

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АХМЕДЖАНОВА ХУРШИДА ЗОКИРЖОН ҚИЗИ

**ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАЛИ КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ
АЁЛЛАРДА ФЕРТИЛЛИКНИ ТИКЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2025

УЎК: 612.663.618.111-007.1:618.177-055.2-053.85

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Ахмеджанова Хуршида Зокиржон қизи

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиликни тиклашни оптималлаштириш..... 5

Ахмеджанова Хуршида Зокировна

Оптимизация восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. 23

Akhmedjanova Khurshida Zokirovna

Optimization of fertility restoration in women of late reproductive age with low ovarian reserve.45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published scientific works 52

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АХМЕДЖАНОВА ХУРШИДА ЗОКИРЖОН ҚИЗИ

**ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАЛИ КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ
АЁЛЛАРДА ФЕРТИЛЛИКНИ ТИКЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

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 B2022.4.PhD/Tib3101 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Шукуров Фархад Ишқулович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази

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: (+998) 71-262-33-14, 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: (+998) 71-262-33-14.

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, доцент

К.Н.Хайтов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бепуштлик муаммоси долзарб муаммолардан бири бўлиб, унинг салмоғи йил сайин ортиб бориши кузатилмоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, “...умумий аҳоли орасида бепуштликнинг учраши 17,5% ни ташкил этади. Айниқса, ушбу муаммонинг кеч репродуктив ёшдаги аёллар орасида кескин ўсиши қайд этилган: 36–39 ёшли аёллар орасида бепуштлик ҳолатлари 25–30% ни, 40 ёшдан юқори аёллар орасида эса 40–50% гача етади...”¹ Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функцияни тиклаш муаммоси ҳозирги кунда клиник амалиётда жиддий мураккабликларни келтириб чиқармоқда. Анъанавий даволаш усуллари бундай беморларда кам самара кўрсатаётгани боис, табиий йўл билан ҳомиладорликка эришиш имконияти кескин камайиб бормоқда. Шу боис, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функцияни тиклаш мақсадида самарали ёндошувларни ишлаб чиқиш, репродуктив технологияларни такомиллаштириш ва янги терапевтик усулларни жорий этиш борасида кенг кўламли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Жаҳонда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функциясини тиклашни оптималлаштиришга оид масалалар тўлиқ ўрганилмаганлиги ушбу муаммонинг илмий ва амалий долзарблигини янада оширади. Айниқса, бундай аёлларда тухумдон фаоллигини тиклашга оид илмий маълумотлар етарли эмаслиги, мавжуд клиник тавсияларнинг чекланганлиги билан изоҳланади. Гарчи халқаро миқёсда ушбу муаммони ҳал этиш бўйича муайян қадамлар қўйилаётган бўлса-да, паст тухумдон захирасига эга кеч репродуктив ёшдаги аёлларда кузатиладиган репродуктив бузилишларнинг патогенетик механизмлари ҳанузгача тўлиқ очиб берилмаган. Шунингдек, уларда репродуктив салоҳиятни аниқ ва ишончли баҳолаш, соғлом фертиликни тиклаш имкониятларини баҳолаш бўйича ягона ёндашув мавжуд эмас. Бундай ҳолат паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиликни тиклашни оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш заруратини белгилаб беради ҳамда мазкур диссертация мавзусининг долзарблигини янада асослаб беради.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини янада ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозаларига мослаштириш, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш ва тиббий ёрдамнинг ҳар томонлама қамраб олувчанлигини таъминлаш бўйича кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштиришга қаратилган давлат сиёсатининг устувор йўналишларидан бири сифатида «аҳолини максимал қамраб олган ҳолда бирламчи тиббий-санитария хизматларини янада яқинлаштириш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш,

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

соҳага бўлган эҳтиёжларни кондириш, шунингдек, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўламини кенгайтириш» каби чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ушбу жараёнларда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларнинг фертиллигини ошириш, репродуктив саломатлигини сақлаш ва қўллаб-қувватлаш соҳасидаги тадқиқотлар ҳамда амалий ечимлар алоҳида аҳамият касб этади. Бу эса, ўз навбатида, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш борасидаги давлат сиёсати мақсадларига мос келади ва уларнинг самарадорлигини таъминлашда муҳим ўрин тутади.

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 ёрдамани 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 ривожланишининг IV. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилоти маълумотларига кўра, сўнгги йилларда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилик билан боғлиқ муаммоларни ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар сони ортиб бормоқда. Жаҳон илмий ҳамжамияти томонидан, хусусан, тухумдон захирасининг камайиши билан боғлиқ репродуктив бузилишлар, фертиликнинг пасайиши, репродуктив асоратлар ривожланиш хавфининг ошишига оид изланишлар олиб борилган (Steiner A.Z. et al., 2017; Pilsgaard F. et al., 2018; Cao Y. et al., 2024). Ушбу йўналишдаги тадқиқотлар, асосан, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал ҳолатни, тухум ҳужайра сифати ва фолликулогенезнинг эхографик хусусиятларини, эндометрий ҳолатини баҳолашга қаратилган. Айни пайтда, ушбу аёлларда тухумдонлар захирасини баҳолашда гормонал маркер антимюллер гормони (АМГ) ва эхографик маркер антрал фолликулалар сони (АФС) асосий диагностик мезонлар сифатида кенг қўлланилмоқда.

^{2 2} Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 8 сентябрдаги ПҚ-296-сонли қарори

МДХ давлатлари олимлари томонидан паст тухумдон захирали аёлларда антимюллер гормон (АМГ) ва фолликуластимулловчи гормон (ФСГ) микдорлари асосида фертилликти баҳолаш бўйича тадқиқотлар (Т.Н.Назаренко 2023; К.В. Урюпина ва ҳаммуал.,2020; И.И.Мягких., 2022) томонидан ўтказилган. Улар паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда АМГ даражаси 1 нг/мл дан кам бўлганда тухум хужайра сифати пасайиши ва экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) дастурларининг самарадорлиги камайишини аниқлашган.

Ўзбекистонда ҳам олимлар томонидан тухумдон захирасини пасайиши билан боғлиқ репродуктив функция бузилишларини ўрганишга бағишланган қатор тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, кеч репродуктив ёшдаги аёлларда овуляция жараёнини баҳолаш, паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив асоратларни прогнозлаш ҳамда паст тухумдон захирали аёлларда эхографик ва биокимёвий маркерларни баҳолаш бўйича изланишлар (Г.А.Ихтиярова ва ҳаммуал., 2020; С.З. Юлдашева ва ҳаммуал., 2020) томонидан ўтказилган.

Шу билан бирга, мавжуд тадқиқотларда асосий эътибор, асосан, репродуктив функциянинг умумий ҳолатини баҳолашга қаратилган бўлиб, фертилликти тиклашга йўналтирилган комплекс ёндашувлар, инновацион даволаш усуллари ва прогнозлаш моделлари етарли даражада ишлаб чиқилмаган. Бугунги кунгача паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликти билан боғлиқ бузилишларни аниқ ташхислаш, самарали даволаш ва прогностик ечимларни қамраб олган кенг қамровли тадқиқотлар амалга оширилмагани ҳолати ушбу йўналишдаги илмий изланишларни янада чуқурлаштириш зарурлигини кўрсатади.

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

Тадқиқотнинг мақсади паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёллар фертиллигини тиклашни оптималлаштиришга оид инновацион даволаш усуллари ишлаб чиқиш ва улар самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функцияси ҳолатини ретроспектив баҳолаш;

кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда гормонал ҳолатини баҳолаш;

кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда VEGF, TGF-β, IGF-1 ўсиш омилларининг ҳолатини баҳолаш;

кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда PRP терапияси билан Fertizil F препаратини қўллаш самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021–2024 йиллар давомида Тошкент шаҳар 9-сон туманлараро перинатал марказига мурожаат қилган 100 нафар аёл ҳамда “NS-Medical” клиникасига фертилик бузилишлари сабабли мурожаат қилган, паст тухумдон захираси аниқланган 35 ёшдан 41 ёшгача бўлган 120 нафар аёл танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон ва қон зардоби намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, гормонал, иммунологик, ультратовуш, доплерометрия ва статистика усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (ретроспектив таҳлил асосида) хайз цикли бузилишлари 70%да, ановуляция 30%да, репродуктив функция бузилиши 72–76,6%да кузатилиши, бирламчи бепуштлиқ 38–42%, иккиламчи бепуштлиқ 58–62% ни ташкил этиши, гормонал дисбаланс 58–78% да аниқланиши ҳамда комплекс даволаш фонида ҳомиладорликлар салмоғи 19,4% дан ошмагани исботланган;

паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (гормонал таҳлиллар асосида) фертиликни прогнозлашда гормонал маркерларнинг прогностик аҳамияти ROC-анализ ёрдамида баҳоланиб, ФСГ (AUC = 0,86; сезгирлик – 83%; спецификлик – 77%), ЛГ – 0,87;(81%,79%), эстрадиол –0,88; 84%,80%), прогестерон – 0,88;(83%,78%) ва тестостерон – 0,85;(79%,75%) кўрсаткичлари самарали прогнозлаш имконини бериши, ҳамда тухумдон фаоллигининг пасайиши билан гормонал дисбаланс ўртасидаги корреляцион боғлиқлик исботланган;

паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (иммунологик таҳлиллар асосида) VEGF, IGF-1 ва TGF-β ўсиш омилларининг микдорий даражаларига асосланган фертиликни тикланишини прогнозлаш модели ишлаб чиқилиб, унга кўра I-гурух учун Rf = 94,7%, II-гурух учун – 18,2%, III-гурух учун – 84,1% ни ташкил этиб, фертилик тикланишини прогнозлашда юқори аниқликка эгаллиги исботланган;

паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (PRP-терапия ва Fertizil F препаратини биргаликда қўллаш асосида) овариал функция, гормонал, эхографик ва доплерометрик кўрсаткичларнинг ишончли яхшиланиши, VEGF, IGF-1 ва TGF-β ўсиш омиллари даражаларининг сезиларли ортиши, микроциркуляция ва трофиканинг фаоллашганини, овуляция салимоғи гуруҳларда мос равишда 42,0% ва 27,5%ни, ҳомиладорлик салмоғинининг гуруҳларда мос равишда 34,0% ва 22,5% ортишига олиб келиб ушбу инновацион даволаш усулининг юқори самарадор эканлиги исботлаган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги хайз даврийлигининг бузилишлар 70%, ановуляция 30%, репродуктив функция бузилиши 72–76,6% ҳолатда кузатилиши, бирламчи бепуштлиқ 38–42%, иккиламчи

бепуштлик 58–62% ни ташкил этиши, гормонал бузилишлар 58–78% да аниқланиши ҳамда комплекс даволаш фонида ҳомиладорликлар салмоғи 19,4% дан ошмагани мазкур гуруҳда аёлларнинг фертиллигини тиклашда стандарт усуллар етарли самара бермаслиги ва индивидуал, инновацион ёндашувларни жорий этиш зарурлиги клиник жиҳатдан асосланган;

паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (гормонал таҳлиллар асосида) фертилликни прогнозлашда гормонал маркерларнинг прогностик аҳамияти ROC-анализ ёрдамида баҳоланиб, ФСГ (AUC = 0,86; сезгирлик – 83%; спецификлик – 77%), ЛГ – 0,87;(81%,79%), эстрадиол – 0,88; (84%,80%), прогестерон – 0,88;(83%,78%) ва тестостерон – 0,85;(79%,75%) кўрсаткичлари самарали прогнозлаш имконини бериши, ҳамда тухумдон фаоллигининг пасайиши билан гормонал дисбаланс ўртасидаги корреляцион боғлиқлик мавжудлиги илмий жиҳатдан асосланган;

кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда, VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари даражаларига асосланиб ишлаб чиқилган фертиллик тикланишини прогнозлаш модели, фертиллик тикланишини прогнозлашда юқори аниқлик (Rf I-гуруҳда – 94,7%, II-гуруҳда – 18,2%, III-гуруҳда – 84,1%), сезувчанлик (97%) ва махсуслик (98%) кўрсаткичларини намоён этган ҳолда, инновацион прогнозлаш усули сифатида клиник жиҳатдан асосланган;

кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда, PRP терапия ва Fertilizil F антиоксидант комплекси қўлланган аёлларда гормонал (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон), эхографик (фолликулалар ва эндометрий), доплерографик (RI, PI) кўрсаткичлар ҳамда VEGF, IGF-1 ва TGF- β даражаларидаги яхшиланишлар фонида овуляция кўрсаткичи 42,0% ва 27,5%, ҳомиладорлик даражаси 34,0% ва 22,5% ни ташкил этгани, ушбу терапевтик ёндашувнинг фертилликни тиклашда юқори самарадорлиги клиник жиҳатдан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. 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 асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликни тиклаш мақсадида патогенетик асосланган ёндашувлар илк бор комплекс равишда ишлаб чиқилганлиги, гормонал, эхографик ва иммунологик таҳлиллар асосида репродуктив функциянинг ҳолатини баҳолаганлиги, фертилликни прогнозлаш ва индивидуал даволаш тактикасини белгилаш имконини берувчи ишончли маркерлар аниқланганлиги, АМГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон ва тестостерон гормонларининг прогностик қиймати ROC-анализ орқали илмий

жиҳатдан баҳоланганлиги, VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари даражаларига асосланган логистик регрессия модели тузилиб, фертиллик тикланишини аниқ имконини берувчи прогнозлаш усули яратилганлиги ва унинг самарадорлиги илмий жиҳатдан асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шунда намоён бўладики, тадқиқот натижалари асосида паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функцияни тиклаш учун PRP терапия ва Fertizil F митохондриал антиоксидант комплексини биргаликда қўллашга асосланган индивидуаллаштирилган даволаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги, бу усул клиник амалиётга жорий этилганлиги ва фертилликни тиклашда юқори самарали эканлиги, овуляцияга эришиш даражаси гуруҳларда мос равишда 42,0% 27,5%, ҳомиладорлик ҳолатлари эса мос равишда 34,0% ва 22,5% ни ташкил этганлиги, даволаш самарадорлигини баҳолаш учун тухумдон захираси ва ўсиш омиллари (VEGF, TGF- β , IGF-1) кўрсаткичларига асосланган комплекс баҳолаш усули ишлаб чиқилганлиги ва уни клиник амалиётда қўллаш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда аёлларда умумклиник, эходопплероетрик, иммунологик ва гормонал текширувлар орқали репродуктив функциясининг ўзига хос клиник хусусиятларини аниқлаш ҳамда фертилликни оптималлаштиришга йўналтирилган даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда хайз цикли бузилишлари 70%, ановуляция 30%, репродуктив функция бузилиши 72–76,6% да кузатилиши, бирламчи бепуштлик 38–42%, иккиламчи бепуштлик 58–62% ни ташкил этиши, гормонал дисбаланс 58–78% да аниқланиши ҳамда комплекс даволаш фонида ҳомиладорликлар салмоғи 19,4% дан ошмагани исботланган ҳамда улар натижалари асосида "Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиги ҳолатини, ташхислаш, прогнозлаш ва тиклаш усуллари" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси ССВ Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/52-t сонли маълумотномаси), Республика перинатал маркази бўйича 12.08.2024 йилдаги 188-сон буйруғи ва Тошкент шаҳар 9-сонли туманлараро перинатал маркази бўйича 10.09.2024 йилдаги 85-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/58-сон хулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (ретроспектив таҳлил асосида) менструал бузилишлар, ановуляция ва репродуктив функция бузилиши юқори салмоқда қайд этилиши, ҳомиладорлик даражасининг жуда паст кўрсаткичи, мавжуд стандарт даволаш усулларининг самарасизлигини кўрсатиб, бу ҳолат инновацион ёндашувларни жорий этиш заруратини белгилаб, фертиллик муаммоси бўлган аёллар учун замонавий, самарали ва эҳтиёжга мос муолажаларни таклиф этиш имконини беради. *Илмий*

янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: биомаркерларга асосланган индивидуал ёндашув ва инновацион PRP-терапияни жорий этиш ҳисобига гормонал стимуляциялар ва ЭКУга бўлган эҳтиёж камайиб, ҳар бир бемор учун ўртача 200000–2500000 сўм миқдорида харажат тежалиши, 90 нафар аёл таҳлилида эса жами 180000000–225000000 сўм тежаш имконини берган. **Хулоса:** паст тухумдон захирали аёлларда фертилликка оид бузилишлар юқори учраши, стандарт даволаш самарадорлигининг пастлиги аниқланиб, шу асосда фертилликни баҳолаш, прогнозлаш ва тиклашга қаратилган инновацион ёндашувлар ишлаб чиқилиб, амалиётга жорий этиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (гормонал таҳлиллар асосида) фертилликни прогнозлашда гормонал маркерларнинг прогностик аҳамияти ROC-анализ ёрдамида баҳоланиб, ФСГ (AUC = 0,86; сезгирлик – 83%; спецификлик – 77%), ЛГ (AUC = 0,87; сезгирлик – 81%; спецификлик – 79%), эстрадиол (AUC = 0,88; сезгирлик – 84%; спецификлик – 80%), прогестерон (AUC = 0,88; сезгирлик – 83%; спецификлик – 78%) ва тестостерон (AUC = 0,85; сезгирлик – 79%; спецификлик – 75%) кўрсаткичлари самарали прогнозлаш имконини бериши, ҳамда тухумдон фаоллигининг пасайиши билан гормонал дисбаланс ўртасидаги корреляцион боғлиқлик мавжудлиги илмий жиҳатдан исботланган ҳамда улар натижалари асосида "Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиги ҳолатини, ташхислаш, прогнозлаш ва тиклаш усуллари" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси ССВ Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/52-t сонли маълумотномаси), Республика перинатал маркази бўйича 12.08.2024 йилдаги 188-сон буйруғи ва Тошкент шаҳар 9-сонли туманлараро перинатал маркази бўйича 10.09.2024 йилдаги 85-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/58-сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** гормонал маркерлар асосида фертилликни прогнозлаш имконининг аниқ кўрсаткичлар (AUC, сезгирлик, спецификлик) билан баҳоланиши, паст тухумдон захирали аёлларда репродуктив функциянинг ҳолатини эрта баҳолаш ва индивидуал ёндашувни шакллантириш, ҳамда овулятор фаоллик ва гормонал дисбалансни аниқлашда аёлларнинг фертиллик муаммоларига барвақт ечим таклиф қилиш имконини берган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** тадқиқот давомида гормонал маркерлар орқали фертилликни баҳолаш имкони яратилиши орқали ортиқча, самарасиз гормонал даволаш, ЭКУ ёки текширувларни қисқартириш, беморларга зарур бўлмаган қиммат муолажаларнинг олдини олиш имкони яратилиб, ҳар бир аёл учун ўртача 1500000–2000000 сўм маблағни тежаб, умумий ҳисобда тадқиқот гуруҳида 13500000–18000000 сўм миқдорида маблағ тежаш имконини берган. **Хулоса:** фертилликни прогнозлашда ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон ва тестостерон гормонларининг AUC, сезгирлик ва спецификлик кўрсаткичлари юқори

эканлиги, индивидуал прогнозлашда самарали қўлланилишини тасдиқлаб, ушбу маркерлар асосида фертиллиқни баҳолаш, прогнозлаш ва даволаш тактикаларини аниқлашда замонавий илмий асосланган ёндашув сифатида тавсия этиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (иммунологик таҳлиллар асосида) VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омилларининг микдорий даражаларига асосланган фертиллиқни тикланишини прогнозлаш модели ишлаб чиқилиб, унга кўра I-гурух учун Rf = 94,7%, II-гурух учун – 18,2%, III-гурух учун – 84,1% ни ташкил этиб, фертиллиқ тикланишини прогнозлашда ушбу прогнозлаш модели юқори аниқликка эга инновацион усул сифатида тавсия этилиши исботланган ва улар натижалари асосида "Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиғи ҳолатини, ташхислаш, прогнозлаш ва тиклаш усуллари" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси ССВ Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/52-t сонли маълумотномаси), Республика перинатал маркази бўйича 12.08.2024 йилдаги 188-сон буйруғи ва Тошкент шаҳар 9-сонли туманлараро перинатал маркази бўйича 10.09.2024 йилдаги 85-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/58-сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиғи:** VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омилларига асосланган прогнозлаш модели паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқ тикланиш эҳтимолини эрта ва ишончли баҳолаш имконини яратиб, аёлларнинг юқори хавфли гуруҳларида фертиллиқ муаммоларини аниқлаш, самарали муолажаларни танлаш ва репродуктив салоҳиятни сақлаш бўйича индивидуал ёндашувларни жорий этишга хизмат қилиб, аёлларнинг ҳаёт сифати ва ижтимоий фаоллигини ошириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиғи:** фертиллиқни прогнозлашда анъанавий ва қиммат таҳлиллар ўрнига иммунологик ўсиш омиллари асосида ишлаб чиқилган модели беморга ётмасдан, барвақт, самарали баҳолаш имконини бериб, ортиқча гормонал стимуляциялар, ЭКУ каби харажатли протоколларга бўлган эҳтиёжни камайтиради ҳамда бундай ёндашув ҳар бир бемор учун ўртача 200000–3000000 сўм харажатни тежаб, 90 нафар аёл учун жами 18000000–27000000 сўм иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** паст тухумдон захирали аёлларда VEGF, IGF-1 ва TGF- β даражаларига асосланган фертиллиқни прогнозлаш модели Rf кўрсаткичлари бўйича юқори аниқликка гуруҳларда мос равишда 94,7%, 18,2%, ва 84,1% эга бўлиб, иммунологик прогностик усул сифатида клиник амалиётда қўллаш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (PRP-терапия ва Fertizil F препаратини биргаликда қўллаш асосида) овариал функция, гормонал, эхографик ва доплерометрик кўрсаткичларнинг ишончли яхшиланиши, VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари даражаларининг сезиларли ортиши, микроциркуляция ва

трофиканинг фаоллашганини, овуляцияга даражаси гуруҳларда мос равишда 42,0% ва 27,5%ни, ҳомиладорлик ҳолатлари мос равишда 34,0% ва 22,5% ни ташкил этиб ушбу инновацион даволаш усулининг юқори клиник самарадорлигини исботлаган ва улар натижалари асосида "Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиги ҳолатини, ташхислаш, прогнозлаш ва тиклаш усуллари" номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилиб (22.05.2023 йилда Ўзбекистон Республикаси ССВ Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 05-23/52-т сонли маълумотномаси), Республика перинатал маркази бўйича 12.08.2024 йилдаги 188-сон буйруғи ва Тошкент шаҳар 9-сонли туманлараро перинатал маркази бўйича 10.09.2024 йилдаги 85-сон буйруғи билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/58-сон хулосаси. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** PRP-терапия ва Fertizil F комбинацияси паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда овуляция (42,0% ва 27,5%) ва ҳомиладорлик (34,0% ва 22,5%) ҳолатларини сезиларли даражада оширишга эришган. Ушбу инновацион усул репродуктив салоҳиятни тиклашда аниқ самара бериши билан бирга, репродуктив ёшдаги аёлларнинг ҳаёт сифати, ижтимоий барқарорлиги ва оила қуриш имкониятларини яхшилаш имконини берган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** инновацион PRP + Fertizil F терапияси анъанавий қиммат гормонал стимуляцияларга ва ЭКУ протоколларига бўлган эҳтиёжни камайтириб, ушбу ёндашувни жорий этиш натижасида ҳар бир бемор учун ўртача 2500000–3000000 сўм харажатни ва 90 нафар аёл мисолида умумий 225000000–270000000 сўм тежаш имконини берган. **Хулоса:** кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда PRP-терапия ва Fertizil F комбинациясини қўллаш тухумдон функцияни тиклаш, трофик муҳитни яхшилаш ва фертилликни оширишда клиник ва иқтисодий жиҳатдан самарали инновацион усул сифатида тавсия этиш 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 19 та илмий иш чоп этилган, шундан 7 та журнал мақоласи, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлардан 6 таси республика, 2 таси хорижий журналларда, 6 та тезис нашр этилган.

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

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 келтириб ўтилган.

Диссертациянинг **“Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликти тиклашнинг замонавий талқини”** деб номланган биринчи бобда кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликти бузилишларининг эпидемиологияси, патогенези, клиникаси ҳақида замонавий тасаввурлар ҳамда касалликни замонавий даволаш усуллари ҳақида маҳаллий ва хорижий нашрлардаги сўнгги 5-10 йиллик адабиётлар шарҳи берилган.

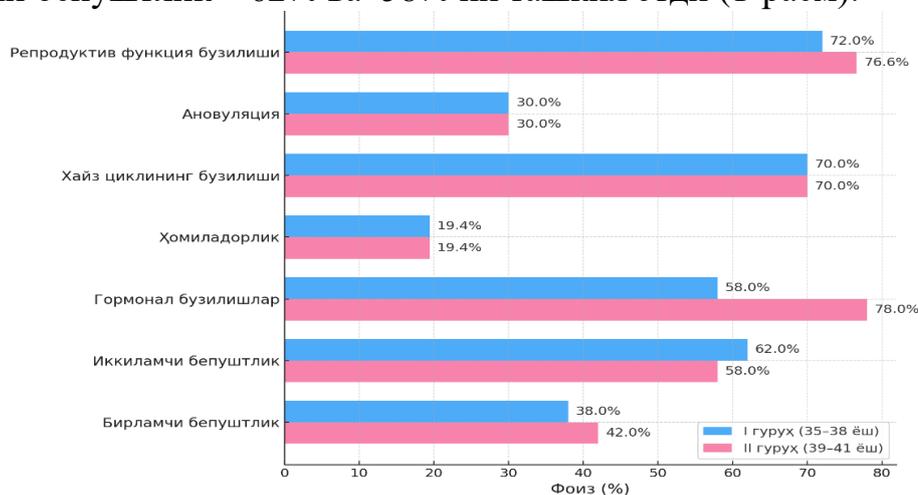
Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобда тадқиқот материаллари тавсифи ҳамда умумклиник, эходопплероетрик, гормонал, иммунологик ва статистик текширув усуллари батафсил ёритиб берилган. Тадқиқот доирасида жами 220 нафар кеч репродуктив ёшдаги аёллар қамраб олинди. Улардан 100 нафар 35-41 кеч ёшдаги аёлларда репродуктив функциясининг ҳолатининг ретроспектив таҳлили ўтказилди. Проспектив тадқиқотга эса 120 нафар паст тухумдон захирали аёллар жалб қилинди, улардан 90 нафари POSEIDON таснифи мезонларига мувофиқ икки клиник гуруҳга ажратилди. I-гуруҳни – 35-38 ёшдаги (POSEIDON Group 3 -AMГ < 1.0 нг/мл, АФС < 5) PRP терапия билан Fertizil F олган паст тухумдон захирали 50 нафар аёллар, II-гуруҳни – 39-41 ёшдаги (POSEIDON Group 4: AMГ < 0.5 нг/мл, АФС < 3) PRP терапия билан Fertizil F олган паст тухумдон захирали 40 нафар аёллар ташкил этди. Таққослаш гуруҳини – 30 нафар 35-41 ёшли (POSEIDON Group 3/4 AMГ < 1,0 нг/мл ва АФС < 5) PRP терапия олмаган аёллар ташкил этди. Барча иштирокчиларда замонавий лаборатор ва инструментал текширувлар комплекс равишда амалга оширилди. Улар қаторига гормонал таҳлиллар, тухумдон ва эндометрий ҳолатини баҳолашга қаратилган эходопплероетрия, шунингдек VEGF, TGF-β ва IGF-1 ўсиш омилларининг иммунологик таҳлили киради. Тадқиқот POSEIDON таснифидан фойдаланган ҳолда фертилликти аниқлаш, прогнозлаш ва индивидуал ёндашув асосида даволаш имконини берди. Ўтказилган даволашнинг самарадорлигини, асосан гормонал ва иммунологик кўрсаткичларнинг яхшиланиши, хайз даврийлигини, тухумдон ва репродуктив функциясини тикланиши яъни овуляция ҳамда ҳомиладор бўлишлик салмоғини баҳолаш ёрмида амалга оширилди.

Диссертациянинг **“Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда клиник–лаборатор, инструментал ва ретроспектив тадқиқотлар натижалари”** деб номланган учинчи бобда таққослаш гуруҳларидаги беморларнинг умумий клиник–лаборатор ҳамда, инструментал ва проспектив тадқиқот натижалари тавсифланган.

Ушбу бобда, 100 нафар паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функцияси ҳолатини ўрганишга қаратилган ретроспектив таҳлил натижалари ва 120 нафар паст тухумдон захирали кеч

репродуктив ёшдаги аёлларда анамнез, клиник–лаборатор ҳамда, инструментал ва проспектив тадқиқот натижаларининг таҳлили ёритиб берилган. Тадқиқот иштирокчиларининг ўртача ёши $39,7 \pm 0,5$ ёшни ташкил этди. I-гурух таркибида (35–38 ёш): 6 нафар (12,0%) 35 ёшли, 10 нафар (20,0%) 36 ёшли, 12 нафар (24,0%) 37 ёшли ва 22 нафар (44,0%) 38 ёшли аёллар иштирок этди. II-гурух таркибида (39–41 ёш): 20 нафар (50,0%) 39 ёшли, 18 нафар (45,0%) 40 ёшли ва 2 нафар (5,0%) 41 ёшли аёллар қайд этилди. Таққослаш гуруҳида эса 35 ёшли — 2 нафар (6,7%), 36 ёшли — 6 нафар (20,0%), 37 ёшли — 5 нафар (16,7%), 38 ёшли — 5 нафар (16,7%), 39 ёшли — 7 нафар (23,3%) ва 40 ёшли — 5 нафар (16,7%) аёллардан иборат бўлди. Тадқиқот давомида хайз функцияси ва соматик патологиялар (сурункали эндометрит, сальпингоофарит, тиреоид дисфункция, жарроҳлик анамнези ва ҳ.к.) чуқур ўрганилиб, кеч репродуктив ёшда тухумдон захираси камайиши билан боғлиқ репродуктив чекланишлар ва уларни эрта аниқлаш зарурлиги аниқланди.

Тадқиқот олдига қўйилган вазифаларга мувофиқ 2021–2022 йилларда кеч репродуктив ёшдаги (35–41 ёш) 100 нафар аёл тиббий ҳужжатлари асосида репродуктив функция ҳолатининг ретроспектив таҳлили амалга оширилди. Улар икки гуруҳга ажратилди: I гуруҳ – 35–38 ёшлилар, II гуруҳ – 39–41 ёшлилар. Кеч репродуктив ёшдаги аёллар репродуктив функциясини ретроспектив таҳлил натижалари, хайз циклининг бузилишлар 70%, ановуляция 30%, репродуктив функция бузилиши 72–76,6% ҳолатда қайд этилди. Бирламчи бепуштлик гуруҳларда мос равишда 38% ва 42%ни, иккиламчи бепуштлик – 62% ва 58% ни ташкил этди (1-расм).



1-расм. Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функциясини ретроспектив таҳлил натижалари, %

Гормонал бузилишлар гуруҳларда мос равишда 58% 78% ҳолатда аниқланди ($p < 0,05$), шу билан бирга, ушбу аёлларда комплекс даволаш фонида ҳомиладорликлар салмоғи жуда паст, яъни 19,4%ни ташкил этган, бу ўз навбатида мазкур аёллар фертиллигини тиклашда индивидуал ва инновацион усулларни жорий этиш зарурати мавжудлигини тасдиқлайди

Фертилликни пасайтирувчи асосий хавф омиллари сифатида 35 ёшдан катта ёш ($OR=1,8$), сурункали гинекологик касалликлар ($OR=1,9$), гормонал

контрацептивлардан узоқ муддат фойдаланиш ($OR=2,1$), жарроҳлик аралашувлари ($OR=1,8$), метаболик синдром, инсулин резистентлиги, тиреоид дисфункция, стресс ва ирсий омиллар аниқланди (барчаси $p<0,05$). Ушбу натижалар анъанавий терапия самарадорлигининг чекланганлигини ва кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертилликти тиклаш учун индивидуал ва инновацион ёндашувлар, жумладан, PRP-терапия каби регенератив усулларни жорий этиш зарурлигини кўрсатади.

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда эхографик ва доплерометрия усуллари орқали тухумдон ва бачадон трофикаси ҳолати комплекс баҳоланди. Эхографик кўрсаткичлар таҳлилида тухумдон ҳажми, антрал фолликулалар сони ва диаметри II гуруҳда сезиларли даражада пасайгани, эхоструктурада капсула қалинлашуви, эхогенлик ва фиброз ўзгаришлари анча аниқ ифода этилгани қайд этилди. Эндометрий қалинлиги II гуруҳда физиологик меъёрдан паст бўлиб, имплантация имконияти чекланган ҳолатда экани намоён бўлди. Овулятор фаза белгилари I гуруҳда 13,3%, II гуруҳда 12%, таққослаш гуруҳида эса 31% ҳолатда қайд этилди. Допплерометрия натижалари тухумдон ва бачадон артерияларидаги резистентлик (RI) ва пульсация (PI) индексларининг I ва айниқса II гуруҳларда юқори эканини кўрсатиб, трофиканинг пасайганини ва микроциркуляциядаги қаршилик ошганини тасдиқлади ($P<0,001$). Таҳлиллар шуни кўрсатдики, аёл ёши ўсиши билан тухумдон ҳажми ($r = -0,74$) ва АФС ($r = -0,58$) ўртасида ишончли тесқари боғлиқлик мавжуд. Умуман, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон ва бачадон трофикасидаги эхографик ва гемодинамик ўзгаришлар репродуктив салоҳиятнинг пасайиши билан бевосита боғлиқ бўлиб, эходопплерометрик баҳолаш фертилликти башорат қилиш ва мақсадли даволаш стратегиясини танлашда муҳим клиник инструмент ҳисобланади.

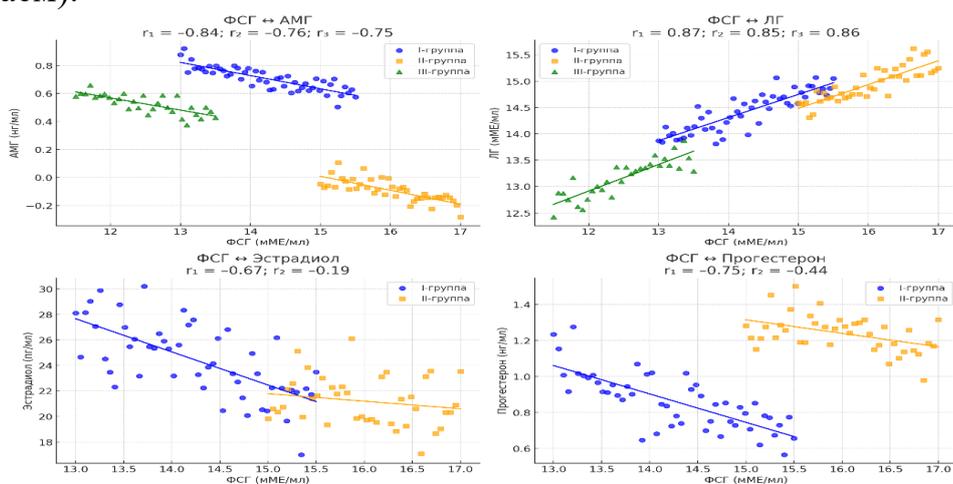
Тадқиқот олдида қўйилган вазифаларга мувофиқ паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал тадқиқот натижаларининг таҳлили I-гуруҳ аёлларида ФСГ даражаси пастга нисбатан бироз юқори – $14,5 \pm 0,51$ мМЕ/мл ($P < 0,01$), эстрадиол – паст даражада – $25,6 \pm 0,87$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, тестостерон – бироз юқори – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, АМГ – паст – $0,70 \pm 0,024$ нг/мл ($P < 0,001$), ЛГ – бироз юқори – $13,6 \pm 0,47$ мМЕ/мл ($P > 0,05$) даражасида аниқланди. II-гуруҳ аёлларида ФСГ – анча юқори – $15,8 \pm 0,54$ мМЕ/мл ($P < 0,001$), эстрадиол – паст – $22,1 \pm 0,74$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,9 \pm 0,07$ нг/мл, тестостерон – бироз юқори – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, АМГ – жуда паст – $0,30 \pm 0,011$ нг/мл ($P < 0,001$), ЛГ – бироз юқори – $13,4 \pm 0,46$ мМЕ/мл ($P > 0,05$) даражасида кузатилди. III-гуруҳ (таққослаш гуруҳи) аёлларида эса гормонал кўрсаткичлар қуйидагича бўлган: ФСГ – бироз юқори – $13,8 \pm 0,49$ мМЕ/мл, ЛГ – бироз юқори – $13,0 \pm 0,45$ мМЕ/мл, эстрадиол – паст – $26,2 \pm 0,90$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, тестостерон – бироз юқори – $1,6 \pm 0,05$ нг/мл ва АМГ – паст – $0,85 \pm 0,028$ нг/мл бўлган.

1-Жадвал. Тадқиқотга киритилган аёлларда гормонлар миқдор даражасининг ҳолати, $M \pm m$

Гормонлар	I гуруҳ, n=50	II гуруҳ, n=40	Таққослаш гуруҳ, n=30	P_{T-1}	P_{T-2}	P_{1-2}
ФСГ (мМЕ/мл)	14,5±0,51	15,8±0,54	13,8±0,49	>0,05	>0,05	>0,05
ЛГ (мМЕ/мл)	13,6±0,47	13,4±0,46	13,0±0,45	>0,05	>0,05	>0,05
Эстрадиол (пг/мл)	25,6±0,87	22,1±0,74	26,2±0,90	>0,05	>0,05	>0,05
Прогестерон (нг/мл)	1,8±0,06	1,9±0,07	1,7±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Тестостерон (нг/мл)	1,7±0,05	1,8±0,06	1,6±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
АМГ (нг/мл)	0,70±0,024	0,30±0,011	0,85±0,028	<0,001	<0,001	<0,001

Изоҳ: P_{T-1} — I гуруҳ билан таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси; P_{T-2} — II гуруҳ билан таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси; P_{1-2} — I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси.

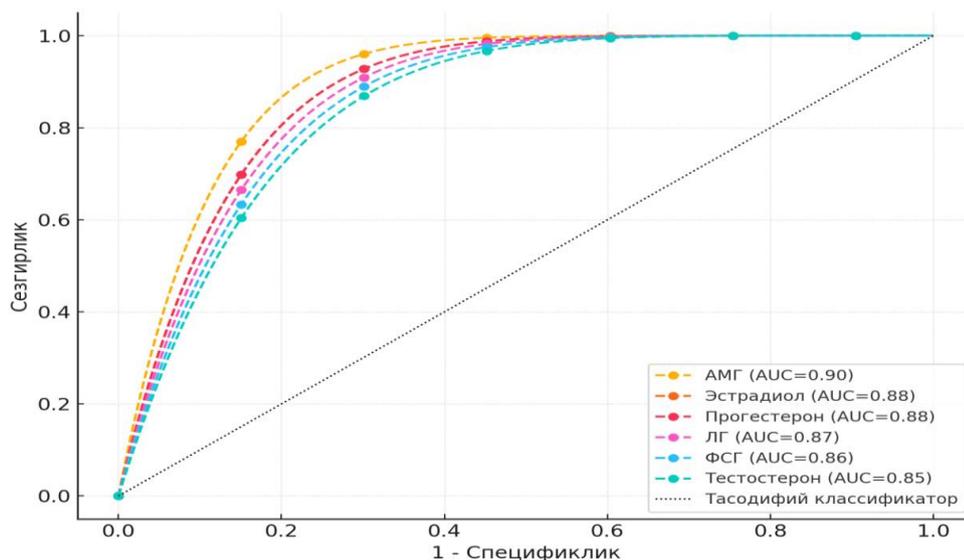
Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, барча гуруҳларда ФСГ ва АМГ ўртасида ишончли тескари боғлиқлик қайд этилди (I гуруҳда $r = -0,84$; II гуруҳда $r = -0,76$; III гуруҳда $r = -0,75$; $P < 0,001$), бу тухумдон захираси пасайиши фонида гипофиз томонидан ФСГ секрециясининг компенсацион ортиши билан изоҳланади. Шунингдек, ФСГ ва ЛГ ўртасида барча гуруҳларда кучли ижобий корреляция аниқланди ($r > 0,85$; $P < 0,001$), бу гонадотроп гормонлар ўртасидаги физиологик уйғунликни кўрсатади. ФСГнинг эстрадиол ва прогестерон билан боғлиқлиги I гуруҳда салбий ва ишончли бўлган ($r = -0,67$ ва $-0,75$), II гуруҳда эса заифроқ даражада намоён бўлган (2-расм).



2-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларда репродуктив гормонлар даражалари ўртасидаги корреляция таҳлили

Гормонал маркерларнинг фертиликни прогностлашдаги аниқлигини баҳолаш мақсадида ROC-анализ ўтказилди. Натижаларга кўра, АМГ энг юқори прогностик қийматга эга бўлиб ($AUC = 0,90$), тухумдон захирасини

баҳолашда энг самарали маркер сифатида тасдиқланди. Эстрадиол ва прогестерон $AUC = 0,88$, ЛГ ва ФСГ мос равишда $AUC = 0,87$ ва $0,86$ кўрсаткичлари билан юкори прогнозлаш қобилиятига эга эканлиги аниқланди. Тестостероннинг AUC қиймати $0,85$ бўлиб, самарали, лекин нисбатан камроқ прогностик аҳамиятга эга деб баҳоланди (3-расм).



3-расм. Гормонал маркерларнинг прогностик аҳамияти учун ROC таҳлили

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, фертиликни прогнозлаш ва индивидуал даволаш стратегиясини ишлаб чиқишда гормонал маркерларлар кўрсаткичи етакчи аҳамиятга эга эканини кўрсатади.

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиликни баҳолаш мақсадида POSEIDON таснифи асосида тухумдон захираси таҳлил қилинди. Эхографик баҳолаш тухумдон ҳажми ва овуляция белгиларида ҳам статистик фарқ борлигини кўрсатди ($P < 0,001$). Корреляцион таҳлилда ёш билан АМГ ($r = -0,68$) ва АФС ($r = -0,45$) ўртасида ишончли тескари боғлиқлик, АМГ ва АФС ўртасида эса тўғри боғлиқлик аниқланди ($r = 0,70$; $P < 0,01$). ROC-анализга кўра, АМГ ($AUC = 0,90$) ва АФС ($AUC = 0,85$) – ишончли прогностик маркерлар бўлиб, уларни биргаликда баҳолаш фертиликни прогнозлаш аниқлигини сезиларли оширади ($AUC = 0,92$). Ушбу натижалар POSEIDON таснифи асосида тухумдон захирасини комплекс ва индивидуал баҳолаш репродуктив стратегияларни танлашда самарали клиник восита эканини тасдиқлайди.

Тадқиқот олдига қўйилган вазифаларга мувофиқ паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиликни тиклаш имкониятини баҳолаш мақсадида VEGF, IGF-1 ва TGF- β каби ўсиш омилларининг миқдорий даражалари ўрганилди. Таҳлил натижаларига кўра, I-гуруҳдаги аёлларда VEGF даражаси $85,0 \pm 3,8$ пг/мл, II-гуруҳда – $48,5 \pm 3,5$ пг/мл ($P < 0,001$), III-гуруҳда эса $78,0 \pm 3,9$ пг/мл ($P > 0,05$) ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлар ангиогенез жараёнининг умумий ҳолатини баҳолашда

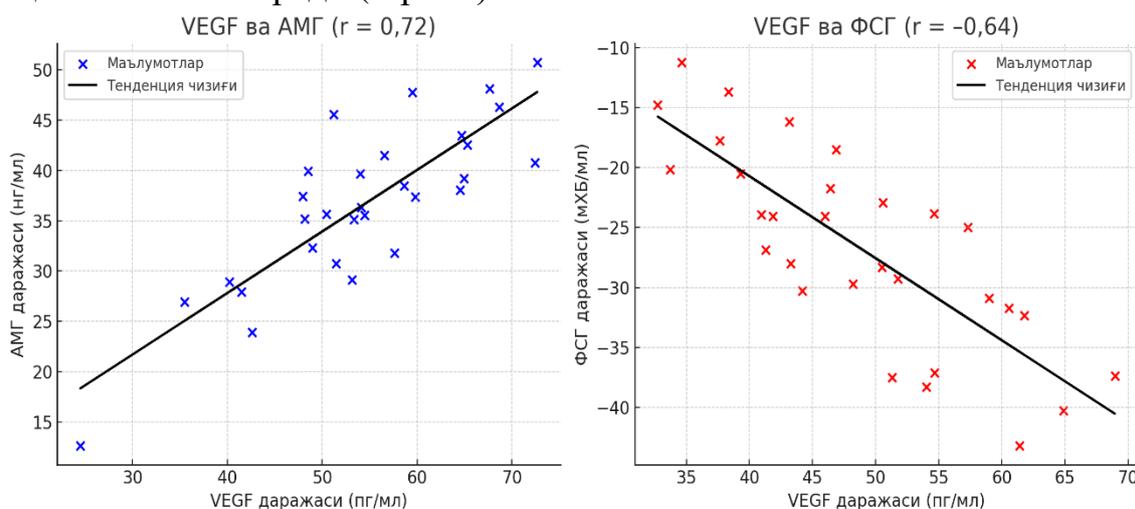
муҳим аҳамият касб этади. II-гурӯҳдаги VEGF даражаси референс чегарасининг (100–150 пг/мл) анча пастида аниқланиб, тухумдон трофикаси ва қон таъминотининг жиддий сусайганини кўрсатади. TGF-β даражалари I-гурӯҳда – $62,0 \pm 2,9$ пг/мл, II-гурӯҳда – $38,0 \pm 2,6$ пг/мл ($P < 0,001$), III-гурӯҳда – $60,5 \pm 2,8$ пг/мл ($P > 0,05$) бўлиб, бу кўрсаткич ҳам тўқима регенерацияси ва яллиғланишни назорат қилувчи жараёнларни акс эттиради. II-гурӯҳдаги паст даража физиологик тикланиш жараёнларининг пасайганини кўрсатади. IGF-1 даражаси I-гурӯҳда – $122,0 \pm 4,5$ нг/мл, II-гурӯҳда – $88,0 \pm 4,1$ нг/мл ($P < 0,001$), III-гурӯҳда – $115,0 \pm 4,7$ нг/мл ($P > 0,05$) ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар тухумдон тўқималарида хужайравий ўсиш ва метаболлик фаоллик даражаси билан боғлиқ бўлиб, II-гурӯҳдаги пастлик тухумдон фаоллигининг заифлашганини кўрсатади (2-жадвал).

2-жадвал. Тадқиқотга киритилган аёлларда ўсиш омилларининг миқдор даражалари, $M \pm m$

Ўсиш омиллари	I гуруҳ, (n=50)	II гуруҳ, (n=40)	Таққослаш гуруҳи (n=30)	P1-TГ	P2-TГ	P1-2
VEGF (пг/мл)	$85,0 \pm 3,8$	$48,5 \pm 3,5$	$78,0 \pm 3,9$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$
TGF-β (пг/мл)	$62,0 \pm 2,9$	$38,0 \pm 2,6$	$60,5 \pm 2,8$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$
IGF-1 (нг/мл)	$122,0 \pm 4,5$	$88,0 \pm 4,1$	$115,0 \pm 4,7$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$

Изоҳ: I гуруҳ ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқ; II гуруҳ ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқ; I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқ.

Гуруҳлар таҳлилида, айниқса II гуруҳда (39–41 ёш) ушбу ўсиш омиллар даражасининг кескин пастлиги қайд этилди ($P < 0,001$), бу ангиогенез, трофика ва хужайравий метаболизмнинг сусайиши билан боғлиқ ҳолатларни кўрсатади. Корреляцион таҳлилда VEGF ва АМГ ўртасида кучли ижобий ($r = 0,72$), VEGF ва ФСГ ўртасида эса тескари боғлиқлик ($r = -0,64$) аниқланди ($P < 0,01$), бу ўсиш омиллари ва гормонал захира ўртасидаги узвий боғлиқликни акс эттиради (4-расм).



4-расм. VEGF ўсиш омили миқдор даражаси билан АМГ ва ФСГ гормонлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Согласно результатам ROC-анализа, VEGF (AUC = 0,88), IGF-1 (AUC = 0,85) и TGF- β (AUC = 0,87) были идентифицированы в качестве эффективных биомаркеров для прогнозирования фертильности благодаря высокой чувствительности и специфичности. Кроме того, на основании показателей указанных факторов роста была разработана модель логистической регрессии, позволяющая оценить вероятность восстановления фертильности (Rf) по следующей формуле:

$$Rf = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \times VEGF + \beta_2 \times IGF-1 + \beta_3 \times TGF-\beta)}}$$

Бу ерда:

- Rf – фертилик тикланиш эҳтимоли (0–1 оралиғида, ёки %);
- VEGF, IGF1, TGF- β – аниқланган миқдорий даражалар;
- $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ – моделнинг регрессия коэффициентлари.

Ушбу формула асосида фертилик тикланишини прогнозлаш самарадорлиги юқори аниқлик билан баҳоланди: сезувчанлик (sensitivity) – 97%, махсуслик (specificity) – 98% ни ташкил этди. I-гуруҳда прогнозлаш натижаси (Rf) 94,7% ни ташкил этди. II-гуруҳда эса мазкур кўрсаткичлар анча паст–(Rf) 18,2% ни ташкил этди. III-гуруҳ (таққослаш) даги аёлларда прогнозлаш натижаси (Rf) 84,1% деб баҳоланди. Хулоса қилиб айтганда, VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари тухумдон функционал ҳолатининг муҳим биомаркерлари бўлиб, улар асосида тузилган логистик регрессия модели паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилик тикланишини прогнозлашда юқори самарадорликка эга инновацион ва истиқболли модел сифатида тавсия этилади.

Диссертациянинг «Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёллар фертиллигини тиклашда инновацион ёндашувлар усулни қўллаш натижаларини» деб номланган тўртинчи бобида паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларни даволашда инновацион даволаш ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш натижалари батафсил ёритиб берилган.

Кеч репродуктив ёшдаги тухумдон захираси пасайган аёлларда овуляцияни тиклаш ва репродуктив имкониятларни яхшилаш мақсадида тромбоцитларга бой плазма (PRP) терапияси ва Fertizil F препаратини биргаликда қўллаш самарадорлиги ўрганилди. Тадқиқот доирасида 120 нафар аёл POSEIDON классификацияси асосида уч гуруҳга ажратилди: I-гуруҳ (35–38 ёш, АМГ < 1,0 нг/мл, AFC < 5), II-гуруҳ (39–41 ёш, АМГ < 0,5 нг/мл, AFC < 3) ва III-гурўҳ (таққослаш гуруҳи, PRP қабул қилмаган аёллар). I ва II гуруҳлардаги аёлларга $\geq 1 \times 10^6$ тромбоцит/мкл концентрациядаги PRP плазмаси трансвагинал УТТ назоратида тухумдон стромасига юборилди, ва ушбу терапияга қўшимча равишда Fertizil F препарати қўлланилди.

Ушбу препарат таркибида мио-инозитол (600 мг), витамин Е (30 мг), катехин ва диосгений экстрактлари (5 мг дан), глициризин кислотаси (12 мг) ва Омега-3 (500 мг) мавжуд бўлиб, улар овулятор фаоллик, тухум хужайра

сифатини яхшилаш ва митохондриал метаболизмни фаоллаштиришга қаратилган. Fertilil F ҳар куни 1 таблеткадан 2 марта, 3 ой давомида, ҳайз циклининг биринчи кунидан бошлаб қабул қилинди. Даволаш самарадорлиги гормонал, эхографик ва клиник кўрсаткичлар орқали 3, 6 ва 12 ойлик муддатларда баҳоланди. Асосий самара мезонлари сифатида гонадотропин ва жинсий гормонлар даражалари, антрал фолликуллар сони, доминант фолликул диаметри, эндометрий қалинлиги, эхогенлиги ва овуляциянинг бор-йўқлиги олинди. Қўшимча равишда ҳайз циклининг тикланиши, ҳомиладорликнинг юз бериш муддати ва беморларнинг субъектив ҳолати ҳам таҳлил қилинди.

Гормонал таҳлиллар натижаларига кўра, PRP + Fertilil F комбинацияси гипофиз-тухумдон ўқидаги мувозанатни тиклашга ёрдам берди. I-гуруҳда фолликулостимуляцияловчи гормон (ФСГ) даражаси $14,5 \pm 0,51$ дан $10,8 \pm 0,36$ мМЕ/мл гача, II-гуруҳда $15,8 \pm 0,54$ дан $12,2 \pm 0,40$ мМЕ/мл гача пасайди ($P < 0,001$). Лютеинловчи гормон (ЛГ) даражаси I-гуруҳда $9,3 \pm 0,31$ мМЕ/мл, II-гуруҳда $10,8 \pm 0,35$ мМЕ/мл гача кўтарилди ($P < 0,001$). Эстрадиол даражаси I гуруҳда $90,4 \pm 2,9$ пг/мл, II гуруҳда $86,2 \pm 2,9$ пг/мл ни ташкил этди; прогестерон даражалари мос равишда $2,6 \pm 0,09$ ва $2,4 \pm 0,08$ нг/мл даражасига етди ($P < 0,001$). Ушбу ўзгаришлар тухумдон фаолиятининг тикланаётганини ва овулятор циклининг қайта шаклланаётганини кўрсатди.

Эхографик баҳолаш натижаларида фолликуллар ўсишининг жадал динамикаси кузатилди. Ҳайз циклининг 14-кунда I-гуруҳда фолликул диаметри $19,0 \pm 0,59$ мм, II-гуруҳда $18,8 \pm 0,62$ мм ни ташкил этди. Таққослаш гуруҳида эса ушбу кўрсаткич $11,2 \pm 0,51$ мм бўлиб, статистик жиҳатдан ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,001$). Эндометрий қалинлиги ҳам даволаш фониди яхшиланиб, I ва II гуруҳларда 14-кунга келиб $9,2 \pm 0,31$ мм гача етиши қайд этилди, ҳолбуки таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич $6,7 \pm 0,22$ мм атрофида сақланиб қолди ($P < 0,001$).

Допплерометрик таҳлилларда тухумдон ва бачадон артерияларидаги резистентлик (RI) ва пульсация индекслари (PI) пасайиши орқали микроциркуляция яхшилангани аниқланди. I-гуруҳда чап тухумдонда RI $0,72 \pm 0,02$, PI $1,30 \pm 0,03$; бачадон артериясида RI $0,69 \pm 0,02$, PI $1,20 \pm 0,04$ даражасига тушди. Бу PRP ва Fertilil F фониди трофик муҳитнинг тикланаётганини кўрсатади. II-гуруҳда ҳам мос равишда позитив динамика кузатилган бўлиб, аммо ўзгаришлар нисбатан камроқ даражада ифодаланган. Таққослаш гуруҳида эса доплер кўрсаткичлари деярли ўзгаришсиз қолган.

Терапиянинг молекуляр таъсирини баҳолаш мақсадида VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омиллари таҳлил қилинди. I-гуруҳда VEGF даражаси $85,0 \pm 3,8$ дан $210,05 \pm 6,5$ пг/мл гача, TGF- β $62,0 \pm 2,9$ дан $127,32 \pm 4,3$ пг/мл гача, IGF-1 эса $122,0 \pm 4,5$ дан $220,52 \pm 7,0$ нг/мл гача ишончли даражада кўтарилди ($P < 0,001$). II-гуруҳда ҳам ушбу омиллар мос равишда юқори даражаларгача ошган. Ушбу ўсиш тухумдон стромасида ангиогенез, трофик қайта тикланиш ва хужайравий пролиферация жараёнлари фаоллашганини кўрсатади.

Клиник самарадорлик юзасидан эса I-гуруҳда 42,0% овуляция ва 34,0% ҳомиладорлик ҳолати қайд этилди. II-гуруҳда ушбу кўрсаткичлар мос

равишда 27,5% ва 22,5% ни ташкил этди. Таққослаш гуруҳида эса овуляция 10%, ҳомиладорлик 6,7% атрофида бўлган. Бу натижалар PRP ва Fertilizil F комбинациясининг клиник фойдаси ва репродуктив натижаларни яхшилашдаги самарадорлигини тасдиқлайди.

Хулоса қилиб айтганда, PRP терапия ва Fertilizil F препарати паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон функциясини рағбатлантириш, фолликулогенез ва овуляцияни тиклаш, эндометриал перфузияни яхшилаш ва имплантация учун физиологик муҳит яратишда юқори самара кўрсатди. Шу боис, ушбу инновацион ёндашув патогенетик асосланган ва клиник жиҳатдан мақбул репродуктив терапия сифатида тавсия этилади.

ХУЛОСАЛАР

1. Кеч репродуктив ёшдаги аёллар репродуктив функциясини ретроспектив таҳлил натижалари, хайз циклининг бузилишлар 70%, ановуляция 30%, репродуктив функция бузилиши 72–76,6% ҳолатда қайд этилди. Бирламчи бепуштлиқ гуруҳларда мос равишда 38% ва 42%ни, иккиламчи бепуштлиқ – 62% ва 58% ни ташкил этди. Гормонал бузилишлар гуруҳларда мос равишда 58% 78% ҳолатда аниқланди ($p < 0,05$), шу билан бирга, ушбу аёлларда комплекс даволаш фонида ҳомиладорликлар салмоғи жуда паст, яъни 19,4%ни ташкил этган, бу ўз навбатида мазкур аёллар фертиллигини тиклашда индивидуал ва инновацион усулларни жорий этиш зарурати мавжудлигини тасдиқлайди.
2. Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда гормонал таҳлил, гормонларининг прогностик аҳамиятини ROC-анализда баҳолаш, ФСГ учун AUC 0,86, сезгирлик 83% ва спецификлик 77%; ЛГ – 0,87, (81%,79%; эстрадиол учун –0,88, (84%,80%); прогестерон учун –0,88, (83%,78%); тестостерон учун эса –0,85, (79%,75% ни ташкил этиб, ушбу гормонал маркерлар фертиллиқни прогнозлашда юқори прогностик қийматга эга экани аниқланди.
3. Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда VEGF, TGF- β , IGF-1 ўсиш омилларининг таҳлили ушбу VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омилларининг қон зардобидаги даражалари баҳоланиб, улар асосида фертиллиқ тикланишини прогнозлаш учун логистик регрессия модели ишлаб чиқилди. Ушбу моделдан фойдаланиб фертиллиқ тикланишини прогнозлаш, I-гуруҳда–94,7%, II-гуруҳда–18,2% ва III-гуруҳда – 84,1%га тикланиш эҳтимоли мавжудлиги қайд этилди. Бу ўсиш омилларини индивидуал фертиллиқни прогнозлашда юқори ишончли биомаркер сифатида қўллаш имконини беради.
4. PRP-терапияни Fertilizil F препарати билан биргалиқда қўлланганида тухумдон фаолиятининг барқарор яхшиланиши, гормонал ҳолатнинг меъёрлашиши, эхографик ва доплеромеретрик кўрсаткичлар динамикасининг ижобий ўзгариши кузатилиб, VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари даражаларида ишончли ўсиш, эндометриал трофикаси ва

микроциркуляцияси фаоллашгани аниқланди. Овуляция ҳолатлари I-гурухда – 42,0%, II-гурухда – 27,5%, ҳомиладорлик ҳолатлари гурухларда мос равишда 34,0% ва 22,5% ни ташкил этди. Бу инновацион терапевтик ёндашувнинг юқори клиник самарадорлигини кўрсатади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АХМЕДЖАНОВА ХУРШИДА ЗОКИРЖОН ҚИЗИ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У
ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НИЗКИМ
ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ 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 № В2022.4.PhD/Tib3101.

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 «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Шукуров Фархад Ишкулович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Официальные оппоненты:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ведущая организация:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребёнка

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. В мире проблема бесплодия остаётся одной из наиболее актуальных, и её распространённость неуклонно растёт с каждым годом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...распространённость бесплодия среди общего населения составляет 17,5%. Особенно отмечается резкий рост данного состояния среди женщин позднего репродуктивного возраста: в возрастной группе 36–39 лет частота бесплодия достигает 25–30%, а среди женщин старше 40 лет – до 40–50%». Восстановление репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом представляет собой серьёзную клиническую проблему. Эффективность традиционных методов лечения у данной категории пациенток остаётся низкой, что существенно снижает шансы на наступление беременности естественным путём. В связи с этим активно ведутся масштабные научные исследования, направленные на разработку эффективных подходов к восстановлению репродуктивной функции, совершенствование репродуктивных технологий и внедрение новых терапевтических методов у женщин с пониженным овариальным резервом в позднем репродуктивном возрасте.

Во всем мире вопросы оптимизации восстановления репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом до настоящего времени остаются недостаточно изученными, что дополнительно подчёркивает научную и практическую актуальность данной проблемы. Особенно это связано с нехваткой научных данных о восстановлении овариальной активности у данной категории женщин, а также с ограниченностью существующих клинических рекомендаций. Несмотря на предпринимаемые на международном уровне усилия по решению данной проблемы, патогенетические механизмы репродуктивных нарушений у женщин позднего репродуктивного возраста с пониженным овариальным резервом до конца не раскрыты. Кроме того, отсутствует единый подход к точной и достоверной оценке их репродуктивного потенциала и возможности восстановления фертильности. Такая ситуация подчёркивает необходимость проведения углублённых научных исследований, направленных на оптимизацию восстановления фертильности у женщин с низким овариальным резервом в позднем репродуктивном возрасте, и служит обоснованием актуальности выбранной темы диссертационного исследования.

В нашей стране реализуются масштабные реформы, направленные на дальнейшее развитие сферы здравоохранения, приведение системы медицинской помощи в соответствие с международными стандартами, повышение качества медицинского обслуживания населения и обеспечение всестороннего охвата медицинской помощью. Одним из приоритетных направлений государственной политики по коренному совершенствованию системы здравоохранения является внедрение мер, таких как «максимальное приближение первичной медико-санитарной помощи к населению, защита материнства и детства, удовлетворение потребностей в данной сфере, а также расширение объёмов специализированной медицинской помощи». В этом

контексте особое значение приобретают исследования и практические решения, направленные на повышение фертильности, сохранение и поддержку репродуктивного здоровья женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. Это, в свою очередь, соответствует целям государственной политики по совершенствованию системы здравоохранения и играет важную роль в обеспечении её эффективности.

Данное диссертационное исследование проводится в русле реализации задач, обозначенных в следующих нормативно-правовых актах Республики Узбекистан: Указ Президента №ПФ-156 от 6 сентября 2023 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения»; Указ Президента №ПФ-6221 от 6 мая 2021 года «О мерах по дальнейшему углублению реформ в системе здравоохранения и созданию необходимых условий для повышения профессионального потенциала медицинских работников»;– Указ Президента №ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»; – Постановление Кабинета Министров №ПК-296 от 8 сентября 2023 года «О мерах по охране здоровья матерей и детей и укреплению репродуктивного здоровья населения»³;– Постановление 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 в соответствии с другими действующими нормативно-правовыми актами, регулирующими данную сферу.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики IV «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы наблюдается рост количества научных исследований, посвящённых изучению проблем фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. Международное научное сообщество активно проводит исследования, направленные на изучение нарушений репродуктивной функции, связанных со снижением овариального резерва, снижением фертильности и повышением риска развития репродуктивных осложнений (Steiner A.Z. et al., 2017; Pilsgaard F. et al., 2018; Cao Y. et al., 2024). Основное внимание в данных исследованиях уделяется оценке гормонального статуса, качества ооцитов, эхографических особенностей фолликулогенеза и состояния эндометрия у женщин с пониженным овариальным резервом. В настоящее время наиболее широко применяемыми диагностическими критериями при оценке овариального резерва у данной группы пациенток являются гормональный маркер – антимюллеров гормон (АМГ) и эхографический показатель – количество антральных фолликулов (АФС).

Учёные стран СНГ также проводили исследования, посвящённые оценке фертильности у женщин с низким овариальным резервом на основе

³ Постановления Президента Республики Узбекистан № ПК-296 от 8 сентября 2023 года

уровней АМГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (Т.Н. Назаренко, 2023; К.В. Урюпина и соавт., 2020; И.И. Мягих, 2022). Было установлено, что при снижении уровня АМГ менее 1 нг/мл у женщин позднего репродуктивного возраста ухудшается качество ооцитов и снижается эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В Узбекистане также ведутся научные исследования, посвящённые изучению нарушений репродуктивной функции, связанных с истощением овариального резерва. В частности, изучаются процессы овуляции у женщин позднего репродуктивного возраста, прогнозирование репродуктивных осложнений, а также оценка эхографических и биохимических маркёров у пациенток с низким овариальным резервом (Г.А. Ихтиярова и соавт., 2020; С.З. Юлдашева и соавт., 2020).

Однако в существующих исследованиях основное внимание уделяется преимущественно общей оценке состояния репродуктивной функции, тогда как комплексные подходы, направленные на восстановление фертильности, внедрение инновационных методов лечения и разработка надёжных моделей прогнозирования остаются недостаточно проработанными. До настоящего времени не проводились масштабные исследования, охватывающие полную диагностику нарушений фертильности, эффективные лечебные подходы и прогностические решения у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, что подчёркивает необходимость дальнейшего углубления научных изысканий в данном направлении.

Связь диссертационного исследования с научно-исследовательской работой высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательским планом Ташкентской медицинской академии №012300281 «Медико-социальные проблемы здоровья матери и ребёнка. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики» на 2023–2027 годы.

Целью исследования является разработка инновационных методов лечения, направленных на оптимизацию восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, а также оценка их клинической эффективности.

Задачи исследования:

оценить состояние репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом на основе ретроспективного анализа;

оценить гормональный статус у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом;

оценить уровень факторов роста VEGF, TGF- β и IGF-1 у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом;

оценить эффективность применения PRP-терапии в сочетании с препаратом Fertilizil F у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом.

Объектом исследования были отобраны 100 женщин, обратившихся в

межрайонный перинатальный центр №9 города Ташкента в период с 2021 по 2024 годы, а также 120 женщин в возрасте от 35 до 41 года с диагностированным сниженным овариальным резервом, проходивших обследование по поводу нарушений фертильности в клинике “NS-Medical”.

Предметом исследования были взяты образцы образцы крови и сыворотки крови.

Методы исследования. В исследовании применялись общеклинические, гормональные, иммунологические, ультразвуковые, доплерометрические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом (по данным ретроспективного анализа) в 70% случаев наблюдаются нарушения менструального цикла, в 30% — ановуляция, в 72–76,6% — нарушения репродуктивной функции. Частота первичного бесплодия составляет 38–42%, вторичного — 58–62%. Гормональный дисбаланс выявляется в 58–78% случаев, а частота наступления беременности на фоне комплексной терапии не превышает 19,4%;

доказано, что у женщин с низким овариальным резервом в позднем репродуктивном возрасте (по данным гормонального анализа) прогностическая значимость гормональных маркёров в оценке фертильности подтверждена методом ROC-анализа: ФСГ (AUC = 0,86; чувствительность – 83%; специфичность – 77%), ЛГ – 0,87 (81%, 79%), эстрадиол – 0,88 (84%, 80%), прогестерон – 0,88 (83%, 78%) и тестостерон – 0,85 (79%, 75%) демонстрировали высокую прогностическую ценность. Установлена достоверная корреляционная связь между снижением овариальной активности и выраженностью гормонального дисбаланса;

доказано, что (на основании иммунологических исследований) у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом была разработана прогностическая модель восстановления фертильности с использованием количественных уровней факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β . Согласно результатам модели, вероятность восстановления фертильности составила: для группы I – 94,7%, группы II – 18,2%, группы III – 84,1%, что позволяет рекомендовать данную модель как инновационный и высокоточный метод индивидуального прогнозирования репродуктивного потенциала;

доказано, что у женщин с низким овариальным резервом в позднем репродуктивном возрасте, получавших комбинированное лечение PRP-терапией и препаратом Fertizil F, наблюдалось достоверное улучшение овариальной функции, гормональных, эхографических и доплерометрических показателей, а также значительное повышение уровней факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β , сопровождавшееся активизацией микроциркуляции и трофических процессов. Частота овуляции составила 42,0% и 27,5% соответственно, беременность наступила в 34,0% и 22,5% случаев, что подтверждает высокую клиническую эффективность данного инновационного метода лечения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано, что у женщин позднего репродуктивного возраста с низким

овариальным резервом нарушения менструального цикла наблюдаются в 70% случаев, ановуляция – в 30%, нарушения репродуктивной функции – в 72–76,6%. Частота первичного бесплодия составляет 38–42%, вторичного – 58–62%, гормональные нарушения выявляются в 58–78% случаев. Частота наступления беременности на фоне комплексного лечения не превышает 19,4%, что свидетельствует о недостаточной эффективности стандартных методов терапии и указывает на необходимость внедрения индивидуальных и инновационных подходов к восстановлению фертильности в данной группе пациенток;

обосновано, что у женщин с низким овариальным резервом в позднем репродуктивном возрасте (на основании гормонального анализа) прогностическая значимость гормональных маркеров для оценки фертильности была подтверждена методом ROC-анализа: ФСГ (AUC = 0,86; чувствительность – 83%; специфичность – 77%), ЛГ – 0,87 (81%, 79%), эстрадиол – 0,88 (84%, 80%), прогестерон – 0,88 (83%, 78%) и тестостерон – 0,85 (79%, 75%) обеспечивали высокую прогностическую ценность. Научно обосновано наличие достоверной корреляционной связи между снижением овариальной функции и выраженностью гормонального дисбаланса;

обосновано, что разработанная модель прогнозирования восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, основанная на количественных уровнях факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β , продемонстрировала высокую прогностическую точность: в группе I — 94,7%, в группе II — 18,2%, в группе III — 84,1%, при чувствительности 97% и специфичности 98%, что позволяет клинически обосновать её как инновационный и надёжный метод прогнозирования фертильности;

обосновано, что у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, получавших комбинированную терапию с использованием PRP и антиоксидантного комплекса Fertizil F, на фоне достоверного улучшения гормональных показателей (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон), эхографических данных (размер фолликулов и эндометрия), доплерометрических параметров (RI, PI), а также уровней факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β , частота овуляции составила 42,0% и 27,5%, а частота наступления беременности – 34,0% и 22,5% соответственно. Это клинически подтверждает высокую эффективность данного терапевтического подхода в восстановлении фертильности.

Достоверность полученных результатов обоснована применением современных научных подходов и методов, соответствием эмпирических данных теоретическим положениям, методологической корректностью проведённых исследований, достаточным объёмом выборки, использованием адекватных статистических методов обработки данных. Дополнительно, сопоставление результатов с отечественными и международными исследованиями, а также подтверждение выводов компетентными экспертными структурами подтверждают научную значимость и достоверность проведённого исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что

впервые был комплексно разработан патогенетически обоснованный подход к восстановлению фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. Проведена оценка состояния репродуктивной функции на основании гормональных, эхографических и иммунологических исследований, выявлены надёжные маркеры, позволяющие прогнозировать фертильность и определять индивидуальную тактику лечения. Научно обоснована прогностическая ценность гормонов АМГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона с применением ROC-анализа. Кроме того, была построена логистическая регрессионная модель, основанная на уровнях факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β , что позволило создать достоверный метод прогнозирования восстановления фертильности и подтвердить его эффективность с научной точки зрения.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов был разработан индивидуализированный алгоритм терапии для восстановления репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, включающий совместное применение PRP-терапии и митохондриального антиоксидантного комплекса Fertizil F. Данный метод был внедрён в клиническую практику и продемонстрировал высокую эффективность в восстановлении фертильности: частота достижения овуляции составила соответственно 42,0% и 27,5% в исследуемых группах, а частота наступления беременности — 34,0% и 22,5%. Разработан комплексный метод оценки эффективности лечения, основанный на показателях овариального резерва и уровнях факторов роста (VEGF, TGF- β , IGF-1), применение которого рекомендовано в клинической практике.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов, полученных при комплексной оценке клинических особенностей репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом посредством общеклинических, эходоплерометрических, иммунологических и гормональных исследований, а также усовершенствования методов терапии, направленных на оптимизацию фертильности:

первая научная новизна: заключается в том, что установлено: у женщин с низким овариальным резервом в позднем репродуктивном возрасте нарушения менструального цикла наблюдаются в 70% случаев, ановуляция – в 30%, нарушение репродуктивной функции – в 72–76,6%, первичное бесплодие составляет 38–42%, вторичное – 58–62%, гормональный дисбаланс выявляется у 58–78% пациенток, а уровень наступления беременности на фоне стандартной терапии не превышает 19,4%. На основании этих данных разработаны методические рекомендации под названием «Диагностика, прогнозирование и восстановление фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом», утверждённые справкой №05-23/52-t Координационного экспертного совета ТМА Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 22.05.2023 года, внедрённые в практику по приказу Республиканского перинатального центра №188 от 12.08.2024 года и приказу межрайонного перинатального центра №9 города Ташкента №85 от

10.09.2024 года, а также рекомендованные к применению Заключением Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 ноября 2024 года (протокол №09/58). **Социальная эффективность научной новизны:** ретроспективный анализ показал высокую распространённость менструальных нарушений, ановуляции и нарушений репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, а также низкие показатели наступления беременности и недостаточную эффективность существующих стандартных методов лечения. Эти данные подчёркивают необходимость внедрения инновационных подходов и открывают возможности для предложения современных, эффективных и адаптированных к индивидуальным потребностям терапевтических решений для женщин с нарушенной фертильностью. **Экономическая эффективность научной новизны:** обусловлена тем, что на фоне стандартной терапии частота наступления беременности не превышает 19,4%, что свидетельствует о неэффективных расходах времени и финансовых ресурсов. Внедрение индивидуального подхода на основе биомаркеров и инновационной PRP-терапии позволяет снизить потребность в гормональной стимуляции и ЭКО, экономя в среднем от 2000000 до 2500000 сумов на одного пациента, что в выборке из 90 женщин обеспечило общую экономию от 18000000 до 225000000 сумов. **Заключение:** высокая частота нарушений фертильности у женщин с низким овариальным резервом в позднем репродуктивном возрасте и низкая эффективность стандартной терапии обоснованно потребовали разработки и внедрения в клиническую практику инновационных подходов к оценке, прогнозированию и восстановлению фертильности.

вторая научная новизна: заключается в том, что у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом (на основании гормонального анализа) была научно обоснована прогностическая значимость гормональных маркёров в прогнозировании фертильности с использованием ROC-анализа. Установлены следующие показатели: ФСГ (AUC = 0,86; чувствительность – 83%; специфичность – 77%), ЛГ – 0,87; (81%,79%), эстрадиол – 0,88; (84%,80%), прогестерон – 0,88; (83%,78%) и тестостерон – 0,85; (79%,75%). Также научно доказано наличие корреляционной связи между снижением овариальной активности и выраженностью гормонального дисбаланса. На основе этих данных разработаны методические рекомендации под названием «Оценка состояния, диагностика, прогнозирование и восстановление фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом», утверждённые справкой №05-23/52-t Координационного экспертного совета ТМА Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 22.05.2023 года, внедрённые в практику по приказу Республиканского перинатального центра №188 от 12.08.2024 года и приказу межрайонного перинатального центра №9 города Ташкента №85 от 10.09.2024 года, а также рекомендованные к применению Заключением Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 ноября 2024 года (протокол №09/58). **Социальная эффективность научной новизны:** проявляется в том, что оценка прогностического потенциала гормональных

маркёров с точными показателями AUC, чувствительности и специфичности позволила обеспечить раннюю диагностику состояния репродуктивной функции у женщин с низким овариальным резервом, внедрить индивидуальный подход, а также предложить своевременное решение проблем фертильности путём выявления овуляторной активности и выраженного гормонального дисбаланса. **Экономическая эффективность научной новизны:** заключается в том, что использование гормональных маркёров в процессе оценки фертильности позволило сократить число избыточных и неэффективных гормональных вмешательств, процедур ЭКО и дополнительных дорогостоящих обследований. Это обеспечило возможность избежать ненужных расходов и сэкономить в среднем от 1500000 до 2000000 миллионов сумов на одну пациентку, а в рамках исследуемой группы – от 135000000 до 180000000 сумов в общей сложности. **Заключение:** высокая прогностическая ценность гормонов ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона (по показателям AUC, чувствительности и специфичности) подтверждена, что обосновывает их эффективное применение в индивидуализированном прогнозировании фертильности. Это позволило рекомендовать данные гормональные маркёры в качестве научно обоснованного и современного подхода к оценке, прогнозированию и выбору тактики лечения нарушений фертильности.

третья научная новизна: заключается в том, что у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом (на основе иммунологических анализов) была разработана модель прогнозирования восстановления фертильности, основанная на количественных уровнях факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β . Согласно полученным результатам, вероятность восстановления фертильности (Rf) составила: в группе I – 94,7%, в группе II – 18,2%, в группе III – 84,1%. Доказана высокая точность данной модели, что позволило рекомендовать её как инновационный метод прогноза восстановления фертильности. На основе полученных данных были разработаны методические рекомендации под названием «Оценка состояния, диагностика, прогнозирование и восстановление фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом», утверждённые справкой №05-23/52-т Координационного экспертного совета ТМА Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 22.05.2023 года и внедрённые в практику согласно приказу Республиканского перинатального центра №188 от 12.08.2024 года и приказу межрайонного перинатального центра №9 города Ташкента №85 от 10.09.2024 года. Метод рекомендован к клиническому применению Заключением Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 ноября 2024 года (протокол №09/58). **Социальная эффективность научной новизны:** состоит в том, что модель прогнозирования на основе факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β позволяет своевременно и достоверно оценить вероятность восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. Это способствует раннему выявлению репродуктивных нарушений в группах высокого риска, подбору эффективной терапии и внедрению индивидуального подхода к сохранению репродуктивного потенциала, улучшая качество жизни и

социальную активность женщин. **Экономическая эффективность научной новизны:** заключается в том, что разработанная модель прогнозирования на основе иммунологических факторов роста позволяет отказаться от дорогостоящих и инвазивных методов оценки фертильности, обеспечивая раннюю и эффективную диагностику без необходимости госпитализации. Это способствует сокращению потребности в гормональной стимуляции и протоколах ЭКО, позволяя экономить в среднем 2000000–3000000 сумов на одну пациентку, а в исследуемой выборке из 90 женщин – в общей сложности от 180000000 до 270000000 сумов. **Заключение:** модель прогнозирования фертильности на основе уровней VEGF, IGF-1 и TGF- β продемонстрировала высокую точность по показателям Rf: 94,7% – в I группе, 18,2% – во II группе и 84,1% – в III группе. Это обосновывает её применение в качестве иммунологического прогностического инструмента в клинической практике.

четвёртая научная новизна: заключается в том, что у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом при комбинированном применении PRP-терапии и препарата Fertilizil F было зафиксировано достоверное улучшение овариальной функции, гормональных, эхографических и доплерометрических показателей, а также значительное повышение уровней факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β , активизация микроциркуляции и трофических процессов. Частота овуляции в исследуемых группах составила 42,0% и 27,5%, частота наступления беременности – 34,0% и 22,5% соответственно, что свидетельствует о высокой клинической эффективности данной инновационной терапии. На основании полученных результатов были разработаны методические рекомендации под названием «Оценка состояния, диагностика, прогнозирование и восстановление фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом», утверждённые справкой №05-23/52-т Координационного экспертного совета ТМА Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 22.05.2023 года, внедрённые в клиническую практику в соответствии с приказами Республиканского перинатального центра №188 от 12.08.2024 года и межрайонного перинатального центра №9 города Ташкента №85 от 10.09.2024 года, а также рекомендованные к применению Заключением Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 ноября 2024 года (протокол №09/58). **Социальная эффективность научной новизны:** заключается в том, что применение комбинации PRP-терапии и комплекса Fertilizil F у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом позволило достоверно повысить частоту овуляции (42,0% и 27,5%) и наступления беременности (34,0% и 22,5%). Эта инновационная методика оказалась эффективной не только в восстановлении репродуктивного потенциала, но и в улучшении качества жизни, социальной устойчивости и возможности создания семьи у женщин репродуктивного возраста. **Экономическая эффективность научной новизны:** выражается в том, что внедрение инновационной терапии PRP + Fertilizil F позволило сократить потребность в дорогостоящих гормональных стимуляциях и протоколах ЭКО. Благодаря

этому подходу обеспечена экономия в среднем 2500000–3000000 сумов на одну пациентку, а в совокупности по группе из 90 женщин – от 225000000 до 270000000 сумов. **Заключение:** применение комбинированной терапии PRP и Fertilizil F у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом показало высокую клиническую и экономическую эффективность в восстановлении овариальной функции, улучшении трофической среды и повышении фертильности, что позволяет рекомендовать данный подход как инновационный метод лечения в клинической практике.

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 диссертационной работы опубликовано 19 научных трудов, включая 7 статей в научных журналах. Из них 8 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание степени PhD, в том числе 2 статьи в зарубежных и 6 в республиканских журналах. Кроме того, опубликовано 6 тезисов.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников и приложений. 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, озаглавленной «**Современное представление о восстановлении фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом**», представлен обзор современных данных об эпидемиологии, патогенезе и клинических особенностях нарушений фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста. Кроме того, в главе подробно рассмотрены современные методы лечения данной патологии на основе анализа отечественных и зарубежных источников литературы за последние 5–10 лет.

Во второй главе диссертации под названием «**Материалы и методы исследования**» подробно представлены характеристика исследуемого контингента, а также применённые общеклинические, эходопплерометрические, гормональные, иммунологические и

статистические методы обследования. В исследование были включены всего 220 женщин позднего репродуктивного возраста. У 100 из них, находившихся в возрасте 35–41 года, была проведена ретроспективная оценка состояния репродуктивной функции. Проспективная часть исследования охватила 120 женщин с подтверждённым снижением овариального резерва, из которых 90 пациенток были распределены на две клинические группы в соответствии с критериями классификации POSEIDON. Группу I составили 50 женщин в возрасте 35–38 лет (POSEIDON Group 3: АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5), получавших PRP-терапию в сочетании с препаратом Fertilizil F; группу II — 40 женщин в возрасте 39–41 года (POSEIDON Group 4: АМГ < 0,5 нг/мл, АФС < 3), также проходивших лечение с применением PRP и Fertilizil F. Контрольную группу составили 30 женщин в возрасте 35–41 года (POSEIDON Group 3/4: АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5), не получавших PRP-терапию. Всем участницам было проведено комплексное обследование с использованием современных лабораторно-инструментальных методов, включая гормональные исследования, эходопплерометрическую оценку яичников и эндометрия, а также иммунологический анализ уровней факторов роста VEGF, TGF- β и IGF-1. Использование классификации POSEIDON обеспечило возможность точной диагностики, прогнозирования фертильности и выбора индивидуальной терапевтической стратегии. Эффективность проведённого лечения оценивалась на основании динамики гормональных и иммунологических показателей, восстановления менструального цикла, нормализации овариальной функции и способности к овуляции, а также частоты наступления беременности.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Результаты клинико-лабораторных, инструментальных и ретроспективных исследований у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом»**, представлены данные по общей клинико-лабораторной характеристике, инструментальным и проспективным результатам обследования пациенток в группах сравнения.

В данной главе освещены результаты ретроспективного анализа репродуктивной функции у 100 женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, а также проведён анализ анамнеза, клинико-лабораторных, инструментальных и проспективных данных у 120 женщин той же категории. Средний возраст участниц исследования составил $39,7 \pm 0,5$ лет. В состав группы I (возраст 35–38 лет) вошли: 6 женщин (12,0%) в возрасте 35 лет, 10 женщин (20,0%) – 36 лет, 12 женщин (24,0%) – 37 лет и 22 женщины (44,0%) – 38 лет. В группе II (возраст 39–41 год) зарегистрированы: 20 женщин (50,0%) в возрасте 39 лет, 18 женщин (45,0%) – 40 лет и 2 женщины (5,0%) – 41 года. В контрольную группу вошли: 2 женщины (6,7%) в возрасте 35 лет, 6 женщин (20,0%) – 36 лет, 5 женщин (16,7%) – 37 лет, 5 женщин (16,7%) – 38 лет, 7 женщин (23,3%) – 39 лет и 5 женщин (16,7%) – 40 лет.

В рамках исследования детально изучались менструальная функция и наличие соматических заболеваний, таких как хронический эндометрит, сальпингоофорит, тиреоидная дисфункция, хирургические вмешательства в

анамнезе и др. Было выявлено, что снижение овариального резерва в позднем репродуктивном возрасте ассоциируется с ограничениями репродуктивной функции, что подчёркивает необходимость их раннего выявления.

В соответствии с поставленными задачами исследования в 2021–2022 годах был проведён ретроспективный анализ состояния репродуктивной функции у 100 женщин позднего репродуктивного возраста (35–41 лет) на основании медицинской документации. Пациентки были разделены на две группы: группа I – женщины в возрасте 35–38 лет, группа II – женщины в возрасте 39–41 лет. Результаты ретроспективного анализа репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста показали следующее: нарушения менструального цикла зафиксированы в 70% случаев, ановуляция – в 30%, общие нарушения репродуктивной функции – в 72–76,6% случаев. Первичное бесплодие отмечено у 38% женщин в группе I и у 42% – в группе II, вторичное бесплодие – соответственно у 62% и 58% пациенток (рис. 1).

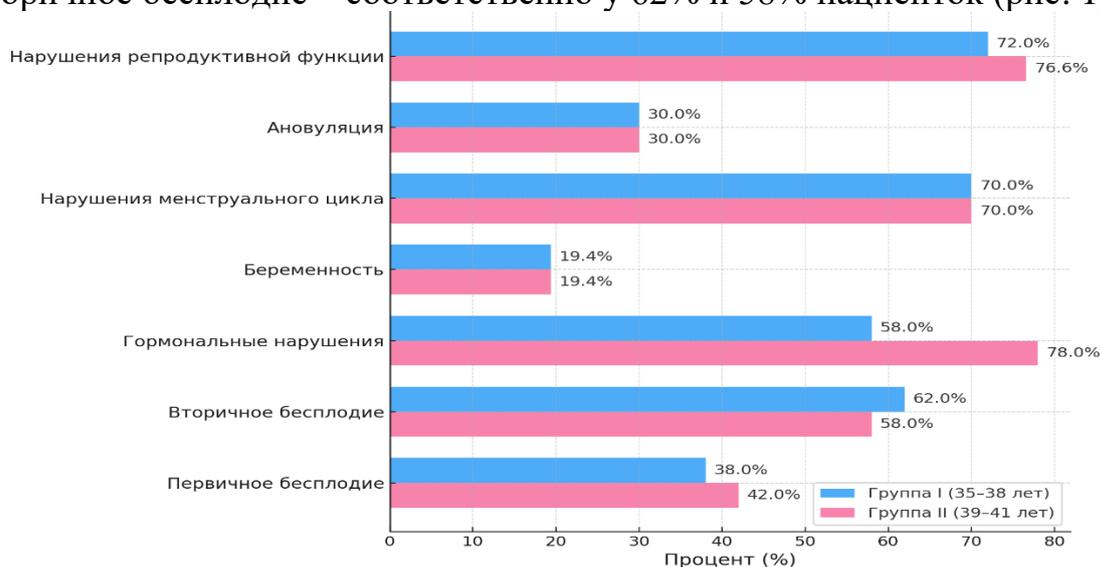


Рисунок 1. Результаты ретроспективного анализа репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста, %

Гормональные нарушения были выявлены у 58% пациенток в группе I и у 78% – в группе II ($p < 0,05$). Несмотря на проводимую комплексную терапию, частота наступления беременности оставалась крайне низкой — всего 19,4%, что, в свою очередь, подтверждает необходимость внедрения индивидуализированных и инновационных подходов к восстановлению фертильности у данной категории женщин.

В качестве основных факторов риска снижения фертильности были выявлены: возраст старше 35 лет ($OR = 1,8$), хронические гинекологические заболевания ($OR = 1,9$), длительное применение гормональных контрацептивов ($OR = 2,1$), хирургические вмешательства в анамнезе ($OR = 1,8$), а также метаболический синдром, инсулинорезистентность, тиреоидная дисфункция, стресс и наследственная предрасположенность (все показатели статистически значимы: $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об ограниченной эффективности традиционной терапии и подчёркивают необходимость внедрения индивидуализированных и инновационных подходов к восстановлению фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, включая

регенеративные методы, такие как PRP-терапия.

У женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом была проведена комплексная оценка трофики яичников и матки с использованием эхографических и доплерометрических методов. Анализ эхографических показателей выявил, что объём яичников, количество и диаметр антральных фолликулов во II группе были достоверно снижены, при этом отмечались утолщение капсулы, повышенная эхогенность и выраженные фиброзные изменения. Толщина эндометрия во II группе была ниже физиологической нормы, что свидетельствует об ограниченных возможностях имплантации. Признаки овуляторной фазы были зафиксированы у 13,3% женщин в I группе, у 12% – во II группе и у 31% – в контрольной группе.

Результаты доплерометрии показали повышение индексов резистентности (RI) и пульсации (PI) в артериях яичников и матки, особенно выраженное во II группе, что указывает на снижение трофики и увеличение сопротивления микроциркуляции ($p < 0,001$). Проведённый анализ показал наличие достоверной обратной корреляции между возрастом женщины и объёмом яичников ($r = -0,74$), а также между возрастом и количеством антральных фолликулов ($r = -0,58$). В целом, эхографические и гемодинамические изменения трофики яичников и матки у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом напрямую связаны со снижением репродуктивного потенциала, а эходопплерометрическая оценка служит важным клиническим инструментом для прогнозирования фертильности и выбора целенаправленной терапевтической тактики.

В соответствии с поставленными задачами был проведён анализ гормонального профиля у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. У женщин I группы уровень ФСГ был умеренно повышен – $14,5 \pm 0,51$ мМЕ/мл ($p < 0,01$), эстрадиол – снижен – $25,6 \pm 0,87$ пг/мл, прогестерон – также снижен – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, тестостерон – незначительно повышен – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, АМГ – снижен – $0,70 \pm 0,024$ нг/мл ($p < 0,001$), ЛГ – умеренно повышен – $13,6 \pm 0,47$ мМЕ/мл ($p > 0,05$). У женщин II группы ФСГ был значительно выше – $15,8 \pm 0,54$ мМЕ/мл ($p < 0,001$), эстрадиол – снижен – $22,1 \pm 0,74$ пг/мл, прогестерон – снижен – $1,9 \pm 0,07$ нг/мл, тестостерон – умеренно повышен – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, АМГ – резко снижен – $0,30 \pm 0,011$ нг/мл ($p < 0,001$), ЛГ – умеренно повышен – $13,4 \pm 0,46$ мМЕ/мл ($p > 0,05$). В контрольной (III) группе гормональные показатели были следующими: ФСГ – умеренно повышен – $13,8 \pm 0,49$ мМЕ/мл, ЛГ – $13,0 \pm 0,45$ мМЕ/мл, эстрадиол – снижен – $26,2 \pm 0,90$ пг/мл, прогестерон – снижен – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, тестостерон – умеренно повышен – $1,6 \pm 0,05$ нг/мл, АМГ – снижен – $0,85 \pm 0,028$ нг/мл (табл.1).

Таблица 1. Состояние гормональных показателей у обследованных женщин, $M \pm m$

Гормоны	I группа, n=50	II группа, n=40	Группа сравнения, n=30	P_{T-1}	P_{T-2}	P_{1-2}
---------	-------------------	--------------------	------------------------------	-----------	-----------	-----------

ФСГ (мМЕ/мл)	14,5±0,51	15,8±0,54	13,8±0,49	>0,05	>0,05	>0,05
ЛГ (мМЕ/мл)	13,6±0,47	13,4±0,46	13,0±0,45	>0,05	>0,05	>0,05
Эстрадиол (пг/мл)	25,6±0,87	22,1±0,74	26,2±0,90	>0,05	>0,05	>0,05
Прогестерон (нг/мл)	1,8±0,06	1,9±0,07	1,7±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Тестостерон (нг/мл)	1,7±0,05	1,8±0,06	1,6±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
АМГ (нг/мл)	0,70±0,024	0,30±0,011	0,85±0,028	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P_t-1 — уровень статистической значимости различий между группой I и контрольной группой; P_t-2 — уровень значимости различий между группой II и контрольной группой; P₁₋₂ — уровень значимости различий между группами I и II.

Согласно результатам корреляционного анализа, во всех исследуемых группах была установлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнями ФСГ и АМГ: в группе I – $r = -0,84$, в группе II – $r = -0,76$, в контрольной группе – $r = -0,75$ ($p < 0,001$). Это свидетельствует о компенсаторном увеличении секреции ФСГ гипофизом на фоне снижения овариального резерва. Также во всех группах была зафиксирована выраженная положительная корреляция между уровнями ФСГ и ЛГ ($r > 0,85$; $p < 0,001$), что отражает физиологическую согласованность секреции гонадотропных гормонов. Связь между уровнем ФСГ и уровнями эстрадиола и прогестерона в группе I была отрицательной и достоверной ($r = -0,67$ и $r = -0,75$ соответственно), тогда как в группе II наблюдалась менее выраженная отрицательная тенденция (рис. 2).

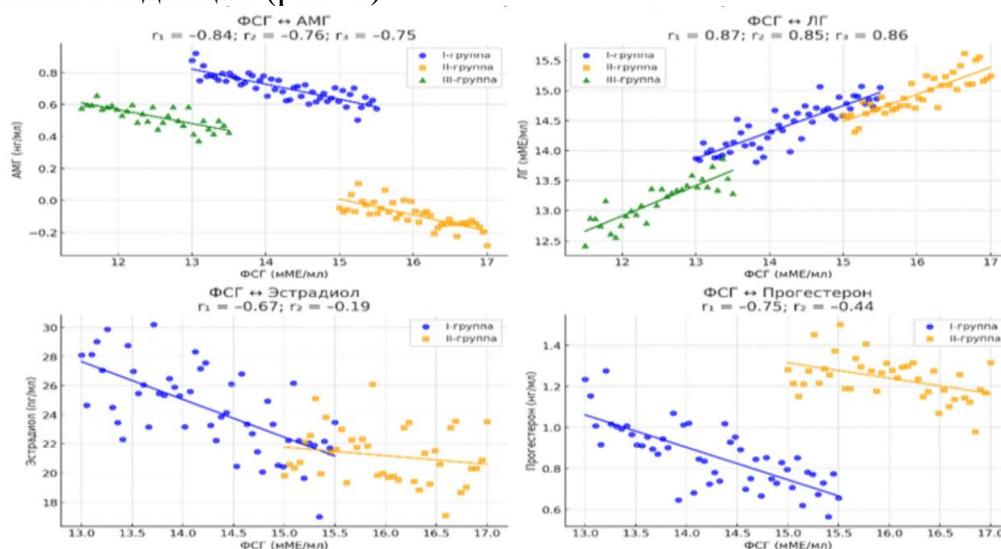


Рисунок 2. Корреляционный анализ между уровнями репродуктивных гормонов у обследованных женщин

С целью оценки точности гормональных маркеров в прогнозировании фертильности был проведён ROC-анализ. Согласно полученным результатам, АМГ продемонстрировал наивысшую прогностическую ценность ($AUC = 0,90$), что подтверждает его статус наиболее эффективного маркера для оценки овариального резерва. Эстрадиол и прогестерон также показали высокий прогностический потенциал с $AUC = 0,88$. Лютеинизирующий

гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) имели соответствующие значения $AUC = 0,87$ и $0,86$, что свидетельствует об их высокой способности прогнозировать фертильность. Уровень тестостерона характеризовался $AUC = 0,85$, что указывает на его приемлемую, но относительно менее выраженную прогностическую значимость (рис.3).

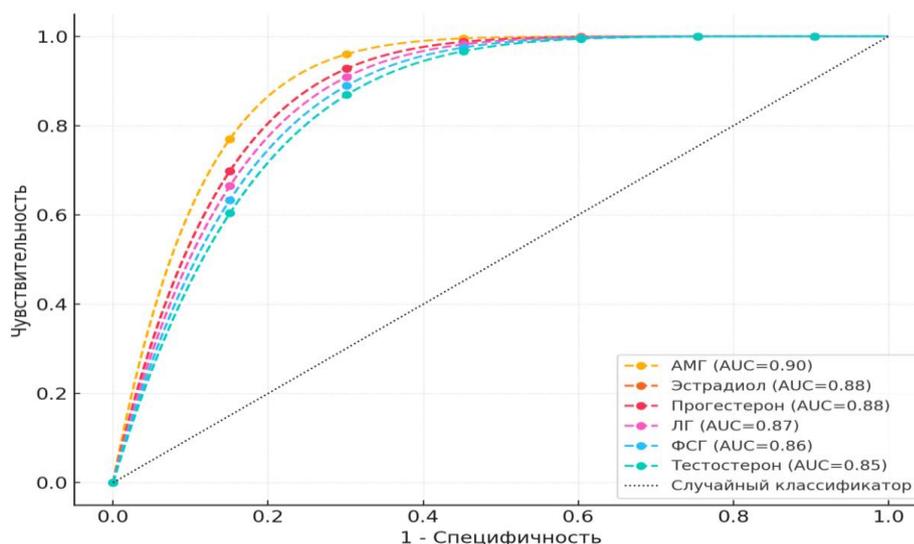


Рисунок 3. ROC-анализ прогностической значимости гормональных маркеров

Результаты исследования свидетельствуют о ведущем значении гормональных маркеров в прогнозировании фертильности и разработке индивидуальных терапевтических стратегий.

Для оценки фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с пониженным овариальным резервом был проведён анализ овариального резерва на основе классификации POSEIDON. Ультразвуковая оценка выявила статистически значимые различия в объёме яичников и признаках овуляции ($P < 0,001$). По результатам корреляционного анализа установлена достоверная отрицательная связь между возрастом и уровнем АМГ ($r = -0,68$), а также количеством антральных фолликулов (КАФ) ($r = -0,45$), при этом между уровнем АМГ и АФС зафиксирована прямая корреляционная зависимость ($r = 0,70$; $P < 0,01$). Согласно ROC-анализу, АМГ ($AUC = 0,90$) и АФС ($AUC = 0,85$) являются достоверными прогностическими маркерами, а их совместная оценка значительно повышает точность прогнозирования фертильности ($AUC = 0,92$). Эти данные подтверждают, что комплексная и индивидуализированная оценка овариального резерва по классификации POSEIDON является эффективным клиническим инструментом при выборе репродуктивной тактики.

В соответствии с поставленными задачами исследования была проведена количественная оценка уровней факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β с целью определения возможности восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. Согласно результатам анализа, уровень VEGF в группе I составил $85,0 \pm 3,8$ пг/мл, во II группе – $48,5 \pm 3,5$ пг/мл ($P < 0,001$), в группе III – $78,0 \pm 3,9$ пг/мл ($P > 0,05$). Эти показатели играют важную роль в оценке общего состояния ангиогенеза. Уровень VEGF во II группе был значительно

ниже референсных границ (100–150 пг/мл), что свидетельствует о выраженном снижении трофики и кровоснабжения яичников. Уровень TGF- β составил в I группе – $62,0 \pm 2,9$ пг/мл, во II группе – $38,0 \pm 2,6$ пг/мл ($P < 0,001$), в группе III – $60,5 \pm 2,8$ пг/мл ($P > 0,05$), что отражает активность процессов тканевой регенерации и контроля воспалительных реакций. Низкие значения TGF- β во II группе указывают на снижение физиологических процессов восстановления. Уровень IGF-1 в I группе составил $122,0 \pm 4,5$ нг/мл, во II группе – $88,0 \pm 4,1$ нг/мл ($P < 0,001$), в группе III – $115,0 \pm 4,7$ нг/мл ($P > 0,05$). Этот показатель отражает уровень клеточного роста и метаболической активности в тканях яичников, а его снижение во II группе указывает на ослабление функциональной активности яичников (табл. 2).

Таблица 2. Уровни факторов роста у женщин, включённых в исследование, $M \pm m$

Фактор роста	I группа (n=50)	II группа (n=40)	Группа сравнения (n=30)	P1-ТГ	P2-ТГ	P1-2
VEGF (пг/мл)	$85,0 \pm 3,8$	$48,5 \pm 3,5$	$78,0 \pm 3,9$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$
TGF- β (пг/мл)	$62,0 \pm 2,9$	$38,0 \pm 2,6$	$60,5 \pm 2,8$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$
IGF-1 (нг/мл)	$122,0 \pm 4,5$	$88,0 \pm 4,1$	$115,0 \pm 4,7$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$

Примечание: P1-ТГ – разница между I группой и группой сравнения; P2-ТГ – разница между II группой и группой сравнения; P1-2 – разница между I и II группами.

При анализе показателей по группам было установлено, что особенно во II группе (в возрасте 39–41 года) наблюдается резкое снижение уровней указанных факторов роста ($P < 0,001$), что свидетельствует о выраженном угнетении ангиогенеза, трофики и клеточного метаболизма.

Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между уровнями VEGF и АМГ ($r = 0,72$), а также обратную корреляцию между VEGF и ФСГ ($r = -0,64$) ($P < 0,01$), что отражает тесную взаимосвязь между факторами роста и АМГ (рис. 4).

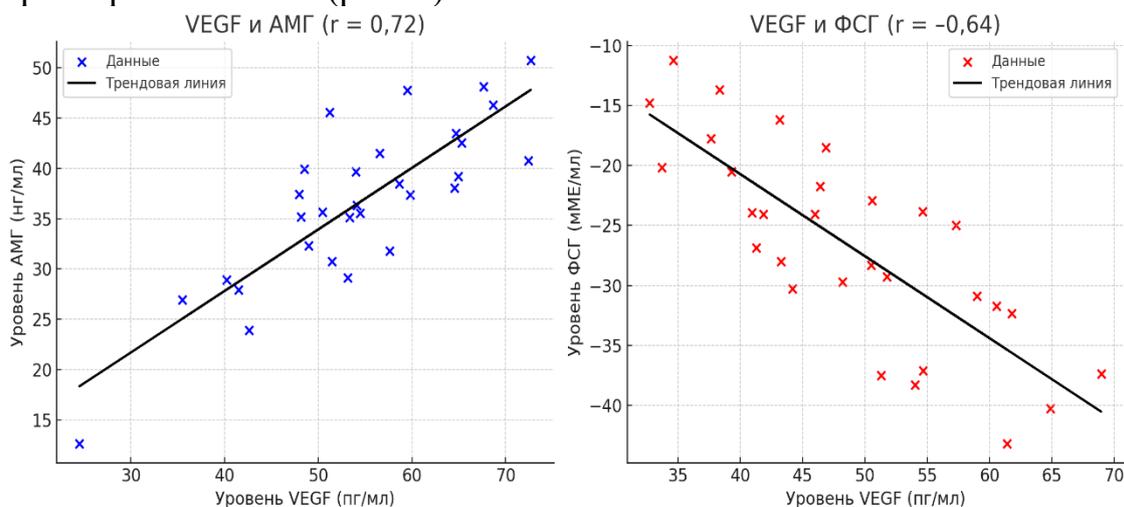


Рисунок 5. Корреляционная связь между уровнем фактора роста VEGF и гормонами АМГ и ФСГ

Кроме того, в настоящем исследовании нами впервые разработан метод прогнозирования восстановления фертильности на основе уровней факторов роста у женщин позднего репродуктивного возраста с пониженным овариальным резервом. Данный метод основан на количественной оценке трёх ключевых факторов роста — VEGF, IGF-1 и TGF- β — и представляет собой оригинальную формулу, предназначенную для клинического применения. Формула прогнозирования:

$$Rf = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \times VEGF + \beta_2 \times IGF-1 + \beta_3 \times TGF-\beta)}}$$

В данной модели: Rf — вероятность восстановления фертильности (в интервале от 0 до 1 или в процентах); VEGF, IGF-1, TGF- β — количественно определённые уровни соответствующих факторов роста; β_0 , β_1 , β_2 , β_3 — коэффициенты логистической регрессии модели.

На основе данной формулы эффективность прогнозирования восстановления фертильности была оценена с высокой точностью: чувствительность составила 97%, специфичность — 98%. В I группе предсказанный показатель восстановления фертильности (Rf) составил 94,7%, во II группе — значительно ниже (Rf = 18,2%). В группе сравнения (III группа) результат прогнозирования составил 84,1%.

Таким образом, уровни факторов роста VEGF, IGF-1 и TGF- β выступают важными биомаркерами функционального состояния яичников, а разработанная на их основе модель логистической регрессии представляет собой инновационный и перспективный инструмент с высокой эффективностью прогнозирования восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с пониженным овариальным резервом.

В четвёртой главе диссертации, озаглавленной **«Результаты применения инновационных подходов в восстановлении фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с пониженным овариальным резервом»**, подробно изложены результаты терапии и оценки её эффективности у данной категории пациенток.

Для стимуляции овуляции и повышения репродуктивного потенциала у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом была изучена эффективность комбинированного применения терапии, обогащённой тромбоцитами (PRP), и митохондриального антиоксидантного комплекса Fertizil F. В исследование были включены 120 женщин, распределённых по классификации POSEIDON на три группы: группа I (35–38 лет, АМГ < 1,0 нг/мл, AFC < 5), группа II (39–41 год, АМГ < 0,5 нг/мл, AFC < 3) и группа III (контрольная — пациентки с сопоставимым возрастом и овариальными показателями, не получавшие PRP). Женщинам I и II групп вводили аутологичную PRP-плазму (концентрация $\geq 1 \times 10^6$ тромбоцитов/мкл) в строму яичников под контролем трансвагинального УЗИ. Дополнительно был назначен препарат Fertizil F, содержащий мио-инозитол (600 мг), витамин E (30 мг), экстракты катехина и диосгенина (по 5 мг), глицирризиновую кислоту (12 мг) и омега-3 жирные кислоты (500 мг), направленный на улучшение овуляторной активности, качества ооцитов и

митохондриального метаболизма. Препарат принимался по 1 таблетке дважды в день в течение 3 месяцев, начиная с первого дня менструального цикла.

Оценка эффективности проводилась на 3-, 6- и 12-месячных интервалах по гормональным, эхографическим и клиническим показателям. Основными критериями служили уровни гонадотропных и половых гормонов, число антральных фолликулов, размеры доминантного фолликула, толщина и эхогенность эндометрия, а также наличие овуляции. Дополнительно учитывались восстановление менструального цикла, наступление беременности и субъективное самочувствие пациенток.

По результатам гормонального анализа было установлено, что комбинированная терапия PRP + Fertilizil F способствует восстановлению гипофизарно-овариальной регуляции. Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) снизился в I группе с $14,5 \pm 0,51$ до $10,8 \pm 0,36$ мМЕ/мл, во II – с $15,8 \pm 0,54$ до $12,2 \pm 0,40$ мМЕ/мл ($P < 0,001$). Концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) повысилась до $9,3 \pm 0,31$ мМЕ/мл и $10,8 \pm 0,35$ мМЕ/мл соответственно ($P < 0,001$). Уровни эстрадиола составили $90,4 \pm 2,9$ пг/мл (I группа) и $86,2 \pm 2,9$ пг/мл (II группа); прогестерона – $2,6 \pm 0,09$ и $2,4 \pm 0,08$ нг/мл соответственно ($P < 0,001$), что отражает восстановление овуляторного цикла.

По данным ультразвукового мониторинга, у пациенток I и II групп наблюдался выраженный рост фолликулов: на 14-й день цикла средний диаметр составил $19,0 \pm 0,59$ мм и $18,8 \pm 0,62$ мм соответственно, в то время как в контрольной группе – $11,2 \pm 0,51$ мм ($P < 0,001$). Толщина эндометрия также достигала физиологического уровня: в I и II группах – до $9,2 \pm 0,31$ мм, тогда как в контрольной – не превышала $6,7 \pm 0,22$ мм ($P < 0,001$).

Допплерометрический анализ выявил достоверное снижение сосудистого сопротивления и улучшение перфузии. У женщин I группы показатели резистентности (RI) и индекса пульсации (PI) в яичниковых артериях снизились до $0,72 \pm 0,02$ и $1,30 \pm 0,03$ соответственно; в маточных артериях — до RI $0,69 \pm 0,02$ и PI $1,20 \pm 0,04$. Во II группе динамика была положительной, но менее выраженной. В контрольной группе доплерометрические параметры остались практически без изменений.

Для оценки молекулярного эффекта терапии анализировались уровни факторов роста VEGF, TGF- β и IGF-1. У пациенток I группы уровень VEGF увеличился с $85,0 \pm 3,8$ до $210,05 \pm 6,5$ пг/мл, TGF- β — с $62,0 \pm 2,9$ до $127,32 \pm 4,3$ пг/мл, IGF-1 – с $122,0 \pm 4,5$ до $220,52 \pm 7,0$ нг/мл ($P < 0,001$). Во II группе также наблюдалось достоверное повышение данных показателей, что свидетельствует об активации ангиогенеза, репаративных процессов и клеточной пролиферации в строме яичников.

По клиническим результатам овуляция была достигнута у 42,0% женщин I группы и у 27,5% – II группы; частота наступления беременности составила соответственно 34,0% и 22,5%. В контрольной группе овуляция отмечена лишь в 10%, беременность – в 6,7% случаев. Эти данные подтверждают высокую клиническую эффективность и репродуктивную пользу применения PRP и Fertilizil F у пациенток с пониженным овариальным резервом.

Таким образом, комбинированная терапия PRP и Fertilizil F продемонстрировала выраженный клинический эффект, заключающийся в активации овариальной функции, стимуляции фолликулогенеза, восстановлении овуляторного цикла, улучшении эндометриального кровотока и повышении потенциала имплантации. Данный инновационный подход может быть рекомендован как патогенетически обоснованная и клинически целесообразная стратегия восстановления фертильности у женщин с истощением овариального резерва в позднем репродуктивном возрасте.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста выявил нарушения менструального цикла в 70% случаев, ановуляцию — в 30%, а общее нарушение репродуктивной функции — в 72–76,6% случаев. Первичное бесплодие составило 38% и 42% в соответствующих группах, вторичное — 62% и 58%. Гормональные нарушения были выявлены в 58% и 78% соответственно ($p < 0,05$). При этом, несмотря на проводимую комплексную терапию, частота наступления беременности оставалась крайне низкой — 19,4%, что подчёркивает необходимость внедрения индивидуальных и инновационных подходов к восстановлению фертильности у данной категории женщин.
2. Гормональный анализ, проведённый у женщин позднего репродуктивного возраста с пониженным овариальным резервом, а также оценка прогностической значимости маркеров с помощью ROC-анализа показали, что ряд гормонов обладает высокой диагностической ценностью при прогнозировании фертильности. Так, для ФСГ площадь под кривой (AUC) составила 0,86 при чувствительности 83% и специфичности 77%, ЛГ — 0,87, (81%, 79%), эстрадиола — 0,88 (84%, 80%), прогестерона — 0,88, (83%, 78%), а тестостерона — 0,85, (79%, 75%). Эти результаты подтверждают, что гормональные маркеры могут эффективно использоваться для оценки репродуктивного прогноза у женщин с низким овариальным резервом.
3. Анализ уровней факторов роста VEGF, TGF- β и IGF-1 у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом позволил разработать логистическую регрессионную модель, способную прогнозировать вероятность восстановления фертильности на основании концентраций этих биомаркеров в сыворотке крови. Согласно расчётам, вероятность восстановления фертильности составила 94,7% в I группе, лишь 18,2% — во II группе и 84,1% — в (III) группе сравнения. Эти данные подтверждают, что указанные факторы роста могут служить надёжными и информативными биомаркерами при индивидуальной оценке репродуктивного прогноза.

4. Комбинированное применение PRP-терапии и препарата Fertizil F показало убедительные результаты: отмечено устойчивое улучшение функции яичников, нормализация гормонального фона и положительная динамика как по эходопплерометрическим показателям. Уровни ключевых факторов роста – VEGF, IGF-1 и TGF- β – достоверно повысились, что указывает на активацию трофики и микроциркуляции в эндометрии. В результате частота овуляции достигла 42,0% в I группе и 27,5% – во II, а наступление беременности зафиксировано у 34,0% и 22,5% женщин соответственно. Всё это свидетельствует о высокой клинической эффективности рассматриваемого инновационного метода терапии и его перспективности для восстановления фертильности у женщин с пониженным овариальным резервом.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KHURSHIDA ZOKIRJON QIZI AKHMEDZHANOVA

**OPTIMIZATION OF FERTILITY RESTORATION IN WOMEN OF
LATE REPRODUCTIVE AGE WITH LOW OVARIAN RESERVE**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD)**

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 B2022.4.PhD/Tib3101.

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.ziyo.net.

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: **Republican Specialized Scientific-Practical Medical
Center of Maternal and Child Health**

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 develop innovative treatment methods aimed at optimizing fertility restoration in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve, as well as to evaluate their clinical effectiveness.

The object of the study included 100 women who sought medical care at the Interdistrict Perinatal Center No. 9 in Tashkent between 2021 and 2024, as well as 120 women aged 35 to 41 with diagnosed diminished ovarian reserve who underwent evaluation for fertility disorders at the “NS-Medical” clinic.

The scientific novelty of the research consists of the following:

it was established that in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve (based on retrospective analysis), menstrual irregularities were observed in 70% of cases, anovulation in 30%, reproductive dysfunction in 72–76.6%, with primary infertility accounting for 38–42% and secondary infertility for 58–62%. Hormonal imbalance was identified in 58–78% of cases, while the pregnancy rate during comprehensive therapy did not exceed 19.4%;

in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve (based on hormonal analysis), the prognostic significance of hormonal markers in assessing fertility was confirmed by ROC analysis: FSH (AUC = 0.86; sensitivity – 83%; specificity – 77%), LH – 0.87;(81%,79%), estradiol – 0.88; (84%,80%), progesterone – 0.88;(83%,78%), and testosterone – 0.85;(79%,75%) all demonstrated high prognostic value. A significant correlation was identified between reduced ovarian activity and the severity of hormonal imbalance;

based on immunological studies in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve, a fertility restoration prediction model was developed using quantitative serum levels of the growth factors VEGF, IGF-1, and TGF- β . According to the model results, the predicted probability of fertility restoration was 94.7% in Group I, 18.2% in Group II, and 84.1% in Group III, which supports the use of this model as an innovative and highly accurate prognostic tool;

in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve who received combined treatment with PRP therapy and the Fertizil F supplement, a significant improvement in ovarian function, hormonal profile, ultrasonographic and Doppler parameters was observed, along with a marked increase in the levels of VEGF, IGF-1, and TGF- β , enhanced microcirculation, and improved endometrial trophism. Ovulation rates reached 42.0% and 27.5%, while pregnancy occurred in 34.0% and 22.5% of cases, respectively, confirming the high clinical effectiveness of this innovative therapeutic approach.

Implementation of research results. Based on the scientific findings obtained through a comprehensive assessment of the clinical characteristics of reproductive function in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve — including general clinical, echodopplerographic, immunological, and hormonal investigations — as well as the improvement of therapeutic approaches aimed at optimizing fertility:

first scientific novelty: it has been established that in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve, menstrual irregularities are

observed in 70% of cases, anovulation in 30%, reproductive dysfunction in 72–76.6%, primary infertility accounts for 38–42%, secondary infertility for 58–62%, and hormonal imbalance is identified in 58–78% of patients. Moreover, the pregnancy rate under standard therapy does not exceed 19.4%. Based on these findings, methodological guidelines entitled "Diagnosis, Prediction, and Restoration of Fertility in Women of Late Reproductive Age with Diminished Ovarian Reserve" were developed and approved by Certificate No. 05-23/52-t of the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on May 22, 2023. These guidelines were implemented in clinical practice by Order No. 188 of the Republican Perinatal Center dated August 12, 2024, and by Order No. 85 of the Interdistrict Perinatal Center No. 9 in Tashkent dated September 10, 2024. They were also officially recommended for application by the resolution of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on November 26, 2024 (Protocol No. 09/58). **Social effectiveness of scientific novelty:** retrospective analysis revealed a high prevalence of menstrual disorders, anovulation, and impaired reproductive function in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve, along with low pregnancy rates and insufficient efficacy of existing standard treatment methods. These findings highlight the need for the implementation of innovative approaches and create opportunities to offer modern, effective, and individualized therapeutic solutions for women facing fertility issues. **Economic effectiveness of scientific novelty:** this is due to the fact that, under standard therapy, the pregnancy rate does not exceed 19.4%, indicating inefficient use of time and financial resources. The implementation of an individualized approach based on biomarker profiling and innovative PRP therapy reduces the need for hormonal stimulation and IVF, resulting in an average cost savings of UZS 2,000,000 to 2,500,000 per patient. In a sample of 90 women, this corresponded to a total economic benefit ranging from UZS 180,000,000 to 225,000,000. **Conclusion:** the high prevalence of fertility disorders in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve and the low effectiveness of standard therapy have reasonably necessitated the development and implementation of innovative approaches for the assessment, prediction, and restoration of fertility in clinical practice.

second scientific novelty: it has been scientifically proven that, in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve (based on hormonal analysis), hormonal markers possess significant prognostic value in predicting fertility, as demonstrated by ROC analysis. The following diagnostic performance indicators were established: FSH (AUC = 0.86; sensitivity – 83%; specificity – 77%), LH – 0.87;(81%,79%), estradiol – 0.88; (84%,80%), progesterone – 0.88; (83%,78%), and testosterone –0.85;(79%,75%). A significant correlation was also scientifically confirmed between the reduction in ovarian activity and the severity of hormonal imbalance. Based on these findings, methodological guidelines entitled "Assessment, Diagnosis, Prediction, and Restoration of Fertility in Women of Late Reproductive Age with Diminished Ovarian Reserve" were developed and approved by Certificate No. 05-23/52-t of the Coordinating Expert Council of the

Tashkent Medical Academy of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on May 22, 2023. These guidelines were implemented into clinical practice by Order No. 188 of the Republican Perinatal Center dated August 12, 2024, and Order No. 85 of the Interdistrict Perinatal Center No. 9 in Tashkent dated September 10, 2024, and officially recommended for use by the resolution of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on November 26, 2024 (Protocol No. 09/58). ***Social effectiveness of scientific novelty:*** it is reflected in the fact that the assessment of the prognostic potential of hormonal markers, with precise AUC, sensitivity, and specificity values, made it possible to ensure early diagnosis of reproductive function status in women with diminished ovarian reserve, implement an individualized approach, and offer timely solutions to fertility-related issues by identifying ovulatory activity and the presence of significant hormonal imbalance. ***Economic effectiveness of scientific novelty:*** it has been demonstrated that the use of hormonal markers in the assessment of fertility made it possible to reduce the number of excessive and ineffective hormonal interventions, IVF procedures, and additional costly examinations. This approach allowed for the avoidance of unnecessary expenses, resulting in an average cost savings of UZS 1,500,000 to 2,000,000 per patient, and a total economic benefit ranging from UZS 135,000,000 to 180,000,000 within the study group. ***Conclusion:*** the high prognostic value of FSH, LH, estradiol, progesterone, and testosterone–based on AUC, sensitivity, and specificity indicators–has been confirmed, justifying their effective use in individualized fertility prediction. These findings support the recommendation of these hormonal markers as a scientifically validated and modern approach for assessing fertility status, predicting reproductive outcomes, and guiding treatment strategies for fertility disorders.

third scientific novelty: it was established that, in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve (based on immunological analyses), a predictive model for fertility restoration was developed using the quantitative serum levels of the growth factors VEGF, IGF-1, and TGF- β . According to the results obtained, the probability of fertility restoration (Rf) was 94.7% in Group I, 18.2% in Group II, and 84.1% in Group III. The high accuracy of this model has been scientifically validated, allowing it to be recommended as an innovative method for predicting fertility recovery. Based on these findings, methodological guidelines entitled "Assessment, Diagnosis, Prediction, and Restoration of Fertility in Women of Late Reproductive Age with Diminished Ovarian Reserve" were developed, approved by Certificate No. 05-23/52-t of the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on May 22, 2023, and implemented into clinical practice according to Order No. 188 of the Republican Perinatal Center dated August 12, 2024, and Order No. 85 of the Interdistrict Perinatal Center No. 9 in Tashkent dated September 10, 2024. The method was officially recommended for clinical use by the conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on November 26, 2024 (Protocol No. 09/58). ***Social effectiveness of scientific novelty:*** the predictive model based on the growth

factors VEGF, IGF-1, and TGF- β enables timely and reliable assessment of the probability of fertility restoration in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve. This facilitates the early detection of reproductive disorders in high-risk groups, the selection of effective treatment strategies, and the implementation of an individualized approach to preserving reproductive potential, ultimately improving women's quality of life and social engagement. ***Economic effectiveness of scientific novelty:*** it has been demonstrated that the predictive model developed on the basis of immunological growth factors allows for the elimination of costly and invasive methods of fertility assessment, providing early and effective diagnostics without the need for hospitalization. This approach reduces the necessity for hormonal stimulation and IVF protocols, resulting in average savings of UZS 2,000,000 to 3,000,000 per patient and a total economic benefit of UZS 180,000,000 to 270,000,000 in the study sample of 90 women. ***Conclusion:*** the fertility prediction model based on VEGF, IGF-1, and TGF- β levels demonstrated high accuracy, with Rf values of 94.7% in Group I, 18.2% in Group II, and 84.1% in Group III. These findings support its use as an immunological prognostic tool in clinical practice.

fourth scientific novelty: it was established that in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve, the combined use of PRP therapy and the Fertizil F supplement led to a significant improvement in ovarian function, as well as hormonal, ultrasonographic, and Doppler parameters. A notable increase was also observed in the levels of growth factors VEGF, IGF-1, and TGF- β , along with enhanced microcirculation and activation of trophic processes. The ovulation rate in the study groups reached 42.0% and 27.5%, while pregnancy rates were 34.0% and 22.5%, respectively, confirming the high clinical effectiveness of this innovative therapeutic approach. Based on the results obtained, methodological guidelines entitled "Assessment, Diagnosis, Prediction, and Restoration of Fertility in Women of Late Reproductive Age with Diminished Ovarian Reserve" were developed and approved by Certificate No. 05-23/52-t of the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on May 22, 2023. These guidelines were implemented into clinical practice in accordance with Order No. 188 of the Republican Perinatal Center dated August 12, 2024, and Order No. 85 of the Interdistrict Perinatal Center No. 9 in Tashkent dated September 10, 2024. The method was also officially recommended for clinical use by the decision of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on November 26, 2024 (Protocol No. 09/58). ***Social effectiveness of scientific novelty:*** it was found that the use of a combination of PRP therapy and the Fertizil F complex in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve significantly increased ovulation rates (42.0% and 27.5%) and pregnancy rates (34.0% and 22.5%). This innovative approach proved effective not only in restoring reproductive potential but also in improving quality of life, social stability, and the ability to achieve family planning goals in women of reproductive age. ***Economic effectiveness of scientific novelty:*** it is reflected in the fact that the implementation of the innovative PRP + Fertizil F therapy reduced the need for costly

hormonal stimulations and IVF protocols. This approach resulted in average savings of UZS 2,500,000 to 3,000,000 per patient, and a total cost reduction of UZS 225,000,000 to 270,000,000 for the group of 90 women. **Conclusion:** the application of combined PRP and Fertilizil F therapy in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve demonstrated high clinical and economic effectiveness in restoring ovarian function, improving the trophic environment, and enhancing fertility. These results support the recommendation of this approach as an innovative treatment method in clinical practice.

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. Axmedjanova X.Z., Shukurov F.I. Olimova K.J. Tuxumdon zahirasi past bo'lgan kech reproduktiv yoshdagi ayollarda ovulyasyonni rag'batlantirishda kломifen sitrat bo'lgan maddalarning samarali baholanish//Журнал Тиббиётда янги кун. 11(49) 2022.,С.233-238. (14.00.00. №22)

2. Ахмеджанова Х.З., Олимова К.Ж. Оценка эффективности PRP-терапии в восстановлении фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Вестник Ташкентской медицинской академии.2023.№6.С.36-39,(14.00.00. №13)

3. X.Z. Axmedjanova., Shukurov F.I. X.N. Tursunova, Mansurova M.X., Najmidinov Z.N.. Kech reproduktiv yoshdagi ayollarda tuxumdonlar захирасининг holati//Журнал Тиббиётда янги кун. 10(48) 2022.,С.52-56. (14.00.00. №22)

4.Ахмеджанова Х.З., Shukurov F.I. Olimova K.J. Tuxumdon zahirasi past bo'lgan kech reproduktiv yoshdagi ayollarda ovulyasyonni rag'batlantirishda kломifen sitrat bo'lgan maddalarning samarali baholanish//Журнал Тиббиётда янги кун. 11(49) 2022.,С.233-238. (14.00.00. №22)

5.Akhmedzhanova H. Z. Shukurov F.I. Echodopplerometric Indicators of Ovaries in Women of Late Reproductive Age with Low Ovarian Reserve//American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(4): 979-983. (14.00.00. №2)

6.Akhmedzhanova H. Z. Shukurov F.I. Retrospective analysis of reproductive function in women of late reproductive age//Central Asian Journal of Medicine № 4 / 2024. 150-156.

7.Shukurov F.I., Akhmedzhanova K.Z., Ismoilova Sh.I. Innovative Approach to Fertility Restoration in Women of Late Reproductive Age with Low Ovarian Reserve// Journal of Educational & Scientific Medicine, 2024. Vol. 1, Issue 6, P. 25–34.

8. Ахмеджанова Х.З., Шукуров Ф.И. Влияние PRP-терапии на овариальную функцию и фолликулогенез у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом// *Journal of Modern Medicine* №4 (7), 2024.242-249.

II бўлим (II часть; II part)

9. Ахмеджанова Х.З.,Шукуров Ф.И. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиги ҳолатини, ташхислаш, прогнозлаш ва тиклаш усуллари//Услубий тавсиянома. «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi» МЧЖ – Тошкент, 2023 й.–31б.

10. Axmedjanova X.Z., Shukurov F.I. Kechikkan reproduktiv yoshdagi ayollarni tuxumdon захирасини inobatga olgan holda bepushtlikni davolashda

innovatsion yondashuvlar//Konferensiya materiallari “Ginekologiya va reproduktologiyada endoskopik xirurgiya: xalqaro tajriba va rivojlanish istiqbollari” Toshkent, 2024 – 30bet.

11.Ахмеджанова Х.З., Шукуров Ф.И., Абдиева М.О. Дифференцированный подход к восстановлению фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом//Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды в охране материнства и детства» 22-23 июня 2023 года – Астана.:С.29-32.

12.Ахмеджанова Х.З., Шукуров Ф.И., Олимова К.Ж. Инновационный метод в восстановлении фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом//Материалы научно-практической конференции «Проблемы дефицита железа у женщин в разные периоды жизни» Ташкент-2024-С.176.

13. Ахмеджанова Х.З., Шукуров Ф.И., Олимова К.Ж. Past tuxumdon zahiralı kech reproduktiv yoshdagi ayollarda fertillikni tiklashda innovatsion usul//Материалы научно-практической конференции «Проблемы дефицита железа у женщин в разные периоды жизни» Ташкент-2024-С.43.

14.Ахмеджанова Х.З. Шукуров Ф.И., Особенности менструальной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом//Журнал Reproktiv Tibbiyot va genetika., 2024.С. 89-91.

15.Ахмеджанова Х.З., Шукуров Ф.И., Олимова К.Ж. Гормональный профиль женщин в позднем репродуктивном возрасте с низким овариальным резервом//Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине»М., 2024 –С.259-260.

16. Ахмеджанова Х.З., Шукуров Ф.И. Эффективность экзосомальной терапии у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом//Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»М., 2024–С.51-52

17. Ахмеджанова Х.З, Шукуров Ф.И. Салиев А.Р. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда ҳомиладор бўлишни прогнозлаш усули// Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro`yxatdan o`tkazilganligi to`g`risidagi guvohnoma. DGU.17978. 02.08.2022

18. Ахмеджанова Х.З, Шукуров Ф.И. Салиев А.Р. Кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдонлар захирасини баҳолаш усули // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro`yxatdan o`tkazilganligi to`g`risidagi guvohnoma. DGU 2022 14303.

19. Ахмеджанова Х.З.,Шукуров Ф.И. Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиги холатини, ташхислаш, прогнозлаш ва тиклаш усуллари//Mualliflik huquqi obyektlar lni deponentlash to`g`risidagi.Guvohnoma №00683018.