

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САТТАРАЛИЕВА ҲАЁТХОН БОТИРАЛИ ҚИЗИ

**ТУХУМДОНЛАР СКЛЕРОПОЛИКИСТОЗИ БОР АЁЛЛАРДА
ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУҒЛАНТИРИШ НАТИЖАЛАРИНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01-Акушерлик ва гинекология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Саттаралиева Ҳаётхон Ботирали қизи

Тухумдонлар склерополикистози бор аёлларда экстракорпорал уруғлантириш натижаларини оптималлаштириш 3

Саттаралиева Ҳаётхон Ботирали қизи

Оптимизация исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин со склерополикистозом яичников 25

Sattaraliyeva Khayotkhon Botirali qizi

Optimization results of in vitro fertilization in women with polycystic ovaries syndrom..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 54

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САТТАРАЛИЕВА ҲАЁТХОН БОТИРАЛИ ҚИЗИ

**ТУХУМДОНЛАР СКЛЕРОПОЛИКИСТОЗИ БОР АЁЛЛАРДА
ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУҒЛАНТИРИШ НАТИЖАЛАРИНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01-Акушерлик ва гинекология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.PhD/Tib4396 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: Асранкулова Дилорамхон Бахтияровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар: Ахмаджонова Гулноза Муродовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Магзумова Наргиза Махкамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил 26 декабрь куни соат 14:30 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 170100, Андижон ш., Ю. Отабеков, 1. Тел.:+99874 223-94-60, e-mail: info@adti.uz).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (60-рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 170100, Андижон ш., Ю. Отабеков кўчаси, 1-уй. Тел.: +99874 223-94-60.)

Диссертация автореферати 2025 йил 15-декабрь куни тарқатилди. (2025 йил 15-декабрдаги 13-рақамли реестр баённомаси).

А. Ш. Арзикулов

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

Ш. О. Тошбоев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

О. А. Якубова

Илмий даражаларни берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПКС) репродуктив ёшдаги аёллар орасида кенг тарқалган эндокрин-гинекологик касалликлардан бири бўлиб, эндокрин генезли бепуштлиқ ҳолатларининг 75 фоизгача қисми ушбу синдром билан боғлиқ. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, ТПКС репродуктив ёшдаги аёлларнинг 8–13 фоизида учрайди¹, бироқ касаллик клиник белгилари ноаниқ кечиши сабабли 70 фоизгача ҳолатларда ўз вақтида ташхисланмай қолмоқда. ТПКС патогенези гормонал дисбаланс, гиперандрогения ва инсулин резистентлиги билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолатлар овулятор функциянинг бузилиши ва репродуктив салоҳиятнинг пасайишига олиб келади. Ҳозирги кунда ТПКС сабабли бепуштлиқни даволашда ҳаёт тарзини коррекция қилиш, медикаментоз терапия, жарроҳлик усуллари ҳамда ёрдамчи репродуктив технологиялар, хусусан экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) қўлланилмоқда. Шу билан бирга, замонавий ташхислаш ва даволаш имкониятларига қарамасдан, ТПКСли беморларда ЭКУ натижаларини яхшилаш, овариал жавобни оптималлаштириш ва асоратлар хавфини камайтириш масалалари долзарблигича қолмоқда. Шу боис, ушбу тоифадаги беморларда ЭКУ натижаларини оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар репродуктив тиббиёт учун муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда ТПКС га бағишланган илмий тадқиқотлар сони йил сайин ортиб бормоқда, бу эса касалликни ташхислаш ва даволаш усуллариининг такомиллашишига хизмат қилмоқда. Илмий манбаларда келтирилган маълумотларга кўра, соғлом аёлларга нисбатан ТПКСга эга аёлларда бепуштлиқ ҳолатлари сезиларли даражада кўпроқ учрайди. Мавжуд миллий ва халқаро клиник тавсияномаларга мувофиқ, ТПКС сабабли бепуштлиқни даволашда биринчи босқичда медикаментоз терапия қўлланилади, бунда кломифен цитрат ва метформин асосий дори воситалари сифатида тавсия этилади. Ушбу терапия самарасиз бўлган ҳолатларда ёрдамчи репродуктив технологиялар, жумладан ЭКУ, ҳамда лапароскопик овариал дреллинг усули қўлланилиши мумкин. Ҳозирги кунда ЭКУ бепуштлиқни даволашнинг замонавий усулларида бири ҳисобланиб, клиник кузатувларда мазкур технология қўлланилган ҳолатларда муайян муддат ичида ҳомиладорликка эришиш кўрсаткичлари қайд этилган. Шу муносабат билан, ТПКСли беморларда ЭКУга кўрсатмаларни асослаш ва даволаш натижаларини оптималлаштиришга қаратилган тадқиқотлар долзарб бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда гинекологик хизматларни ривожлантириш бўйича амалга оширилаётган чора-тадбирларга қарамасдан, тухумдонлар поликистоз синдромини эрта аниқлаш ва даволаш масалаларида қатор муаммолар сақланиб қолмоқда. Репродуктив ёшдаги аёлларда ТПКС сабабли бепуштлиқни даволашда замонавий клиник протоколларни амалиётга тўлиқ жорий этиш, беморларни индивидуал баҳолаш ва даволаш тактикасини

¹WHO. Polycystic ovary syndrome (PCOS) El.resource. – Geneva: WHO, 2023. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome> (accessed: 22.12.2025).

танлашда мураккабликлар кузатилмоқда. Ёрдамчи репродуктив технологияларни қўллаш имкониятлари айрим ҳудудларда чекланган бўлиб, экстракорпорал уруғлантириш дастурларига беморларни танлаш, тайёрлаш ва кузатиб бориш масалаларида ягона илмий асосланган ёндашувлар етарли даражада ишлаб чиқилмаган. Бундан ташқари, ТПКСли беморларда даволаш натижаларини баҳолаш, асоратлар хавфини камайтириш ва репродуктив натижаларни яхшилашга қаратилган маҳаллий клиник-тадқиқот ишлари етарли эмас. 2022-2026 йилларга мўлжалланган “Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси”да «репродуктив ёшдаги аёллар учун юқори технологик тиббий хизматларни жорий қилиш ва бирламчи тиббий хизмат тизимини мустаҳкамлаш...»² каби вазифалар белгиланган. Шу боис, репродуктив саломатликни муҳофаза қилиш ва аёллар ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида най ҳомиладорлигини эрта аниқлаш, унинг асоратларини олдини олиш, ҳамда замонавий, аъзони сақлаб қолишга қаратилган даволаш усуллари жорий этиш зарурати туғилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 26 июлидаги ПҚ 5198-сон «Аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2022 йил 25 апрелидаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги, 2023-йил 9-августдаги ПҚ-296-сон «Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тухумдонлар поликистоз синдроми замонавий гинекология ва репродуктив тиббиётда энг кўп ўрганилаётган муаммолардан бири ҳисобланади. Жаҳон миқёсида олиб борилган тадқиқотларда ТПКС келиб чиқишида гиперандрогения етакчи патогенетик омил сифатида қаралиб, касаллик патогенезида марказий эндокрин тизим, тухумдонлар, буйрак усти безлари ҳамда периферик тўқималарда инсулин сезувчанлигининг бузилиши муҳим ўрин тутиши кўрсатилган (Berger K., 2019; Teede H.J. et al., 2020). Европа ва Америка репродуктология жамиятлари томонидан ТПКСнинг классик, ановулятор, овулятор ва ноандроген клиник турлари ажратилган бўлиб, ташхис қўйишда клиник, гормонал ва ультратовуш текшируви натижаларини комплекс баҳолаш тавсия этилган (ESHRE, ASRM, 2018). Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти тавсияларига мувофиқ, ТПКС ташхиси гиперандрогения белгилари, овулятор функция бузилиши ва ультратовуш текширувида

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022–2026 йилларга мўлжалланган “Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси” тўғрисидаги ПФ–60-сон фармони. Қонун ҳужжатлари маълумотлари миллий базаси 28.01.2022-й.

тухумдонлар поликистози белгилари мавжуд бўлган ҳолатларда қўйилади (WHO, 2023). Гиперандрогения даражасини баҳолашда Ferriman–Gallwey шкаласидан фойдаланиш, шунингдек беморларда тана массаси индексини ҳисоблаш зарурлиги таъкидланган (Neven A., Spitzer P, 2021; Carmina E, 2019).

Мустақил давлатлар ҳамдўстлиги мамлакатларида ТПКС муаммоси бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган бўлса-да, касалликнинг клиник кўринишлари хилма-хиллиги сабабли ташхислаш ва даволашда ягона стандартлаштирилган ёндашувлар етарлича шаклланмаган. Адабиёт манбаларда ТПКС сабабли бепуштликни даволашда биринчи босқичда ҳаёт тарзини ўзгартириш ва медикаментоз терапия, хусусан кломифен цитрат қўллаш тавсия этилган (Карасева Е.В. ва ҳаммуал. 2024, Коркан А.И., Туреханова А.Д., 2020). Семизлик кузатилган беморларда тана вазнини 5–10 фоизга камайтириш орқали менструал ва овулятор функциянинг тикланиши мумкинлиги қайд этилган (Никитина И.Л., 2022; Олина А. А., 2023). Бироқ медикаментоз терапия самарасиз бўлган ҳолатларда лапароскопик овариал дреллинг ва ёрдамчи репродуктив технологияларни қўллаш бўйича аниқ алгоритмлар ҳамда беморларни танлаш мезонлари адабиётларда чекланган тарзда ёритилган (Уварова Е.В., 2021; Скородок Ю.Л., 2024).

Мамлакатимизда олиб борилган илмий тадқиқотларда тухумдонлар поликистоз синдромининг клиник ва биологик кўринишлари, ташхис мезонлари ҳамда даволаш усуллари турлича ёритилмоқда. Жумладан, Агабабян Л.Р. ва ҳаммуаллифлар (2025) томонидан чоп этилган ишларида ТПКС аёлларда бепуштликнинг етакчи сабабларидан бири экани ҳамда касалликни ташхислаш ва даволашнинг замонавий ёндашувлари ёритилган. Усмонкулова Х.М. (2023) тадқиқотларида эса ТПКСга эга аёлларда овуляцияни индукция қилишнинг клиник хусусиятлари кўрсатиб ўтилган. Шунингдек, Аскарлова З., Норбекова Н., (2025) ишларида репродуктив ёшдаги аёлларда ТПКСга оид замонавий қарашлар умумлаштирилган бўлса, Иргашева С.У., Ғуломмахмудова Д.В. (2020) тадқиқотларида касалликнинг турли клиник шаклларида репродуктив саломатлик кўрсаткичлари фарқ қилиши мумкинлиги таъкидланган. Азизова Г.Д., асатова М.М. ишларида эса ТПКС патогенезида гиперандрогениянинг етакчи ўрни ва у билан боғлиқ метаболик бузилишлар қайд этилган.

Юқорида қайд этилган ҳолатлар билан боғлиқ равишда, ТПКС ривожланиши билан алоқадор асосий омилларни аниқлаш замонавий тиббиётнинг устувор вазифаларидан бири ҳисобланиб, репродуктив ёшдаги аёлларда асоратлар, салбий оқибатлар хавфини эрта аниқлаш ва бепуштликни бартараф қилиш имконини беради. Бу борадаги маълумотларнинг етарли эмаслиги тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларини шакллантирди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институтининг 019.8006.803-сон “Репродуктив аъзолар касалликларини профилактикаси, ташхислаш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш” мавзуси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади Тухумдонлар склерополикстози билан хасталанган аёлларда ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурида фенотипик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда шахсга йўналтирилган даволаш дастурини ишлаб чиқиш орқали экстракорпорал уруғлантириш самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

тухумдонлар склерополикстози билан оғриган аёлларда касалликнинг А, Б, С, Д фенотипларига кўра клиник, биокимёвий ва инструментал кўрсаткичларни алоҳида ўрганиш ва уларнинг учраш частотасини аниқлаш;

тухумдонлар склерополикстози фенотипларига хос клиник ва лаборатор кўрсаткичларни қиёсий таҳлил қилиш ҳамда уларнинг экстракорпорал уруғлантириш натижалари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

тухумдонлар склерополикстозидида ҳар бир фенотип бўйича клиник ва лаборатор кўрсаткичларни комплекс баҳолаш асосида индивидуал тайёргарлик ҳамда даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш;

тухумдонлар склерополикстози сабабли бепушт аёлларни экстракорпорал уруғлантиришга тайёрлаш босқичида шахсга йўналтирилган индивидуал тайёргарлик дастурини ишлаб чиқиш ҳамда унинг асосий репродуктив натижаларга таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2023-2025 йиллар давомида Фарғона шаҳри “Меридиан” диагностик марказга бепуштлик билан мурожат қилган ва экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) муолажасига жалб қилинган 87 нафар тухумдонлар склерополикстози билан хасталанган аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети. Экстракорпорал уруғлантириш дастурида тухумдонлар склерополикстози мавжуд аёллар қон зардобидидаги гормонал (гонадотроп гормонлар, жинсий стероидлар), метаболик ва биокимёвий кўрсаткичлар, фолликуляр суюқликдаги биокимёвий маркерлар, шунингдек ултратовуш текшируви натижалари (тухумдон ҳажми, антрал фолликуллар сони) ҳамда клиник репродуктив натижаларни комплекс баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, махсус лаборатор, инструментал ва статистик таҳлил усулларидадан фойдаланилган..

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тухумдонлар склерополикстози мавжуд аёлларда унинг клиник фенотиплари (А, В, С, D) бўйича клиник, гормонал ва лаборатор кўрсаткичларнинг ўзига хос хусусиятлари тизимли равишда ўрганилиб, лютеинловчи гормон, унинг фолликул стимуловчи гормонга нисбати (ЛГ/ФСГ), кортизол, антимюллер гормони, лептин, юқори ва паст зичликдаги липопротеидлар ҳамда глюкозага толерантликнинг бузилиши кўрсаткичларининг тана масса индекси билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

тухумдонлар склерополикстозидида ЛГ/ФСГ ва ДГЕА-С-дегидроэпиандростерон сульфат каби лаборатор қийматларнинг ҳайз бузилиши турига боғлиқ эмаслиги, тана вазни ортиши эса тухумдон ҳажми, фолликулалар сони ва диаметрининг ортиши билан боғлиқлиги аниқланган, бу морфо-функционал ва лаборатор ўзгаришларнинг экстракорпорал уруғлантириш самарадорлигини ошириши исботланган;

тухумдонлар склерополикстози ТПКС фенотипини ҳисобга олган ҳолда флутамид, мелатонин каби эндокрин модуляторларни комплекс қўлланилиши клиник кўрсаткичларни яхшилаши, ооцитлар ва эмбрион морфо-функционал сифатини оширишда самарали эканлиги исботланган;

тухумдонлар склерополикстози билан боғлиқ бепуштликни даволашда ишлаб чиқилган шахсга йўналтирилган индивидуал тайёргарлик дастури эмбрион имплантацияси частотасини $0,40 \pm 0,12$ бирликка ошириши, клиник ҳомиладорлик частотасини 18,4% га кўпайтириши ҳамда ҳомила тушиши ҳолатларини 5,3% га камайтириши билан даволаш самарадорлигини ошириши илмий жиҳатдан асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижасида тухумдонлар склерополикстози мавжуд аёлларда унинг фенотиплари (А, В, С, D) бўйича клиник, гормонал ва лаборатор кўрсаткичларни тизимли баҳолаш асосида беморларни индивидуал стратификация қилиш имконияти яратилган. ТПКС фенотипига мос равишда эндокрин модуляторларни (флутамид, мелатонин) комплекс қўллаш клиник ҳолатни яхшилаши, ооцитлар ва эмбрионларнинг морфо-функционал сифатини ошириши таъминланди. Ишлаб чиқилган шахсга йўналтирилган индивидуал тайёргарлик дастурини амалиётга жорий этиш натижасида эмбрион имплантацияси ва клиник ҳомиладорлик кўрсаткичлари оширилиб, ҳомила тушиши ҳолатларини камайтириш орқали экстракорпорал уруғлантириш самарадорлигини яхшилашга эришилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашувлар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, материалларнинг етарли даражадалиги, шунингдек, текширилган беморлар сони етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг умумклиник, махсус лаборатор, инструментал ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, тухумдонлар поликистоз синдроми билан боғлиқ бепуштликда клиник фенотиплар (А, В, С, D) кесимида гормонал, метаболитик ва лаборатор кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлиги тизимли равишда таҳлил қилиниб, лютеинловчи гормон, ЛГ/ФСГ нисбати, антимюллер гормони, лептин, кортизол, липид алмашинуви ҳамда глюкозага толерантлик бузилиши кўрсаткичларининг патогенетик аҳамияти илмий жиҳатдан асосланганлиги билан изоҳланади. Шунингдек, мазкур кўрсаткичларнинг ооцит ва эмбрион морфо-функционал сифатлари, эмбрион имплантацияси ва клиник ҳомиладорлик кўрсаткичлари билан боғлиқлиги аниқланиб, тухумдонлар поликистоз синдромида репродуктив самарадорлик шаклланишининг илмий-назарий концепциялари такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, тухумдонлар склерополикстози билан боғлиқ бепуштликда экстракорпорал

уруғлантириш дастурига тайёрлаш босқичида клиник, гормонал, метаболик ва ултратовуш кўрсаткичларини комплекс баҳолашга асосланган шахсга йўналтирилган индивидуал тайёргарлик ва даволаш алгоритмлари ишлаб чиқилди. Ушбу алгоритмлар ТПКС фенотипларини ҳисобга олган ҳолда беморларни стратификация қилиш, овариал жавобни прогнозлаш, асоратлар хавфини камайтириш ва экстракорпорал уруғлантириш самарадорлигини ошириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тухумдонлар склерополикистози бор аёлларда экстракорпорал уруғлантириш натижаларини оптималлаштиришга қаратилган тадқиқотнинг илмий натижаларига кўра:

биринчи илмий янгилик: тухумдонлар склерополикистози мавжуд аёлларда унинг клиник фенотиплари (А, В, С, D) бўйича клиник, гормонал ва лаборатор кўрсаткичларнинг ўзига хос хусусиятлари тизимли равишда ўрганилиб, лютеинловчи гормон, унинг фолликул стимулловчи гормонга нисбати (ЛГ/ФСГ), кортизол, антимюллер гормони, лептин, юқори ва паст зичликдаги липопротеидлар ҳамда глюкозага толерантликнинг бузилиши кўрсаткичларининг тана масса индекси билан узвий боғлиқлиги аниқланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Эксперт кенгаши илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2024 йил 26 апрель 01-02/4-t-25-сон билан тасдиқланган ва «Поликистоз тухумдонлар синдромида ЭКУ муолажасига тайёрлаш дастурини такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: ушбу янгилик Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 15 майдаги 01-08/839-сон ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025 йил 18 майдаги 24-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 19/43-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: тухумдонлар склерополикистози клиник фенотипларини клиник-лаборатор ҳамда морфо-функционал кўрсаткичларга боғлиқ равишда тизимли ўрганиш бу касалликка чалинган аёллар репродуктив саломатлигини эрта баҳолаш ва бепуштликнинг олдини олиш имконини яратади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: Тухумдонлар склерополикистози мавжуд аёлларда клиник фенотиплар (А, В, С, D) бўйича клиник, гормонал ва лаборатор кўрсаткичларни тана масса индекси (ТМИ) билан боғлиқ ҳолда стратификация қилишга асосланган ушбу ёндашув иқтисодий самарадорликни баҳолаш нуқтаи назаридан қиёсий таҳлил асосида ўрганилди, бунда стандарт диагностика моделида ҳар бир бемор учун ўртача харажат $C_1 = (\text{гормонал таҳлиллар} + \text{метаболик тестлар} + \text{қўшимча текширувлар}) = 600-700$ минг сўм, таклиф этилаётган фенотипга йўналтирилган мақсадли диагностика моделида эса $C_2 = 300-350$ минг сўм ни ташкил этди, иқтисодий тежамкорлик эса $\Delta C = C_1 - C_2 = 300-350$ минг сўм/бемор формуласи асосида ҳисобланди, натижада $n = 100$ бемор учун умумий йиллик иқтисодий самара $\Sigma \Delta C = n \times \Delta C = 30-35$ млн сўмни ташкил қилади. Шу билан бирга фенотипга мос диагностика

орқали ортиқча таҳлиллар сонини камайтириш, нотўғри ёки самарасиз даволаш ҳолатларини қисқартириш ҳамда асоратлар ривожланиш хавфини пасайтириш натижасида билвосита харажатлар (даволаш муддатининг узайиши, қўшимча дори воситалари, қайта мурожаатлар) ҳам камайиши кузатилиб, умумий иқтисодий самарадорликни қўшимча равишда 12-15% га орттириш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: тухумдонлар склерополикестозида ЛГ/ФСГ ва ДГЕА-С- дегидроэпиандростерон сульфат каби лаборатор қийматларнинг ҳайз бузилиши турига боғлиқ эмаслиги, тана вазни ортиши эса тухумдон ҳажми, фолликулалар сони ва диаметрининг ортиши билан боғлиқлиги аниқланган, бу морфо-функционал ва лаборатор ўзгаришларнинг экстракорпорал уруғлантириш самарадорлигини ошириши исботланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Эксперт кенгаши илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2024 йил 26 апрель 01-02/4-t-25-сон билан тасдиқланган ва «Поликестоз тухумдонлар синдромида ЭЖУ муолажасига тайёрлаш дастурини такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: ушбу янгилик Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 15 майдаги 01-08/839-сон ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025 йил 18 майдаги 24-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 19/43-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: тухумдонлар склерополикестозида морфо-функционал ва лаборатор ўзгаришларни комплекс баҳолашга асосланган диагностик ёндашув экстракорпорал уруғлантириш самарадорлигини олдиндан прогноз қилиш, овуляцияни стимуляция қилиш тактикасини индивидуаллаштириш натижасида беморларнинг руҳий-ижтимоий юкининг пасайиши ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: амалиётда қўлланиладиган стандарт алгоритмларда ҳайз бузилиши турига йўналтирилган қўшимча гормонал ва лаборатор текширувлар ўтказилиши ҳар бир бемор учун ўртача 900–1000 минг сўм тўғридан-тўғри харажатни талаб этади, таклиф этилаётган ёндашувда эса лаборатор кўрсаткичларнинг ҳайз бузилиши турига боғлиқ эмаслиги инобатга олиниб, таъхислашнинг асосий йўналиши тана вазни ва тухумдонларнинг морфологик параметрларини баҳолашга қаратилгани сабабли диагностик харажатлар 450–500 минг сўмгача камайиши аниқланди. Натижада ҳар бир бемор учун 400–500 минг сўмгача иқтисод қилиниши, 100 бемор ҳисобида эса йиллик 40–50 млн сўмгача молиявий маблағни тежаш имконини беради;

учинчи илмий янгилик: тухумдонлар склерополикестози ТПКС фенотипини ҳисобга олган ҳолда флутамид, мелатонин каби эндокрин модуляторларни комплекс қўлланилиши клиник кўрсаткичларни яхшилаши, ооцитлар ва эмбрион морфо-функционал сифатини оширишда самарали эканлиги исботланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Эксперт кенгаши илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан

2024 йил 26 апрель 01-02/4-t-25-сон билан тасдиқланган ва «Поликистоз тухумдонлар синдромида ЭКУ муолажасига тайёрлаш дастурини такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: ушбу янгилик Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 15 майдаги 01-08/839-сон ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025 йил 18 майдаги 24-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 19/43-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: ТПКС фенотипини ҳисобга олган ҳолда Флутамид ва Мелатонинни қўшимча қўллашга асосланган терапевтик ёндашувнинг иқтисодий самарадорлиги дори воситаларининг таннархига асосланган харажатлар таҳлили орқали баҳоланди, бунда стандарт протоколда қўлланиладиган қўшимча гормон препаратлари ва такрорий стимуляция курсларининг ўртача таннархи $C_s = \sum(P_i \times Q_i) \approx 4,8-5,2$ млн сўм/бемор ни ташкил этган бўлса, Флутамид ва Мелатонин қўшимчаси билан бойитилган фенотипга йўналтирилган терапияда дори воситаларининг жами таннархи $C_n = (PF \times QF + PM \times QM + \Sigma P_{\text{базавий}}) \approx 3,6-3,9$ млн сўм/бемор гача камайган, шу асосда тўғридан-тўғри дори харажатлари бўйича иқтисодий самара $\Delta Cd = C_s - C_n \approx 1,2-1,5$ млн сўм/бемор формуласи билан ҳисобланди. Қўшимча равишда, дори воситаларининг клиник самарадорлиги ошиши ҳисобига даволаш давомийлиги қисқариши ($T \downarrow$) ва такрорий курслар эҳтиёжининг камайиши ($N \downarrow$) ҳисобга олинганда умумий иқтисодий самара $E = \Delta Cd \times N + (T \downarrow \times C_{\text{сунлик}})$ кўринишида ифодаланиб, $n=100$ бемор учун йиллик тўғридан-тўғри дори харажатлари бўйича иқтисод 120-150 млн сўмни ташкил қилади.

тўғридан-тўғри илмий янгилик: тухумдонлар склерополикистози билан боғлиқ бепуштликни даволашда ишлаб чиқилган шахсга йўналтирилган индивидуал тайёргарлик дастури эмбрион имплантацияси частотасини $0,40 \pm 0,12$ бирликка ошириши, клиник ҳомиладорлик частотасини 18,4% га кўпайтириши ҳамда ҳомила тушиши ҳолатларини 5,3% га камайтириши билан даволаш самарадорлигини ошириши илмий жиҳатдан асосланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Эксперт кенгаши илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2024 йил 26 апрель 01-02/4-t-25-сон билан тасдиқланган ва «Поликистоз тухумдонлар синдромида ЭКУ муолажасига тайёрлаш дастурини такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: ушбу янгилик Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 15 майдаги 01-08/839-сон ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025 йил 18 майдаги 24-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 19/43-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг тиббий-ижтимоий самарадорлиги: ишлаб чиқилган шахсга йўналтирилган индивидуал тайёргарлик дастурини қўллаш ТПКС билан оғриган аёлларда репродуктив функциянинг тикланишига, табиий ҳомиладорлик ҳолатлари улушининг ошишига ҳамда

ёрдамчи репродуктив технологияларга, хусусан экстракорпорал уруғлантиришга бўлган эҳтиёжнинг камайишига олиб келди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: стандарт даволаш тактикасида битта қўшимча ЭКУ цикли ва унга тайёргарлик билан боғлиқ ўртача харажат $C_1=12-15$ млн сўм ни ташкил этади. Индивидуал тайёргарлик дастури қўлланилиши натижасида клиник ҳомиладорликка биринчи уринишда эришилган ҳолатлар улуши ортиши сабабли камида бир маротаба такрорий ЭКУ циклини ўтказиш заруратининг олди олинди. Тадқиқот кўлами доирасида такрорий ЭКУдан сақланиб қолинган ҳолатлар сони $n=25$ ни ташкил этгани хисобга олинганда иқтисодий самара қуйидаги формула асосида хисобланди: $\Sigma E_1=C_1 \times n=15$ млн $\times 25=375$ млн сўм. Қўшимча равишда, ҳомила тушиши ҳолатларининг 5,3% га камайиши натижасида стационар даволаш, қўшимча диагностика, медикаментоз терапия ва реабилитация билан боғлиқ харажатлар қисқарди. Бир ҳолатга тўғри келадиган ўртача қўшимча харажат $C_2 \approx 2,0-2,5$ млн сўм деб қабул қилинганда ва олди олинган ҳолатлар сони $n=10$ ни ташкил этганини хисобга олсак, қўшимча иқтисодий самара: $\Sigma E_2=C_2 \times m \approx 2,5$ млн $\times 10=25$ млн сўм ни ташкил этади. Шу тариқа, умумий иқтисодий самара қуйидаги ифода билан аниқланди: $\Sigma E=\Sigma E_1+\Sigma E_2=375$ млн $+25$ млн $=400$ млн сўм. Олинган натижалар ишлаб чиқилган шахсга йўналтирилган индивидуал тайёргарлик дастурини клиник амалиётга жорий этиш репродуктив даволаш самарадорлигини ошириш билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизими харажатларини сезиларли даражада оптималлаштириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 137 бетни ташкил этади.

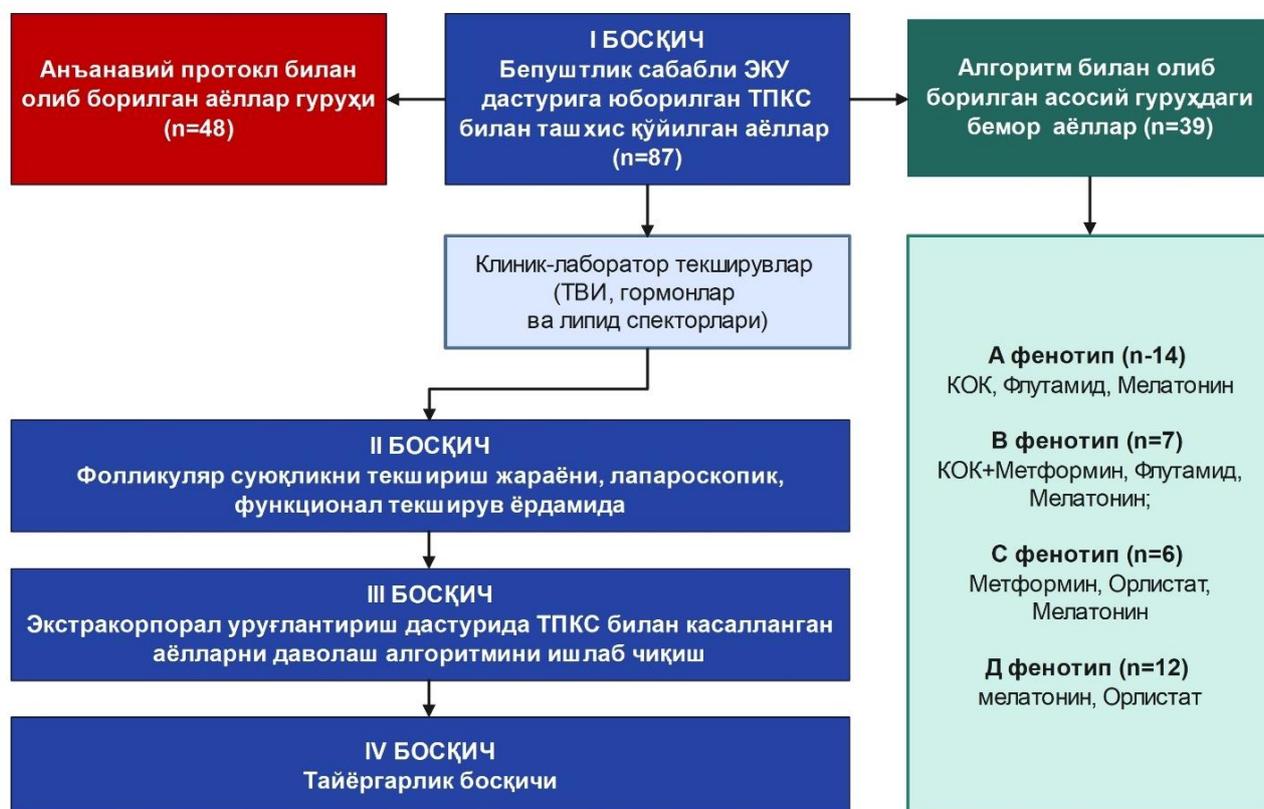
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш** қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурлиги асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари аниқланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, олинган натижаларнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён этилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр қилинган ишлар ҳамда диссертациянинг тузилиши ёритилган.

Диссертациянинг **“Тухумдонлар поликистоз синдромини даволашга замонавий қарашлар”** деб номланган биринчи бобида мавзуга оид адабиёт

манбаларининг таҳлили келтирилган бўлиб, унда тухумдонлар поликистоз синдроми муаммосининг ҳозирги ҳолати ва турли тадқиқотчиларнинг илмий қарашлари тизимли равишда ёритилган. Касалликнинг таснифи, клиник кўринишлари, ташхислаш мезонлари ҳамда замонавий даволаш усуллари бўйича мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган. Шунингдек, экстракорпорал уруғлантириш дастурига беморларни тайёрлаш жараёнида учрайдиган асосий муаммолар аниқланиб, даволаш самарадорлигини оширишда репродуктив технологияларни танлашнинг мураккаблиги билан боғлиқ масалаларга алоҳида эътибор қаратилган. Боб якунида ушбу муаммоларни ҳал этишнинг истиқболли йўналишлари, жумладан экстракорпорал уруғлантириш натижаларини яхшилашга қаратилган самарали даволаш дастурларини ишлаб чиқиш зарурати асослаб берилган.

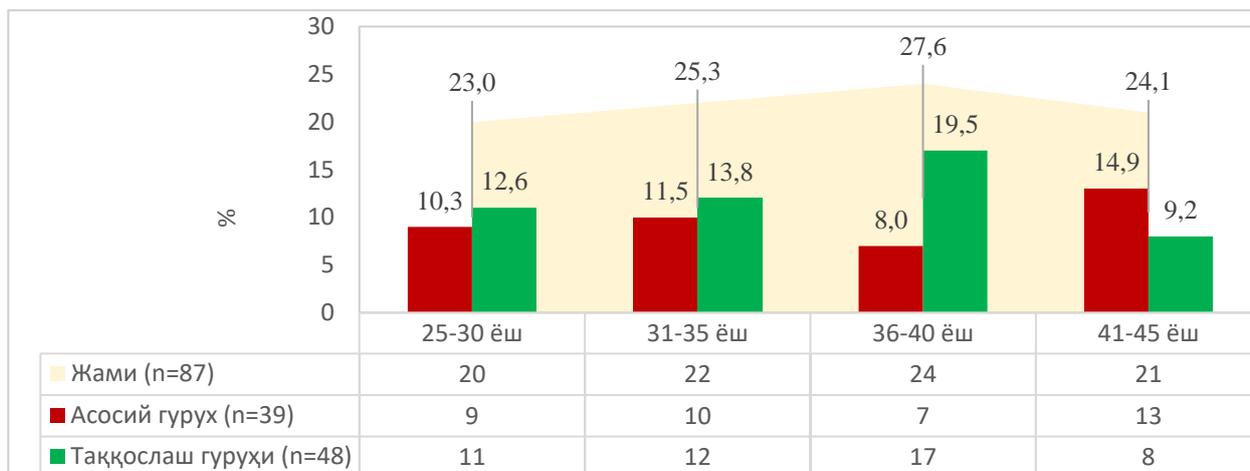
Диссертациянинг “Тадқиқот материали ва текшириш усуллари” деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектининг асосий хусусиятлари, қўйилган вазифаларни амалга оширишни таъминловчи тадқиқот усуллари ҳамда услубий ёндашувлар баён этилган. Тадқиқотга 2023–2025 йиллар давомида экстракорпорал уруғлантириш муолажаси ўтказилган 87 нафар аёл жалб этилди. Тадқиқотга қабул қилиш жараёнида жиддий ҳамроҳ касалликларнинг йўқлиги, гиперандрогениянинг бошқа сабаблари мавжуд эмаслиги, экстракорпорал уруғлантириш дастурида иштирок этиш учун беморларнинг розилиги асосий мезонлар сифатида қабул қилинган (1-расм).



1-расм. Тадқиқот дизайни

Тадқиқотни амалга ошириш учун берморлар иккита гуруҳга ажратилдилар. Таққослаш гуруҳи 48 та бемор ташкил этиб, ушбу беморларни даволаш мобайнида ТПКС кечиши, оғирлик даражаси, ногиронлик гуруҳини шаклланиши ва динамикасига салбий таъсир кўрсатадиган омиллар ўрганилди. Олинган натижалар асосида беморларни клиник фенотипига кўра ЭКУ амалиётига тайёрлаш алгоритми ишлаб чиқилди. Ушбу усуллар асосий гуруҳни ташкил этган 39 нафар беморларда қўлланилди. Ташҳис анъанавий NIH ва АЕ-PCOS мезонлари ҳамда Роттердам мезонлари (2003) асосида қўйилган. Тадқиқот давомида бачадон ва тухумдонларнинг ўлчамлари ҳамда структуралари, эндометрийнинг қалинлиги (М-Эхо) каби омиллар ўрганилади ва тухумдонларнинг фолликуляр тизими баҳоланади. Стандарт кўрсаткичлар сифатида, репродуктив даврдаги соматик ва гинекологик томондан саломатлиги жойида бўлган аёлларнинг қон плазмасида жойлашган гормонлар даражасининг маълумотлари қабул қилинган. Умумий холестерин, юқори, паст ва жуда паст зичликдаги липопротеидлар, триглицеридлар миқдори ва атерогенлик коэффициенти аниқланган. Тўқималарнинг инсулин таъсирига қарши туриш қобилияти, иммунореактив инсулин миқдори орқали қиёсий таҳлил қилинади. ИР даражасини тана вазнидан қатъи назар баҳолаш учун НОМА-IR (гомеостатик индекс) ва β-хужайраларининг гомеостатик индекси (НОМА β-селл) каби кўрсаткичлар ўрганилган. Тадқиқот гуруҳларида фарқланишларнинг аҳамиятлилик даражаси β-тақсимланишга асосланган Клоппер-Пирсоннинг биноминал “аниқ” усулида 95% ли ишончлилик интервали (СИ) оралиғида амалга оширилди..

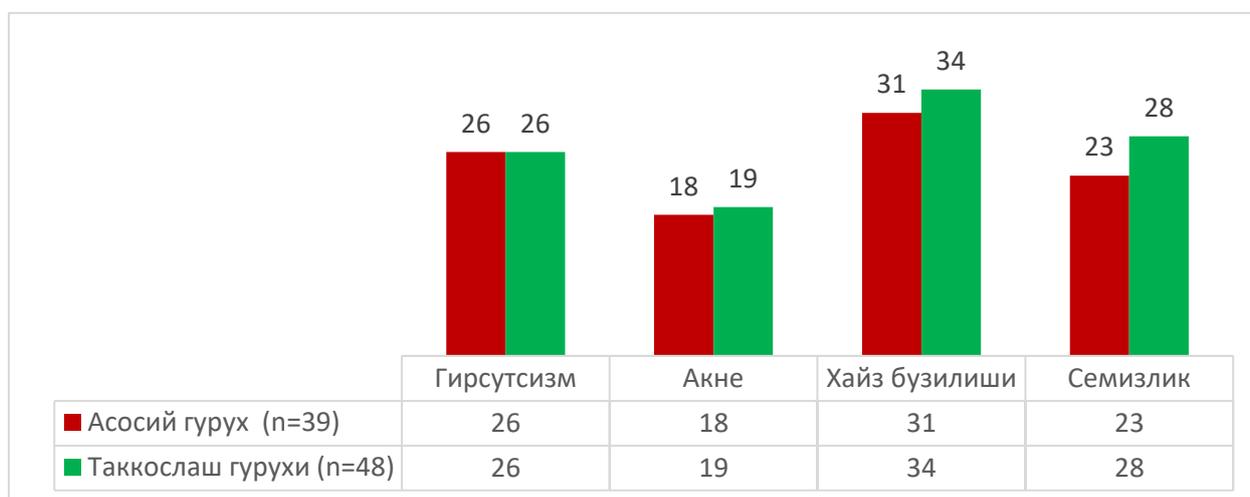
Диссертациянинг учинчи “Тадқиқотдаги беморларнинг клиник-лаборатор тавсифи” номли бобида ТПКС билан хасталанган аёлларда касалликнинг клиник кечиши, беморлардаги антропометрик, инструментал ва лаборатор ўзгаришларнинг бийёий таҳлили келтирилган. Тухумдонлар склерополикстози (ТПКС) билан оғриган аёлларни ёш градациялари бўйича таҳлил қилиш натижасида касалликнинг учраш частотаси асосан репродуктив фаол давр аёлларида юқори эканлиги аниқланди (2-расм).



2-расм. Тухумдонлар склерополикстози билан тадқиқотга жалб қилинган аёлларнинг ёш градациялари бўйича тақсимоти

Ушбу натижалар ТПКС билан боғлиқ бепуштлиқ ҳолатлари кўпроқ 36–40 ёш оралиғидаги аёлларда учрашини кўрсатади. Шунингдек, 31–35 ёш оралиғидаги юқори кўрсаткичлар ҳам ТПКСнинг фаол репродуктив даврда аниқланиш эҳтимоли юқорилигини тасдиқлайди.

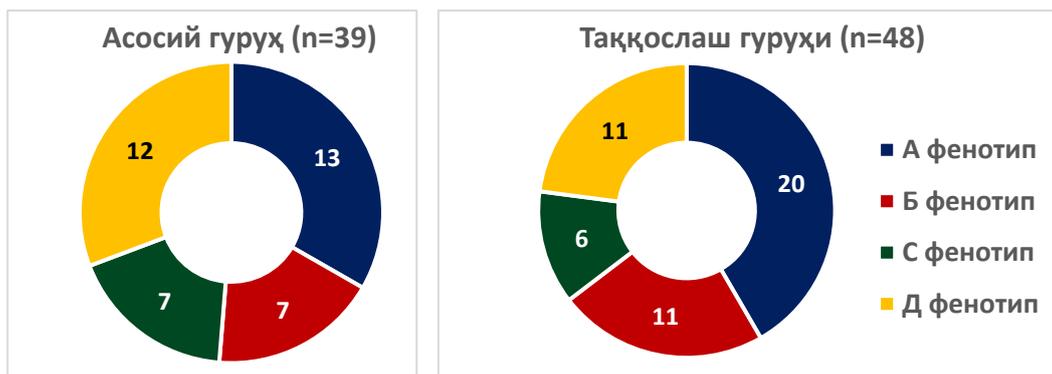
Тадқиқот гуруҳларидаги бемор аёлларда хайз циклининг бузилишида дисменорик-8,0%, опсоменорик-11,5% ва 33,3% аменорик турлари кузатилган. Такқослаш гуруҳидаги беморларни аксариятида ортиқча тана вазни кузатилган – 18 нафар беморда (51,4%), ва атиги 1 нафар беморда вазн етишмовчилигини (2,8%) кузатилган. Ортиқча вазн ва семизлик бўлган беморларнинг аксариятида (77,5%) семиришни эркакча типи кузатилган. Асосий гуруҳдаги беморларни аксариятида ортиқча вазн кузатилган (n=15; 39,5%) ва атиги 2 нафар беморда вазн етишмовчилигини (5,3%) кузатдик. Ҳар икки гуруҳда ҳам ортиқча вазн ва семизлик бўлган беморларнинг аксариятида (77,5%) семиришни эркакча типи кузатилган (3-расм).



3-расм. Асосий ва такқослаш гуруҳларида клиник симптомлар учраши

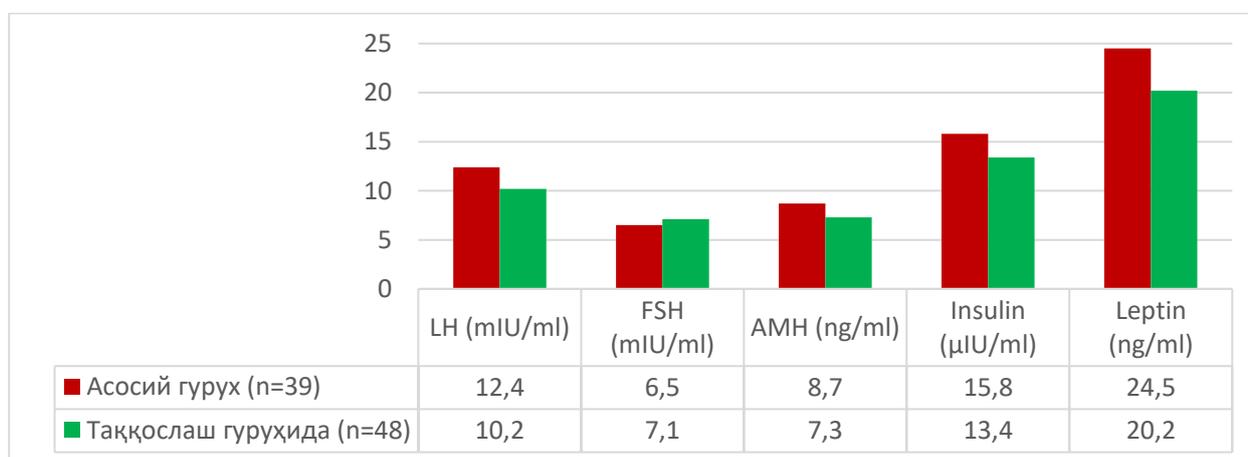
Беморларнинг деярли барчасида ортиқча тукланиш кузатилган бўлиб такқослаш гуруҳида энгил даражали гирсутизм 27 нафарида (27,6%), ўрта – 18 нафарида (17,2%) ва оғир даражаси – 3 нафар беморда (5,7%) қайд этилган. Асосий гуруҳдаги беморларда энгил даражали гирсутизм 24 нафарида (34,5%), ўрта – 12 нафарида (20,7%) ва оғир даражаси – 3 нафар беморда (7,8%) қайд этилган. Акне белгилари асосий гуруҳда 18 (46,1%), назорат гуруҳида 19 (39,6%) беморларда қайд этилган. Семизлик эса асосий гуруҳда 23 (58,9%), назорат гуруҳида 28 (58,3%) ҳолатда аниқланиб, икки гуруҳ ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$).

Тухумдонлар склерополикстози (ТПКС) билан оғриган аёллар орасида фенотипик таҳлил натижаларига кўра, А фенотип ҳар икки гуруҳда ҳам энг кўп учради. Асосий гуруҳда А фенотип 13 нафар (33,3%), назорат гуруҳида эса 20 нафар (41,6%) беморларда аниқланган. Б фенотип мос равишда 7 (17,9%) ва 11 (22,9%) ҳолатларда, С фенотип эса энг кам- 7 (17,9%) ва 6 (12,5%) аёлларда қайд этилди. Д фенотип улуши асосий гуруҳда 12 (30,7%), назорат гуруҳида 11 (22,9%) беморлардан иборат бўлди (4-расм).



4-расм. Асосий ва таққослаш гуруҳларида ТПКС фенотипларининг учраш частотаси

Олинган маълумотларга кўра, ТПКСнинг А фенотиби ҳар икки гуруҳда устунлик қилган бўлиб, бу фенотип учун хос бўлган гормонал дисбаланс ва клиник кўрсаткичларнинг яққол намоён бўлиши билан изоҳланади. Гуруҳлар ўртасида фенотипик таркибда сезиларли статистик фарқ аниқланмади ($p>0,05$), бу эса беморларни гуруҳлашнинг изчиллиги ва таққослама таҳлил учун мослигини кўрсатади. Таҳлил натижаларига кўра, асосий ва таққослаш гуруҳларида ТПКС билан оғриган аёлларда гормонал дисбаланснинг турлича даражада ифодаланганлиги кузатилди. Асосий гуруҳда LH ($12,4\pm 0,6$ mIU/ml), АМН ($8,7\pm 0,5$ ng/ml) ва Лептин ($24,5\pm 1,2$ ng/ml) кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан юқорироқ бўлиб, бу гиперандрогенемия ва метаболик бузилишлар билан боғлиқ гормонал дисбалансни кўрсатади (5-расм).



5-расм. Асосий ва таққослаш гуруҳларида гормонал кўрсаткичларнинг даволашдан олдинги ўртача қийматлари

FSH даражалари ҳар икки гуруҳда ўхшаш бўлиб, сезиларли фарқ аниқланмади ($p>0,05$). Инсулин даражаси эса асосий гуруҳда ($15,8\pm 0,8$ μIU/ml) бироз юқори бўлиб, бу инсулинорезистентлик белгиларининг мавжудлигини тасдиқлайди. Олинган натижалар ТПКСда эндокрин тизим фаолиятининг комплекс бузилишлари мавжудлигини ва уларнинг оғирлиги фенотипик ҳолат ҳамда метаболик синдром белгиларига боғлиқ эканлигини кўрсатади ($p<0,05$).

Ультратовуш текширув натижаларига кўра, ТПКС билан оғриган аёлларда морфометрик ва гемодинамик ўзгаришлар фенотипга қараб фарқланди. Асосий гуруҳда тухумдон ҳажми А фенотипда $12,0 \pm 0,4$ мл бўлиб, бу энг юқори кўрсаткични ташкил этди. Б фенотипда $10,5 \pm 0,5$ мл, С ва Д фенотипларда эса мос равишда $9,2 \pm 0,4$ мл ва $8,7 \pm 0,3$ мл қайд этилган. Назорат гуруҳида ушбу қийматлар бироз пастроқ бўлиб, А фенотипда 11,3 мл, Д фенотипда эса 8,1 мл ни ташкил этди. Антрал фолликулалар сони (АФС) А фенотипда энг кўп бўлиб — 26 та (асосий гуруҳ) ва 24 та (назорат гуруҳи) қайд этилган. Бу ҳолат гиперовулятор жавоб эҳтимоли юқорилигини кўрсатади. Эндометрий қалинлиги ўртача 7,8–8,4 мм оралиғида бўлиб, клиник жиҳатдан қабул қилинадиган диапазонда сақланган. Допплер ПИ индекси бўйича А фенотипда (2,6) қиймат бироз юқорироқ бўлиб, тухумдонларда қон айланишининг нисбатан камайганини кўрсатади. Бу кўрсаткич Д фенотипда (2,1–2,2) энг паст қийматда аниқланган. Таҳлил натижаларига кўра, тухумдонлар склерополикстози (ТПКС) билан оғриган аёлларда гормонал ва метаболик кўрсаткичлар фенотипик хусусиятларга қараб сезиларли даражада фарқланди. А фенотипда LH/FSH нисбати (2,6), АМН (9,8 ng/ml) ва Инсулин (18,6 mIU/ml) кўрсаткичлари энг юқори бўлиб, бу тухумдонлар фаолиятининг ортиқча стимуляцияланган ҳолатини ва гиперандрогенемияни ифодалайди. Шунингдек, бу фенотипда лептин даражаси ҳам юқори (24,3 ng/ml) қайд этилиб, метаболик бузилишлар билан боғлиқлигини кўрсатади. Б ва С фенотипларда гормонал дисбаланс нисбатан юмшоқ шаклда намоён бўлган, АМН ва инсулин даражалари ўртача кўрсаткичларда сақланган. Д фенотип эса энг барқарор гормонал профил билан ажралиб турди. Бу ҳолатда SHBG (45,1 nmol/l) юқори бўлиб, андрогенларнинг эркин фракцияси камайган ва метаболик мувозанат нисбатан сақланган ҳолатда бўлган (1-жадвал).

1-жадвал

ТПКС фенотиплари бўйича гормонал ва метаболик кўрсаткичлар таққосланиши

Кўрсаткич	Тухумдон склерополикстози фенотиплари							
	Асосий гуруҳ				Таққослаш гуруҳи			
	А	Б	С	Д	А	Б	С	Д
LH/FSH	2,6	2,2	1,9	1,7	2,3	2,0	1,8	1,6
АМН (ng/ml)	9,8	8,7	7,5	7,0	8,9	8,2	7,1	6,8
Инсулин, mIU/ml	18,6	16,4	15,9	14,8	17,2	15,7	14,9	13,9
Лептин, ng/ml	24,3	22,7	21,4	20,9	23,0	21,8	20,5	19,7
SHBG, nmol/l	35,2	37,8	42,5	45,1	36,0	38,4	43,2	45,8

Олинган маълумотлар ТПКС фенотиплари ўртасида гормонал ва метаболик дисбаланс даражаси фарқланишини, А фенотипда эндокрин бузилишлар энг яққол, Д фенотипда эса энг барқарор кечишини тасдиқлайди ($p < 0,05$).

Бемор аёлларда айрим гормонал профилларнинг тана массаси индекси билан кореллятив боғлиқлиги таҳлил қилинганда сезиларли силжишлар аниқланди. Жумладан, ТПКС билан оғриган аёлларда тухумдон гормонлари ўртасида мувозанат бузилиши мавжуд бўлиб, бу ҳолат овуляция жараёнининг

бузилиши, прогестерон етишмовчилиги ва тухумдон резервининг пасайиши билан ифодаланади (2-жадвал)

2-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги бемор аёлларда тана вазни индекси ва тухумдон гормонлари концентрацияси билан коррелляцияси

Кўрсаткичлар	Ҳайз бузилиши	Антимюллер гормони	Эстрадиол	Прогестерон	17-гидрокси-прогестерон
Ҳайз бузилиши	1				
Антимюллер гормони	-0,08	1			
Эстрадиол	-0,02	-0,07	1		
Прогестерон	0,12	0,02	-0,3	1	
17-гидрокси-прогестерон	0,12	0,02	-0,3	1	1

Шу боис, беморларни баҳолашда АМГ, эстрадиол, прогестерон ва 17-гидроксипрогестерон кўрсаткичларини мажмуавий таҳлил қилиш муҳим диагностик аҳамиятга эга бўлди.

Тана вазни индекси ошгани сайин жинсий гормонлар концентрациясида ҳам ўзгаришлар кузатилди. Тестостероннинг умумий фракцияси камайиши, бироқ эркин тестостерон миқдори нисбатининг ортиши кузатилди (3-жадвал).

3-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги бемор аёлларда тана вазни индекси ва жинсий гормонлар концентрацияси билан коррелляцияси

Кўрсаткичлар	ТВИ	Умумий тестостерон	Эркин тестостерон	Андростенедион	ДХЕА-С	SHBG
ТВИ	1					
Умумий тестостерон	-0,15	1				
Эркин тестостерон	0,13	0	1			
Андростенедион	-0,08	0,1	-0,04	1		
ДХЕА-С	-0,01	0,04	0,12	0,17	1	
SHBG	0,07	0,02	-0,1	-0,04	0,03	1

Бу гормонал ўзгаришлар SHBG (жинсий гормонларни боғловчи глобулин) даражасининг пасайиши билан чамбарчас боғлиқ. Бундай ўзаро боғлиқ механизмлар гормонал дисбалансни янада чуқурлаштиради ва ТПКС патогенезида муҳим рол ўйнайди. Натижада, семириш, инсулинрезистентлик ва гиперандрогенемия ўзаро мустақамловчи патологик “айланма механизм”ни ҳосил қилади.

4-жадвалда келтирилган маълумотлар тухумдон ҳажми ва ҳайз цикли бузилишлари ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади. Бу натижалар ТПКСда ултратовуш кўрсаткичларини тизимли таҳлил қилиш орқали касалликнинг клиник кечишини, айниқса ҳайз циклининг ўзгариш механизмларини баҳолаш зарурлигини тасдиқлайди.

4-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги бемор аёлларда ҳайз бузилиши ва фертиллик профили кўрсаткичлари билан коррелляцияси

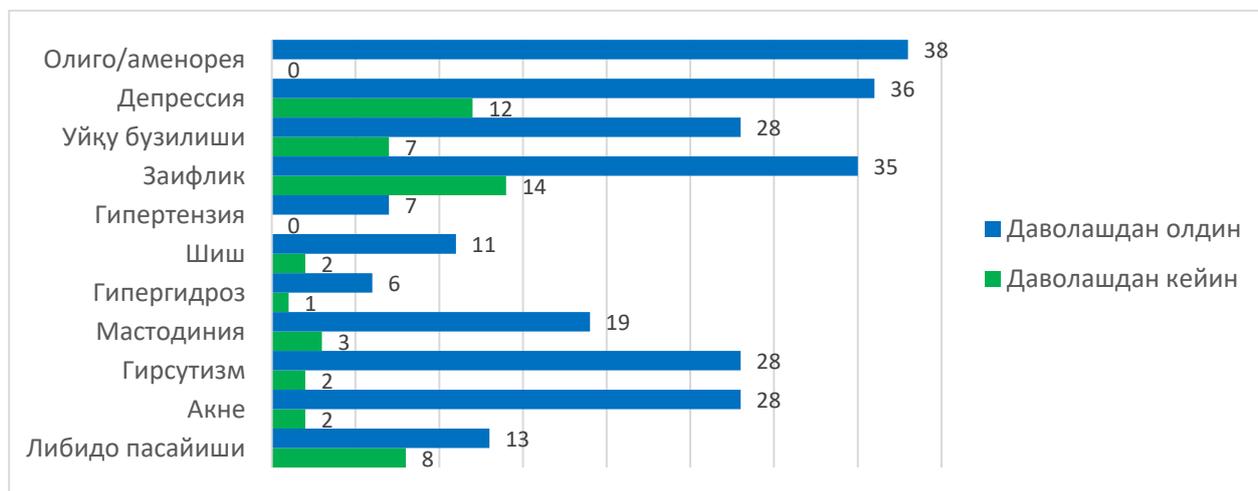
Кўрсаткичлар	Ҳайз бузилиши	Тухумдон ҳажми	Тухумдон бачадон индекси	Менархе	Ҳайз бузилиш муддати
Ҳайз бузилиши	1				
Тухумдон ҳажми	0,28	1			
Тухумдон бачадон индекси	0,13	-0,13	1		
Менархе	0,02	0,1	-0,01	1	
Ҳайз бузилиш муддати	0,09	-0,09	-0,06	-0,01	1

Корреляцион таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, тухумдонларнинг катталашishi асосан гиперандрогения ва фолликуляр аппаратнинг кўпайиши натижасида юзага келади. Бу ҳолатда тухумдонлар ичида кўплаб етилмаган фолликулалар тўпланади, улар эса овулция жараёнининг бузилишига олиб келади. Натижада ановулятор циклар, олигоменорея ёки аменорея каби ҳайз кўриш бузилишлари ривожланади. Тухумдон ҳажмининг ортиши билан гормонал дисбаланс чуқурлашади-андрогенлар миқдорининг кўпайиши гранулоза ҳужайраларининг етилиш жараёнини тўхтатади, бу эса ўз навбатида фолликулаларнинг регрессиясига ва строма қалинлашувига олиб келади. Ҳайз бузилиши типига қараб тақсимланганда фолликулалар миқдори, ҳажми ва диаметрида катта тафовут топилмади, бироқ вазн билан бевосита алоқа борлиги аниқланди. Вазн ошгани сари касал тухумдонлар ҳажми, фолликулалар миқдори ва диаметри ҳам ошиши кузатилди.

Диссертациянинг “Тухумдон склерополикстози бўлган аёлларда экстракорпорал уруғлантиришда фармакологик тайёргарлик ва овариал стимуляцияга индивидуал ёндошувни асослаш” деб номланган тўртинчи бобида назорат ва асосий гуруҳдаги беморларнинг даволаш натижалари келтирилган. Тайёрлов босқичи терапиясига, бигуанидлар (метформин), КОК-лар, миоинозитол, фоллий кислотасини ўз ичига олган анъанавий терапия билан бир қаторда, гиперандрогения аломатлари аниқланган аёллар учун андрогенларга қарши препарат Флутамид, ва мелатонин киритилган. Гипоандрогения аломатлари мавжуд бўлган аёллар учун махсус дастур тайёрланиб, у ўз ичига, 6 ой давомида узлуксиз равишда суткасига 2 маҳал 250 мг дозада Флутамид андрогенларга қарши препаратни ўз ичига олган. Флутамидни қўллашда кузатилиши мумкин бўлган гепатотокциклиги

туфайли, ҳар ойда жигар ферментларининг даражаси баҳоланган. Гирсутизм ўртача балли $16,4 \pm 3,2$ ни ташкил қилган ва Флутамидни қабул қилишдан аввал ва кейинги акне оғирлиги ҳисобга олинган.

Метаболик синдром аломатлари мавжуд бўлган, ТМИ 30 кг/м^2 дан юқори беморлар терапияси мураккаброқ бўлиб, андрогенларга қарши терапиядан ташқари, метаболик синдромни тўғрилаш ва тана вазнини пасайтириш мақсадида, суткасига 3 маҳалдан 120 мг дозада ичак липазаси ингибитори бўлган Орлистат дори воситасини ўз ичига олган. Гиперпролактинемия белгилари кузатилганда допамин рецепторлари агонистлари тавсия этилган. Дифференцияланган ёндашув асосида ўтказилган даволаш натижасида барча фенотипларда биокимёвий кўрсаткичларда ижобий динамикалар кузатилди-хусусан, липид спектрининг нормаллашуви, глюкоза ва инсулин даражасининг пасайиши, трансаминазалар фаоллигининг меъёрга яқинлашуви қайд этилди. Ўтказилган даволаш натижасида асосий гуруҳ аёлларида тухумдонлар поликистоз синдромининг (ТПКС) бир қатор клиник белгилари сезиларли даражада ижобий томонга ўзгаргани аниқланди (6-расм).



6-расм. Асосий гуруҳ аёлларида клиник белгиларнинг даволашдан олдин ва кейинги динамикаси

Хусусан, либи́до пасайиши $21,1\%$ дан $12,2\%$ гача камайган ($p > 0,05$), гипертензия ҳолатлари кузатилмаган, шиш $5,3\%$ гача пасайган. Энг муҳим ўзгаришлар гирсутизм баллари ($9,6 \pm 1,5$ га нисбатан $16,4 \pm 1,8$; $p < 0,05$), акне даражаси ($5,3\%$ га нисбатан $55,1\%$; $p < 0,05$), тана вазнини пасайтириш имконияти ($2,6\%$ га нисбатан $8,2\%$; $p < 0,001$) ва эндометрий қалинлигида ($9,2 \pm 1,33$ мм га нисбатан $8,5 \pm 0,87$ мм; $p < 0,001$) қайд этилган.

Тухумдонлар склерополикистози билан оғирган аёллар учун ишлаб чиқилган даволаш ёндашуви фенотипик хусусиятларга асосланган индивидуал алгоритм бўлиб, у гормонал дисбаланс даражаси, метаболик ўзгаришлар ва клиник симптомларнинг оғирлигига кўра фарқланади.

А фенотип ($n=14$) учун антиандрогеник компонентни ўз ичига олган КОК билан бирга Флутамид (250 мг/кун) ва Мелатонин (3 мг/кун , кечкурун) буюрилди. Даволаш давомийлиги-6 ой. Б фенотип ($n=7$) ҳолатларида КОК, Метформин (1500 мг/кун), Флутамид (250 мг/кун) ва Мелатонин

комбинацияси қўлланилиб, инсулинга резистентлик ва гиперандрогенемияни камайтиришга қаратилган. С фенотип (n=6) да Метформин (1500 мг/кун) ва Орлистат (120 мг × 3 маҳал) Мелатонин билан биргаликда тавсия этилди; бу ёндашув 6–9 ой давомида метаболик жараёнларни нормаллаштиришга қаратилган. Д фенотип (n=12) учун эса Мелатонин (3 мг/кун) ва Орлистат (120 мг×3 маҳал) буюрилган бўлиб, бу вариант энг енгил гормонал бузилишли фенотипларда метаболик барқарорликни сақлашни мақсад қилади. Мазкур тизимли ёндашув ТПКС фенотипларига кўра индивидуал тайёрлов ва даволаш стратегиясини яратиб, клиник натижалар самарадорлигини оширди.

ЭКУ дастурида тухумдонларни стимуляция қилиш учун танланадиган узун ва қисқа протоколлар беморнинг гормонал, фенотипик ва метаболик кўрсаткичларига қараб индивидуал тарзда белгиланди. Суперовуляцияни стимуллашнинг иккита усули мавжуд бўлиб, “узун” протокол, асосан, ТГС ривожланишининг кичик ҳавфи, ЛГ-нинг бошланғич юқори даражаси, овуляциянинг тўғридан-тўғри бўлмаган стимуляторларга бўлган резистентликка эга бўлган аёлларда қўлланилган. Ушбу усул асосан А ва Б фенотипли беморларда қўлланилди. Даволаш давомийлиги 14–20 кунни ташкил этди. Қисқа протокол эса С ва Д фенотипли аёллар учун танланди. Ушбу беморларда метаболик дисбаланс устун, овариал гиперстимуляция синдроми ҳавфи юқори, ТВИ>28 кг/м², инсулин резистентлиги мавжуд ва овариал захира жуда юқори. Протокол давомийлиги 10–12 кун. Бу ёндашув тухумдонлар стимуляциясини физиологик ҳолатда ўтказиш, ОХСС ҳавфини камайтириш ва ЭКО натижаларини индивидуаллаштириш имконини берди.

Таҳлил натижаларига кўра, ТПКС билан оғриган аёлларда мелатониннинг периферик қон ва фолликуляр суюқликдаги концентрацияси ўзаро фарқ қилади ҳамда бу кўрсаткичлар ооцит ва эмбрион сифатига бевосита таъсир кўрсатади (5-жадвал).

5-жадвал

Қондаги ва перитонеал суюқликда мелатонин даражаси ҳамда ооцитлар ва эмбрионлар сифатининг ўзаро боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=39)	Таққослаш гуруҳи (n=48)	P
Қонда мелатонин, pg/ml	38,4±3,1	42,1±2,9	>0,05
Фолликуляр суюқликда мелатони, pg/ml	27,6±1,8	19,4±1,7	<0,001
Ооцитлар сони	15,0±1,2	13,0±1,1	<0,001
Юқори сифатли эмбрионлар, %	75,6±81,3	66,7±71,2	<0,01

Қонда мелатонин даражаси асосий гуруҳда 38,4±3,1 пг/мл, назорат гуруҳида эса 42,1±2,9 пг/мл бўлиб, фарқ статистик аҳамиятга эга эмас (p>0,05). Бироқ фолликуляр суюқликдаги мелатонин миқдори асосий гуруҳда сезиларли даражада юқори-27,6±1,8 пг/мл (p<0,001) бўлиб, бу фолликул муҳитининг антиоксидант фаоллиги ошганлигини кўрсатади. Асосий гуруҳда ўртача ооцитлар сони 15,0±1,2 та, назоратда эса 13,0±1,1 та бўлиб, бу

кўрсаткичлар ўртасидаги фарқ аҳамиятли ($p < 0,001$). Шунингдек, юқори сифатли эмбрионлар улуши асосий гуруҳда $75,6 \pm 8,1\%$, назоратда эса $66,7-71,2\%$ бўлди ($p < 0,01$). Ушбу натижалар фолликуляр суяқликдаги мелатониннинг кўпайиши ооситларнинг етилиш сифати ва эмбрион морфологик кўрсаткичларини яхшилашга ёрдам беришини исботлайди.

Асосий гуруҳда эмбрионлар имплантациясининг частотаси $0,9 \pm 0$, назорат гуруҳида эса $0,5 \pm 0,12$ -ни ташкил қилди. Улардан тасдиқланган клиник ҳомиладорлик частотаси асосий гуруҳда $72,2\%$, назорат гуруҳида эса атиги $53,8\%$ ташкил қилди. Ҳомилани ташлаш частотаси ҳам назорат гуруҳида каттароқ бўлиб $16,5\%$, асосий гуруҳда эса $11,2\%$ ташкил қилган (6-жадвал).

6-жадвал

Тадқиқ қилинаётган гуруҳларда асоратларнинг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=39)	Таққослаш гуруҳи (n=48)	P
Клиник ҳомиладорликлар	13 (72,2%)	7 (53,8%)	<0,001
Ҳомилани эрта ташлаш частотаси	7,8%	9,1%	>0,05
Ҳомилани кеч ташлаш частотаси:	3,4%	7,4%	<0,001
Шошилиш туғишлар	73,5%	78,1%	<0,05
Муддатдан олдин туғишлар:	21,9%	26,5%	<0,05
Табиий туғруқ	73,2%	73,1%	>0,05
Кесарча кесиш	26,8%	26,9%	>0,05
ГҚД	9,0%	15,7%	<0,001
Гестацион гипертензия	2,2%	5,9%	<0,001
1 ҳомила	58,0%	64,2%	<0,05
2 ва ундан ортиқ ҳомила	42,0%	35,8%	<0,05

Шошилиш ва муддатдан олдин туғишларнинг миқдори, шунингдек туғишнинг турлари, иккала гуруҳда статистик аҳамиятга эга бўлмаган. Аммо, гестацион қандли диабет ва гестацион гипертензия каби ҳомиладорликнинг асоратлари таққослаш гуруҳида аёлларида кўпроқ учраган.

Иккала гуруҳларнинг барча аёлларига микроланган прогестерон (гестациянинг 12-чи хафтасига қадар суткасига 600 мг-дан бошлаб, аста-секин дозани 200 мг-гача пасайтириш билан) ёки дидрогестерон (ҳомиладорликнинг 12-чи хафтасига қадар суткасига 60-80 мг-дан бошлаб аста-секин дозани 20 мг-гача пасайтириш билан) тайинланган. Будан ташқари, барча аёлларга 400 мкг/сут. дозадаги фолий кислотаси, 200 мкг/сут калий ёдиди, тайинланган.

Ўтказилган индивидуал даво ёндашуви натижасида асосий гуруҳда, назорат гуруҳидан кўра, ЭКУ нинг юқорироқ частотаси ($80,5\%$ -га қарши $75,3\%$; $P=0,003$) ва сифатли эмбрионлар билан кўпроқ циклар сони аниқланган ($97,6\%$ -га қарши $95,0\%$; $P=0,002$). Эмбрион тури (парчаланиш босқичидаги эмбрион, ёки бластотсиста) иккала гуруҳда сезиларли даражада фарқланмаган ($P=0,430$). Имплантация частотаси, клиник ҳомиладорлик частотаси ва болани туғиш частотаси, назорат гуруҳидан кўра, асосий гуруҳда

анча юқори бўлиб чиқди (тегишлича, 49,3%-га қарши 38,1%, 70,9%-га қарши 59,8%, ва 58,3%-га қарши 52,1%; $P < 0,001$).

Ўтказилган даволаш бир қатор гормонал кўрсаткичларига ижобий таъсир қилган. ЛГ, андростендион, тестостерон ва эркин тестостерон даражаларида, шунингдек ЛГ/ФСГ нисбатида анча пасайиш кузатилди.

ХУЛОСАЛАР:

1. Тухумдонлар поликистози синдроми (ТПКС) билан хасталанган аёлларда касалликнинг клиник манзараси кечки менархе (32,7%), дисменорея (34,7%), ортиқча тана вазни ва семириш (45,6%), айниқса эркак типи бўйича, нигроид акантоз (57,1%) ҳамда гирсутизм (77,6%) каби белгилари билан тавсифланган. Ортиқча тана вазни ва семизликнинг юқори учраши ТПКС патогенезида метаболик омилларнинг муҳим ўрин эгаллаганини кўрсатган. Тана массаси индекси (БМИ) билан тухумдон ҳажми ўртасида ўртача кучли ижобий корреляция аниқланган бўлиб ($r = +0,61$; $p < 0,001$), семизлик тухумдонлар морфологик ўзгаришларининг кучайиши билан боғлиқ экани исботланган.

2. Гормонал кўрсаткичларни таҳлил қилиш натижасида ДГЕА-С, ЛГ, ФСГ ва ЛГ/ФСГ нисбати билан ҳайз циклининг бузилиши ўртасида ишончли боғлиқлик кузатилмаган ($p > 0,05$). Шу билан бирга, пролактин, кортизол ва антимюллер гормони даражалари ҳайз бузилишининг оғирлиги ортиши билан ошган. Корреляцион таҳлил натижасида ЛГ, ЛГ/ФСГ, кортизол ва антимюллер гормони кўрсаткичларининг БМИ билан тескари пропорционал боғлиқ экани аниқланган ($p < 0,01-0,001$), бу гормонал ва метаболик дисбаланс ўртасида узвий боғлиқлик мавжудлигини кўрсатган. Шунингдек, липид алмашинуви кўрсаткичларининг семизлик билан тўғридан-тўғри боғлиқ экани статистик жиҳатдан тасдиқланган.

3. ТПКС ли аёлларда фолликуляр суюқликда мелатонин концентрациясининг ишончли равишда паст, қонда эса юқори даражада сақлангани аниқланган бўлиб, мазкур ҳолат овулятор дисфункция билан боғлиқ экани кўрсатилган. Терапия таркибига мелатониннинг синтетик аналогини қўшиш овулятор жараёнлар ва фолликуляр муҳитни яхшилаб, экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) дастури самарадорлигини 2,7 баробар ошириш имконини берган.

4. ЭКУ дастурининг тайёргарлик босқичида ўтказилган комплекс даволаш натижасида асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ооцитлар олиш ва уруғланиш кўрсаткичлари, юқори сифатли эмбрионлар улуши ҳамда умумий ЭКУ самарадорлиги ишончли даражада юқори бўлган. Клиник ҳомиладорлик частотаси асосий гуруҳда 72,2% ни, назорат гуруҳида эса 53,8% ни ташкил этган, ҳомилани ташлаш частотаси эса асосий гуруҳда ишончли равишда пастроқ бўлган ($p < 0,001$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ АНДИЖАНСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО
ЗДОРОВЬЯ**

САТТАРАЛИЕВА ХАЁТХОН БОТИРАЛИ КИЗИ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИСХОДОВ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН
СО СКЛЕРОПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

Андижан – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2024.2.PhD/Tib4396

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.adti.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Асранкулова Дилорамхон Бахтияровна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Ахмаджонова Гулноза Муродовна доктор медицинских наук, доцент Магзумова Наргиза Махкамовна доктор медицинский наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита состоится 26 декабря 2025 г. В 14:30 часов на заседании Научного совета DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03.03 при Андижанском государственном медицинском институте по присуждению ученых степеней (Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, 1; Тел:+998742239460; e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована за №59). Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова 1. Тел: +998742239460.

Автореферат диссертации разослан 15 декабря 2025 года (реестр протокола рассылки №13 от 15 декабря 2025 года).

А. Ш. Арзикулов

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

Ш. О. Тошбоев

Научный секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

О. А. Якубова

Председателя Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее распространенных эндокринно-гинекологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, и до 75% случаев бесплодия эндокринного генеза связаны с этим синдромом. По данным Всемирной организации здравоохранения, СПКЯ встречается у 8-13% женщин репродуктивного возраста, однако из-за неясного клинического течения заболевания до 70% случаев не диагностируется своевременно³. Патогенез СПКЯ связан с гормональным дисбалансом, гиперандрогенией и инсулинорезистентностью, что приводит к нарушению овуляторной функции и снижению репродуктивного потенциала. В настоящее время при лечении бесплодия, вызванного СПКЯ, применяются коррекция образа жизни, медикаментозная терапия, хирургические методы и вспомогательные репродуктивные технологии, в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Вместе с тем, несмотря на современные возможности диагностики и лечения, вопросы улучшения результатов ЭКО, оптимизации овариального ответа и снижения риска осложнений у больных СПКЯ остаются актуальными. Поэтому научные исследования, направленные на оптимизацию результатов ЭКО у данной категории больных, имеют важное значение для репродуктивной медицины.

В мире с каждым годом увеличивается количество научных исследований, посвященных синдрому поликистозных яичников, что способствует совершенствованию методов диагностики и лечения заболевания. Согласно данным, представленным в научных источниках, бесплодие значительно чаще встречается у женщин с СПКЯ, чем у здоровых женщин. В соответствии с существующими национальными и международными клиническими рекомендациями при лечении бесплодия, вызванного СПКЯ, на первом этапе применяется медикаментозная терапия, при этом в качестве основных препаратов рекомендуются кломифен цитрат и метформин. В случае неэффективности данной терапии могут применяться вспомогательные репродуктивные технологии, включая экстракорпоральное оплодотворение, а также лапароскопическое овариальное дреллирование. В настоящее время экстракорпоральное оплодотворение считается одним из современных методов лечения бесплодия, и в клинических наблюдениях отмечены показатели достижения беременности в течение определенного периода при использовании данной технологии. В связи с этим актуальными остаются исследования, направленные на оптимизацию результатов лечения и обоснование показаний к ЭКО у больных СПКЯ.

Несмотря на принимаемые меры по развитию гинекологической службы в нашей стране, сохраняется ряд проблем в вопросах раннего выявления и лечения синдрома поликистозных яичников. При лечении бесплодия

³WHO. Polycystic ovary syndrome (PCOS) El.resource.–Geneva: WHO, 2023.–Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome> (accessed: 22.12.2025).

вследствие СПКЯ у женщин репродуктивного возраста наблюдаются сложности в полном внедрении в практику современных клинических протоколов, индивидуальной оценке пациенток и выборе тактики лечения. Возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий в некоторых регионах ограничены, в недостаточной степени разработаны единые научно обоснованные подходы в вопросах отбора, подготовки и ведения пациентов к программам экстракорпорального оплодотворения. Кроме того, недостаточно отечественных клинико-исследовательских работ, направленных на оценку результатов лечения больных СПКЯ, снижение риска осложнений и улучшение репродуктивных результатов. В «Стратегии развития Нового Узбекистана» на 2022-2026 годы определены такие задачи, как «...внедрение высокотехнологичных медицинских услуг для женщин репродуктивного возраста и укрепление системы первичной медико-санитарной помощи...»⁴. Поэтому в целях охраны репродуктивного здоровья и улучшения качества жизни женщин возникает необходимость раннего выявления внематочной беременности, профилактики ее осложнений, а также внедрения современных органосохраняющих методов лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5198 от 26 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему повышению качества медицинской помощи, оказываемой населению», № ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 - 2026 годах», № ПП-296 от 9 августа 2023 года «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее изучаемых проблем в современной гинекологии и репродуктивной медицине. В исследованиях, проведенных в мировом масштабе, гиперандрогения рассматривается как ведущий патогенетический фактор в развитии СПКЯ, и показано, что нарушение чувствительности к инсулину в центральной эндокринной системе, яичниках, надпочечниках и периферических тканях играет важную роль в патогенезе заболевания (Berger K., 2019; Teede H.J. et al., 2020). Европейскими и американскими репродуктивными обществами выделены классические, ановуляторные, овуляторные и неандрогенные клинические формы СПКЯ, при постановке диагноза рекомендована комплексная оценка результатов клинического,

⁴Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28.01.2022 г. Национальная база данных законодательства, 28.01.2022 г.

гормонального и ультразвукового исследования (ESHRE, ASRM, 2018). В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, диагноз СПКЯ ставится при наличии признаков гиперандрогении, нарушения овуляторной функции и признаков поликистоза яичников при ультразвуковом исследовании (WHO, 2023). Отмечена необходимость использования шкалы Ферримана-Галлвея для оценки степени гиперандрогении, а также расчета индекса массы тела у пациентов (Neven A., Spitzer P., 2021; Carmina E., 2019).

Несмотря на то, что в странах СНГ проведен ряд научных исследований по проблеме СПКЯ, в связи с разнообразием клинических проявлений заболевания, единые стандартизированные подходы к диагностике и лечению недостаточно сформированы. В литературных источниках при лечении бесплодия, вызванного СПКЯ, на первом этапе рекомендуется изменение образа жизни и применение медикаментозной терапии, в частности кломифен цитрат (Карасева Е.В. и соавт. 2024, Коркан А.И., Туреханова А.Д., 2020). Отмечено, что у пациенток с ожирением возможно восстановление менструальной и овуляторной функции за счет снижения массы тела на 5-10% (Никитина И.Л., 2022; Олина А.А., 2023). Однако в литературе ограничены конкретные алгоритмы применения лапароскопического овариального дреллинга и вспомогательных репродуктивных технологий в случаях неэффективности медикаментозной терапии, а также критерии отбора пациенток (Уварова Е.В., 2021; Скородок Ю.Л., 2024).

В научных исследованиях, проводимых в нашей стране, по-разному освещаются клинические и биологические проявления СПКЯ, диагностические критерии и методы лечения. В частности, в работах, опубликованных Агабабяном Л.Р. и соавторами (2025), освещается, что СПКЯ является одной из ведущих причин бесплодия у женщин, а также современные подходы к диагностике и лечению заболевания. В исследованиях Усманкуловой Х.М. (2023) показаны клинические особенности индукции овуляции у женщин с СПКЯ. Также в работах Аскаровой З., Норбековой Н., (2025) обобщены современные взгляды на СПКЯ у женщин репродуктивного возраста, а в исследованиях Иргашевой С.У., Гуломмахмудовой Д.В. (2020) отмечено, что показатели репродуктивного здоровья могут различаться при различных клинических формах заболевания. В работах Азизовой Г.Д., Асатовой М.М. отмечена ведущая роль гиперандрогении в патогенезе СПКЯ и связанных с ней метаболических нарушений.

В связи с вышеперечисленными обстоятельствами выявление основных факторов, связанных с развитием поликистоза яичников, является одной из приоритетных задач современной медицины, позволяющей на ранней стадии выявить риск осложнений, неблагоприятных исходов и устранить бесплодие у женщин репродуктивного возраста. Недостаточность данных в этой области сформировала цели и задачи исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках темы No 019.8006.803 "Разработка передовых технологий профилактики,

диагностики и лечения заболеваний репродуктивных органов" Ферганского медицинского института общественного здравоохранения.

Цель исследования. Повышение эффективности экстракорпорального оплодотворения путем разработки персонализированной программы лечения с учётом фенотипических особенностей женщин со склерополикистозом яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования:

изучить клинические, биохимические и инструментальные показатели у женщин со склерополикистозом яичников в зависимости от фенотипов А, В, С и D, а также определить частоту их встречаемости;

провести сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей, характерных для различных фенотипов склерополикистоза яичников, и оценить их взаимосвязь с результатами экстракорпорального оплодотворения;

на основе комплексной оценки клинических и лабораторных показателей при склерополикистозе яичников разработать индивидуальные алгоритмы подготовки и лечения для каждого фенотипа;

разработать персонализированную программу подготовки женщин с бесплодием, обусловленным склерополикистозом яичников, к экстракорпоральному оплодотворению и оценить её влияние на основные репродуктивные исходы.

Объект исследования. Объектом исследования явились 87 женщин со склерополикистозом яичников, обратившихся в диагностический центр "Меридиан" в городе Фергана по поводу бесплодия и прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в период с 2023 по 2025 год.

Предмет исследования. Комплексная оценка гормональных (гонадотропные гормоны, половые стероиды), метаболических и биохимических показателей сыворотки крови, биохимических маркеров фолликулярной жидкости, а также данных ультразвукового исследования (объём яичников, количество антральных фолликулов) и клинических репродуктивных исходов у женщин со склерополикистозом яичников в программе экстракорпорального оплодотворения.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, специальные лабораторные, инструментальные, функциональные и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

у женщин со склерополикистозом яичников системно изучены особенности клинических, гормональных и лабораторных показателей в зависимости от клинических фенотипов (А, В, С, D), при этом установлена тесная взаимосвязь уровней лютеинизирующего гормона, соотношения ЛГ/ФСГ, кортизола, антимюллера гормона, лептина, липопротеидов высокой и низкой плотности, а также показателей нарушения толерантности к глюкозе с индексом массы тела;

установлено, что при склерополикистозе яичников лабораторные показатели, такие как соотношение ЛГ/ФСГ и дегидроэпиандростерон-

сульфат (ДГЭА-С), не зависят от типа менструальных нарушений, тогда как увеличение массы тела ассоциировано с увеличением объёма яичников, количества и диаметра фолликулов. Данные морфофункциональные и лабораторные изменения способствуют повышению эффективности экстракорпорального оплодотворения;

доказано, что комплексное применение эндокринных модуляторов, включая флутамид и мелатонин, с учётом фенотипа склерополикистоза яичников, способствует улучшению клинических показателей, а также эффективно повышает морфофункциональное качество ооцитов и эмбрионов;

научно обосновано, что разработанная персонализированная программа индивидуальной подготовки при лечении бесплодия, обусловленного склерополикистозом яичников, повышает частоту имплантации эмбрионов на $0,40 \pm 0,12$ условных единиц, увеличивает частоту клинической беременности на 18,4% и снижает частоту самопроизвольных выкидышей на 5,3%, что в целом обеспечивает повышение эффективности лечения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в результате проведённого исследования у женщин со склерополикистозом яичников на основе системной оценки клинических, гормональных и лабораторных показателей в зависимости от фенотипов (А, В, С, D) создана возможность индивидуальной стратификации пациенток. Установлено, что комплексное применение эндокринных модуляторов (флутамид, мелатонин) с учётом фенотипа склерополикистоза яичников способствует улучшению клинического состояния, а также повышению морфофункционального качества ооцитов и эмбрионов. Внедрение в клиническую практику разработанной персонализированной программы индивидуальной подготовки позволило повысить показатели имплантации эмбрионов и клинической беременности, а также снизить частоту самопроизвольных выкидышей, что в целом обеспечило повышение эффективности экстракорпорального оплодотворения.

Достоверность результатов исследования обоснована применением научно обоснованных теоретических подходов, методологической корректностью проведённого исследования, достаточностью объёма изученного материала, а также репрезентативным числом обследованных пациенток. Надёжность полученных данных подтверждается использованием современных методов исследования, основанных на комплексном применении общеклинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и статистических методов анализа, сопоставлением результатов исследования с данными международных и отечественных научных работ, а также утверждением выводов и полученных результатов компетентными уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что проведен системный анализ взаимосвязи гормональных, метаболических и лабораторных показателей в разрезе клинических фенотипов (А, В, С, D)

бесплодия, связанного с синдромом поликистозных яичников, научно обосновано патогенетическое значение показателей нарушения гормона лютеинизации, соотношения ЛГ/ФСГ, антимюллерова гормона, лептина, кортизола, липидного обмена и толерантности к глюкозе. Также установлена взаимосвязь этих показателей с морфофункциональными качествами ооцитов и эмбрионов, показателями имплантации эмбрионов и клинической беременности, что объясняется совершенствованием научно-теоретических концепций формирования репродуктивной эффективности при синдроме поликистозных яичников.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на этапе подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения при бесплодии, связанном со склерополикистозом яичников, разработаны индивидуально-ориентированные алгоритмы подготовки и лечения, основанные на комплексной оценке клинических, гормональных, метаболических и ультразвуковых показателей. Эти алгоритмы позволяют стратифицировать пациенток с учетом фенотипов СПКЯ, прогнозировать овариальный ответ, снизить риск осложнений и повысить эффективность экстракорпорального оплодотворения.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования, направленных на оптимизацию результатов ЭКО у женщин со склерополикистозом яичников:

первая научная новизна: систематически изучены особенности клинических, гормональных и лабораторных показателей по клиническим фенотипам (А, В, С, D) у женщин со склерополикистозом яичников, выявлена неразрывная связь между лютеинизирующим гормоном, его соотношением к фолликулостимулирующему гормону (ЛГ/ФСГ), кортизолом, антимюллеровым гормоном, лептином, липопротеидами высокой и низкой плотности, а также показателями нарушения толерантности к глюкозе с индексом массы тела, утвержденной отделом координации научной деятельности Экспертного совета Ферганского медицинского института общественного здоровья 26 апреля 2024 года № 01-02/4-т-25 и включенной в содержание методических рекомендаций "Метод совершенствования программы подготовки к процедуре ЭКО при синдроме поликистозных яичников." Внедрение научной новизны в практику: данная новизна внедрена в практику приказами Ферганского городского медицинского объединения № 01-08/839 от 15 мая 2024 года и Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра матери и ребенка № 24 от 18 мая 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 19/43 от 13 ноября 2024 года). Социальная эффективность научной новизны: систематическое изучение клинических фенотипов склерополикистоза яичников в зависимости от клинико-лабораторных и морфофункциональных показателей позволяет на ранней стадии оценить репродуктивное здоровье женщин с этим заболеванием и предотвратить бесплодие. Экономическая эффективность научной новизны: Данный подход, основанный на стратификации

клинических, гормональных и лабораторных показателей у женщин со склерополикистозом яичников по клиническим фенотипам (А, В, С, D) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), был изучен на основе сравнительного анализа с точки зрения оценки экономической эффективности, при этом в стандартной диагностической модели средняя стоимость для каждой пациентки составила $C1=(\text{гормональные анализы}+\text{метаболические тесты}+\text{дополнительные обследования})=600-700$ тыс. сум, а в предлагаемой модели целенаправленной диагностики, ориентированной на фенотип, $C2=300-350$ тыс. сум, а экономическая эффективность рассчитывалась по формуле $\Delta C=C1-C2=300-350$ тыс. сум/пациент, в результате чего общий годовой экономический эффект для $n=100$ пациенток составляет $\Sigma\Delta C=n\times\Delta C=30-35$ млн. В то же время наблюдается снижение косвенных затрат (увеличение сроков лечения, дополнительные лекарственные препараты, повторные обращения) в результате снижения количества избыточных анализов за счет фенотипической диагностики, сокращения случаев неправильного или неэффективного лечения и снижения риска развития осложнений, что позволяет дополнительно увеличить общую экономическую эффективность на 12-15%;

вторая научная новизна: установлено, что лабораторные значения, такие как ЛГ/ФСГ и ДГЭА-С-дегидроэпиандростерон сульфат, при склерополикистозе яичников не зависят от типа нарушения менструального цикла, а увеличение массы тела связано с увеличением объема яичников, количества и диаметра фолликулов, доказано, что эти морфофункциональные и лабораторные изменения повышают эффективность экстракорпорального оплодотворения, утверждены отделом координации научной деятельности Экспертного совета Ферганского медицинского института общественного здоровья 26 апреля 2024 г. No 01-02/4-т-25 и включены в содержание методических рекомендаций "Метод совершенствования программы подготовки к процедуре ЭКО при синдроме поликистозных яичников." Внедрение научной новизны в практику: данная новизна внедрена в практику приказами Ферганского городского медицинского объединения No 01-08/839 от 15 мая 2024 года и Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра матери и ребенка No 24 от 18 мая 2025 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 19/43 от 13 ноября 2024 года). Социальная эффективность научной новизны: диагностический подход, основанный на комплексной оценке морфофункциональных и лабораторных изменений при склерополикистозе яичников, позволяет заранее прогнозировать эффективность экстракорпорального оплодотворения, снизить психосоциальную нагрузку пациенток и улучшить качество жизни в результате индивидуализации тактики стимуляции овуляции. Экономическая эффективность научной новизны: проведение дополнительных гормональных и лабораторных исследований,

направленных на тип нарушения менструального цикла в стандартных алгоритмах, используемых на практике, требует прямых затрат в среднем 900-1000 тысяч сумов на одну пациентку, а в предлагаемом подходе, учитывая, что лабораторные показатели не зависят от типа нарушения менструального цикла, было установлено, что диагностические затраты снижаются до 450-500 тысяч сумов, поскольку основное направление диагностики сосредоточено на оценке массы тела и морфологических параметров яичников. В результате это позволяет сэкономить до 400-500 тысяч сумов на одного пациента, а на 100 пациентов - до 40-50 миллионов сумов в год;

третья научная новизна: доказано, что комплексное применение эндокринных модуляторов, таких как флутамид и мелатонин, с учетом фенотипа СПКЯ при склерополикистозе яичников, улучшает клинические показатели и повышает морфофункциональные качества ооцитов и эмбрионов, что было включено в содержание методических рекомендаций "Метод совершенствования программы подготовки к процедуре ЭКО при синдроме поликистозных яичников," утвержденных отделом координации научной деятельности Экспертного совета Ферганского медицинского института общественного здоровья 26 апреля 2024 г. No 01-02/4-t-25. Внедрение научной новизны в практику: данная новизна внедрена в практику приказами Ферганского городского медицинского объединения No 01-08/839 от 15 мая 2024 года и Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра матери и ребенка No 24 от 18 мая 2025 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 19/43 от 13 ноября 2024 года). Экономическая эффективность научной новизны: экономическая эффективность терапевтического подхода, основанного на дополнительном применении Флутамида и Мелатонина, с учетом фенотипа СПКЯ, была оценена путем анализа затрат, основанных на себестоимости лекарственных средств, при этом средняя стоимость дополнительных гормональных препаратов и курсов повторной стимуляции, используемых в стандартном протоколе, составила $C_s = \sum (P_i \times Q_i) \approx 4,8-5,2$ млн. сум/пациент, в то время как при фенотипически ориентированной терапии, обогащенной добавкой Флутамида и Мелатонина, общая стоимость лекарственных средств снизилась до $C_n = (P_F \times Q_F + P_M \times Q_M + \sum P_{\text{базовая}}) \approx 3,6-3,9$ млн. сум/пациент, на этой основе экономический эффект по прямым затратам на лекарства был рассчитан по формуле $\Delta C_d = C_s - C_n \approx 1,2-1,5$ млн. сум/пациент. Кроме того, учитывая сокращение продолжительности лечения ($T \downarrow$) и снижение потребности в повторных курсах ($N \downarrow$) за счет повышения клинической эффективности препаратов, общий экономический эффект выражается в виде $E = \Delta C_d \times N + (T \downarrow \times C_{\text{сут}})$, при этом экономия прямых годовых затрат на лекарства для $n=100$ пациентов составляет 120-150 млн. сумов.

четвертая научная новизна: научно обосновано, что разработанная лично-ориентированная индивидуальная программа подготовки к лечению бесплодия, связанного со склерополикистозом яичников, повышает

частоту имплантации эмбрионов на $0,40 \pm 0,12$ единиц, увеличивает частоту клинической беременности на 18,4% и снижает количество выкидышей на 5,3%, что повышает эффективность лечения, утверждено отделом координации научной деятельности Экспертного совета Ферганского медицинского института общественного здоровья 26 апреля 2024 года No 01-02/4-т-25 и включено в содержание методических рекомендаций "Метод совершенствования программы подготовки к процедуре ЭКО при синдроме поликистозных яичников." Внедрение научной новизны в практику: данная новизна внедрена в практику приказами Ферганского городского медицинского объединения No 01-08/839 от 15 мая 2024 года и Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра матери и ребенка No 24 от 18 мая 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 19/43 от 13 ноября 2024 года). Медико-социальная эффективность научной новизны: применение разработанной программы индивидуальной подготовки, ориентированной на человека, привело к восстановлению репродуктивной функции у женщин с СПКЯ, увеличению доли случаев естественной беременности и снижению потребности во вспомогательных репродуктивных технологиях, в частности, в экстракорпоральном оплодотворении. Экономическая эффективность научной новизны: в стандартной тактике лечения средняя стоимость одного дополнительного цикла ЭКО и подготовки к нему составляет $C1=12-15$ млн. сумов. В результате применения программы индивидуальной подготовки удалось избежать необходимости проведения как минимум одного повторного цикла ЭКО из-за увеличения доли случаев, достигнутых при первой попытке клинической беременности. Учитывая, что количество случаев, сохраненных от повторных ЭКО в рамках исследования, составило $n=25$, экономический эффект рассчитывался по следующей формуле: $\Sigma E1=C1 \times n=15 \text{ млн} \times 25=375 \text{ млн сум}$. Кроме того, в результате снижения количества случаев невынашивания беременности на 5,3% сократились расходы, связанные со стационарным лечением, дополнительной диагностикой, медикаментозной терапией и реабилитацией. Если принять, что средние дополнительные затраты на один случай составляют $C2 \approx 2,0-2,5$ млн сумов, а количество предотвращенных случаев составляет $n=10$, то дополнительный экономический эффект составляет: $\Sigma E2=C2 \times m \approx 2,5 \text{ млн} \times 10=25 \text{ млн сумов}$. Таким образом, общий экономический эффект определялся следующим выражением: $\Sigma E=\Sigma E1+\Sigma E2=375 \text{ млн}+25 \text{ млн}=400 \text{ млн сум}$. Внедрение в клиническую практику разработанной программы лично-ориентированной индивидуальной подготовки позволит значительно оптимизировать расходы системы здравоохранения наряду с повышением эффективности репродуктивного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 7 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 журнальных статей, 2 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 137 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость проведённых исследований, определены цель и задачи исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложена научная новизна и практическая значимость результатов, а также внедрение результатов исследования в практику, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации "**Современные взгляды на лечение синдрома поликистозных яичников**" представлен анализ литературных источников по теме, в котором систематически освещается современное состояние проблемы синдрома поликистозных яичников и научные взгляды различных исследователей. Проанализированы имеющиеся данные по классификации заболевания, клиническим проявлениям, критериям диагностики и современным методам лечения. Также были выявлены основные проблемы, возникающие в процессе подготовки пациентов к программе экстракорпорального оплодотворения, и особое внимание было уделено вопросам, связанным со сложностью выбора репродуктивных технологий для повышения эффективности лечения. В конце главы обоснованы перспективные направления решения этих проблем, в том числе необходимость разработки эффективных лечебных программ, направленных на улучшение результатов экстракорпорального оплодотворения.

Во второй главе диссертации "**Материал и методы исследования**" изложены основные характеристики объекта исследования, методы исследования и методологические подходы, обеспечивающие реализацию поставленных задач. В исследование были включены 87 женщин, которым в течение 2023-2025 гг. проводилось экстракорпоральное оплодотворение. В процессе поступления в исследование в качестве основных критериев были приняты отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, отсутствие других причин гиперандрогении, согласие пациентов на участие в программе экстракорпорального оплодотворения. Для проведения исследования берморгы были разделены на две группы. Группу сравнения составили 48 больных, в ходе лечения которых изучались факторы, отрицательно влияющие на течение СПКЯ, степень тяжести, формирование группы инвалидности и динамику (рис. 1).

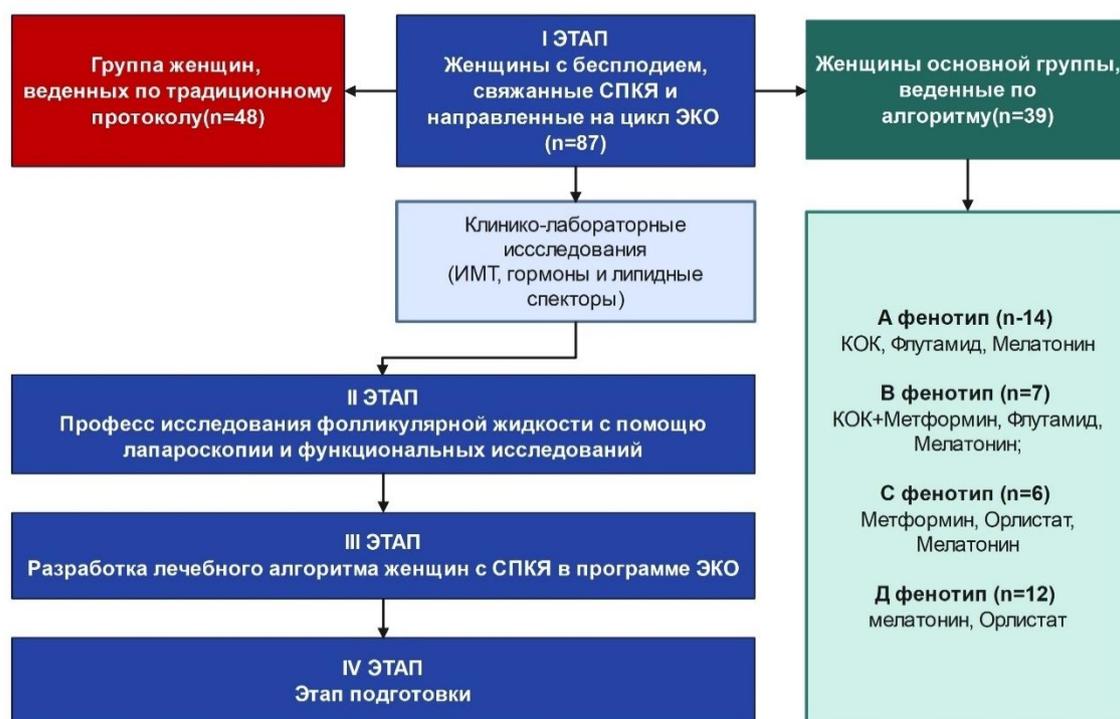


Рис.1. Дизайн исследования

На основании полученных результатов разработан алгоритм подготовки больных к ЭКО в зависимости от клинического фенотипа. Эти методы были использованы у 39 пациентов, которые составили основную группу. Диагноз был поставлен на основе традиционных критериев NIH и AE-PCOS, а также Роттердамского критерия (2003). В ходе исследования изучаются такие факторы, как размеры и структуры матки и яичников, толщина эндометрия (М-Эхо) и оценивается фолликулярная система яичников. В качестве стандартных показателей были приняты данные уровня гормонов, локализованных в плазме крови женщин с соматическим и гинекологическим здоровьем в репродуктивном периоде. Определяли содержание общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициент атерогенности. Способность тканей противостоять воздействию инсулина сравнивается с уровнем иммунореактивного инсулина. Для оценки уровня ИР независимо от массы тела были изучены такие показатели, как НОМА-ИР (гомеостатический индекс) и гомеостатический индекс β -клеток (НОМА β -cell). Степень значимости различий в исследуемых группах определяли в интервале 95% доверительного интервала по биномиальному методу Клоппера-Пирсона.

В третьей главе диссертации "**Клинико-лабораторная характеристика больных в исследовании**" представлен анализ клинического течения заболевания, антропометрических, инструментальных и лабораторных изменений у женщин с СПКЯ. Анализ женщин со склерополикистозом яичников (СПКЯ) по возрастным градациям показал, что частота встречаемости заболевания в основном выше у женщин репродуктивного периода (рис. 2).

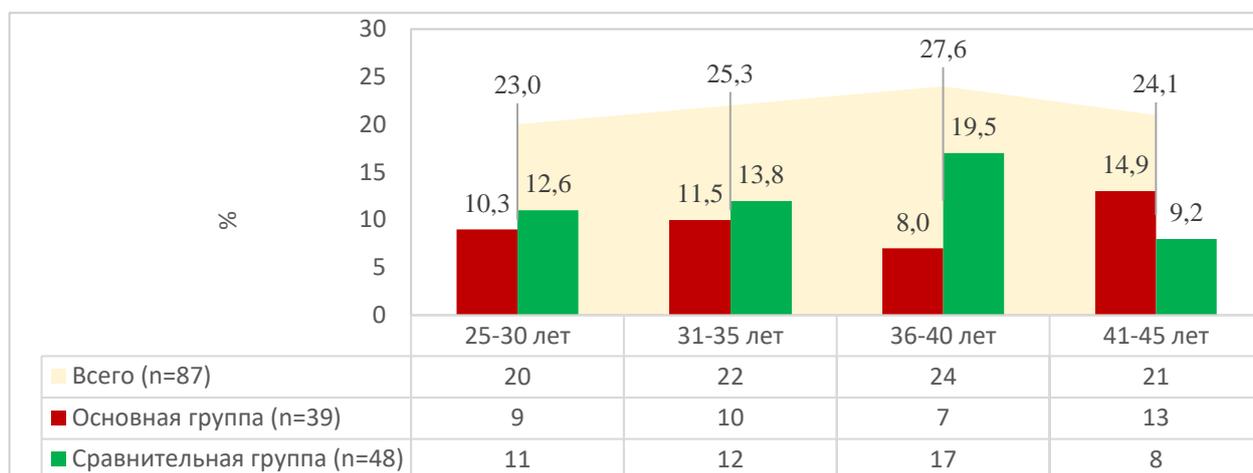


Рис. 2. Распределение женщин с склерополикистозом яичников по возрастным грациям

Эти результаты показывают, что случаи бесплодия, связанные с СПКЯ, чаще встречаются у женщин в возрасте 36-40 лет. Также высокие показатели в возрасте 31-35 лет подтверждают высокую вероятность выявления СПКЯ в активном репродуктивном периоде.

Дисменорические нарушения менструального цикла наблюдались у 8,0%, опсоменорические - у 11,5% и аменорические - у 33,3% пациенток исследуемых групп. У большинства пациентов группы сравнения наблюдалась избыточная масса тела - у 18 пациентов (51,4%), и только у 1 пациента наблюдалась недостаточная масса тела (2,8%). У большинства (77,5%) пациентов с избыточным весом и ожирением наблюдался мужской тип ожирения. У большинства пациентов основной группы наблюдался избыточный вес (n=15; 39,5%) и только у 2 пациентов наблюдалась недостаточность веса (5,3%). В обеих группах у большинства (77,5%) пациентов с избыточной массой тела и ожирением наблюдался мужской тип ожирения (рис. 3).

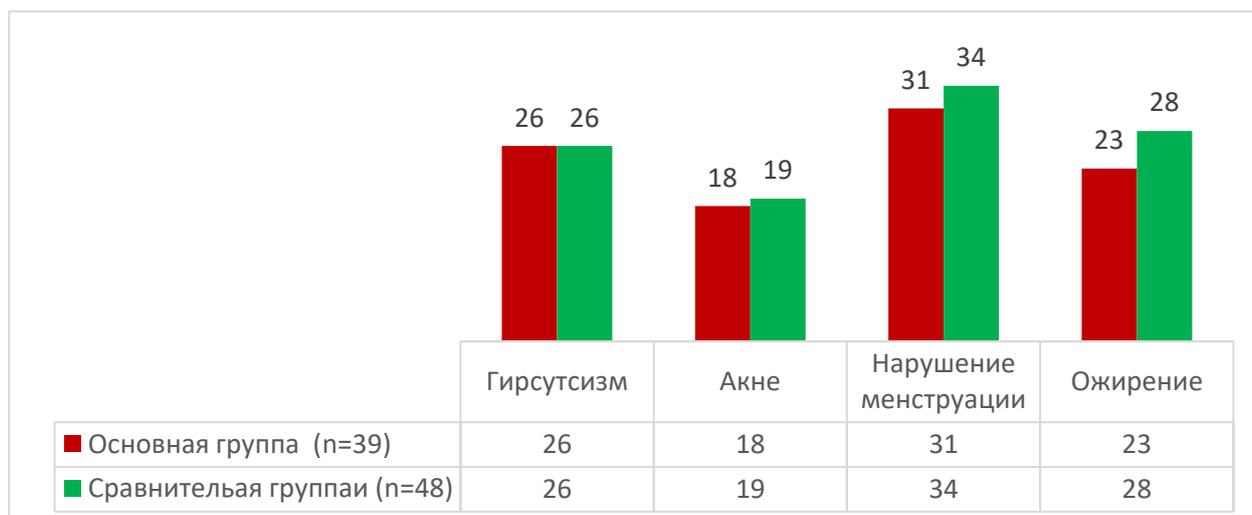


Рис.3. частота встречаемости клинических симптомов в основной и сравнительной группах

Почти у всех больных наблюдалось избыточное оволосение, в группе сравнения гирсутизм легкой степени отмечен у 27 (27,6%), средней - у 18 (17,2%) и тяжелой степени - у 3 (5,7%) больных. У больных основной группы гирсутизм легкой степени отмечен у 24 (34,5%), средней - у 12 (20,7%) и тяжелой степени - у 3 (7,8%) больных. Признаки акне отмечены у 18 (46,1%) больных основной группы и у 19 (39,6%) больных контрольной группы. Ожирение было выявлено в 23 (58,9%) случаях в основной группе и в 28 (58,3%) случаях в контрольной группе, при этом достоверной разницы между двумя группами не наблюдалось ($p>0,05$).

По результатам фенотипического анализа среди женщин с склерополикикстозом яичников (СПКЯ) наиболее часто встречался фенотип А в обеих группах. В основной группе фенотип А выявлен у 13 (33,3%), а в контрольной группе у 20 (41,6%) больных. Фенотип В отмечался в 7 (17,9%) и 11 (22,9%) случаях соответственно, а фенотип С был наименьшим - у 7 (17,9%) и 6 (12,5%) женщин. Доля фенотипа D составила 12 (30,7%) больных основной группы и 11 (22,9%) больных контрольной группы (рис. 4).

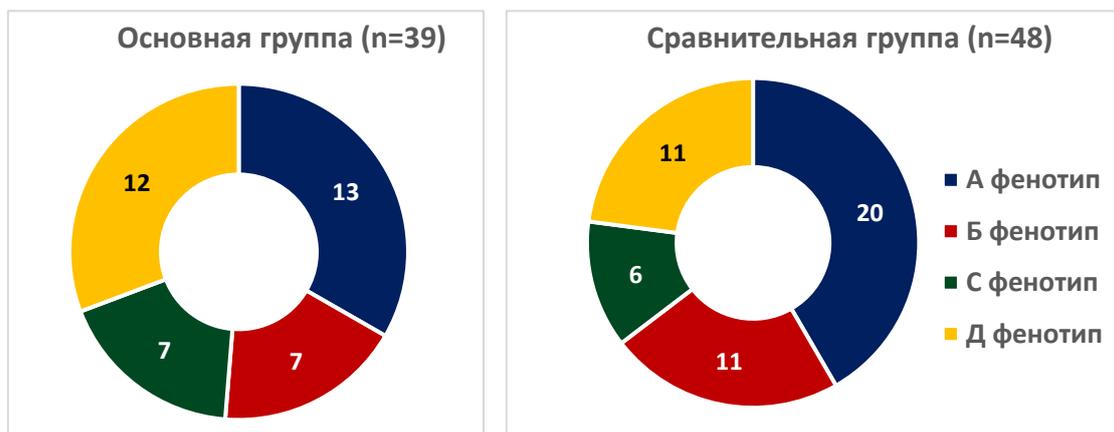


Рис.4. Частота встречаемости фенотипов СПКЯ в исследуемых группах

Согласно полученным данным, фенотип А СПКЯ преобладал в обеих группах, что объясняется гормональным дисбалансом и выраженными клиническими проявлениями, характерными для данного фенотипа. Достоверной статистической разницы в фенотипическом составе между группами не выявлено ($p>0,05$), что свидетельствует о последовательности и пригодности группировки больных для сравнительного анализа. Согласно результатам анализа, у женщин с СПКЯ в основной и сравнительной группах наблюдалась различная степень выраженности гормонального дисбаланса. В основной группе показатели ЛГ ($12,4\pm 0,6$ мЕД/мл), АМГ ($8,7\pm 0,5$ нг/мл) и Лептина ($24,5\pm 1,2$ нг/мл) были выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о гормональном дисбалансе, связанном с гиперандрогемией и метаболическими нарушениями. Уровни ФСГ были схожи в обеих группах и достоверной разницы не выявлено ($p>0,05$). Уровень инсулина был несколько выше в основной группе ($15,8\pm 0,8$ мкЕД/мл), что подтверждает наличие признаков инсулинорезистентности (рис. 5).

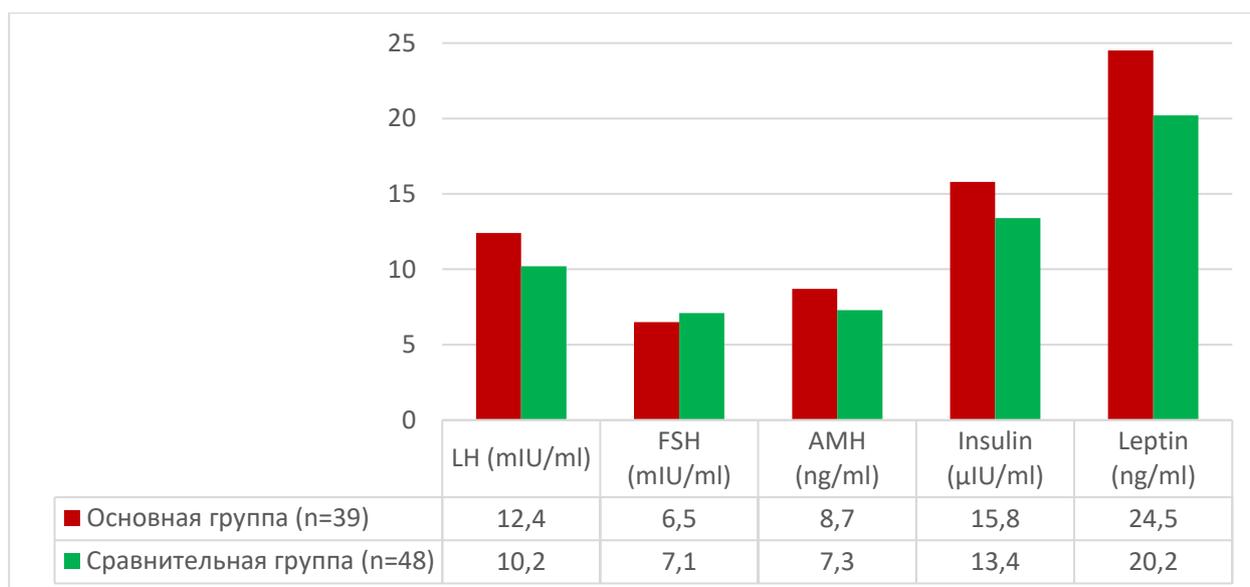


Рис. 5. Средние значения гормональных показателей до лечения в основной и группе сравнения

По результатам ультразвукового исследования морфометрические и гемодинамические изменения у женщин с СПКЯ различались в зависимости от фенотипа. В основной группе объем яичников при фенотипе А составил $12,0 \pm 0,4$ мл, что было самым высоким показателем. При фенотипе В $10,5 \pm 0,5$ мл, а при фенотипах С и D $9,2 \pm 0,4$ мл и $8,7 \pm 0,3$ мл соответственно. В контрольной группе эти значения были несколько ниже и составили 11,3 мл при фенотипе А и 8,1 мл при фенотипе D. Наибольшее количество антральных фолликулов (AFC) зарегистрировано при фенотипе А - 26 (основная группа) и 24 (контрольная группа). Это указывает на высокую вероятность гиперовуляторного ответа. Толщина эндометрия в среднем колебалась в пределах 7,8-8,4 мм, сохраняясь в клинически приемлемом диапазоне. По индексу доплеровского ПИ при фенотипе А значение (2,6) несколько выше, что указывает на относительное снижение кровотока в яичниках. Этот показатель был самым низким при фенотипе D (2,1-2,2). Согласно результатам анализа, гормональные и метаболические показатели у женщин с склерополикистозом яичников (СПКЯ) достоверно различались в зависимости от фенотипических особенностей. При фенотипе А самыми высокими были показатели соотношения ЛГ/ФСГ (2,6), АМГ (9,8 нг/мл) и Инсулина (18,6 мЕД/мл), что свидетельствует о состоянии гиперстимуляции функции яичников и гиперандрогемии. Также при этом фенотипе отмечается высокий уровень лептина (24,3 нг/мл), что указывает на связь с метаболическими нарушениями. При фенотипах В и С гормональный дисбаланс проявлялся в относительно мягкой форме, уровни АМГ и инсулина сохранялись в средних значениях. А фенотип D отличался наиболее стабильным гормональным профилем. В этом случае ГСГ была высокой (45,1 нмоль/л), свободная фракция андрогенов была снижена, а метаболический баланс был относительно сохранен (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика гормональных и метоболических показателей в зависимости от фенотипов СПКЯ

Показатели	Фенотипы СПКЯ							
	Основная группа				Сравнительная группа			
	А	Б	С	Д	А	Б	С	Д
LH/FSH	2,6	2,2	1,9	1,7	2,3	2,0	1,8	1,6
АМН (ng/ml)	9,8	8,7	7,5	7,0	8,9	8,2	7,1	6,8
Инсулин, mIU/ml	18,6	16,4	15,9	14,8	17,2	15,7	14,9	13,9
Лептин, ng/ml	24,3	22,7	21,4	20,9	23,0	21,8	20,5	19,7
SHBG, nmol/l	35,2	37,8	42,5	45,1	36,0	38,4	43,2	45,8

Полученные данные подтверждают различия в степени гормонального и метаболического дисбаланса между фенотипами СПКЯ, причем эндокринные нарушения наиболее выражены при фенотипе А и наиболее стабильны при фенотипе Д ($p < 0,05$). При анализе корреляционной связи некоторых гормональных профилей с индексом массы тела у больных женщин были выявлены значительные сдвиги. В частности, у женщин с СПКЯ наблюдается дисбаланс между гормонами яичников, что выражается в нарушении процесса овуляции, дефиците прогестерона и снижении овариального резерва (табл.2).

Таблица 2.

Корреляция с индексом массы тела и концентрацией гормонов яичников у пациенток исследуемых групп

Показатели	Дисменорея	АМГ	Эстрадиол	Прогестерон	17-ГПГ
Дисменорея	1				
АМГ	-0,08	1			
Эстрадиол	-0,02	-0,07	1		
Прогестерон	0,12	0,02	-0,3	1	
17- ГПГ	0,12	0,02	-0,3	1	1

Поэтому комплексный анализ показателей АМГ, эстрадиола, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона имел важное диагностическое значение при оценке пациентов. По мере увеличения индекса массы тела наблюдались изменения концентрации половых гормонов. Наблюдалось снижение общей фракции тестостерона, но увеличение соотношения содержания свободного тестостерона

Эти гормональные изменения тесно связаны со снижением уровня ГСГ (глобулина, связывающего половые гормоны). Такие взаимосвязанные механизмы усугубляют гормональный дисбаланс и играют важную роль в патогенезе СПКЯ. В результате ожирение, инсулинорезистентность и гиперандрогенемия образуют взаимоукрепляющий патологический «механизм циркуляции» (табл.3).

Таблица 3.

Корреляция с индексом массы тела и концентрацией половых гормонов у пациенток исследуемых групп

Показатели	ИМТ	Общий тестостерон	Свободный тестостерон	Андростенедион	ДГЕА-С	SHBG
ИМТ	1					
Общий тестостерон	-0,15	1				
Свобод. тестостерон	0,13	0	1			
Андростенедион	-0,08	0,1	-0,04	1		
ДГЕА-С	-0,01	0,04	0,12	0,17	1	
SHBG	0,07	0,02	-0,1	-0,04	0,03	1

Данные, представленные в таблице 4, показывают, что существует прямая корреляционная связь между объемом яичников и нарушениями менструального цикла. Эти результаты подтверждают необходимость оценки клинического течения заболевания, особенно механизмов изменения менструального цикла, путем систематического анализа ультразвуковых показателей при СПКЯ.

Таблица 4

Корреляция с нарушениями менструального цикла и показателями профиля фертильности у пациенток исследуемых групп.

Показатели	Дисменорея	Объем яичников	Яичниково-маточный индекс	Менархе	Сроки нарушения менструации
Дисменорея	1				
Объем яичников	0,28	1			
Яичниково-маточный индекс	0,13	-0,13	1		
Менархе	0,02	0,1	-0,01	1	
Сроки нарушения менструации	0,09	-0,09	-0,06	-0,01	1

Результаты корреляционного анализа показывают, что увеличение яичников происходит в основном в результате гиперандрогении и увеличения фолликулярного аппарата. В этом случае внутри яичников накапливается множество незрелых фолликулов, что приводит к нарушению овуляции. В результате развиваются нарушения менструального цикла, такие как ановуляторные циклы, олигоменорея или аменорея. С увеличением объема яичников углубляется гормональный дисбаланс-повышение уровня андрогенов тормозит созревание гранулезных клеток, что, в свою очередь, приводит к регрессу фолликулов и утолщению стромы. При распределении по типу нарушения менструального цикла больших различий в количестве, объеме и диаметре фолликулов не обнаружено, однако установлена прямая связь с массой тела. С увеличением массы тела наблюдалось увеличение объема больных яичников, количества и диаметра фолликулов.

В четвертой главе диссертации «Обоснование индивидуального подхода к фармакологической подготовке и овариальной стимуляции при экстракорпоральном оплодотворении у женщин со склерополикистозом яичников» представлены результаты лечения пациенток контрольной и основной групп. В терапию подготовительного этапа, наряду с традиционной терапией, включающей бигуаниды (метформин), КОК, миоинозитол, фолиевую кислоту, были включены андрогенный препарат Флутамид и мелатонин для женщин с симптомами гиперандрогении. Для женщин с симптомами гипоандрогении была разработана специальная программа, включающая антиандрогенный препарат Флутамид в дозе 250 мг 2 раза в сутки непрерывно в течение 6 месяцев. Уровень печеночных ферментов оценивался ежемесячно из-за гепатотоксичности, которая может наблюдаться при применении флутамида. Средний балл гирсутизма составил $16,4 \pm 3,2$ и учитывалась тяжесть акне до и после приема Флутамида. Более сложной оказалась терапия больных с симптомами метаболического синдрома, ИМТ более 30 кг/м^2 , которая помимо антиандрогенной терапии включала ингибитор кишечной липазы Орлистат в дозе 120 мг 3 раза в сутки с целью коррекции метаболического синдрома и снижения массы тела. При наличии признаков гиперпролактинемии рекомендуются агонисты дофаминовых рецепторов. В результате проведенного лечения было установлено, что ряд клинических признаков синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин основной группы значительно изменился в положительную сторону (рис. 6).

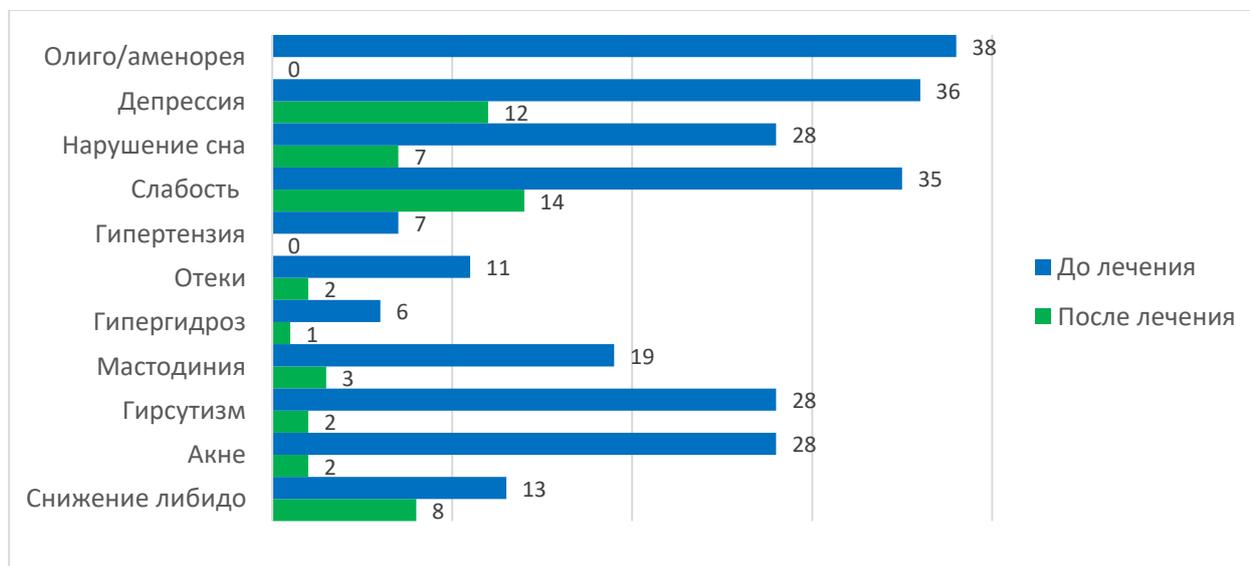


Рис.6. Динамика клинических проявлений у женщин основной группы до и после лечения

В частности, снижение либидо уменьшилось с 21,1% до 12,2% ($p > 0,05$), случаев гипертензии не наблюдалось, отеки уменьшились до 5,3%. Наиболее значимые изменения отмечены в баллах гирсутизма ($16,4 \pm 1,8$ против $9,6 \pm 1,5$; $p < 0,05$), степени акне (55,1% против 5,3%; $p < 0,05$), возможности снижения массы тела (8,2% против 2,6%; $p < 0,001$) и толщине эндометрия ($8,5 \pm 0,87 \text{ мм}$ против $9,2 \pm 1,33 \text{ мм}$; $p < 0,001$).

Разработанный подход к лечению женщин СПКЯ представляет собой индивидуальный алгоритм, основанный на фенотипических особенностях, который варьирует в зависимости от степени гормонального дисбаланса, метаболических нарушений и выраженности клинических симптомов. Для фенотипа А (n=14) назначали Флутамид (250 мг/сут) и Мелатонин (3 мг/сут, вечером) в сочетании с КОК, содержащими антиандрогенный компонент. Продолжительность лечения - 6 месяцев. В случаях фенотипа В (n=7) применяли комбинацию КОК, Метформина (1500 мг/сут), Флутамида (250 мг/сут) и Мелатонина, направленную на снижение инсулинорезистентности и гиперандрогемии. При фенотипе С (n=6) были рекомендованы метформин (1500 мг/сут) и орлистат (120 мг × 3 раза в день) в сочетании с мелатонином; данный подход направлен на нормализацию метаболических процессов в течение 6-9 месяцев. Для фенотипа D (n=12) назначали Мелатонин (3 мг/сут) и Орлистат (120 мг×3 приема), направленный на поддержание метаболической стабильности при наиболее легких гормональных нарушениях.

Длинные и короткие протоколы, подбираемые для стимуляции яичников в программе ЭКО, определялись индивидуально в зависимости от гормональных, фенотипических и метаболических показателей пациентки. Существует два метода стимуляции суперовуляции, "длинный" протокол применялся в основном у женщин с низким риском развития СГС, исходно высоким уровнем ЛГ, резистентностью к непрямым стимуляторам овуляции. Этот метод в основном использовался у пациентов с фенотипами А и В. Продолжительность лечения составила 14-20 дней. Короткий протокол был выбран для женщин с фенотипами С и D. У этих пациенток преобладает метаболический дисбаланс, высокий риск синдрома овариальной гиперстимуляции, ИМТ>28 кг/м², инсулинорезистентность и очень высокий овариальный резерв. Продолжительность протокола 10-12 дней. Такой подход позволил проводить стимуляцию яичников в физиологическом положении, снизить риск ВПСС и индивидуализировать результаты ЭКО. Согласно результатам анализа, концентрация мелатонина в периферической крови и фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ различается, и эти показатели напрямую влияют на качество ооцитов и эмбрионов (табл.5).

Таблица 5

Взаимосвязь уровня мелатонина в крови и перитонеальной жидкости с качеством ооцитов и эмбрионов

Показатели	Основная группа (n=39)	Сравнительная группа (n=48)	P
Мелатонин в крови, pg/ml	38,4±3,1	42,1±2,9	>0,05
Мелатонин в фолликулярной жидкости, pg/ml	27,6±1,8	19,4±1,7	<0,001
Число ооцитов	15,0±1,2	13,0±1,1	<0,001
Высококачественные эмбрионы, %	75,6±81,3	66,7±71,2	<0,01

Уровень мелатонина в крови составил $38,4 \pm 3,1$ пг/мл в основной группе и $42,1 \pm 2,9$ пг/мл в контрольной группе, разница статистически не достоверна ($p > 0,05$). Однако уровень мелатонина в фолликулярной жидкости был достоверно выше в основной группе - $27,6 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,001$), что указывает на повышенную антиоксидантную активность фолликулярной среды. Среднее количество ооцитов в основной группе составило $15,0 \pm 1,2$, а в контрольной группе $13,0 \pm 1,1$, разница между этими показателями достоверна ($p < 0,001$). Также доля высококачественных эмбрионов составила $75,6 \pm 8,1\%$ в основной группе и $66,7-71,2\%$ в контрольной группе ($p < 0,01$). Эти результаты доказывают, что повышение уровня мелатонина в фолликулярной жидкости способствует улучшению качества созревания ооцитов и морфологических показателей эмбриона. Частота имплантации эмбрионов в основной группе составила $0,9 \pm 0$, а в контрольной группе $0,5 \pm 0,12$. Из них частота подтвержденной клинической беременности составила $72,2\%$ в основной группе и всего $53,8\%$ в контрольной группе. Частота выкидышей также была выше в контрольной группе и составила $16,5\%$, а в основной группе - $11,2\%$. Количество экстренных и преждевременных родов, а также виды родов не имели статистической значимости в обеих группах. Однако такие осложнения беременности, как гестационный сахарный диабет и гипертензия, чаще встречались у женщин группы сравнения (табл.6).

Таблица 6

Сравнительная оценка течения и осложнений беременностей
в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=39)	Сравнительная группа (n=48)	P
Клиническая беременность	13 (72,2%)	7 (53,8%)	<0,001
Частота ранних выкидышей	7,8%	9,1%	>0,05
Частота поздних выкидышей	3,4%	7,4%	<0,001
Срочные роды	73,5%	78,1%	<0,05
Преждевременные роды	21,9%	26,5%	<0,05
Естественные роды	73,2%	73,1%	>0,05
Кесарево сечение	26,8%	26,9%	>0,05
Гестационный диабет	9,0%	15,7%	<0,001
Гестационная гипертензия	2,2%	5,9%	<0,001
1 плод	58,0%	64,2%	<0,05
2 и более плода	42,0%	35,8%	<0,05

Всем женщинам обеих групп назначали микронированный прогестерон (от 600 мг в сутки до 12 недель гестации с постепенным снижением дозы до 200 мг) или дидрогестерон (от 60-80 мг в сутки до 12 недель гестации с постепенным снижением дозы до 20 мг). Кроме того, всем женщинам назначали фолиевую кислоту в дозе 400 мкг/сут, йодид калия в дозе 200 мкг/сут. В результате проведенного индивидуального подхода в основной

группе отмечалась более высокая частота ЭКО (75,3% против 80,5%; $P=0,003$) и большее количество циклов с качественными эмбрионами (97,6% против 95,0%; $P=0,002$). Тип эмбриона (эмбрион в стадии распада, или бластоциста) достоверно не различался в обеих группах ($P=0,430$). Частота имплантации, частота клинических беременностей и родов оказалась достоверно выше в основной группе, чем в контрольной (49,3% против 38,1%, 70,9% против 59,8% и 58,3% против 52,1%; $P<0,001$). Проведенное лечение положительно повлияло на ряд гормональных показателей. Наблюдалось значительное снижение уровней ЛГ, андростендиона, тестостерона и свободного тестостерона, а также соотношения ЛГ/ФСГ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с СПКЯ клиническая картина заболевания характеризовалась поздним менархе (32,7%), дисменореей (34,7%), избыточной массой тела и ожирением (45,6%), преимущественно по мужскому типу, наличием нигроидного акантоза (57,1%) и гирсутизма (77,6%). Высокая распространённость ИМТ и ожирения свидетельствовала о значимой роли метаболических факторов в патогенезе СПКЯ. Между индексом массы тела (ИМТ) и объёмом яичников выявлена умеренно выраженная положительная корреляция ($r = +0,61$; $p<0,001$), что доказывает связь ожирения с усилением морфологических изменений яичников.

2. Анализ гормональных показателей не выявил достоверной связи между уровнями ДГЭА-С, ЛГ, ФСГ и соотношением ЛГ/ФСГ с нарушениями менструального цикла ($p>0,05$). Вместе с тем установлено, что уровни пролактина, кортизола и антимюллерова гормона повышались по мере нарастания тяжести менструальных нарушений. Корреляционный анализ показал наличие обратной зависимости между показателями ЛГ, ЛГ/ФСГ, кортизола и антимюллерова гормона и ИМТ ($p<0,01-0,001$), что свидетельствует о тесной взаимосвязи гормонального и метаболического дисбаланса. Также статистически подтверждена прямая связь показателей липидного обмена с ожирением.

3. У женщин с СПКЯ выявлено достоверное снижение концентрации мелатонина в фолликулярной жидкости при одновременном повышении его уровня в крови, что связано с наличием овуляторной дисфункции. Включение синтетического аналога мелатонина в состав терапии способствовало улучшению овуляторных процессов и фолликулярной среды, что позволило повысить эффективность программы ЭКО в 2,7 раза.

4. В результате проведения комплексной терапии на этапе подготовки к программе ЭКО в основной группе по сравнению с контрольной были достоверно выше показатели получения ооцитов и оплодотворения, доля эмбрионов высокого качества, а также общая эффективность ЭКО. Частота клинической беременности в основной группе составила 72,2%, тогда как в контрольной — 53,8%, при этом частота самопроизвольных выкидышей была достоверно ниже в основной группе ($p<0,001$).

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT ANDIJAN STATE
MEDICAL INSTITUTE

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

SATTARAKIYEVA HAYOTHON BOTIRALI QIZI

OPTIMIZATION RESULTS OF IN VITRO FERTILIZATION IN WOMEN
WITH OVARIAN SCLEROPOLYCYSTOMY

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

ABSTRACT OF DISSERTATION
of doctor of philosophy (PhD) in medical sciences

Andijan – 2025

The theme of dissertation (PhD) is registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under the number № B2024.2.PhD/Tib4396

The dissertation is carried out at the Andijan state medical institute.

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

Research consultant: **Asrankulova Diloramkhon Baxtiyarovna**
Doctor of medical sciences, associate professor

Official opponents: **Axmadjonova Gulnoza Murodovna**
Doctor of medical sciences, associate professor

Magzumova Nargiza Maxkamovna
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Samarkand state medical university**

The public defense of the dissertation will be held at the meeting of the Scientific Council DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 of Andijan state medical institute on December 26, 2025, at 2:30 PM. (Address: 1, Yu. Otabekov street, Andijan 170100, Uzbekistan, Phone: +998742239460; e-mail: info@adti.uz).

The dissertation is available for review at the Information and Resource Center of Andijan State Medical Institute (registration No. 59). (Address: 1, Yu. Otabekov street, Andijan 170100, Uzbekistan, Phone: +998742239460).

The dissertation abstract was distributed on December 15, 2025 (Register Minutes No.13 dated December 15, 2025).

A. Sh. Arzikulov
Chair of the Academic Council
for awarding scientific degrees,
doctor of medical sciences, professor

Sh. O. Toshboyev
Scientific secretary of the Academic Council
for the awarding scientific degrees,
candidate of medical science, associate professor

O. A. Yakubova
Chair of the scientific seminar at the
Academic Council for the awarding scientific degrees,
doctor of medical sciences, associate professor

INTRODUCTION (PhD dissertation abstract)

The aim of the study: The purpose of the study is to develop a personalized treatment program for women with ovarian scleropolycystic disease, taking into account phenotypic features, and to increase the effectiveness of extracorporeal fertilization.

Research objectives:

separate study of clinical, biochemical, and instrumental indicators and determination of the frequency of their occurrence in women with ovarian scleropolycytosis according to phenotypes A, B, C, D of the disease;

comparative analysis of clinical and laboratory parameters characteristic of ovarian scleropolycystic phenotypes and assessment of their relationship with the results of extracorporeal fertilization;

development of algorithms for individual preparation and treatment based on a comprehensive assessment of clinical and laboratory parameters for each phenotype of ovarian scleropolycystic disease;

development of a personality-oriented individual training program at the stage of preparing women with infertility due to ovarian scleropolycystic disease for in vitro fertilization and assessment of its impact on the main reproductive outcomes.

The object of the study: The study population consisted of 87 women diagnosed with scleropolycystic ovary syndrome who presented with infertility to the “Meridian” Diagnostic Center in Fergana city between 2023 and 2025 and underwent in vitro fertilization (IVF) procedures.

Scientific novelty of the study:

in women with scleropolycystic ovary syndrome, the specific clinical, hormonal, and laboratory characteristics were systematically studied across clinical phenotypes (a, b, c, d). a close association was identified between body mass index and levels of luteinizing hormone, the luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone ratio (lh/fsh), cortisol, anti-müllerian hormone, leptin, high- and low-density lipoproteins, as well as indicators of impaired glucose tolerance;

in scleropolycystic ovary syndrome, laboratory parameters such as the lh/fsh ratio and dehydroepiandrosterone sulfate (dhea-s) were found to be independent of the type of menstrual disorder, whereas increased body weight was associated with greater ovarian volume, follicle number, and follicle diameter. these findings demonstrate that the observed morphofunctional and laboratory changes contribute to improved outcomes of in vitro fertilization;

the combined use of endocrine modulators, including flutamide and melatonin, taking into account the pcos phenotype, was shown to improve clinical parameters and to be effective in enhancing the morphofunctional quality of oocytes and embryos;

furthermore, the personalized, patient-oriented preparation program developed for the treatment of infertility associated with scleropolycystic ovary syndrome was scientifically substantiated to increase the embryo implantation rate by 0.40 ± 0.12 units, raise the clinical pregnancy rate by 18.4%, and reduce the miscarriage rate by 5.3%, thereby improving overall treatment effectiveness.

Implementation of the research results: According to the scientific results of the study aimed at optimizing the outcomes of in vitro fertilization (IVF) in women with scleropolycystic ovary syndrome, the following scientific novelty was obtained.

first scientific novelty: In women with scleropolycystic ovary syndrome, the specific characteristics of clinical, hormonal, and laboratory parameters were systematically studied across clinical phenotypes (A, B, C, D). A close association was identified between body mass index and levels of luteinizing hormone, the luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone ratio (LH/FSH), cortisol, anti-Müllerian hormone, leptin, high- and low-density lipoproteins, as well as indicators of impaired glucose tolerance. This scientific novelty was approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Expert Council of the Fergana Institute of Public Health Medicine on April 26, 2024 (No. 01-02/4-t-25) and incorporated into the methodological guidelines entitled “Method for Improving the Preparation Program for IVF Procedures in Polycystic Ovary Syndrome.”

Implementation into clinical practice: The scientific novelty was introduced into clinical practice by Order No. 01-08/839 dated May 15, 2024, of the Fergana City Medical Association and by Order No. 24 dated May 18, 2025, of the Andijan филиал of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mother and Child (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 13, 2024, No. 19/43).

Social effectiveness of the scientific novelty: A systematic assessment of clinical phenotypes of scleropolycystic ovary syndrome in relation to clinical, laboratory, and morphofunctional indicators enables early evaluation of reproductive health and prevention of infertility in affected women.

Economic effectiveness of the scientific novelty: The proposed approach, based on stratification of clinical phenotypes (A, B, C, D) according to body mass index and clinical, hormonal, and laboratory indicators, was evaluated through comparative economic analysis. Under the standard diagnostic model, the average cost per patient ($C_1 = \text{hormonal tests} + \text{metabolic tests} + \text{additional examinations}$) amounted to 600–700 thousand UZS, whereas under the proposed phenotype-oriented targeted diagnostic model the cost (C_2) was 300–350 thousand UZS. Economic savings were calculated as $\Delta C = C_1 - C_2 = 300\text{--}350$ thousand UZS per patient, resulting in an annual total economic benefit of $\Sigma \Delta C = n \times \Delta C = 30\text{--}35$ million UZS for $n = 100$ patients. In addition, phenotype-based diagnostics reduced the number of unnecessary tests, incorrect or ineffective treatments, and the risk of complications, leading to a decrease in indirect costs (prolonged treatment duration, additional medications, repeated visits) and providing an additional increase in overall economic efficiency by 12–15%;

second scientific innovation. In scleropolycystic ovary syndrome, laboratory parameters such as the LH/FSH ratio and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) were found to be independent of the type of menstrual disorder, whereas increased body weight was associated with enlargement of ovarian volume, as well as an increase in follicle number and diameter. It was demonstrated that these morphofunctional and laboratory changes contribute to improved outcomes of in vitro fertilization (IVF). This scientific novelty was approved by the Department for

Coordination of Scientific Activities of the Expert Council of the Fergana Institute of Public Health Medicine on April 26, 2024 (No. 01-02/4-t-25) and incorporated into the methodological guidelines entitled “Method for Improving the Preparation Program for IVF Procedures in Polycystic Ovary Syndrome.” Implementation into clinical practice: This scientific novelty was introduced into clinical practice by Order No. 01-08/839 dated May 15, 2024, of the Fergana City Medical Association and by Order No. 24 dated May 18, 2025, of the Andijan Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mother and Child, as confirmed by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 13, 2024 (No. 19/43). Social effectiveness of the scientific novelty: A diagnostic approach based on comprehensive assessment of morphofunctional and laboratory changes in scleropolycystic ovary syndrome enables early prediction of IVF effectiveness and individualization of ovulation stimulation strategies, thereby reducing the psychological and social burden on patients and improving quality of life. Economic effectiveness of the scientific novelty: Under standard clinical algorithms, additional hormonal and laboratory examinations oriented toward the type of menstrual disorder require direct costs averaging 900–1,000 thousand UZS per patient. In contrast, the proposed approach takes into account the independence of laboratory parameters from the type of menstrual disorder and focuses diagnostic efforts primarily on body weight and ovarian morphologic parameters, resulting in a reduction of diagnostic costs to 450–500 thousand UZS. Consequently, cost savings of up to 400–500 thousand UZS per patient are achieved, corresponding to annual savings of approximately 40–50 million UZS for a cohort of 100 patients;

third scientific innovation. It was demonstrated that the combined use of endocrine modulators such as flutamide and melatonin, taking into account the PCOS phenotype, leads to improvement of clinical parameters and is effective in enhancing the morphofunctional quality of oocytes and embryos. This scientific novelty was approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Expert Council of the Fergana Institute of Public Health Medicine on April 26, 2024 (No. 01-02/4-t-25) and incorporated into the methodological guidelines entitled “Method for Improving the Preparation Program for IVF Procedures in Polycystic Ovary Syndrome.” Implementation into clinical practice: This scientific novelty was introduced into clinical practice by Order No. 01-08/839 dated May 15, 2024, of the Fergana City Medical Association and by Order No. 24 dated May 18, 2025, of the Andijan Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mother and Child, as confirmed by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 13, 2024 (No. 19/43). Economic effectiveness of the scientific novelty: The economic effectiveness of the therapeutic approach based on the additional use of flutamide and melatonin with consideration of the PCOS phenotype was assessed through cost analysis based on medication prices. Under the standard protocol, the average cost of additional hormonal drugs and repeated stimulation cycles was $C_s = \sum(P_i \times Q_i) \approx 4.8\text{--}5.2$ million UZS per patient, whereas in phenotype-oriented therapy supplemented with flutamide and melatonin, the total medication cost decreased to

$C_n = (PF \times QF + PM \times QM + \Sigma P \text{ basic}) \approx 3.6\text{--}3.9$ million UZS per patient. Accordingly, direct drug-related cost savings were calculated as $\Delta C_d = C_s - C_n \approx 1.2\text{--}1.5$ million UZS per patient. In addition, considering the reduction in treatment duration ($T \downarrow$) and the decreased need for repeated treatment cycles ($N \downarrow$) due to improved clinical efficacy, the overall economic benefit was expressed as $E = \Delta C_d \times N + (T \downarrow \times C_{\text{daily}})$. For a cohort of $n = 100$ patients, the annual savings in direct medication costs amounted to approximately 120–150 million UZS.;

fourth scientific innovation. It was scientifically substantiated that the personalized, patient-oriented preparation program developed for the treatment of infertility associated with scleropolycystic ovary syndrome increases the embryo implantation rate by 0.40 ± 0.12 units, raises the clinical pregnancy rate by 18.4%, and reduces the miscarriage rate by 5.3%, thereby improving overall treatment effectiveness. This scientific novelty was approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Expert Council of the Fergana Institute of Public Health Medicine on April 26, 2024 (No. 01-02/4-t-25) and incorporated into the methodological guidelines entitled “Method for Improving the Preparation Program for IVF Procedures in Polycystic Ovary Syndrome.” Implementation into clinical practice: The scientific novelty was introduced into clinical practice by Order No. 01-08/839 dated May 15, 2024, of the Fergana City Medical Association and by Order No. 24 dated May 18, 2025, of the Andijan Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mother and Child, as confirmed by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 13, 2024 (No. 19/43). Medical and social effectiveness of the scientific novelty: Application of the developed personalized preparation program contributed to restoration of reproductive function in women with PCOS, increased the proportion of natural pregnancies, and reduced the need for assisted reproductive technologies, particularly in vitro fertilization. Economic effectiveness of the scientific novelty: Under standard treatment strategies, the average cost associated with one additional IVF cycle and its preparation amounts to $C_1 = 12\text{--}15$ million UZS. Implementation of the individualized preparation program increased the proportion of cases achieving clinical pregnancy on the first attempt, thereby preventing at least one repeated IVF cycle. Considering that the number of avoided repeated IVF cycles within the study scope was $n = 25$, the economic benefit was calculated as $\Sigma E_1 = C_1 \times n = 15 \text{ million} \times 25 = 375$ million UZS. In addition, due to a 5.3% reduction in miscarriage rates, expenses related to inpatient treatment, additional diagnostics, pharmacotherapy, and rehabilitation were reduced. Assuming an average additional cost per case of $C_2 \approx 2.0\text{--}2.5$ million UZS and a number of prevented cases $m = 10$, the additional economic benefit amounted to $\Sigma E_2 = C_2 \times m \approx 2.5 \text{ million} \times 10 = 25$ million UZS. Thus, the total economic benefit was determined as $\Sigma E = \Sigma E_1 + \Sigma E_2 = 375 \text{ million} + 25 \text{ million} = 400$ million UZS.

Approbation of the research results. The results of this study were presented and discussed at 4 scientific and practical conferences, including 2 international and 2 national scientific and practical meetings.

Publication of research results. A total of 12 scientific papers were published on the topic of the dissertation, including 4 journal articles, of which 2 were published in national and 2 in international journals. All publications appeared in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the dissemination of the main scientific results of dissertations.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 137 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATION

I бўлим (I часть; I part)

1. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Поликистоз тухумдонлар синдромини даволашнинг замонавий принциплари //Ўзбекистон тиббиёт журнали.-2024.-№3.-С.166-174 (14.00.00. №8).

2. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Поликистоз тухумдонлар синдромида беморларнинг гормонал ва биокимёвий ҳолатига фармакотерапиянинг таъсири //Гуманитар ва табиий фанлар журналы.-2024.-Т.2.-№11(6).-С.67-70 (14.00.00. Олий аттестация комиссияси Раёсатининг 2024 йил 7 июндаги 355/6-сон қарори).

3. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Поликистоз тухумдонлар синдромининг клиник кўринишининг хусусиятлари //Замонавий тиббиёт журналы.-2024.-№1(5)-С.94-99 (14.00.00. Олий аттестация комиссияси Раёсатининг 2023 йил 5 майдаги 337-сон қарори).

4. Sattaraliyeva H.V. Method of Improving the Training Treatment Program in Polycystic Ovary Syndrome //American Journal of Medicine and Medical Sciences.-2025.-№15(3)-P.587-590. (14.00.00. №2.)

II бўлим (II часть; II part)

5. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Поликистоз тухумдонлар синдромида ЭКО муолажасига тайёрлаш дастурини такомиллаштириш усули //Услубий тавсиянома-Фарғона, 2024.-20 с.

6. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Оптимизация эффективности ЭКО у женщин с синдромом поликистозных яичников: влияние соматической коморбидности и пути снижения перинатальных рисков //“Соматик патологияларда акушерлик ва перинатал жиҳатлар” номли Республика илмий-амалий конференция материаллари.-Тошкент, 2024.-225-226

7. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Метаболик ўзгаришлар билан кечувчи поликистоз тухумдонлар синдроми бор беморларда гормонал ва липид кўрсаткичлари //«Тиббиётнинг долзарб муаммоларига инновацион ёндошув» номли Республика ёш олимлар илмий-амалий анжумани материаллари.-Андижон, 2024.-С.210-211.

8. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Особенности липидного обмена у пациентов с синдромом поликистозных яичников //«Аёллар репродуктив саломатлиги: муаммолари, ечимлари ва профилактикаси» номли II халқаро илмий-амалий конференция материаллари, Фарғона.-2024.-С.25-26.

9. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Роль мелатонина, витамина D и флутамида в повышении эффективности ЭКО у пациенток с СПКЯ //«Аёллар репродуктив саломатлиги: муаммолари, ечимлари ва профилактикаси» номли III халқаро илмий-амалий конференция материаллари, Фарғона.-2025.-С.351-352.

10. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Ҳ.Б. Зависимость показателей

лептина от степени и типа ожирения у пациенток с синдромом поликистозных яичников //Материалы международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке». -Москва, 2024.-С.237-238

11. Asrankulova D.B., Sattaralievа H.B. Dependence of leptin levels on degree and type of obesity in polycystic ovary syndrome patients //Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня».- Душанбе, 2024.-С.454-455

12. Asrankulova D.B., Sattaralievа H.B. Optimizing the outcome of in vitro fertilization in women with polycystic ovarian sclerosis // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня».-Душанбе, 2024.- С.455