов реабилитации было доказано, что использование монофазного перорального препарата, содержащего микронизированные 0,060 мг гестодена и 0,015 мг этинилэстрадиола, способствует восстановлению менструально-овариального цикла, овуляции и фертильности. На основании полученных данных была разработана методическая рекомендация под названием «Диагностика, прогнозирование, лечение и профилактика нарушений менструальной и овариальной функции у женщин, переболевших COVID-19», утверждённая Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан при Ташкентской медицинской академии (информационное письмо № 05-23/34-t от 22.05.2023 г.) и внедрённая в практику согласно приказу № 67 от 08.06.2024 г. по Ташкентскому городскому межрайонному перинатальному центру № 9 и приказу № 116 от 20.07.2024 г. по Хорезмскому филиалу РЦО и БСИАТМ, на основании заключения Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 06/111 от 25.09.2024 г. **Социальная значимость научной новизны:** применение высокоэффективной гормональной коррекции у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19, обеспечило восстановление менструальной и овариальной функции, а также снижение частоты репродуктивных расстройств. **Экономическая эффективность научной новизны:** внедрение гормональной терапии и методов реабилитации позволило сократить расходы на лечение в 2 раза и в 2 раза повысить долю восстановления репродуктивной функции, обеспечив экономию до 60000000 сум на 120 пациенток. **Заключение:** у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструально-овариальной функции, связанными с COVID-19, клинически доказана высокая эффективность гормональной терапии и реабилитации с применением перорального препарата, содержащего микронизированный гестоден и этинилэстрадиол. Применение данного подхода позволило

индивидуализировать лечение и снизить бюджетные затраты в среднем на 500 000 сум на одну пациентку.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, включая 5 международных и 3 республиканские научно-практические конференции.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, включая 8 статей в научных журналах, из которых: 5 статей опубликованы в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора философии (PhD); 3 статьи опубликованы в зарубежных научных журналах. Кроме того, издано: 6 тезисов.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованных источников. Общий объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость проводимых исследований, описываются цели и задачи, объекты и предметы исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники республики, научная ценность. Описаны инновационные и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования применены к внедрению в практику, опубликованы научные работы и сведения о структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современное представление о клинических и диагностических аспектах нарушений менструально-яичниковой функции у женщин, перенесших COVID-19 (обзор литературы)»** представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе и клинической картине нарушений менструально-яичниковой функции у женщин, перенесших COVID-19. Также в главе рассмотрены современные методы лечения заболевания на основе анализа отечественных и зарубежных публикаций за последние 5–10 лет.

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы исследования»** подробно описаны материалы исследования, а также общеклинические, иммунологические, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования. В исследование были включены всего 250 женщин. У 100 пациенток был проведён ретроспективный анализ частоты встречаемости нарушений менструально-яичниковой функции после перенесённого COVID-19. В проспективное исследование вошли 120 женщин с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, которые были распределены на три возрастные группы: I группа – 45 женщин (37,5%) в раннем репродуктивном возрасте (18–25 лет), II группа – 42 женщины (35%)

в среднем репродуктивном возрасте (26–35 лет), III группа – 33 женщины (27,5%) в позднем репродуктивном возрасте (36–40 лет). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин. В рамках исследования были проведены комплексные анализы, направленные на изучение иммунологического и гормонального статуса, оценку овариального резерва, а также морфологические и иммуногистохимические исследования эндометрия у пациенток с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19. Эффективность проведённого лечения оценивалась на основе восстановления менструально-овариальной функции, овуляции и репродуктивной способности, а также результатов повторного иммуногистохимического анализа экспрессии ER и PR-рецепторов в эндометрии. Анализ полученных данных проводился с использованием метода ранговой корреляции Спирмена в стандартном статистическом пакете STATISTICA 10.0, а также с помощью статистической программы Epi Info 7.2.2.2 для оценки ошибки между связанными двумя вариационными рядами в парных группах. Статистически значимыми различиями считались результаты с уровнем достоверности $P < 0,05$, $P < 0,01$ и $P < 0,001$.

В третьей главе диссертации, озаглавленной «Клинико-лабораторные, инструментальные и ретроспективные анализы у женщин разного репродуктивного возраста с нарушениями менструально-овариальной функции, связанными с заболеванием COVID-19», представлены данные о клиничко-anamнестических, лабораторных и инструментальных методах обследования пациенток из сравниваемых групп, а также результаты морфологических и иммуногистохимических исследований. В соответствии с поставленными задачами, в 2020–2021 годах в Родильном комплексе №3 города Ташкента был проведён ретроспективный анализ среди женщин, перенёвших инфекцию COVID-19. Анализ частоты нарушений менструально-яичниковой функции у 100 пациенток, перенёвших коронавирусную инфекцию, показал следующие результаты: у 17 женщин (17%) была выявлена аменорея, у 21 женщины (21%) – олигоменорея, у 17 женщин (17%) – дисменорея, а у 45 женщин (45%) были зарегистрированы аномальные маточные кровотечения (Рис. 1).

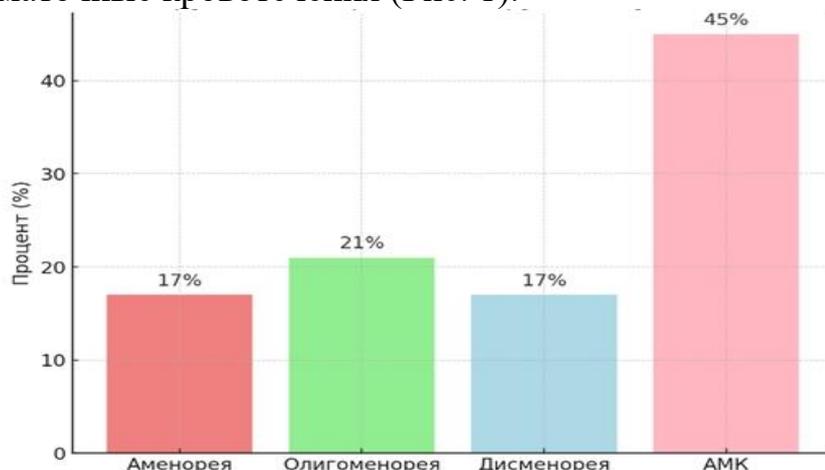


Рисунок 1. Частота нарушений менструально-овариальной функции у женщин перенесших COVID-19, %

Ретроспективный анализ показал, что у женщин, перенёвших инфекцию COVID-19, нарушения менструально-яичниковой функции встречались значительно чаще. Это свидетельствует о возможном негативном влиянии инфекции на менструально-яичниковую функцию. Данное исследование служит важной основой для разработки эффективных стратегий лечения в будущем, а также для проведения проспективных исследований. Кроме того, установлено, что при длительном течении COVID-19 риск развития данных нарушений значительно возрастает. Результаты гормонального исследования показали, что у женщин разного репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, наблюдаются выраженные гормональные изменения. У пациенток раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с данными нарушениями по мере увеличения возраста уровни ФСГ и ЛГ значительно повышены по сравнению с контрольной группой. В то же время уровни эстрадиола и прогестерона снижены во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровни тестостерона и пролактина оказались повышенными, особенно в группах с тяжёлым течением COVID-19. Эти изменения указывают на возможное негативное влияние вируса на гормональный баланс (Табл.1).

Таблица 1

Показатели гормонального профиля у женщин разного репродуктивного возраста, включённых в исследование, М ± m

Гормоны	I-группа, n=45	II-группа, n=42	III-группа, n=33	Контрольная группа, n= 30
ФСГ (мМЕ/мл)	16,5±0,5***	17,1±0,1***	18,3±0,63***	8,5±0,39
ЛГ (мМЕ/мл)	13,6±0,1***	14,4±0,2***	15,2±0,2***	8,0±0,32
Эстрадиол (пг/мл)	91,3±1,3***	80,77±0,77***	70,0±0,1***	210,0±10,2
Прогестерон (нг/мл)	1,82±0,02***	1,41±0,1***	1,19±0,01***	6,2±0,22
Тестостерон (нг/мл)	1,26±0,032	1,53±0,07***	1,80±0,01***	0,90±0,030
Пролактин (нг/мл)	24,96±0,04	26,88±0,12*	28,80±0,20**	24,0±0,90

Примечание: * - достоверное отличие от показателей контрольной группы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001).

Согласно результатам исследования, у женщин с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19, по мере увеличения возраста гормональные изменения становились более выраженными. Уровень ФСГ увеличивался в 1,9, 2,0 и 2,1 раза соответственно, ЛГ — в 1,7, 1,8 и 1,9 раза. При этом уровень эстрадиола снижался в 2,3, 2,6 и 3,0 раза, прогестерона — в 3,4, 4,4 и 5,2 раза. Повышение уровня тестостерона составило 1,04, 1,7 и 2,0 раза, пролактина — 1,04, 1,12 и 1,2 раза соответственно. Корреляционный анализ выявил значимую связь между возрастом и уровнем гормональных изменений. Эстрадиол и прогестерон показали обратную корреляцию с возрастом ($r = -0,24$), тогда как ФСГ, ЛГ, тестостерон и пролактин — прямую корреляцию ($r = 0,42$; $r = 0,44$; $r = 0,40$; r

= 0,43; $P < 0,05$). Эти данные подтверждают негативное влияние COVID-19 на гормональный баланс и менструально-овариальную функцию в зависимости от возраста (рис. 2).

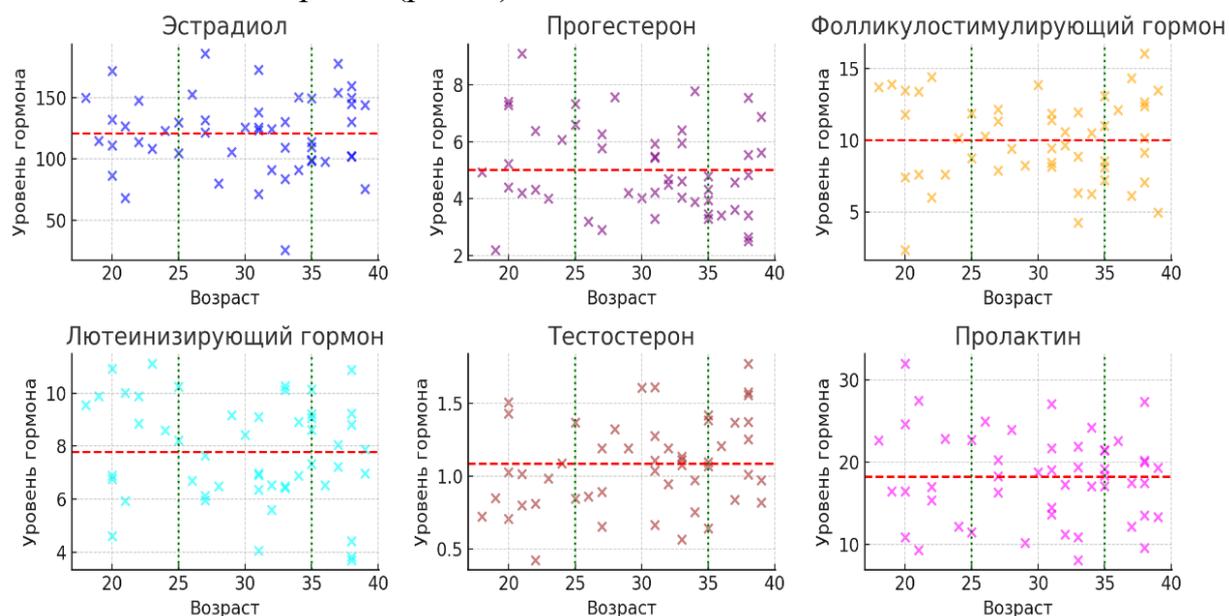


Рисунок 2. Корреляционная связь между возрастом и уровнями гормонов у женщин разного репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19.

Таким образом, у женщин различных возрастных групп с нарушениями менструально-овариальной функции, связанными с COVID-19, гормональные изменения существенно различались в зависимости от репродуктивного возраста. Это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к оценке репродуктивного здоровья пациенток и проведения специализированных терапевтических мероприятий, направленных на восстановление менструально-овариальной функции.

У 120 женщин различного репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, ассоциированными с COVID-19, овариальный резерв был оценён с использованием биохимического маркера АМГ и эхографического маркера АФС. У женщин раннего репродуктивного возраста уровень АМГ составил $2,8 \pm 0,09$ нг/мл, количество АФС — $12,5 \pm 0,39$, что указывает на незначительное снижение овариального резерва ($P < 0,05$). У женщин среднего репродуктивного возраста уровень АМГ составил $2,1 \pm 0,07$ нг/мл, АФС — $9,3 \pm 0,32$, что отражает более выраженное снижение овариального резерва ($P < 0,01$). У женщин позднего репродуктивного возраста уровень АМГ снизился до $1,6 \pm 0,05$ нг/мл, а количество АФС составило $7,5 \pm 0,28$, что свидетельствует о значительном истощении овариального резерва под влиянием COVID-19 ($P < 0,001$). В контрольной группе уровень АМГ составил $3,1 \pm 0,10$ нг/мл, АФС — $15,0 \pm 0,49$, что подтверждает сохранённый овариальный резерв и отсутствие выраженных нарушений (табл.2).

Таблица 2

Показатели маркеров овариального резерва у женщин разного репродуктивного возраста, включённых в исследование, $M \pm m$.

Группы	АМГ (нг/мл)	КАФ
I-группа, n=45	2,79±0,09*	12,5±0,39**
II-группа, n=42	2,33±0,07***^^	9,3±0,32***^^
III-группа, n=33	1,86±0,05***^^&&	6,0±0,20***^^&&
Контрольная группа, n=30	3,1 ± 0,10	15,0±0,49

Примечание: * - различие достоверно по сравнению с контрольной группой (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^ - различие достоверно по сравнению с показателями I группы (^^-P<0,001); & - различие достоверно по сравнению с показателями II группы (&&-P<0,001)

Согласно результатам анализа, по мере утяжеления течения COVID-19 и увеличения репродуктивного возраста наблюдалось достоверное снижение показателей овариального резерва — уровня АМГ и АФС (P<0,001), что свидетельствует о возможном негативном влиянии инфекции на репродуктивную функцию и овариальный резерв. У женщин с менструально-овариальными нарушениями, ассоциированными с COVID-19, снижение овариального резерва составило 10% в раннем, 25% — в среднем и 40% — в позднем репродуктивном возрасте, тогда как в контрольной группе здоровых женщин изменений не отмечалось.

Результаты корреляционного анализа выявили выраженную обратную связь между возрастом и снижением овариального резерва у пациенток с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19 (P<0,01). В частности, с увеличением репродуктивного возраста наблюдалось снижение уровня АМГ (r = -0,72) и количества АФС (r = -0,69), что подтверждает достоверную возраст-зависимую редукцию овариального резерва (P<0,01) (рис. 3).

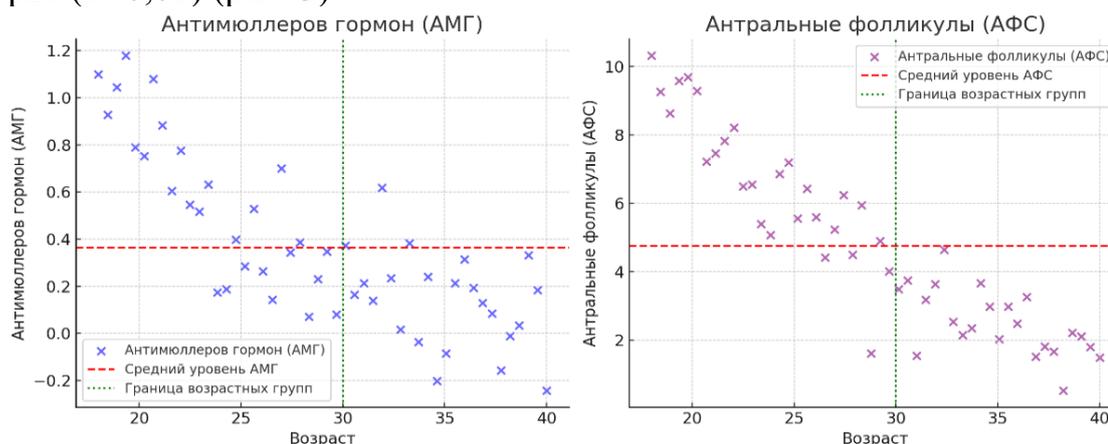


Рисунок 3. Корреляция между возрастом и снижением овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19

Данные результаты демонстрируют, что по мере утяжеления течения заболевания наблюдается уменьшение количества антральных фолликулов. В результате проведённого анализа было выявлено, что овариальный резерв

значительно снизился в связи с COVID-19, что оказало негативное влияние на репродуктивную функцию. Кроме того, в данном исследовании была разработана модель прогнозирования восстановления фертильности на основе показателей овариального резерва у женщин с выявленными нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19. В этой модели использованы показатели уровня антимюллерова гормона (АМГ) и количества антральных фолликулов (АФС). При создании модели прогнозирования восстановления фертильности учитывались репродуктивный возраст женщин с нарушениями менструально-яичниковой функции, вызванными COVID-19, а также показатели АМГ и АФС. Прогнозирование восстановления фертильности проводилось с использованием следующей формулы:

$$F = \frac{AMH \times (AFC_{left} + AFC_{right})}{AF}$$

где:

АМН — уровень антимюллерова гормона,

AFC_{left} — количество антральных фолликулов в левом яичнике,

AFC_{right} — количество антральных фолликулов в правом яичнике,

AF (Age Factor) — коэффициент репродуктивного возраста, соответствующий возрастной группе женщин с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19 (для раннего репродуктивного возраста: 1,0; для среднего репродуктивного возраста: 1,3; для позднего репродуктивного возраста: 1,7).

По результатам проведённого исследования были определены три уровня вероятности восстановления фертильности у женщин с менструально-овариальными нарушениями, ассоциированными с COVID-19. У женщин раннего репродуктивного возраста снижение овариального резерва составило 10%, при этом вероятность восстановления фертильности достигала 80–90%, чувствительность модели составила 90%, а специфичность — 85%. У женщин среднего репродуктивного возраста овариальный резерв был снижен на 25%, вероятность восстановления фертильности находилась в диапазоне 50–70%, чувствительность — 75%, специфичность — 70%. У пациенток позднего репродуктивного возраста снижение овариального резерва достигало 40%, восстановление фертильности прогнозировалось в пределах 30–50%, чувствительность составила 60%, специфичность — 55%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с увеличением возраста на фоне COVID-19-ассоциированных репродуктивных нарушений отмечается выраженное снижение овариального резерва и, соответственно, снижение вероятности восстановления фертильной функции. Разработанная прогностическая модель позволяет надёжно оценивать перспективы восстановления фертильности с учётом возраста и степени снижения овариального резерва, отличаясь высокой чувствительностью и специфичностью. Эффективность модели была подтверждена ROC-анализом: площадь под кривой (AUC) составила 0,75 для женщин раннего репродуктивного возраста, 0,69 — для женщин среднего возраста и 0,85 — для пациенток позднего репродуктивного периода (рис. 4)

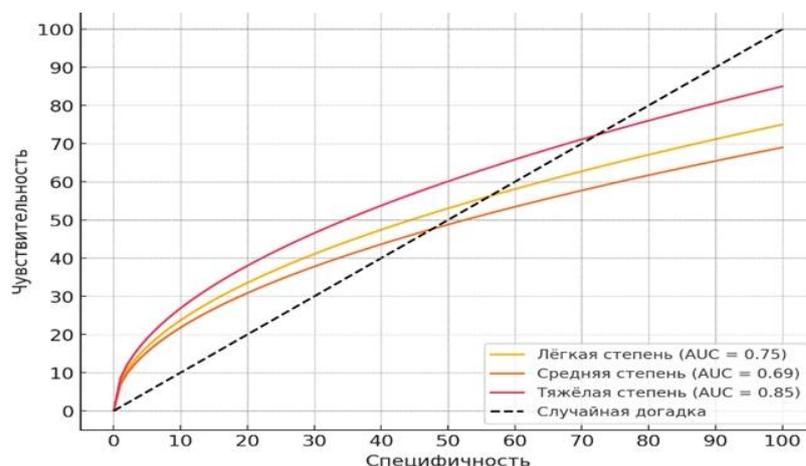


Рисунок 4. ROC-анализ модели прогнозирования восстановления фертильности у женщин разного репродуктивного возраста с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19

Согласно результатам исследования, по мере увеличения тяжести течения COVID-19 и возраста женщин наблюдалось достоверное снижение показателей овариального резерва — уровня антимюллерова гормона (АМГ) и количества антральных фолликулов, что сопровождалось угасанием репродуктивной функции. На этой основе была разработана прогностическая модель, позволяющая эффективно оценивать вероятность восстановления фертильности у женщин с COVID-19-ассоциированным снижением овариального резерва. Кроме того, у женщин различного репродуктивного возраста были проанализированы уровни цитокинов IL-1 β , IL-6 и IFN- γ в сыворотке крови на первой неделе заболевания и во второй неделе после перенесённого COVID-19. Результаты первой недели показали значительное повышение уровней всех трёх цитокинов по сравнению с контрольной группой. У женщин I группы: IL-1 β – 52,3 пг/мл, IL-6 – 35,0 пг/мл, IFN- γ – 502,0 пг/мл; у женщин II группы: IL-1 β – 84,3 пг/мл, IL-6 – 70,0 пг/мл, IFN- γ – 784,0 пг/мл; у женщин III группы: IL-1 β – 101,1 пг/мл, IL-6 – 141,2 пг/мл, IFN- γ – 1020,0 пг/мл. В контрольной группе соответствующие показатели составили: IL-1 β – 11,0 пг/мл, IL-6 – 7,0 пг/мл и IFN- γ – 128,0 пг/мл (рис. 5).

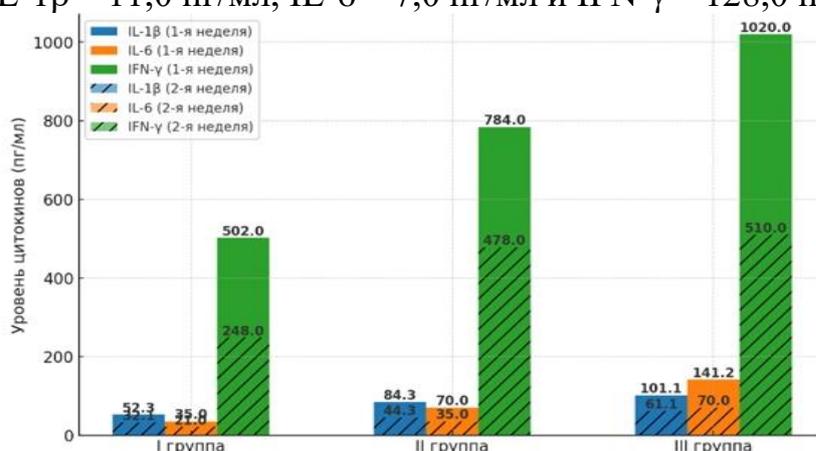


Рисунок 5. Состояние цитокинов у женщин разного репродуктивного возраста с нарушениями менструально-овариальной функции, связанными с COVID-19

Несмотря на снижение уровней цитокинов ко второй неделе заболевания, их концентрации у женщин всех репродуктивных возрастных групп оставались значительно выше по сравнению с контрольной группой. В группе I: уровень IL-1 β составил 32,1 пг/мл, IL-6 — 21,0 пг/мл, IFN- γ — 248,0 пг/мл; в группе II: IL-1 β — 44,3 пг/мл, IL-6 — 35,0 пг/мл, IFN- γ — 478,0 пг/мл; в группе III: IL-1 β — 61,1 пг/мл, IL-6 — 70,0 пг/мл, IFN- γ — 510,0 пг/мл. Эти данные свидетельствуют о том, что при COVID-19-ассоциированных нарушениях менструально-овариальной функции уровень IL-6 может возрастать в зависимости от тяжести заболевания в 5, 10 и даже 20 раз, соответственно. В связи с этим мониторинг цитокинов, особенно IL-6, имеет важное значение для оценки выраженности воспалительной реакции и определения тактики терапии. Дополнительно был проанализирован уровень корреляции между концентрацией IL-6 и продолжительностью менструальной дисфункции. У женщин позднего репродуктивного возраста была установлена очень сильная положительная корреляция ($r = 0,94$; $p < 0,01$), в группе среднего возраста — сильная корреляция ($r = 0,87$; $p < 0,01$), тогда как у женщин раннего репродуктивного возраста связь оказалась статистически незначимой ($r = 0,06$; $p > 0,05$) (рис. 6).

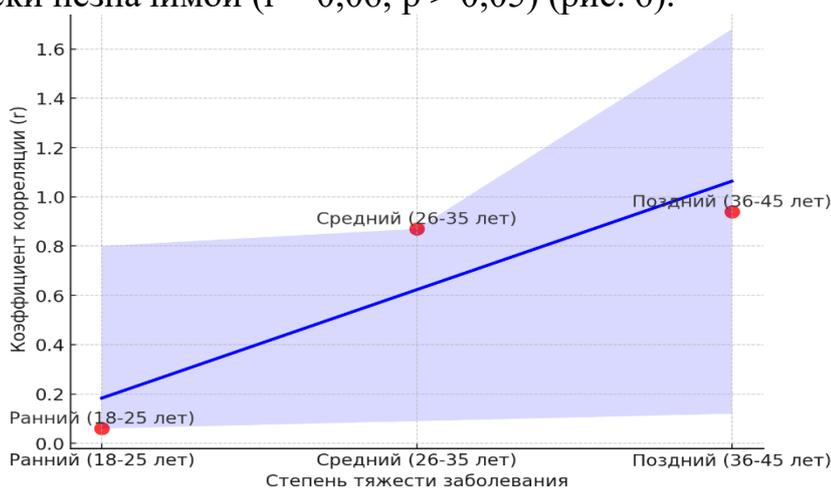


Рисунок 6. Корреляционная связь между продолжительностью менструальной дисфункции и уровнем цитокина IL-6

Таким образом, тактика лечения должна дифференцироваться в зависимости от возраста пациентки и тяжести заболевания. Контроль уровня IL-6 является важным критерием для выбора индивидуальной терапевтической стратегии. В заключение следует отметить, что у женщин с менструально-овариальными нарушениями, ассоциированными с COVID-19, уровни IL-6, IL-1 β и IFN- γ остаются повышенными, что связано с активностью воспалительного процесса и пролонгированным иммунным ответом. В связи с этим указанные цитокины могут рассматриваться в качестве биомаркеров нарушения репродуктивной функции. Результаты исследования показали наличие морфологических изменений в эндометрии у женщин разных возрастных групп. В группе I (ранний репродуктивный возраст) выявлены лимфоцитарная инфильтрация (17,7%), кистозное расширение желез (15,5%) и диапедезные кровоизлияния (11,1%) (рис. 7). В

группе II (средний возраст) наблюдались железистая гиперплазия (30%), полнокровие сосудов стромы (35%) и кровоизлияния (35%) (рис. 8). В группе III (поздний репродуктивный возраст) отмечены гиперплазия эпителия (18,1%), гиперхроматоз ядер (15,1%), гематомы в перигландулярной зоне (20%) и очаговые кровоизлияния в строме (15,1%). Эти патоморфологические изменения отражают тяжёлое течение инфекции и возрастные особенности перестройки эндометриальной ткани. Таким образом, морфологические исследования подтверждают наличие выраженных структурно-функциональных изменений эндометрия, зависящих от возраста и степени тяжести заболевания (рис. 9).



Морфологический анализ эндометрия у женщин с менструально-овариальными нарушениями, ассоциированными с COVID-19, показал, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в ткани эндометрия, вызывая их выраженное повреждение и в отдельных случаях способствуя развитию эндометрита. Выявленные морфологические изменения варьировали в зависимости от возраста пациенток и тяжести течения заболевания: у женщин I группы отмечались лёгкие изменения, тогда как у пациенток II и III групп преобладали более тяжёлые патологии, такие как железистая гиперплазия, сосудистая гиперемия и кровоизлияния. В связи с этим необходим индивидуализированный терапевтический подход с учётом возраста и степени тяжести заболевания. Адекватная терапия имеет ключевое значение не только для восстановления репродуктивной функции, но и для профилактики возможных осложнений.

Иммуногистохимические исследования у женщин I группы (ранний репродуктивный возраст) выявили снижение экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии. В железистом эпителии средний уровень экспрессии ER составил $98,0 \pm 0,2$ H-score, при этом у 13 пациенток (65%) отмечено его снижение; уровень PR составил $22,1 \pm 0,4$ H-score, сниженные значения зарегистрированы у 7 пациенток (35%) ($P < 0,05$). Аналогичные изменения наблюдались и в строме эндометрия: уровень ER составил $94,2 \pm 0,4$ H-score (снижение у 12 женщин, 60%), уровень PR — $20,0 \pm 0,2$ H-score (снижение у 8 женщин, 40%). Эти данные указывают на системное снижение экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии под влиянием COVID-19, что может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию (рис. 10 и 11).

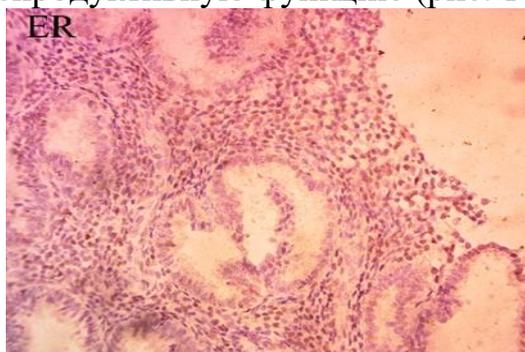


Рисунок 10. Сниженная экспрессия рецепторов ER в эпителии желез и строме эндометрия.

Иммуногистохимическое окрашивание при увеличении $\times 400$.

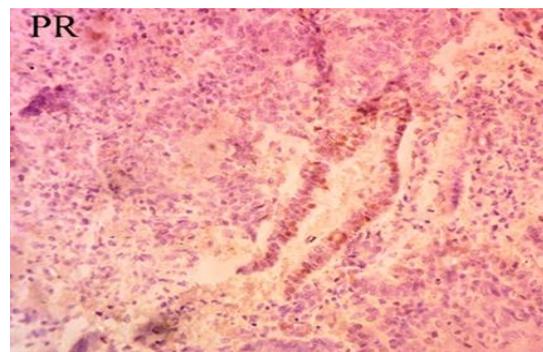


Рисунок 11. Сниженная экспрессия рецепторов PR в эпителии желез и строме эндометрия.

Иммуногистохимическое окрашивание при увеличении $\times 400$.

У женщин II группы (средний репродуктивный возраст) с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с COVID-19, была выявлена частичная редукция экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в эпителии и строме эндометрия. У 9 (45%) пациенток экспрессия ER-рецепторов в эпителии желез эндометрия составила в среднем $88,0 \pm 0,42$ H-score ($P < 0,05$). Это снижение подтверждено у 11 (55%) женщин, что указывает на умеренное снижение экспрессии ER-рецепторов.

Аналогичные изменения были выявлены и в экспрессии PR-рецепторов в эпителии эндометриальных желез. Их уровень составил в среднем $18,2 \pm 0,24$ H-score ($P < 0,05$), причем снижение экспрессии PR-рецепторов было зафиксировано у всех 20 пациенток. В строме эндометрия средний уровень экспрессии ER-рецепторов составил $84,1 \pm 0,4$ H-score, причем снижение выявлено у 11 (55%) женщин ($P < 0,05$). В свою очередь, экспрессия PR-рецепторов в строме оказалась еще более выражено сниженной — $16,2 \pm 0,2$ H-score ($P < 0,05$), что свидетельствует о снижении гормональной регуляции у 9 (45%) пациенток. Данные результаты подтверждают, что у женщин II группы наблюдается выраженное снижение активности рецепторов эндометрия, что может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию (Рис. 12, 13).



Рисунок 12. Умеренно сниженная экспрессия рецепторов ER в эпителии желез и строме эндометрия у женщин с COVID-19 средней тяжести. Иммуногистохимическое окрашивание при увеличении $\times 400$.

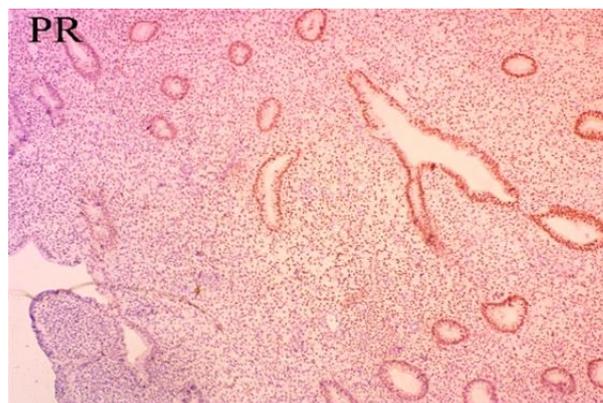


Рисунок 13. Умеренно сниженная экспрессия рецепторов PR в эпителии желез и строме эндометрия у женщин с COVID-19 средней тяжести. Иммуногистохимическое окрашивание при увеличении $\times 400$.

У 20 женщин позднего репродуктивного возраста (группа III), перенёсших COVID-19, было выявлено значительное снижение экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) как в железистом эпителии, так и в строме эндометрия. Эти изменения оказались более выраженными по сравнению с группами I и II, что свидетельствует о серьёзном воздействии вируса на репродуктивную систему. Средний уровень экспрессии ER в железистом эпителии составил $62,1 \pm 0,4$ H-score ($P < 0,05$), при этом снижение зафиксировано у 12 пациенток (60%). Экспрессия PR-рецепторов составила в среднем $17,1 \pm 0,2$ H-score ($P < 0,05$), сниженные показатели отмечены у 8 женщин (40%). Подобные изменения могут способствовать нарушениям в лютеиновой фазе и проблемам с имплантацией. В строме также зарегистрировано снижение экспрессии: ER — $58,2 \pm 0,2$ H-score ($P < 0,05$) с понижением у 11 женщин (55%), PR — $15,2 \pm 0,4$ H-score ($P < 0,05$), снижение зафиксировано у 9 женщин (45%). Полученные результаты подтверждают негативное влияние COVID-19 на репродуктивную функцию (рис. 14 и 15).

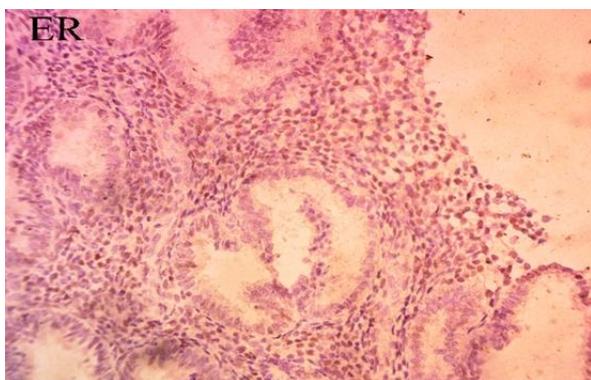


Рис.14. Очень низкая экспрессия ER в эпителии желез и строме эндометрия. Иммуногистохимическое окрашивание при увеличении $\times 400$.



Рис.15. Очень низкая экспрессия PR в эпителии желез и строме эндометрия. Иммуногистохимическое окрашивание при увеличении $\times 400$.

Результаты анализа показали, что у женщин с нарушениями менструально-яичниковой функции, связанными с инфекцией COVID-19, существует средняя

положительная корреляция между степенью тяжести заболевания и уровнем экспрессии рецепторов ER и PR в эпителии желез эндометрия. Кроме того, было выявлено наличие сильной обратной корреляции между уровнем экспрессии рецепторов ER и PR в железистом эпителии эндометрия у женщин репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19, и тяжестью заболевания, а также возрастом пациенток. Коэффициенты корреляции составили $r = -0.97$ ($p > 0.05$) для ER и $r = -0.95$ ($p > 0.05$) для PR, что свидетельствует о снижении активности данных рецепторов по мере увеличения тяжести заболевания и возраста пациенток. Эти данные подтверждают ключевую роль вируса в нарушении гормональной регуляции, а также его прямое воздействие на ткани эндометрия при тяжелом течении COVID-19. Кроме того, была установлена аналогичная обратная корреляция между уровнем экспрессии рецепторов ER и PR в строме эндометрия и тяжестью заболевания. Значения коэффициентов составили $r = -0.97$ ($p > 0.05$) для ER и $r = -0.95$ ($p > 0.05$) для PR. Это указывает на то, что снижение экспрессии рецепторов в строме также связано с тяжестью COVID-19, однако выраженность данной взаимосвязи менее значительна по сравнению с железистым эпителием (рис. 16).

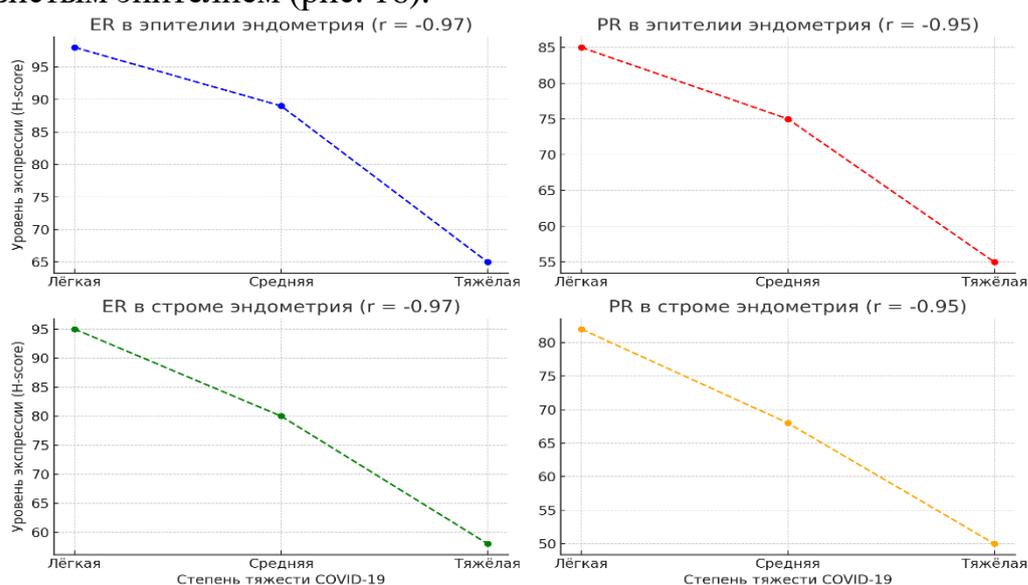


Рис. 16. Корреляционная связь между степенью тяжести COVID-19 и экспрессией рецепторов ER и PR в эндометрия

Корреляционный анализ показал, что различные слои эндометрия по-разному реагируют на инфекцию COVID-19. Железистый эпителий проявил высокую чувствительность к тяжёлым формам заболевания, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер при прогнозировании репродуктивных осложнений. В то же время сниженная экспрессия в строме и слабая корреляция с тяжестью заболевания указывают на необходимость дальнейшего изучения взаимодействия вируса с различными структурами эндометрия. Полученные данные могут служить основой для восстановления репродуктивной функции и разработки персонализированных терапевтических подходов. Иммуногистохимические

исследования подтвердили, что гормональная регуляция нарушается пропорционально тяжести течения COVID-19, что обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к лечению. Для оценки эффективности терапии и профилактики рецидива у всех пациенток была проведена пайпель-биопсия с последующим повторным ИГХ-анализом. После трёх месяцев гормональной терапии уровень экспрессии рецепторов ER в железистом эпителии повысился с $98,0 \pm 0,2$ до $120,0 \pm 2,05$ H-score (в 85% случаев), в строме — с $94,2 \pm 0,4$ до $118,0 \pm 2,0$ H-score (в 83% случаев) ($P < 0,001$). Экспрессия PR также значительно улучшилась: в железистом эпителии — с $22,1 \pm 2,4$ до $28,0 \pm 2,0$ H-score (84%), в строме — с $20,0 \pm 0,2$ до $31,0 \pm 4,8$ H-score (82%) ($P < 0,001$). Эти изменения свидетельствуют о восстановлении функционального состояния эндометрия и повышении его гормональной чувствительности (рис. 17 и 18).

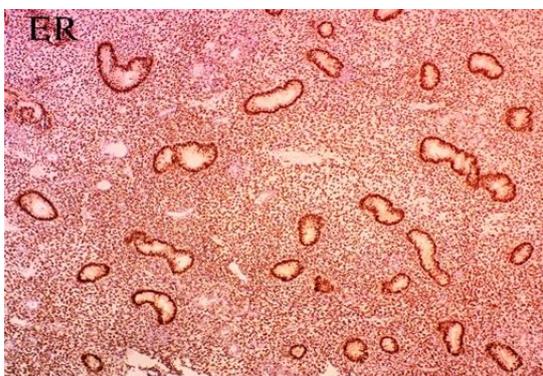


Рис. 17. Нормальная экспрессия ER рецепторов в эпителии желез и строме эндометрия. Иммуногистохимическая окраска при увеличении $\times 400$.

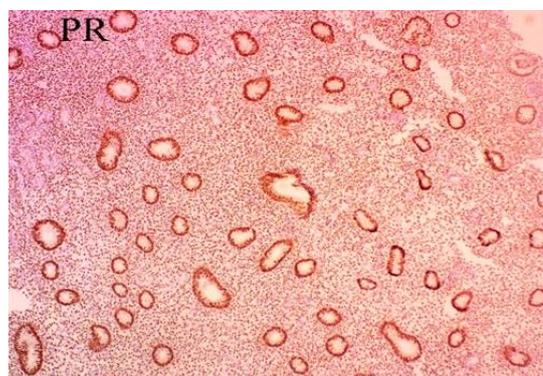


Рис. 18. Нормальная экспрессия PR-рецепторов в эпителии желёз и строме эндометрия. Иммуногистохимическая окраска при увеличении $\times 400$.

Гормональная терапия продемонстрировала эффективность в восстановлении экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в обоих слоях эндометрия, что подтверждено данными иммуногистохимического анализа. После трёх месяцев лечения препаратом, содержащим 0,060 мг микронизированного гестодена и 0,015 мг этинилэстрадиола, экспрессия ER увеличилась на 86,0%, а PR — на 85,4% ($p < 0,01$). ИГХ-анализ выявил положительную динамику у 86% женщин группы I, 85,4% — группы II и 73,5% — группы III. Приём дексаметазона у части пациенток II и III групп мог повлиять на эффективность терапии. В контрольной группе значимых изменений не отмечено. Повторный ИГХ-анализ через 3 месяца показал повышение экспрессии ER и PR в 1,5 и 2 раза соответственно. На основе полученных данных была разработана модель прогнозирования риска рецидива менструально-овариальных нарушений, с расчётом риска по соответствующей формуле.

$$R = \frac{ER_{epi} \times PR_{epi} \times ER_{stroma} \times PR_{stroma}}{1.0 \times 0.9} \times 100$$

Здесь:

ER_{epi} — экспрессия ER в эпителии желез эндометрия (%);

PR_{epi} — экспрессия PR в эпителии желез эндометрия (%);

ER_{stroma} – экспрессия ER в строме эндометрия (%);

PR_{stroma} – экспрессия PR в строме эндометрия (%); 1.0 – коэффициент для общего состояния эндометрия; 0.9 – коэффициент эффективности гормональной терапии (обозначает эффективность 90%).

На основании прогностической модели риск рецидива менструально-овариальной дисфункции был классифицирован по трём уровням: при $R > 70\%$ — риск оценивается как высокий, при $R \leq 50\%$ — как средний, при $R < 30\%$ — как низкий. Данная градация обеспечивает научно обоснованный подход к оценке вероятности рецидива. Для определения прогностической значимости модели был проведён ROC-анализ. Наивысшие показатели чувствительности и специфичности отмечены при оценке экспрессии рецепторов в эндометрии после трёхмесячной терапии: для рецепторов ER чувствительность составила 87%, специфичность — 82%; для рецепторов PR — 88% и 84% соответственно. Общая точность прогноза рецидива менструально-овариальной дисфункции по данной модели составила 85% ($AUC = 0,85$) (рис. 19).

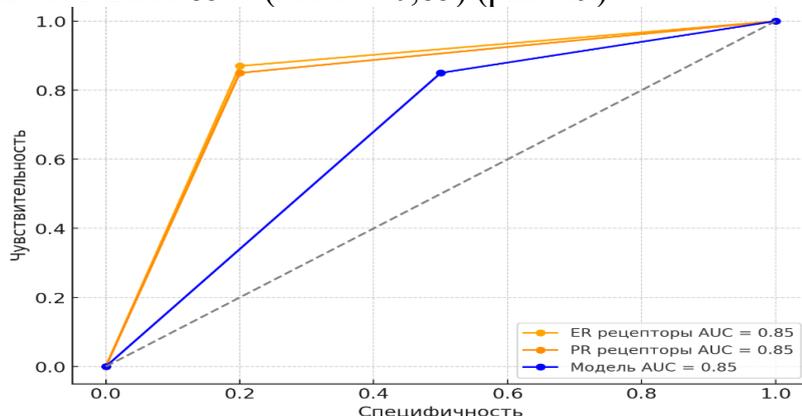


Рисунок 19. ROC-анализ модели прогнозирования рецидива менструально-овариальных дисфункций

Снижение уровней эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови, а также экспрессии рецепторов ER и PR в эндометрии после терапии было идентифицировано как мощные предикторы рецидива менструально-овариальной дисфункции. Кроме того, установлена связь между тяжёлым течением COVID-19 и повышенным риском рецидива. Применение данной модели в клинической практике способствует реализации персонализированного подхода к профилактике и лечению рецидивов менструально-овариальной дисфункции у женщин, перенёсших инфекцию COVID-19.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Анализ результатов лечения и профилактики нарушений менструально-овариальной функции у женщин различного репродуктивного возраста, связанных с заболеванием COVID-19**», была проведена оценка эффективности терапии, направленной на коррекцию и реабилитацию 120 женщин различного репродуктивного возраста с нарушениями менструально-овариальной функции, обусловленными COVID-19. В рамках данного исследования впервые была проведена оценка эффективности монофазного перорального препарата, содержащего 0,060 мг микронизированного гестодена и 0,015 мг этинилэстрадиола, для коррекции, профилактики и реабилитации нарушений

менструально-овариальной функции у женщин, перенесших COVID-19. Таким образом, применение данного препарата у женщин с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19, оказало положительное влияние на их гормональный статус и репродуктивную систему. В результате уровень восстановления менструально-овариального цикла среди женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста составил 82,5%, 78,2% и 72,3% соответственно; восстановление овуляции – 76,1%, 72,4% и 65,6%; восстановление фертильности – 70,1%, 62,4% и 60,3%. Применение данного препарата в лечении женщин различного репродуктивного возраста с менструально-овариальными нарушениями, связанными с COVID-19, позволило снизить частоту рецидивов менструально-овариальных расстройств в 2,2 раза, уменьшить репродуктивные нарушения в 2,1 раза и сократить затраты на лечение данной патологии в 2,0 раза, что подтверждает его высокую клиническую и экономическую эффективность.

ВЫВОДЫ

1. Анализ гормонального фона и овариального резерва у женщин раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста с менструально-овариальной дисфункцией, связанной с инфекцией COVID-19, показал, что уровни ФСГ и ЛГ увеличились в группах соответственно в 1,9, 2,0 и 2,1 раза, уровень эстрадиола снизился в 2,3, 2,6 и 3,0 раза, а уровень прогестерона – в 3,4, 4,4 и 5,2 раза. Кроме того, маркеры овариального резерва АМГ и АФС уменьшились на 10% у женщин раннего репродуктивного возраста, на 25% у женщин среднего возраста и на 40% у женщин позднего репродуктивного возраста. Эти результаты свидетельствуют о значительном негативном влиянии инфекции COVID-19 на овариальный резерв, что приводит к снижению репродуктивной функции и уменьшению вероятности восстановления фертильности.

2. У женщин с менструально-овариальной дисфункцией, связанной с COVID-19, раннего, среднего и позднего репродуктивного возраста уровень цитокина IL-1 β был выше контрольной группы в 5–10 раз, IL-6 – в 10–20 раз, а IFN- γ – в 6–8 раз. Значительное повышение уровней цитокинов зависело от тяжести заболевания и отражало воспалительный ответ организма, а также длительную реакцию иммунной системы. Даже после перенесённой инфекции COVID-19 уровни цитокинов полностью не нормализовались, что подтверждает вероятность долговременных иммунологических изменений и их влияние на менструально-овариальную функцию.

3. Морфологические и иммуногистохимические изменения в эндометриальной ткани у женщин с менструально-овариальной дисфункцией, связанной с COVID-19, проявлялись в зависимости от возраста и тяжести заболевания. Морфологический анализ выявил лимфоцитарную инфильтрацию (17,7%), гиперплазию желез (30%) и очаги кровоизлияний (20%). Иммуногистохимический анализ подтвердил снижение экспрессии ER

и PR рецепторов в эндометрии в 1,5–2 раза, что может привести к снижению гормональной чувствительности эндометрия и ухудшению репродуктивной функции.

4. Применение монофазного перорального препарата, содержащего 0,060 мг микронизированного гестодена и 0,015 мг этинилэстрадиола, у женщин с менструально-овариальной дисфункцией, связанной с COVID-19, способствовало восстановлению менструально-овариального цикла в 82,5%, 78,2% и 72,3% случаев, овуляции – в 76,1%, 72,4% и 65,6%, фертильности – в 70,1%, 62,4% и 60,3%. Лечение снизило риск рецидива в 2,2 раза, вероятность репродуктивных нарушений в 2,1 раза и затраты на диагностику и терапию в 2,0 раза. Кроме того, наблюдалось повышение экспрессии ER в эндометрии на 86% и PR – на 85,4%, что подтверждает эффективность персонализированной гормональной терапии в коррекции менструально-овариальных нарушений, вызванных COVID-19.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YULDASHEVA NODIRA ZOKIROVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF MENSTRUAL-
OVARIAN FUNCTION DISORDERS IN WOMEN WITH COVID-19**

14.00.01-Obstetrics and gynaecology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on medical was registered by the Supreme Attestation Ministry of Higher education, science and innovations of the of the Republic of Uzbekistan under B2022.2.PhD/Tib2620.

The Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was carried out at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Informational and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Shukurov Farxad Ishkulovich**
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Official opponents: **Zufarova Shakhnoza Alimdjanovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Yeshimbetova Gulsara Zakirovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Tashkent State Dental Institute**

The defense of the dissertation will be held on “____” _____ 2025 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute. (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: info@tashpmi.uz).

The Doctor of Philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. ____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel.: (+998) 71-262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on “____” _____ 2025.
(mailing report _____ dated “____” _____ 2025)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

T.A. Nabiev
Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

K.N. Khaitov
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to investigate the clinical and pathogenetic characteristics of menstrual-ovarian function disorders associated with COVID-19 in women of different reproductive ages, to develop effective methods for diagnosis, prognosis, and treatment, and to assess their efficacy.

The object of the research include 100 women aged 18 to 40 who had contracted COVID-19 and received treatment at Maternity Complex No. 3 in Tashkent between 2020 and 2024, as well as 120 women with menstrual-ovarian function disorders that developed as a consequence of COVID-19.

The scientific novelty of the research consists of the following:

in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual-ovarian function disorders associated with COVID-19 (based on hormonal and immunological analysis), it was established that FSH and LH levels increased 1.9–2.1 times in proportion to the severity of the disease, while estradiol levels decreased 2.3–3.0 times and progesterone levels decreased 3.4–5.2 times. Additionally, an increase in cytokine levels was observed: IL-1 β (5–10 times), IL-6 (10–20 times), and IFN- γ (6–8 times);

in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual-ovarian function disorders associated with COVID-19 (based on echographic and biochemical analysis), an evaluation of ovarian reserve was conducted, revealing a proportional decrease in AMH levels and AFC markers according to patient age: by 10% in early reproductive age, 25% in middle reproductive age, and 40% in late reproductive age;

in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual-ovarian function disorders associated with COVID-19 (based on morphological and immunohistochemical analysis), age-dependent changes in endometrial tissue were identified, including lymphocytic infiltration (17.7%), glandular hyperplasia (30%), and focal hemorrhages (20%). Additionally, a 1.5–2-fold reduction in the expression of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) in the endometrium was observed;

in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual-ovarian function disorders associated with COVID-19 (based on hormonal therapy and rehabilitation methods), hormonal correction and rehabilitation therapy using a monophasic oral preparation containing 0.060 mg of gestodene and 0.015 mg of ethinylestradiol resulted in the restoration of the menstrual-ovarian cycle in 83.5%, 82.1%, and 80.6% of cases, respectively; ovulation in 78.0%, 75.0%, and 72.7% of cases; and fertility in 80.0%, 78.6%, and 75.8% of cases. Additionally, a 2.2-fold reduction in the recurrence of menstrual-ovarian dysfunction, a 2.1-fold reduction in reproductive disorders, and a 2.0-fold reduction in treatment costs were demonstrated.

Implementation of research results. Based on clinical, immunological, morphological, and immunohistochemical studies conducted in women with menstrual-ovarian dysfunction associated with COVID-19, the pathogenesis of the

disease was examined, and pathogenetically substantiated treatment methods were improved.

first scientific novelty: in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual and ovarian dysfunction associated with COVID-19, hormonal and immunological assessments revealed the following: levels of FSH and LH increased proportionally with disease severity by 1.9–2.1 times; estradiol levels decreased by 2.3–3.0 times; and progesterone levels by 3.4–5.2 times. A significant rise in inflammatory cytokines was also recorded: IL-1 β increased by 5–10 times, IL-6 by 10–20 times, and IFN- γ by 6–8 times. Based on these findings, a methodological guideline entitled “Diagnosis, Prognosis, Treatment, and Prevention of Menstrual and Ovarian Dysfunction in Women Who Have Had COVID-19” was developed and approved by the Coordinating Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan at the Tashkent Medical Academy (Information Letter No. 05-23/34-t dated May 22, 2023). It was implemented into clinical practice at the Tashkent Interdistrict Perinatal Center No. 9 (Order No. 67 dated June 8, 2024) and the Khorezm Branch of the Republican Center for Obstetrics and Advanced Medical Technologies (Order No. 116 dated July 20, 2024), in accordance with the decision of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 06/111 dated September 25, 2024). ***The social effectiveness of scientific novelty consists in the following:*** the identification of hormonal and immunological changes in menstrual and ovarian function in early, middle, and late reproductive-aged women with COVID-19 provided the opportunity for early assessment of reproductive health, selection of targeted treatment strategies, and preservation of fertility. ***The economic effectiveness of scientific novelty consists in the following:*** the evaluation of hormonal and immunological markers identified in the study made it possible to avoid additional invasive diagnostic procedures (such as biopsy and morphological analysis) in the diagnosis of menstrual-ovarian dysfunctions, resulting in cost savings of 42,000,000 UZS for 120 women. ***Conclusion:*** effective diagnostic criteria based on FSH, LH, estradiol, progesterone, and cytokine levels (IL-1 β , IL-6, IFN- γ) have been developed for the early detection and assessment of menstrual-ovarian dysfunctions associated with COVID-19. Implementation of these criteria allows for an average cost saving of 350,000 UZS per patient.

second scientific novelty: in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual and ovarian dysfunction associated with COVID-19, ovarian reserve was assessed using echographic and biochemical analyses. It was scientifically proven that anti-Müllerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC) decreased proportionally with age: by 10% in early reproductive-aged women, 25% in middle reproductive-aged women, and 40% in late reproductive-aged women. Based on these findings, a clinical guideline titled “Diagnosis, Prognosis, Treatment, and Prevention of Menstrual and Ovarian Dysfunction in Women Who Have Had COVID-19” was developed and approved by the Coordinating Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan at the Tashkent Medical Academy (No. 05-23/34-t, dated May 22,

2023).The guideline was implemented into clinical practice at the Tashkent Interdistrict Perinatal Center No. 9 (Order No. 67, dated June 8, 2024) and the Khorezm Branch of the Republican Center for Obstetrics and Advanced Medical Technologies (Order No. 116, dated July 20, 2024), in accordance with the decision of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 06/111, dated September 25, 2024).***The social effectiveness of scientific novelty consists in the following:***the identification of age-dependent decline in ovarian reserve among women of different reproductive age groups after COVID-19 made it possible to assess fertility recovery potential and to define individualized treatment strategies. ***The economic effectiveness of scientific novelty consists in the following:*** the implementation of a fertility restoration prediction method based on ovarian reserve assessment has enabled the reduction of expensive and invasive diagnostic procedures, resulting in an average cost saving of 48,000,000 UZS for 120 patients.***Conclusion:*** an effective model has been developed for predicting reproductive function recovery in early, middle, and late reproductive-aged women with menstrual-ovarian dysfunctions associated with COVID-19. This model uses ovarian reserve assessment to determine the likelihood of fertility restoration based on the degree of ovarian reserve decline. It allows for the development of individualized treatment strategies, improves diagnostic and therapeutic efficiency, and provides an average cost saving of 400,000 UZS per patient.

third scientific novelty: in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual and ovarian dysfunction associated with COVID-19, age-dependent morphological changes in endometrial tissue were identified based on morphological and immunohistochemical analyses. Specifically, lymphocytic infiltration was observed in 17.7% of cases, glandular hyperplasia in 30%, and hemorrhagic foci in 20%. Additionally, the expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the endometrium was reduced by 1.5–2 times. Based on these findings, a clinical guideline entitled “Diagnosis, Prognosis, Treatment, and Prevention of Menstrual and Ovarian Dysfunction in Women Who Have Had COVID-19” was developed and approved by the Coordinating Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan at the Tashkent Medical Academy (No. 05-23/34-t, dated May 22, 2023).The guideline was implemented into clinical practice at the Tashkent Interdistrict Perinatal Center No. 9 (Order No. 67 dated June 8, 2024) and the Khorezm Branch of the Republican Center for Obstetrics and Advanced Medical Technologies (Order No. 116 dated July 20, 2024), in accordance with the decision of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 06/111 dated September 25, 2024). ***The social effectiveness of scientific novelty consists in the following:*** The detection of age-related morphological and receptor changes in the endometrium among reproductive-aged women with COVID-19 enabled timely evaluation of implantation potential, early diagnosis of endometrial pathology, and the selection of individualized therapeutic strategies. ***The economic effectiveness of scientific novelty consists in the following:*** the implementation of this predictive model has enabled the reduction of expensive and invasive

diagnostic procedures. By assessing the expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the endometrium, the risk of recurrence of menstrual-ovarian dysfunctions can be accurately determined, leading to potential savings of up to 54,000,000 UZS for 120 patients. **Conclusion:** An effective model has been developed for predicting the recurrence of menstrual-ovarian dysfunctions in women of early, middle, and late reproductive age with COVID-19-related disorders. The model is based on the analysis of morphological and immunohistochemical changes in the endometrium. Its application allows for the early identification of recurrence risks, optimization of treatment strategies, and an average cost saving of 450,000 UZS per patient.

fourth scientific novelty: in women of early, middle, and late reproductive age with menstrual and ovarian dysfunction associated with COVID-19, it was proven that hormonal correction and rehabilitative therapy using a monophasic oral contraceptive containing micronized 0.060 mg gestodene and 0.015 mg ethinylestradiol led to the restoration of menstrual and ovarian function, ovulation, and fertility. Based on these findings, a clinical guideline titled “Diagnosis, Prognosis, Treatment, and Prevention of Menstrual and Ovarian Dysfunction in Women Who Have Had COVID-19” was developed and approved by the Coordinating Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan under the Tashkent Medical Academy (No. 05-23/34-t dated May 22, 2023). This guideline was introduced into clinical practice at the Tashkent Interdistrict Perinatal Center No. 9 (Order No. 67 dated June 8, 2024) and the Khorezm Branch of the Republican Center for Obstetrics and Advanced Medical Technologies (Order No. 116 dated July 20, 2024), in accordance with the conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 06/111 dated September 25, 2024). **The social effectiveness of scientific novelty consists in the following:** The use of a highly effective hormonal correction method in women of early, middle, and late reproductive age with COVID-19-related menstrual and ovarian dysfunction provided an opportunity for the restoration of menstrual and ovarian function and reduction of reproductive disorders following COVID-19. **The economic effectiveness of scientific novelty consists in the following:** the introduction of hormonal therapy and rehabilitation methods has led to a twofold reduction in treatment costs and a twofold increase in the rate of reproductive function recovery, resulting in an average cost saving of up to 60,000,000 UZS for 120 patients. **Conclusion:** in women of early, middle, and late reproductive age with COVID-19-related menstrual-ovarian dysfunctions, the clinical effectiveness of hormonal therapy and rehabilitation using an oral preparation containing micronized gestodene and ethinylestradiol has been proven. This approach provides a cost-saving potential of 500,000 UZS per patient in healthcare expenditures, confirming its value as an effective and economically beneficial intervention.

Publication of the Research Results. A total of 20 scientific papers have been published based on the dissertation materials, including 8 articles in scientific journals, among which: – 5 articles were published in national journals

recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of dissertations submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD);– 3 articles were published in international scientific journals. In addition, 6 abstracts have been published.

The structure and scope of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. COVID-19 билан касалланган аёлларда гормонал ҳолати // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология, №3, 2022. -С.294-300. (14.00.00. №15)

2. Yuldasheva N.Z. Retrospective analysis of menstrual-ovarian function disorders in women with COVID-19 // Journal of Educational & Scientific Medicine, 2023. Vol. 1, Issue 3, P. 11-19. (14.00.00.)

3. Yuldasheva N. Z., Shukurov F.I. Features of Hemostasis in Women with Menstrual-Ovarian Cycle Disorders Against the Background of COVID-19// American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(4): 964-967/ (14.00.00. №2)

4. Yuldasheva N.Z., Nigmatova G.M., Shukurov F.I. COVID-19 bilan kasallangan ayollarda hayz sikli buzilisharini davolashda yangicha yondashuv // Tibbiyotda yangi kun. 11(49) 2022.,С.344-348. (14.00.00. №22)

5. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. Особенности овариальной функции у женщин репродуктивного возраста с COVID-19//Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Вестник Ташкентской медицинской академии.2023.№6.С.152-155, (14.00.00. №13)

6. Yuldasheva N.Z., Shukurov F.I. COVID-19 kasalligi bilan bog‘liq menstrual-ovarial funksiyasi buzilgan ayollarda endometriyning morofologik xususiyatlari//Журнал инфекция, иммунитет и фармакология, №3, 2024. - С.159-166. (14.00.00. №15).

7. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. Иммуногистохимический профиль рецепторов эндометрия у женщин с менструально-овариальными дисфункциями на фоне COVID-19//Journal of modern.2024.№4.С.158-169, (14.00.00.).

8. Yuldasheva N.Z., Shukurov F.I. Hormonal Changes in Women with Menstrual-Ovarian Dysfunction Caused by COVID-19 and Innovative Approaches to Correction// Journal of Educational & Scientific Medicine, 2024. Vol. 1, Issue 3, P. 11-19. (14.00.00.)

II бўлим (II часть; II part)

9. Yuldasheva N.Z., Shukurov F.I. Koronavirus infeksiyasi bilan bog‘liq hayz disfunksiyasi mavjud ayollarda sitokinlar holati. International scientific journal science and innovation. Part 2 september 2023. P.1149-1154.

10. Yuldasheva N.Z., Shukurov F.I. COVID-19 kasalligi bilan bog‘liq hayz-ovarial funksiyasi buzilishlari mavjud ayollarda endometriy reseptorlarining holati//Konferensiya materiallari “Ginekologiya va reproduktologiyada endoskopik xirurgiya: xalqaro tajriba va rivojlanish istiqbollari” Toshkent, 2024 – 94bet.

11. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. Овариальный резерв у женщин с менструально-овариальной дисфункцией, ассоциированной с COVID-19// Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» М., 2024–С.75-76

12. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. Коррекция нарушений менструальной функции у женщин с COVID-19 // Материалы конгресса «XVII международный конгресс по репродуктивной медицине»М., 2023 – С.141-142.

13. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. Влияние COVID-19 на функцию яичников у женщин разного репродуктивного возраста // Материалы XXXV конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». М., 2022 .,С.129-130.

14. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. Цитокиновый профиль у женщин с нарушениями менструально-овариальной функции ассоциированной с COVID-19//Материалы научно-практической конференции «Проблемы дефицита железа у женщин в разные периоды жизни» Ташкент-2024-С.193.

15. Юлдашева Н.З., Жураева А.Ж., Шукуров Ф.И. Иммунологические аспекты нарушения менструального цикла у женщин с COVID-19// Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине» М., 2024 –С.152-153.

16. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. COVID-19 билан касалланган аёлларда хайз-овариал функцияси бузилишларини прогнозлаш усули // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro`yxatdan o`tkazilganligi to`g`risidagi guvohnoma. DGU 17973. 02.08.2022.

17. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. COVID-19 билан касалланган аёлларда фертилик тикланишини прогнозлаш усули // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro`yxatdan o`tkazilganligi to`g`risidagi guvohnoma. DGU 2022 14303.

18. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. COVID-19 билан касалланган аёлларда хайз-овариал функцияси бузилишини, ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактикаси//Mualliflik huquqi obyektlarini deponentlash to`g`risidagi Guvohnoma №006831.

19. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. COVID-19 билан касалланган аёлларда хайз-овариал функцияси бузилишини, ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактикаси // Услугий тавсиянома. -Тошкент. 2022. - 40 б.

20. Юлдашева Н.З., Шукуров Ф.И. Особенности восстановления репродуктивной функции у женщин, перенесших менструально-овариальную дисфункцию на фоне COVID-19// Материалы международной научно-практической конференции «Современное медицинское образование. достижения, проблемы, пути решения»Иркутск-2024-С.197.