

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ИШАНКУЛОВА НИЛУФАР ФЕРУЗЖАНОВНА**

**ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ВА БАЧАДОН ТУГУНЛАРИ  
ШАҚЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК ЖИХАТЛАРИ,  
ХАВФ ОМИЛЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2026**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

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

**Ишанкулова Нилуфар Ферузжонова**

Қалқонсимон без ва бачадон тугунлари

шаклланишининг клиник диагностик

жиҳатлари, хавф омиллари..... 3

**Ишанкулова Нилуфар Ферузжановна**

Клинико-диагностические аспекты

узлообразования щитовидной железы

и матки, факторы риска..... 23

**Ishankulova Nilufar Feruzjanovna**

Clinical and diagnostic aspects of thyroid

and uterine nodule formation, risk factors..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 48

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ИШАНКУЛОВА НИЛУФАР ФЕРУЗЖАНОВНА**

**ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ВА БАЧАДОН ТУГУНЛАРИ  
ШАКЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК ЖИХАТЛАРИ,  
ХАВФ ОМИЛЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2026**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.PhD/Tib3121 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертацияси Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шамансурова Зулайхо Муралимжановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Муратова Шахло Тахиржановна**  
тиббиёт фанлари доктори, к.и.х.

**Етакчи ташкилот:**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини  
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 рақамли Илмий кенгашининг 2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz) ).

Диссертация билан акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56уй. Тел/факс: (+99871)262-27-02).

Диссертация автореферати 2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Г.А. Алимухамедова**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
раиси, тиббиёт фанлари доктори

**У.А. Мирсаидова**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

**А.В. Алимов**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт  
фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Тадқиқотнинг долзарблиги репродуктив ва перименопауза ёшидаги аёллар орасида қўл тугунлари ҳосилалари ва бачадон миомасининг юқори тарқалганлиги билан белгиланади. Юқори рейтингли журналларда чоп этилган замонавий эпидемиологик тадқиқот маълумотларига кўра, «...қалқонсимон без тугунларининг умумий тарқалиши диагностика усулига қараб фарқланади: йод билан етарлича таъминланган ҳудудларда палпация қилиш орқали аёлларнинг 5 %да аниқланса, юқори аниқликдаги УТТ текширувида умумий популяциянинг 38–52 %ини, скринингдан ўтаётган популяциянинг эса 34–66 %ини ташкил этади; бунда аёлларда устунлик (аёлларда 44,4–52,1% га нисбатан эркакларда 30,2–43,5%) ва ёш ортиши билан касалланиш кўрсаткичининг кўпайиши кузатилади...»<sup>1</sup>. Қалқонсимон без тугунли патологиясининг клиник аҳамияти 7–15% ҳолатларда ташхисланадиган хавфли жараёнларни истисно қилиш зарурати билан белгиланади, бу эса хавф даражасини стратификация қилишнинг ишончли стратегияларини талаб этади.

Бачадон миомаси репродуктив ёшидаги аёллар орасида энг кўп учрайдиган яхши сифатли ўсмалардан бири бўлиб, унинг учраши клиник популяцияларда 20–35% ни, барча визуаллаштириш (УТТ ва бошқалар) маълумотлари таҳлил қилинганда эса 68,6% гача бўлган кўрсаткични ташкил этади. Сўнгги тадқиқотларга кўра, миоманинг энг юқори тарқалиш ва касалланиш кўрсаткичлари 40–54 ёш гуруҳида қайд этилган (тарқалиши 38,6–45,4%, касалланиш эса ҳар 1000 аёл-йилга 14,7–17,9 та ҳолат). Шу билан бирга, 25–50% беморларда клиник жиҳатдан аҳамиятли бўлган белгилар — бачадондан аномал қон кетишлар, темир танқислиги анемияси, кичик чанок соҳасидаги оғриқлар ва фертиллиكنинг бузилиши кузатилади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини ривожлантириш, аёлларнинг репродуктив ва эндокрин саломатлигини муҳофаза қилиш, юқори технологияли тиббий ёрдамнинг оммабоплигини ошириш, асоратларни олдини олиш ва ногиронликни камайтириш борасида муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда гормонал, морфологик ва биомаркер кўрсаткичларни комплекс таҳлил қилиш асосида қалқонсимон без ва бачадонда қўшма тугун ҳосил бўлишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сонли «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»<sup>2</sup>, 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сонли «Бирламчи тиббий-санитария муассасалари фаолиятига тамоман янги механизмларни

<sup>1</sup> Ahmed W.M. et al. Uterine fibroids in women of childbearing age: a cross-sectional study at the primary health care corporation in Qatar // BMC Women's Health. – 2025. – V. 25. - № 1. - P. 453. - DOI: 10.1186/s12905-025-04004-7

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ–60-сонли Фармони. <https://lex.uz/ru/docs/5841077>

жорий этиш чора-тадбирлари ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохотларнинг самарадорлигини янада ошириш тўғрисида»<sup>3</sup> фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4887-сонли «Аҳоли соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»<sup>4</sup>, ПҚ–4891-сонли «Тиббий профилактиканинг самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»<sup>5</sup> қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонининг ўрганилганлик даражаси.** Қалқонсимон без ва бачадонда тугунли ҳосилалар шаклланиши муаммоси замонавий эндокринология ва гинекология фанларида энг муҳим масалалардан бири сифатида эътироф этилмоқда. Сўнгги ўн йилликларда ушбу касалликлар кўрсаткичларининг кескин ўсиши, шунингдек, дифференциал ташхислаш қийин бўлган мураккаб ҳолатлар сонининг ортиши уларни эрта ва шахсга йўналтирилган тарзда аниқлаш масаласига жаҳон илмий адабиётида катта қизиқиш уйғотмоқда (Исмаилов С.И., Рашитов М.М. 2016).

Нуфузли халқаро журналларда чоп этилган кўплаб нашрлар тугунли ҳосилаларни эрта босқичларда аниқлаш мураккаб эканлигини қайд этади ҳамда хавф даражасини стратификация қилишда молекуляр маркерлар ва кўп омилли моделларнинг муҳимлигини кўрсатиб ўтади. Эндокринологик, метаболик ва иммун генезига эга омилларни тадқиқ этишга алоҳида эътибор қаратилмоқда, бироқ ҳозирги кунга қадар улар ўртасидаги қатор боғлиқликлар етарлича ўрганилмаганлигича қолмоқда. Маркерлар гуруҳи орасида ангиогенезни бошқарувчи VEGF-D ва яллиғланиш ҳамда пролифератив жараёнларда асосий рол ўйновчи TNF-алфа алоҳида ўрин тутаяди. Замонавий ишларда ушбу йўналишлар бўйича тадқиқотларни кенгайтириш зарурлиги алоҳида таъкидланади, чунки улар комплекс молекуляр диагностикани жорий этиш ва индивидуал терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун истиқболли имкониятларни очади (Ahmed W.M. et al. 2025).

Жаҳон адабиётида VEGF-D ва TNF-алфани тугунли патологияларни эрта ташхислаш ва даволашнинг эҳтимоллий мақсадли нишонлари сифатида ўрганишга қизиқиш тобора ортаёпти, бироқ Марказий Осиё мамлакатларида бу касалликларнинг маҳаллий кечишига доир маълумотлар етарли эмаслиги ҳам қайд этилади. Этногеографик, метаболик ва экологик омилларнинг турли вариантдаги тугунли жараён шаклланишига таъсирини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилаётгани боис, замонавий молекуляр усуллардан фойдаланилган ҳолда ҳудудий даражада комплекс илмий тадқиқотлар ўтказиш долзарб вазифа сифатида намоён бўлмоқда (Bogusławska J. et al. 2022).

Ўзбекистонда қалқонсимон без касалликларини ўрганиш узоқ ва бой тарихга эга. 1930 йиллардаёқ профессор С.А. Маъсумов раҳбарлигида

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 12-ноябрдаги ПФ-6110-сонли Фармони, <https://lex.uz/docs/5100677>

<sup>4</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 10-ноябрдаги ПҚ-4887-сонли Қарори. <https://lex.uz/docs/5090241>

<sup>5</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 12-ноябрдаги ПҚ-4891-сонли Қарори. <https://lex.uz/docs/5100663>

Республикада қалқонсимон без патологиясини ўрганиш бўйича кенг кўламли тадқиқотлар, шу жумладан Фарғона водийсида буқоқни комплекс таҳлил қилиш ишлари бошланган. Кейинчалик ёд танқислиги касалликларини ўрганишга академиклар ва профессорлар Тўракулов Я.Х., Исламбеков Р.К., Федорова П.И., Илясов Ш.Ш., Федосеев В.И., Мухамедов Т.М. ва бошқалар катта ҳисса қўшдилар. Қалқонсимон без тугунли ҳосилаларининг клиникаси, диагностикаси ва терапияси масалалари проф. Исмаилов С.И., проф. Нугманова Л.Б., т.ф.н. Алимджанова Н.А. ва бошқа бир қатор етакчи мутахассислар томонидан олиб борилган.

Тўпланган фундаментал билимларга қарамай, қалқонсимон без ва бачадон тугунларининг шаклланишининг клиник, диагностик ва молекуляр жиҳатлари, шунингдек уларнинг биргаликда ривожланиш механизмлари мунозарали бўлиб қолмоқда ва тўлиқ тушунилмаган. Бу муҳим хавф омилларини аниқлаш, замонавий молекуляр маркерларни бирлаштириш ва Ўзбекистонда беморлар учун оптимал клиник диагностика алгоритмларини ишлаб чиқишга қаратилган мазкур тадқиқотни олиббориш зарурлигини кўрсатади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалиёт тиббиёт маркази эндокринология бўлимининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** қалқонсимон без ва бачадонда қўшма тугун ҳосил бўлишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш мақсадида гормонал, морфологик ва биомаркер кўрсаткичларни комплекс таҳлил қилиш ва бундай беморларни олиб боришга хавф предикторларини аниқлаш ва клиник ёндашувни оптималлаштиришдан иборат бўлган.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

1600 нафар бемор аёлда қалқонсимон без ва бачадонда тугунли ҳосилаларни аниқлаш мақсадида скрининг текширувини ўтказиш;

TIRADS ва FIGO таснифларини қўллаган ҳолда ултратовуш ва гистопатологик маълумотлар асосида қалқонсимон без ва бачадон тугунларининг морфологик хусусиятларини баҳолаш;

қалқонсимон без ва бачадонда тугунли ҳосилаларнинг мавжудлиги ва жойлашувига қараб гормонал кўрсаткичлар профилини (ТТГ, эркин Т4, ТПОга антитаначалар, ЛГ, ФСГ, ССБГ, прогестерон, эстрадиол) баҳолаш;

турли тадқиқот гуруҳларидаги беморларда ангиоген ва яллиғланиш олди маркерлари (VEGF-D, TNF- $\alpha$ ) даражасининг клиник ва гормонал хусусиятлар билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

кўп омилли таҳлил ва хавфни стратификациялаш йўли билан қалқонсимон без ва бачадоннинг ассоциацияланган тугун ҳосил бўлишининг аҳамиятли клиник-диагностик предикторларини аниқлаш;

шифокор-эндокринологлар ва гинекологлар фойдаланиши учун мўлжалланган қалқонсимон без ва бачадон тугунли ҳосилалари бўлган беморларни олиб боришнинг диагностик-прогностик алгоритмини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида скрининг босқичида тадқиқот объекти сифатида 2022–2023 йиллар давомида акад. Ё.Х. Туракулов номидаги

РСНПМЦЭ ҳамда РСНПМЦАиГ муассасаларига мурожаат қилган қалқонсимон без ва/ёки бачадонда тугунсимон ҳосилалари мавжуд бўлган 1600 нафар аёллар ўрганилди. Тадқиқотнинг кейинги босқичи учун эса, қалқонсимон без тугунсимон ҳосилалари ва/ёки бачадон миомаси аниқланган 301 нафар аёл танлаб олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида клиник маълумотлар, ҚБ ИИАБ, биокимёвий, гормонал, ангиоген, яллиғланиш олди маркерлари ва инструментал тадқиқотлар ва йодурия натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, гормонал, инструментал ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

умумий патогенетик механизмлари, жумладан, аутоиммун яллиғланишнинг фаоллашиши, гормонал номутаносиблик, ангиогенезнинг кучайиши, тизимли яллиғланиш реакцияси ва метаболик бузилишлар асосида қалқонсимон без ва бачадонда тугун ҳосил бўлиши ўртасидаги боғлиқлик асосланган;

демографик, антропометрик, ултратовуш (TIRADS, FIGO), гормонал (ТТГ, қалқонсимон без ва жинсий гормонлар, аутоантитаначалар), биомаркер (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , С-реактив оксил) ва корреляция параметрлари бирлаштирилган бўлиб, қалқонсимон без ва бачадон тугунларининг бирикиши хавфини миқдорий баҳолаш асосида кенг қамровли прогностик алгоритми такомиллаштирилган;

қўшма патологияси бўлган беморларда касалликнинг частотаси тугунли патологиянинг изоляция қилинган шаклларига қараганда 2-3 баравар юқори бўлиб, қўшма тугунли патологиянинг мустақил патологик статусини тасдиқлайдиган тиреоид ва репродуктив бузилишлар билан яқолроқ тавсифланиши исботланган;

қўшма тугунли патология ривожланишининг муҳим клиник ва диагностик башорат қилувчи – ёши  $\geq 45$  ёш, тана массаси индекси  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, VEGF-D  $> 500$  пг/мл, TNF- $\alpha$   $> 1,5$  пг/мл, С-реактив оксил  $> 15$  мг/л, эстрадиол даражаси  $> 700$  пмол/л ва ТПО антитаначалари  $> 80$  мМЕ/л каби прогностик омиллар аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

1600 нафар аёлни қамраб олган скрининг натижалари асосида қалқонсимон без тугунлари ва бачадон миомасининг изоляцияланган ҳамда биргаликда учраш ҳақиқий частоталари минтақавий популяция учун аниқлаштирилди, бу эса хавф гуруҳларини асосли шакллантириш ва скрининг ҳажмини режалаштириш имконини берган;

энг юқори симптоматик юклама ва биргаликдаги тугун ҳосил бўлиш билан боғлиқ клинко-демографик, гормонал ва биомаркер профиллари аниқланди, бу эса мақсадли текширув ва междисциплинар кузатишга муҳтож бўлган бемор аёлларни эрта идентификация қилиш имкониятини яратган;

ишлаб чиқилган логистик моделлар (ROC-AUC 0,84–0,87) ва улар асосида яратилган балл тизими ва веб-калькуляторни ўз ичига олган алгоритм бирламчи ва ихтисослаштирилган бўғин даражасида қалқонсимон без тугунлари ва бачадон миомаси бўйича хавфни стандартлаштирилган тарзда стратификация қилиш учун амалий восита бўлиб хизмат қилади, бу эса гипер- ва гиподиагностика хавфини камайтиришга хизмат қилган.



**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи умумклиник, биокимёвий, гормонал, инструментал, морфологик ва статистик усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, олинган натижалар хорижий ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлигини, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотнинг илмий аҳамияти қалқонсимон без ва бачадондаги алоҳида ривожланган ҳамда биргаликдаги тугун ҳосил бўлиш патогенезини гормонал, ангиоинфламатор ва морфологик кўрсаткичларни интеграл таҳлил қилиш орқали аниқлаш, шунингдек VEGF-D, TNF- $\alpha$ , гомоцистеин ва жинсий стероидларни ушбу ҳолатларнинг предикторлари сифатида миқдорий баҳолаш билан ифодаланади. Ишлаб чиқилган кўп омилли хавф моделлари аёллар эндокрин тизимининг коморбид яхши сифатли патологиясига нисбатан персоналлаштирилган ёндашувнинг назарий асосларини чуқурлаштириши билан изоҳланган.

Амалий аҳамияти қалқонсимон без тугунсимон ҳосилалари ва бачадон миомаси учун кўп босқичли хавф стратификацияси алгоритмини яратиш, асосий гормонал ва биомаркер кўрсаткичлар (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , гомоцистеин, тиреоид ва жинсий гормонлар) чегаравий қийматларини қўллаган ҳолда УЗИ, ТАБ ва междисциплинар консилиумга йўналтиришни асослаш ҳамда веб-калькулятор орқали скрининг ва беморларни стандартлаштирилган, персоналлаштирилган тарзда юритишни енгиллаштиришда намоён бўлган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Қалқонсимон без ва бачадон тугунли ҳосилалари бўлган беморларни ўз вақтида ташхислаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* умумий патогенетик механизмлари, жумладан, аутоиммун яллиғланишнинг фаоллашиши, гормонал номутаносиблик, ангиогенезнинг кучайиши, тизимли яллиғланиш реакцияси ва метаболик бузилишлар асосида қалқонсимон без ва бачадонда тугун ҳосил бўлиши ўртасидаги боғлиқлик асосланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 10 июлда 4-сон билан тасдиқланган «Қалқонсимон без ва бачадон тугунларини эрта ташхислаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИИАТМЭ бўйича 10.07.2024 йилдаги 195-сон, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси бўйича 04.07.2024 йилдаги 79-и-сон ва Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 03.07.2024 йилдаги 95/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги 29/40-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* аёлларда қалқонсимон без ва бачадон тугунли ҳосилаларини эрта ташхислаш вазифаси билан скрининг дастурларини ўтказиш орқали ҳудудларда уларни келгусида такрорланиши бўйича тегишли амалий тавсиялар ишлаб чиқилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* клиник, визуализацион ва гормонал кўрсаткичларни таҳлил қилиш орқали фаол скрининг йўли билан аёлларда қалқонсимон без ва бачадон тугунли ҳосилаларининг мавжудлигини эрта

босқичларда мақсадли излаш ушбу патологиянинг бошқа асоратлари ўсишини камайтириш туфайли беморларни эрта босқичида амбулатория шароитида даволаниши натижасида мазкур касалликни стационар шароитида даволаниши учун сарфланадиган маблағ 3-5 баробар иқтисод қилинади;

*иккинчи илмий янгилик:* демографик, антропометрик, ултратовуш (TIRADS, FIGO), гормонал (ТТГ, қалқонсимон без ва жинсий гормонлар, аутоантитаначалар), биомаркер (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , С-реактив оксил) ва корреляция параметрлари бирлаштирилган бўлиб, қалқонсимон без ва бачадон тугунларининг бирикиши хавфини миқдорий баҳолаш асосида кенг қамровли прогностик алгоритми такомиллаштирилганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 10 июлда 4-сон билан тасдиқланган «Қалқонсимон без ва бачадон тугунларини эрта ташхислаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМЭ бўйича 10.07.2024 йилдаги 195-сон, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси бўйича 04.07.2024 йилдаги 79-и-сон ва Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 03.07.2024 йилдаги 95/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги 29/40-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қалқонсимон безда, бачадонда ассоциацияланган тугун ҳосил бўлиш ҳолатларини аниқлаш туфайли беморларда ўзига хос гормонал ўзгаришлар аниқланди ва эндокрин бузилишлар ривожланиш хавфини башорат қилишнинг тегишли усуллари ишлаб чиқилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* ўзига хос гормонал ўзгаришларни аниқлаш ва уларнинг турли хил эндокринопатиялар билан боғлиқлиги эндокрин бузилишлар ривожланиш хавфини башорат қилишнинг тегишли усуллари ишлаб чиқиш орқали нейроэндокрин асоратларни олдини олиш натижасида мазкур касалликни стационар шароитида даволаниши учун сарфланадиган маблағ 2-4 баробар иқтисод қилинади;

*учинчи илмий янгилик:* қўшма патологияси бўлган беморларда касалликнинг частотаси тугунли патологиянинг изоляция қилинган шаклларига қараганда 2-3 барабар юқори бўлиб, қўшма тугунли патологиянинг мустақил патологик статусини тасдиқлайдиган тиреоид ва репродуктив бузилишлар билан яқолроқ тавсифланиши исботланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 10 июлда 4-сон билан тасдиқланган «Қалқонсимон без ва бачадон тугунларини эрта ташхислаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМЭ бўйича 10.07.2024 йилдаги 195-сон, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси бўйича 04.07.2024 йилдаги 79-и-сон ва Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 03.07.2024 йилдаги 95/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги 29/40-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* клиник, гормонал ва МРТ маълумотларини таҳлил қилиш асосида эндокрин асоратларни эрта ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқиш орқали уни соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш зарурати исботланган. *Иқтисодий самарадорлиги:* клиник, гормонал ва бошқа маълумотларни таҳлил қилишга асосланган асоратларни эрта ташхислаш

алгоритми эндокринопатия маълумотларини самарали ташхислаш ва компенсация қилиш имкониятларини сезиларли даражада ошириши орқали ўсиш гормони етишмовчилигини олдини олиш натижасида мазкур касалликни стационар шароитида даволаниши учун сарфланадиган маблағ 7 баробар иқтисод қилинади;

*тўртинчи илмий янгилик:* қўшма тугунли патология ривожланишининг муҳим клиник ва диагностик башорат қилувчи – ёши  $\geq 45$  ёш, тана массаси индекси  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, VEGF-D  $> 500$  пг/мл, TNF- $\alpha$   $> 1,5$  пг/мл, С-реактив оқсил  $> 15$  мг/л, эстрадиол даражаси  $> 700$  пмол/л ва ТПО антитаначалари  $> 80$  мМЕ/л каби прогностик омиллар аниқланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 10 июлда 4-сон билан тасдиқланган «Қалқонсимон без ва бачадон тугунларини эрта ташхислаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИИАТМЭ бўйича 10.07.2024 йилдаги 195-сон, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси бўйича 04.07.2024 йилдаги 79-и-сон ва Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 03.07.2024 йилдаги 95/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги 29/40-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қалқонсимон без ва бачадонда ассоциацияланган тугун ҳосил бўлиши ривожланишининг хавф омилларини баҳолаш туфайли биз ушбу услубий тавсияларни соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини даражасида кенг жорий этиш учун оммавий ахборот воситаларида кенг ёритилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мамлакатимизда эрта эндокрин бузилишларни аниқлаш бўйича янги инновацион технологиялардан кенг ва доимий фойдаланиш гипоталамо-гипофизар-периферик ўқнинг етакчи кўрсаткичларини мониторинг қилиш натижаларининг имкониятлари ва самарадорлиги сезиларли даражада ошириши орқали. қалқонсимон без ва бачадон тугунли ҳосилаларининг эрта ва кечки босқичларида гормонал бузилишларни олдини олиш натижасида мазкур касалликни стационар шароитида даволаниши учун сарфланадиган маблағ 7 баробар иқтисод қилинади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 1 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, туртта боб, ҳулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор

йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи. Қалқонсимон без ва бачадон тугунларининг этиопатогенези, диагностикаси ва хавф омиллари масаласининг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида қалқонсимон без ва бачадондаги тугунли ҳосилаларнинг эпидемиологияси, патогенези ва ташғисланиши бўйича замонавий маълумотлар таҳлил қилинди. Умумий патогенетик механизмлар – гормонал дисбаланс, сурункали яллиғланиш, ангиогенезнинг (VEGF-D, TNF- $\alpha$ ) фаоллашуви, метаболик ва эпигенетик бузилишлар кўриб чиқилди. Гипоталамус-гипофиз-қалқонсимон без-тухумдонлар ўқи бўйича тизимлараро ижро алоқалари баён этилди. Қўшма патологияли бемор аёлларни хавфни стратификация қилиш ва персоналлаштирилган тарзда юритишда замонавий диагностик стратегиялар (TI-RADS, FIGO), биомаркерлар ва кўп омилли моделларнинг ўрни таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида қалқонсимон без ва бачадон тугунли ҳосилалари бўлган аёллар контингенти тўғрисида маълумотлар келтирилган, шунингдек қўлланилган клиник-инструментал ва лаборатория тадқиқот усуллари батафсил тавсифланган. Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази поликлиникасида ва Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказида 2022 йилдан 2024 йилгача 18 ёшдан 55 ёшгача бўлган 1600 нафар қалқонсимон без ва бачадон тугунлари бўлган аёллар текширувдан ўтказилди.

Иш 3 босқичда амалга оширилди:

**I босқич** – бачадон тугунлари билан қалқонсимон без тугунлари бўлган беморларни скрининг қилиш ва танлаш. Жами 1600 нафар бемор Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги акад. Ё. Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази поликлиника шароитида кўрикдан ва текширувдан ўтказилди.

**II босқич** – 1600 нафар текширилган беморлар орасидан 3 гуруҳ беморлар танлаб олинди:

1-гуруҳ - фақат бачадонида тугунлари бўлган 100 нафар бемор;

2-гуруҳ – бачадон миомаси ва қалқонсимон без тугуни бўлган 100 нафар бемор;

3-гуруҳ - қалқонсимон без тугунли ҳосилалари бўлган 101 нафар бемор.

**III босқич.** 3 гуруҳдаги 301 нафар беморда махсус тадқиқотлар ўтказилди:

1. Клиник, антропометрик ва лаборатор кўрсаткичлар, шунингдек қалқонсимон без ва бачадоннинг функционал ҳолатини ўрганиш (УЗИ, кўрсатмалар бўйича қалқонсимон безнинг юпқа игнали аспирацион биопсияси).

2. ТТГ, эркин тироксин, ҚТПОга қарши антителолар, ЛГ, ФСГ, прогестерон, Э2, ГСПГ даражалари, шу билан бирга VEGF-D, TNF- $\alpha$  ва гомоцистеин каби иммунологик маркерларни аниқлаш.

**Кириштиш меъзонлари:** 18–55 ёшли аёллар; қалқонсимон без тугунлари ва/ёки бачадон миомаси (I босқич); қалқонсимон без тугунлари ва/ёки бачадон миомаси (II босқич).

**Тадқиқотдан чиқариш меъзонлари:** ҳомиладорлик ва туғруқдан кейинги 6 ойгача бўлган давр; оғир ўткир/сурункали ҳамроҳ гинекологик касалликлар; тизимли касалликлар; сўнгги 6 ой ичида гормонал препаратлар қабул қилиш; оғир камқонлик; ўткир яллиғланиш жараёни; сўнгги 12 ой мобайнида қалқонсимон без ёки бачадонда ўтказилган жарроҳлик амалиёти.

Тадқиқот дизайни 1-расмда келтирилган.



**1-расм. Тадқиқот дизайни**

Миқдорий маълумотлар нормал тақсимот шароитида  $M \pm SD$  кўринишида, нормал эмас тақсимот ва тартибий белги ҳолатида медиана ҳамда кватриллар оралиқ диапазони (IQR) билан ифодаланди, сифат кўрсаткичлари эса мутлақ ва нисбий кўрсаткичлар кўринишида берилди. Гуруҳлараро таққослаш учун нормал тақсимотда Стьюдент t-критерия, нормал бўлмаганс тақсимотда эса параметрик бўлмаган Mann–Whitney ва Kruskal–Wallis тестлари, категориал ўзгарувчилар учун зарурат туғилганда тузатмалар билан  $\chi^2$  критерий қўлланилди. Гормонал, ангиоинфламатор ва визуализация кўрсаткичлари (TI-RADS, FIGO) ўртасида Спирмен/Пирсон коэффицентлари ёрдамида корреляция таҳлили ўтказилди, бундан ташқари кўп омилли мултиномиал ва бинар логистик регрессия бажарилиб, нисбий хавф (OR) ва 95% ишонч интерваллари ҳисоблаб чиқилди. Интеграл балл шкаласи учун биомаркерларнинг чегаравий қийматлари ROC-таҳлил орқали, максимал

Youden индексига мос келувчи cut-off нукталарини танлаш йўли билан аниқланиб, вазн коэффициентлари регрессия моделларидаги  $\beta$ -коэффициентларга мутаносиб равишда белгилаб олинди. Прогностик моделлар аниқлиги ROC-кривалар орқали (AUC, 95% ишонч интерваллари, сезгирлик, спецификлик) баҳоланди, статистик қайта ишлаш Microsoft Excel, STATISTICA 6 ва махсус дастурий пакетлар ёрдамида амалга оширилиб, аҳамиятлилиқ даражаси  $p < 0,05$  сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг учинчи «Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш» бобида қалқонсимон без ва бачадондаги тугунли ҳосилалар бўйича ташхисланган 18–55 ёшдаги 1600 нафар аёлга ўтказилган скрининг натижалари келтирилган.

Аниқланган патологиялар орасида алоҳида бўлган гинекологик касалликлар (44,8%) устун бўлиб, улар орасида асосий ўринни бачадон миомаси (31,5%) эгаллади; қалқонсимон без касалликлари 30,6% беморларда, биргаликдаги патология эса 22,6% ҳолларда қайд этилди, бу гуруҳдаги касалларнинг 71,1% ни бачадон миомаси ва қалқонсимон без тугунларининг комбинацияси ташкил этди.

Клинико-демографик тавсифнома шундани далолат берадики, барча клиник гуруҳлар кеч репродуктив ва перименопаузал даврга тўғри келади, миома ва тугунлар биргаликда учрайдиган аёллар алоҳида миомаси бўлган беморларга нисбатан биров катта ёшда, энг яққол фарқ эса биргаликдаги гуруҳ билан назорат ўртасида ( $p < 0,001$ ), шунингдек фақат ҚБ тугунлари бор беморлар ва назорат ўртасида ( $p = 0,035$ ) кузатилган. «Шаҳар/қишлоқ» тақсимооти бир хил характерга эга эди ( $p = 0,89$ ). Барча клиник гуруҳларда ТВИ назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлиб, энг катта қиймат алоҳида қалқонсимон без тугунларида (30,4) кузатилди, миома ва тугунлар биргаликдаги гуруҳида эса ТВИ 27,3 даражасида изоҳланган, умумий ТВИ фарқи юқори даражада ишончли ( $p < 0,001$ ) бўлиб, тугунлар гуруҳидаги қиймат миома ва биргаликдаги патологияга нисбатан юқорироқ эди. Артериал гипертензия сони 10% дан 20–30% гача, дислипидемия эса назоратдаги 30% га қарши 45–53% гача ўсган, бироқ бу фарқлар статистик аҳамият даражасига етмаган. СЧС ва ПМС миома ва тугунлар биргаликдаги гуруҳида сезиларли равишда кўпроқ (45% га қарши 30–27,7%;  $p = 0,03$ ) учраган, камқонлик эса асосан миомада (18%) ва биргаликдаги патологияда (24%) назорат (5%) ва фақат тугунлар (9,9%) гуруҳларига нисбатан юқори бўлиб, бу ҳолат меноррагияларнинг аҳамиятли ҳиссасини акс эттиради. Умуман, барча клиник фенотиплар учун метаболик жиҳатдан ноқулай замин хос бўлиб, биргаликдаги патологияда симптомлар профили анча оғир, изоляцияланган қалқонсимон без тугунларида эса ТВИ энг юқори кўрсаткичларга етади.

Тадқиқот қилинган гуруҳлар орасида гинекологик ва репродуктив бузилишлар бўйича энг муҳим натижалар миома ва қалқонсимон без тугунлари биргаликда учрайдиган аёлларда иккиламчи аменорея (16%), дисменорея (12%), гиперменорея (8%), фолликул персистенцияси (18%), бирламчи (5%) ва иккиламчи (9%) беқарорлик ҳамда либидо пасайиши (19%) кескин ошиши бўлди; бу кўрсаткичлар алоҳида шакллардагидан 2–3 баробар юқори экани аниқланди. Бундай беморларда, шунингдек, ифодаланган метаболик бузилишлар ва тизимли яллиғланиш даражасининг юқорилиги қайд этилди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида ўрганилган гуруҳларда гормонал статусни баҳолаш амалга оширилди ва 1-жадвалда бемор аёлларнинг гормонал тавсифи келтирилган.

Гормонал статусни таҳлил қилиш босқичида гуруҳлар ўртасида аниқ ифодаланган фарқлар аниқланиб, ўзига хос клинико-гормонал фенотиплар шаклланиши намоён бўлди. Алоҳида миома гуруҳида анти-ТПО ва анти-ТГ даражалари меъёр доирасида (мос равишда 26 ва 101) сақланган бўлса, қалқонсимон без тугунлари (миома билан ва ундан мустақил ҳолда) мавжуд бўлган гуруҳларда ҳар икки маркернинг сезиларли ошиши (анти-ТПО 88 ва 86; анти-ТГ 177 ва 156;  $p_{1-2}<0,001$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ) тиреоид функцияси сақланган шароитда (ТТГ 2,8–3,1; эркин Т4 1,01–1,04;  $p>0,1$ ) кузатилиб, субклиник аутоиммун тиреоидитдан далолат беради.

#### 1-жадвал.

#### Ўрганилган гуруҳларни гормонал тавсифи

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	Миома (n=100)	Миома + ҚБ туғуни (n=100)	ҚБ туғуни (n=101)	p
АТ-ТПО, мМЕ/л (норма <35)	24,1 [17,1; 29,3]	26 [17,7; 54,3]	88 [47,5; 242,5]	86 [49; 224,5]	$p<0,001$ ; $p_{1-2}<0,001$ ; $p_{1-3}<0,001$
ТТГ, мМЕ/л (норма 0,4– 4,0)	2,3 [1,1; 3,4]	2,8 [1,9; 3,6]	2,9 [1,9; 4,1]	3,1 [2,0; 4,6]	$p=0,133$
эТ4, нг/дл (норма 0,8– 1,8)	1,2 [0,9; 1,3]	1,04 [0,98; 1,35]	1,01 [0,90; 1,30]	1,02 [0,92; 1,30]	$p=0,103$
АТ-ТГ, МЕ/мл (норма <100)	87,3± 12,8	101,0±98,5	177,0±122,4	156,0±128,9	$p<0,001$ ; $p_{1-2}<0,001$ ; $p_{1-3}<0,001$
ЛГ, мМЕ/мл (норма 2,4– 12,6)	5,6±4,5	13,8±9,4	16,5±8,2	11,2±8,6	$p=0,015$ ; $p_{1-2}=0,035$ ; $p_{2-3}=0,010$
ФСГ, мМЕ/мл (норма 3,5– 12,5)	4,3 [3,7-7,2]	14,2 [9,6; 22,8]	18,4 [11,5; 30,6]	12,8 [8,4; 19,5]	$p=0,020$ ; $p_{1-2}=0,015$ ; $p_{2-3}=0,025$
Эстрадиол, пмоль/л (норма 73– 506)	240±125	380±120	420±160	180±120	$p<0,001$ ; $p_{1-3}<0,001$ ; $p_{2-3}<0,001$
Прогестерон, нг/мл (норма 0,2–1,4)	1,0 [0,6; 1,3]	1,1 [0,6; 2,2]	1,4 [0,7; 2,9]	0,4 [0,2; 0,9]	$p<0,001$ ; $p_{1-2}=0,045$ ; $p_{1-3}<0,001$ ; $p_{2-3}<0,001$
ССБГ, нмоль/л (норма 32,4– 128,0)	58,5±14,3	68,50±22,3	58,40±28,1	72,80±24,6	$p=0,010$ ; $p_{1-2}=0,030$ ; $p_{2-3}=0,003$

Изоҳ: статистик аҳамият даражаси  $p<0,05$  сифатида қабул қилинди. Жадвалда фақат жуфт гуруҳлар ўртасидаги статистик аҳамиятли  $p$  қийматлари келтирилган; аҳамиятли бўлмаган фарқлар алоҳида кўрсатилмаган. Назорат гуруҳи билан таққослаш аниқ ифодаланган фарқлар сабабли амалга оширилмади.

ЛГ ва ФСГ даражаси энг юқори кўрсаткичларга миома ва қалқонсимон без тугунлари биргаликда учрайдиган гуруҳда (16,5 ва 18,4), ўртача даражага миома гуруҳида (13,8 ва 14,2) ва энг паст қийматларга фақат қалқонсимон без тугунлари бўлган аёлларда (11,2 ва 12,8;  $p \leq 0,02$ ) эга бўлиб, бу биргаликдаги патология гуруҳида тухумдон дисфункцияси янада яққолроқ ифодаланганини кўрсатади. Эстрадиол (380 ва 420 пмоль/л ҚБ тугуни гуруҳдаги 180 пмоль/л га нисбатан;  $p < 0,001$ ) ва прогестерон (1,1 ва 1,4 нг/мл узелли гуруҳдаги 0,45 нг/мл га нисбатан;  $p < 0,001$ ) миома ва унинг биргаликдаги шаклларида ошган бўлиб, лейомиоманинг эстроген-прогестерон-боғлиқ табиатини тасдиқлайди. ГСПГ (СССГ) миомада (68,5) ва айниқса биргаликдаги патологияда (58,4) қалқонсимон без тугунлари гуруҳига (72,80;  $p \leq 0,03$ ) нисбатан пасайгани инсулинрезистентлик ва метаболик жихатдан ноқулай замин, шунингдек эркин жинсий стероидлар улушининг ортиши билан боғлиқ эканини кўрсатади.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида ўрганилган гуруҳларда умумий гомеостаз ҳолатини баҳолаш амалга оширилди. 2-жадвалда беморларнинг биокимёвий таҳлил натижалари келтирилган.

Келтирилган жадвал маълумотларидан аниқ градиент кўзга ташланади: назорат гуруҳидан лоҳида миомага, ундан кейин миома ва қалқонсимон без тугунлари биргаликда учрайдиган ҳолатга ҳамда фақат ҚБ тугунли шаклларга ўтган сари ангиоген, яллиғланиш ва эндотелиал бузилишлар даражаси босқичма-босқич ортиб боради, энг юқори чўққиси эса биргаликдаги патологияда кузатилади. VEGF-D миқдори назоратдаги  $48 \pm 12$  пг/мл дан миомада  $125 \pm 35$  пг/мл ва миома+ҚБ тугунларида  $168 \pm 48$  пг/мл гача ошиб, ангиогенез фаоллашувини акс эттиради. TNF- $\alpha$  ва СРО ҳам ўхшаш тенденцияни намоён қилади: назоратда  $2,5 \pm 0,8$  пг/мл ва  $2,1 \pm 0,9$  мг/л бўлган қийматлар алоҳида шаклларда 5,2–4,8 пг/мл ва 8,5–7,8 мг/л гача ўсиб, биргаликдаги патологияда  $7,5 \pm 2,5$  пг/мл ва  $10,2 \pm 5,1$  мг/л чегараларига етади, бу сурункали яллиғланиш кучайишидан далолат беради.

Гомоцистеин даражаси  $8,2 \pm 2,0$  мкмоль/л дан 11,8–12,2 ва  $14,5 \pm 4,0$  мкмоль/л гача ортиб, эндотелиал дисфункциянинг янада яққолроқ ифодаланишини кўрсатади. Шу билан бирга, сийдикда йод даражаси назорат ва миома гуруҳларида етарли ( $125 \pm 28$  ва  $128 \pm 32$  мкг/л) сақланса-да, қалқонсимон без тугунлари бор аёлларда  $98 \pm 18$  ва  $93 \pm 16$  мкг/л гача пасайиб, тиреоид тугун ҳосил бўлиши нисбий енгил йод танқислиги билан боғлиқлигини, миома учун эса бундай қонуният кузатилмаслигини таъкидлайди.

Тадқиқот режасига мувофиқ, қалқонсимон без тугунлари TI-RADS классификацияси бўйича, бачадон миомаси турлари эса FIGO классификацияси асосида тақсимланди. Ўрганилган гуруҳларда қалқонсимон без тугунларининг TI-RADS тизими бўйича тарқалиши 3-жадвалда келтирилган.



**2-жадвал.****Тадқиқотдаги гуруҳларда тизимли яллиғланиш, ангиогенез ва йод статуси кўрсаткичлари**

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	Бачадон миомаси (n=100)	Бачадон миомаси + ҚБ тугунлари (n=100)	ҚБ тугунлари (n=101)	P
<b>VEGF-D, 79 пг/мл гача</b>	48±12	125±35	168±48	95±28	p<0,001, P <sub>1-2</sub> <0,001, P <sub>1-3</sub> =0,005, P <sub>2-3</sub> <0,001
<b>TNF-α, &lt;8,1 пг/мл</b>	2,5±0,8	5,2±1,8	7,5±2,5	4,8±1,5	p<0,001, P <sub>1-2</sub> <0,001, P <sub>1-3</sub> =0,024, P <sub>2-3</sub> <0,001
<b>СРО, &lt;5 мг/л</b>	2,1±0,9	8,5±4,2	10,2±5,1	7,8±3,5	p<0,001, P <sub>2-3</sub> =0,035
<b>Гомоцистеин, 5- 12 мкмол/л</b>	8,2±2,0	11,8±3,2	14,5±4,0	12,2±3,5	p<0,001, P <sub>1-2</sub> <0,001, P <sub>2-3</sub> =0,001
<b>Сийдикдаги йод, 90-150 мкг/л</b>	125±28	128±32	98±18	93±16	p<0,001, P <sub>1-2</sub> <0,001, P <sub>1-3</sub> <0,001, P <sub>2-3</sub> =0,042

*Изоҳ: статистик аҳамият даражаси  $p<0,05$  сифатида қабул қилинди. Жадвалда фақат жуфт гуруҳлар ўртасидаги статистик аҳамиятли  $p$  қийматлари келтирилган, аҳамиятли бўлмаган фарқлар алоҳида кўрсатилмаган.*

**3-жадвал.****Қалқонсимон без тугунларининг TI-RADS тизими бўйича тақсимланиши тадқиқотдаги гуруҳларда**

№	Категория	Миома + ҚБ тугуни (n=100)	ҚБ тугуни (n=101)
1	TI-RADS I	15 (15,0%)	10 (9,9%)
2	TI-RADS II	49 (49,0%)	38 (37,6%)
3	TI-RADS III	28 (28,0%)	35 (34,7%)
4	TI-RADS IV	8 (8,0%)	18 (17,8%)

TI-RADS бўйича тақсимот таҳлили миома ва қалқонсимон без тугунлари биргаликда учрайдиган гуруҳда ҳам, алоҳида тугунли гуруҳда ҳам асосан II–III тоифадаги тугунлар устунлигини кўрсатди: мос равишда 77% ва 73%, бу, асосан, яхши сифатли тугунли патология устуворлигини ҳамда намуна онкохавфнинг юқори даражаси бўйича махсус танланмаганини акс эттиради. TI-RADS IV улуши алоҳида тугунли гуруҳда юқорироқ (17,8% га қарши биргаликдаги патологияда 8,0%) бўлиб, миома мавжудлиги ультратовушда онкологик ёмон аломатлар улушини оширади деган тахминни тасдиқламайди. Бу эса биргаликдаги гуруҳда VEGF-D, TNF-α, СРО, гомоцистеин ва жинсий гормонлар даражалари юқорилигини, асосан, тизимли гормонал-метаболик ва аутоиммун-яллиғланиш механизмлари ифодаси сифатида талқин этишга,

структура жихатдан шубҳали тугунлар частотасининг кўпайишининг оқибати сифатида кўришга имкон беради.

ИИАБ натижаларига (ҳар икки гуруҳда 18 тадан бемор) кўра, ҳар икки кичик гуруҳда таркибида яхши сифатли вариантлар устун бўлди: алоҳида тугунлар гуруҳида умумий 75,0% ҳолат коллоид тугунлар ва фолликуляр аденомалар ҳиссасига тўғри келиб (мос равишда 41,7% ва 33,3%), биргаликдаги патология гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 61,1% ни (33,3% ва 27,8%) ташкил этди. Миома ва тугунлар биргаликда учраган гуруҳда папилляр рак улушининг бироз юқорилиги (22,2% га қарши 16,7%) ва ягона медулляр рак ҳолати (5,6%) қайд этилган бўлиб, морфологик спектрнинг турли хиллиги билан ифодаланган, аммо танлама ҳажмининг кичиклиги туфайли онкологик хатарнинг ишончли ошиши ҳақида гапириш имконини бермайди ва кўпроқ системли гормонал-метаболик ҳамда аутоиммун бузилишлар фонида тугунларнинг ўзгарувчан фенотиби шаклланишини кўрсатади.

FIGO классификациясига мувофиқ тадқиқотдаги гуруҳларда бачадон миомаси турларининг тақсимланиши 4-жадвалда келтирилган.

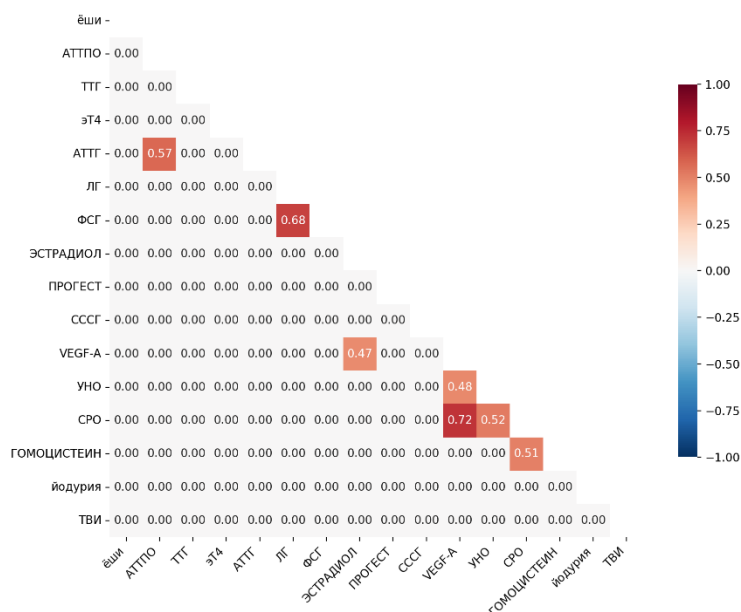
**4-жадвал.**

**Тадқиқотдаги гуруҳларда FIGO классификацияси бўйича бачадон миомаси турларининг тақсимланиши**

<b>FIGO тури</b>	<b>Миома (n=100)</b>	<b>Миома + ҚБ тугунлари (n=100)</b>
0	0 (0,0%)	3 (3,0%)
1	5 (5,0%)	14 (14,0%)
2	10 (10,0%)	14 (14,0%)
3	12 (12,0%)	9 (9,0%)
4	19 (19,0%)	13 (13,0%)
5	22 (22,0%)	18 (18,0%)
6	20 (20,0%)	9 (9,0%)
7	13 (13,0%)	13 (13,0%)
8	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Тадқиқотда ўрганилган гуруҳларда бачадон миомаси тузилмаси бўйича интрамурал ва субсероз тугунлар устунлик қилган бўлиб, улар мос равишда 51–55% ва 22–33% ни ташкил этди, бу бутунжаҳон эпидемиологик маълумотларига тўлиқ мос келади. Шиллиқ қават ости миомалар (FIGO 0–2) улуши биргаликдаги патология гуруҳида 17%, алоҳида миомада эса 5% ни ташкил қилган бўлиб, бу коморбид ҳолатларда симптомлар янада яққолроқ намоён бўлиши ва репродуктив бузилишлар юқориноқ частотаси билан боғлиқ. Халқаро маълумотларга кўра, шиллиқ қават ости миомалар кўпроқ оғир меноррагия ва беқарорликка сабаб бўлиб, фаол даволаш ва жарроҳлик тузатишни талаб қилади.

Кейинги босқичда TNF-α, VEGF-D, ЛГ, ФСГ, ТТГ, эстрадиол (Э2) ва бошқа кўрсаткичлар ўртасида корреляцион таҳлил амалга оширилди.



## 2-расм. Гормонал, иммунологик ва метаболик кўрсаткичлар корреляция матрицаси жадвали

Гормонал, иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичлар, йодурия ва ТВИ ўртасидаги корреляцион таҳлил бир қатор патогенетик жиҳатдан аҳамиятли кластерларни аниқлади. Анти-ТПО ва анти-ТГ ўртасидаги кучли мусбат боғлиқлик ( $r=0,57$ ) қалқонсимон бездаги аутоиммун жараён ягона тизим сифатида кечишини кўрсатса, ТТГ ва СРО билан ўртача даражадаги корреляцияси ( $r=0,151-0,358$ ) аутоиммун яллиғланишнинг субклиник гипотиреоз ва тизимли яллиғланишга мойиллик билан боғлиқлигини англатади. ЛГ ва ФСГ ўртасидаги кучли корреляция ( $r=0,68$ ) уларнинг умумий гипофизар бошқаруви ва танланган контингентда перименопаузал мақом устунлигини акс эттиради.

Ангиояллиғланиш кластерини VEGF-D ташкил этиб, у СРО ( $r=0,72$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,48$ ), гомоцистеин ( $r=0,38$ ) ва эстрадиол ( $r=0,47$ ) билан мусбат боғлиқликка эга, шунингдек СРОнинг TNF- $\alpha$  ва гомоцистеин билан ( $r\approx 0,5$ ) корреляцияси эстроген-боғлиқ ангиогенез, сурункали яллиғланиш ва эндотелиал дисфункциянинг бирга намоён бўлишини кўрсатади. ТВИ ва йодурия асосий биокимёвий ва гормонал параметрлар билан ифодали корреляциялар намоён этмагани уларни кўпроқ фон омиллари сифатида талқин қилишга имкон беради.

Диссертациянинг «Қалқонсимон без ва бачадонда тугун ҳосил бўлиш ривожланишининг кўп омилли таҳлили» деб номланган тўртинчи бобида ҳар бир патология учун алоҳида ва уларнинг биргаликдаги шакли учун прогностик моделлар яратиш натижалари тақдим этилган.

Мультиномиал ва бинар логистик моделлар бачадон миомаси учун VEGF-D, эстрадиол ва С-реактив оқсилнинг етакчи ўрин тутишини, қалқонсимон без тугунлари учун VEGF-D, эстрадиол ва яллиғланиш маркерларини, биргаликдаги патология учун эса гомоцистеин, прогестерон ва ФСГнинг асосий аҳамиятга эга эканини кўрсатди. (5 жадвал)

**5-жадвал.****Қалқонсимон без тугунлари, бачадон миомаси ва уларнинг биргаликда учрашининг асосий предикторлари**

Патология тури	Етакчи предиктор	OR (95% ИИ)	P
ҚБ тугунлари	VEGF-D	4,09 (1,79–9,38)	<0,001
	Эстрадиол	1,85 (1,29–2,65)	<0,001
	С-реактив оксил	1,83 (1,28–2,62)	<0,001
	TNF- $\alpha$	1,28 (1,11–1,48)	<0,001
Бачадон ва ҚБ тугунлари	Гомоцистеин	1,52 (1,19–1,94)	<0,001
	Прогестерон	1,33 (1,12–1,57)	<0,001
	ФСГ	1,30 (1,11–1,51)	<0,001
Бачадон миомаси (бинар модел)	VEGF-D	15,88 (3,12–80,70)	<0,001
	Эстрадиол	3,24 (1,62–6,46)	<0,001
	С-реактив оксил	2,55 (1,47–4,43)	<0,001

**6-жадвал.****Бинар прогностик моделларнинг диагностик аниқлиги**

Модел	AUC	95% ИИ	Сезгирлик, %	Спецификлик, %
<b>ҚБ тугунлари</b>	0,840	0,79–0,89	75,6	76,7
<b>Бачадон миомаси</b>	0,871	0,83–0,91	88,5	86,0

Ҳар икки модель юқори даражада ажратувчанлик қобилиятини намоён этди (AUC 0,84 ва 0,87;  $p < 0,001$ ) ҳамда сезгирлик ва спецификликнинг мувозанатли бирикмасини таъминлади. (6-жадвал) Биргаликдаги патология учун алоҳида бинар ROC-модель қурилмади, зеро мавжуд танлама ҳажми ва предикторлар ўртасидаги корреляция шароитида бу шакл учун қўшимча модель яратиш ортиқча мослашиш хатарини оширар эди, холбуки мультиномиал регрессия умумий хавф стратификацияси алгоритмида ушбу комбинатсияланган шаклни алоҳида натижа сифатида инобатга олган.

ROC-таҳлил ва кўп омилли моделлар натижалари асосида бачадон ва қалқонсимон безнинг алоҳида ҳамда биргаликдаги патологияси ривожланиши хавфини баҳолаш учун интеграл балл шкаласининг асосини ташкил этувчи биомаркерларнинг асосий чегаравий қийматлари ажратиб олинди.

Жами 0–5 балл паст хавфга, 6–10 балл ўртача, 11–15 балл юқори ва  $>15$  балл жуда юқори хавфга мос келади, бу эса шкаладан кундалик амалиётда беморларни қисқа вақтда хавф стратификацияси учун фойдаланиш имконини беради. Ушбу алгоритм асосида ишлаб чиқилган веб-калькулятор жорий этилган бўлиб, у киритилган биомаркерлар ва клинко-инструментал кўрсаткичлар қийматлари асосида бачадон ва қалқонсимон безнинг алоҳида ҳамда биргаликдаги патологияси эҳтимолини автоматик ҳисоблаш имконини беради. Ундан фойдаланиш хавф стратификациясини соддалаштиради ва эндокринолог ҳамда гинеколог шифокорларнинг кундалик клиник амалиётига интеграция қилиш мумкин (7-жадвал).

**Қалқонсимон без тугунлари, бачадон миомаси ва уларнинг биргаликда  
ривожланиши хавфини асосий биомаркерлар бўйича стратификация  
қилишга мўлжалланган балл шкаласи**

Кўрсаткич	ҚБ тугунлари учун чегара	Балл (ҚБ)	Миома учун чегара	Балл (миома)	Патология учун чегара	Балл
ТТГ	>2,0 мМЕ/л	2	—	0	>1,8 мМЕ/л	1
Гомоцистеин	>15 мкмол/л	2	—	0	>10,5 мкмол/л	2
VEGF-D	>67 пг/мл	1,5	>300 пг/мл	3	>120 пг/мл	1
TNF- $\alpha$	>3,3 пг/мл	1,5	>14 пг/мл	1,5	>5 пг/мл	1,5
Эстрадиол	—	0	>260 пг/мл	2	>260 пг/мл	1

### ХУЛОСАЛАР

Ишанкулова Нилуфар Ферузжановнанинг «Қалқонсимон без ва бачадон тугунлари шаклланишининг клиник-диагностик жихатлари, хавф омиллари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Скрининг текшируви доирасида 1600 нафар бемор аёл орасида бачадон тугунли ҳосилалари 69,4% ҳолатда (1110 аёл) аниқланди, шулардан бачадон миомаси 49,0% ни (784 кузатув) ташкил этди. Қалқонсимон без тугунли ҳосилалари беморларнинг 55,3 %ида (884 аёл) аниқланиб, шундан 30,6 %и (490 ҳолат) изоляцияланган патология ва 24,6 %и (394 аёл) биргаликда кечувчи шаклландир. Бачадон миомасининг қалқонсимон без тугунлари билан биргаликда кечиши кузатувларнинг 17,5 %ида (280 аёл) қайд этилиб, бу жами коморбид гуруҳнинг 71,1 %ини ташкил этди.

2. Таҳлил ҳар икки гуруҳда ҳам TI-RADS II–III тоифадаги тугунлар устунлигини кўрсатди: миома ва узеллар биргаликдаги гуруҳида 77,0% (49,0% TI-RADS II ва 28,0% TI-RADS III), алоҳида тугунларда эса 72,3% (37,6% ва 34,7%), бу асосан яхши сифатли ультратовуш профилига мос келади. TI-RADS IV улуши биргаликдаги патологияда 8,0%, изоляцияланган тугунларда 17,8% ни ташкил этди. Бачадон миомаси учун ҳар икки гуруҳда интрамурал ва субсероз FIGO 3–7 турлари устун бўлиб, алоҳида миомада жами 86,0%, биргаликдаги патологияда 62,0% га етди; бироқ субмукоз шакллари FIGO 0–1 қалқонсимон без тугунлари билан биргаликдаги гуруҳда анча тез-тез учради: 0-тур учун 3,0% га қарши 0,0%, 1-тип учун эса 14,0% га қарши 5,0%. Шу билан бир вақтда 6-тур улуши иккинчи гуруҳда пастроқ (9,0% га қарши 20,0%) бўлиб, бу биргаликда кечувчи патологияда FIGO профилининг клиник жихатдан кўпроқ симптомли, аномал бачадон қон кетишлари ва фертиллиكنинг бузилиши билан боғлиқ бўлган субмукоз шакллари томон силжишини кўрсатади.

3. Гормонал профилни ўрганиш натижасида қалқонсимон без тугунлари бўлган беморларда АТ-ТПОга (анти-ТПО 88 мМЕ/л) ва тиреоглобулинга қарши антитаначалар (анти-ТГ 177,0 МЕ/мл) даражаси алоҳида миомали гуруҳга (мос равишда 26 ва 101,0 МЕ/мл,  $p < 0,001$ ) нисбатан сезиларли юқори экани аниқланиб, тиреоид патологиясидаги аутоиммун компонентни акс эттирди. Барча гуруҳларда ТТГ ва эркин Т4 меъёр доирасида сақланди. Эстрадиолнинг энг юқори қийматлари икки патология биргаликда учрайдиган гуруҳда ( $420 \pm 160$  пмоль/л) ва миомали беморларда ( $380 \pm 180$  пмоль/л) қайд этилди, алоҳида қалқонсимон без тугунлари гуруҳида эса  $180 \pm 120$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ) эди; прогестерон миқдори ҳам миома ( $1,10 [0,60-2,20]$  нг/мл) ва биргаликдаги шаклда ( $1,40 [0,75-2,90]$  нг/мл) тугунли гуруҳга ( $0,45 [0,20-0,95]$  нг/мл,  $p < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ) нисбатан юқори бўлиб, миома ривожланишида эстроген ва прогестероннинг ролини тасдиқлайди.

4. Биргаликда кечувчи патологик ҳолатларда VEGF-D ( $168 \pm 48$  pg/ml) ва TNF- $\alpha$  ( $7,5 \pm 2,5$  pg/ml;  $p < 0,001$ ) даражаларининг сезиларли ошиши аниқланди. VEGF-D нинг С-реактив оқсил (CRP) билан ( $r = 0,722$ ), TNF- $\alpha$  нинг CRP билан ( $r = 0,518$ ), CRP нинг гомоцистеин билан ( $r = 0,507$ ), VEGF-D нинг TNF- $\alpha$  билан ( $r = 0,479$ ) ҳамда VEGF-D нинг эстрадиол билан ( $r = 0,475$ ) ишончли корреляциялари аниқланиб, бу тугун ҳосил бўлиш патогенезида гормонал стимуляция, яллиғланиш ва ангиогенезнинг синергик таъсирини тасдиқлайди.

5. Кўп омилли таҳлил шуни кўрсатдики, қалқонсимон без тугунлари ва бачадон миомаси қисман умумий, аммо фарқ қилувчи патогенетик механизмларга таянади. Қалқонсимон без тугунлари учун VEGF-D асосий предиктор (башорат қилувчи омил) бўлиб чиқди (OR=4,09), шу билан бирга эстрадиол ва СРБ (реактив оқсил) ҳам жараёнга сезиларли ҳисса қўшган, бу эса ангиогенез, гормонал дисрегуляция ва яллиғланишнинг ролини таъкидлайди. Бачадон миомаси учун эса VEGF-D (OR=15,88), эстрадиол (OR=3,24) ва СРБ (OR=2,55) асосий хавф омиллари бўлиб аниқланди, бу лейомиоманинг эстрогенга боғлиқ ҳамда ангио-яллиғланиш характерини тасдиқлайди. Қалқонсимон без тугунлари (AUC=0,840) ва миома (AUC=0,871) учун ишлаб чиқилган бинар моделлар юқори сифатни ва хавфни стратификация қилиш учун яроқлилигини кўрсатди.

6. Қалқонсимон без тугунлари ва бачадон миомаси ривожланиш хавфини аниқлаш учун стратификация алгоритми ишлаб чиқилди. Бинар логистик моделлар юқори диагностик аниқликни намоён этди: қалқонсимон без тугунлари учун AUC 0,840 (сезгирлик 75,6%, спецификлик 76,7%), миома учун AUC 0,871 (сезгирлик 88,5%, спецификлик 86,0%). Ушбу моделлар асосида ягона балл тизимини ўз ичига олган алгоритм яратилди (масалан, миома учун VEGF-D  $> 300$  пг/мл = 3 балл, қалқонсимон без тугунлари учун гомоцистеин  $> 15$  мкмоль/л = 2 балл) ва у паст (0–5), ўртача (6–10), юқори (11–15) ва жуда юқори ( $> 15$ ) хавф даражаларини ажратишга имкон беради. Алгоритмни веб-калькулятор кўринишида амалга ошириш тугунли патологияси бўлган аёллар учун персоналлаштирилган скринингни ташкил этиш ва уларни оптимал клиник маршрутизация қилиш жараёнини соддалаштиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 ПРИСУЖДЕНИЮ  
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

**ИШАНКУЛОВА НИЛУФАР ФЕРУЗЖАНОВНА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УЗЛООБРАЗОВАНИЯ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МАТКИ, ФАКТОРЫ РИСКА**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТАШКЕНТ – 2026**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2024.2.PHD/Tib3121**

Диссертация выполнена в РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова

Аннотация диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Шамансурова Зулайхо Муралимжановна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Муратова Шахло Тахиржановна**  
доктор медицинских наук, с.н.с.

**Ведущая организация:**

**Центр развития профессиональной  
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за №\_\_\_\_\_). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Аннотация диссертации разослана «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года).

**Алимухамедова Г.А.**

Председатель Научного совета по  
присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук

**Мирсайдова У.А.**

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

**Алимов А.В.**

Председатель Научного семинара при  
Научном Совете по присуждению учёных  
степеней, доктор медицинских наук,  
профессор



## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Актуальность исследования обусловлена высокой распространённостью узловых образований щ\ж и миомы матки в женской популяции репродуктивного и перименопаузального возраста. По данным современных эпидемиологических исследований, опубликованных в журналах высокого рейтинга, «...общая распространённость узлов щитовидной железы варьирует в зависимости от метода диагностики: при пальпации выявляется у 5% женщин в йодобеспеченных регионах, однако при высокоразрешающем УЗИ достигает 38–52% в общей популяции и 34–66% в популяции, проходящей скрининг, с преобладанием у женщин (женщины 44,4–52,1% vs мужчины 30,2–43,5%), и возрастанием частоты с увеличением возраста...»<sup>1</sup>. Клиническая значимость узловой патологии ЩЖ определяется необходимостью исключения злокачественного процесса, диагностируемого в 7–15% случаев, что требует надёжных стратегий стратификации риска.

Миома матки представляет одну из наиболее распространённых доброкачественных опухолей у женщин фертильного возраста с распространённостью 20–35% в клинических популяциях и до 68,6% при анализе всех визуализационных изменений. По недавним исследованиям, пиковая распространённость и заболеваемость миомы регистрируются в возрастной группе 40–54 лет (38,6–45,4% распространённость, 14,7–17,9 случаев на 1000 женщин заболеваемости), причём у 25–50% пациенток отмечаются клинически значимые проявления — аномальные маточные кровотечения, железodefицитная анемия, тазовая боль и нарушение фертильности.

В нашей стране реализуется комплекс мер, направленных на развитие системы здравоохранения, охрану репродуктивного и эндокринного здоровья женщин, повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи, профилактику осложнений и снижение уровня инвалидности. В соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития «Новый Узбекистан» на 2022–2026 годы определены задачи по выведению уровня медицинского обслуживания населения на качественно новый этап, в том числе «...повышение качества оказания квалифицированной медицинской помощи населению на уровне первичной медико-санитарной помощи...»<sup>2</sup>. Исходя из поставленных задач, представляется целесообразным проведение исследований, направленных на выявление особенностей формирования сочетанных узловых образований в щитовидной железе и матке на основе комплексного анализа гормональных, морфологических и биомаркерных показателей.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, предусмотренных Указом Президента

---

<sup>1</sup> Ahmed W.M. et al. Uterine fibroids in women of childbearing age: a cross-sectional study at the primary health care corporation in Qatar // BMC Women's Health. – 2025. – V. 25. - № 1. - P. 453. - DOI: 10.1186/s12905-025-04004-7

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан, от 28.01.2022 г. № УП-60 // <https://lex.uz/ru/docs/5841077>

Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП–60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Указом Президента от 12 ноября 2020 года № УП–6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых реформ в системе здравоохранения»<sup>3</sup>, Постановлением Президента от 12 ноября 2020 года № ПП–4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения»<sup>4</sup>, Постановлением № ПП–4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики»<sup>5</sup>, а также другими нормативно-правовыми актами, касающимися данной деятельности.

**Соответствие исследований приоритетным направлениям развития республиканской науки и техники.** Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Проблема формирования узловых образований в щитовидной железе и матке занимает одно из ключевых мест в современной эндокринологии и гинекологии. В последние десятилетия отмечается выраженный рост заболеваемости, а также увеличение числа сложных дифференциальных случаев, что обусловило высокий интерес к ранней и персонализированной диагностике этих патологий в мировой научной литературе (Исмаилов С.И., Рашитов М.М. 2016).

Многочисленные публикации, представленные в авторитетных международных журналах, фиксируют трудности раннего выявления узловых образований и указывают на важность молекулярных маркёров и многофакторных моделей для стратификации риска. Особое внимание уделяется исследованию факторов эндокринного, метаболического и иммунного генеза, однако до сих пор ряд взаимоотношений между ними остаётся недостаточно изученным. Из группы маркёров особую роль занимают VEGF-D, регулирующий ангиогенез, и TNF-альфа, играющий ключевую роль в воспалительных и пролиферативных процессах. Современные работы подчёркивают необходимость расширения исследований по этим направлениям, поскольку они открывают перспективы для внедрения комплексной молекулярной диагностики и разработки индивидуальных терапевтических стратегий (Ahmed W.M. et al. 2025).

В мировой литературе усиливается интерес к изучению маркёров VEGF-D и TNF-альфа как потенциальных мишеней ранней диагностики и лечения узловой патологии, а также подчёркивается недостаточность информации по локальному течению этих заболеваний в странах Центральной Азии<sup>16</sup>. Особое внимание уделяется влиянию этногеографических, метаболических и экологических факторов на формирование разных вариантов узлового

---

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан, от 12.11.2020 г. № УП-6110 // <https://lex.uz/docs/5100677>

<sup>4</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан, от 10.11.2020 г. № ПП-4887 // <https://lex.uz/docs/5090241>

<sup>5</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан, от 12.11.2020 г. № ПП-4891 // <https://lex.uz/docs/5100663>

процесса, что требует проведения региональных исследований с применением современных молекулярных методов (Bogusławska J. et al. 2022).

В контексте Узбекистана изучение заболеваний щитовидной железы имеет давнюю и насыщенную историю. Уже в 1930-х годах под руководством профессора Масумова С.А. в Республике были начаты масштабные исследования по изучению патологии щитовидной железы, включая комплексный анализ зоба в Ферганской долине. В дальнейшем значительный вклад в изучение йоддефицитных заболеваний внесли такие академики и профессора, как Туракулов Я.Х., Исламбеков Р.К., Федорова П.И., Ильясов Ш.Ш., Федосеев В.И., Мухамедов Т.М. и другие. Вопросы клиники, диагностики и терапии узловых образований щитовидной железы были детально изучены в работах проф. Исмаилова С.И., проф. Нугмановой Л.Б., к.м.н. Алимджанова Н.А. и ряда других ведущих специалистов.

Несмотря на накопленный фундамент научных знаний, клинко-диагностические и молекулярные аспекты узлообразования в щитовидной железе и матке, а также механизмы их сочетанного развития, остаются спорными и до конца не раскрытыми. Это определяет актуальность и научную значимость настоящего диссертационного исследования, направленного на выявление значимых факторов риска, интеграцию современных молекулярных маркёров и разработку оптимальных клинко-диагностических алгоритмов для пациентов Узбекистана.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУЗ имени академика Ё.Х. Туракулова.

**Цель исследования:** изучить особенности сочетанного узлообразования в щитовидной железе и матке на основании комплексного анализа гормональных, морфологических и биомаркерных показателей, с целью определения предикторов риска и оптимизации клинического подхода к ведению таких пациенток.

**Задачи исследования:**

провести скрининговое обследование с целью выявления узловых образований в щитовидной железе и матке у 1600 пациенток;

оценить визуализационные особенности узлов щитовидной железы и матки на основании ультразвуковых и гистопатологических данных с применением классификаций TIRADS и FIGO;

изучить профили гормональных показателей (ТТГ, свободного Т4, антител к ТПО, ЛГ, ФСГ, СССГ, прогестерона, эстрадиола) в зависимости от наличия и локализации узловых образований в щитовидной железе и матке;

оценить взаимосвязь уровней ангиогенных и провоспалительных маркеров (VEGF-D, TNF- $\alpha$ ) с клинко-гормональными характеристиками у пациенток различных исследуемых групп;

определить значимые клинико-диагностические предикторы ассоциированного узлообразования щитовидной железы и матки путём многофакторного анализа и стратификации риска;

разработать диагностико-прогностический алгоритм ведения пациенток с узловыми образованиями щитовидной железы и матки, предназначенный для использования врачами-эндокринологами и гинекологами.

**Объектом исследования** явились 1600 пациенток на этапе скрининга с узловыми образованиями щитовидной железы и/или матки, далее была отобрана выборка из 301 пациенток с узловыми образованиями щитовидной железы и/или миомой матки, обратившиеся в РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х. Туракулова а также в РСНПМЦАиГ за 2022–2023 гг.

**Предметом исследования** явились клинические данные, результаты ТАБ ЩЖ, биохимических, гормональных, ангиогенных, провоспалительных маркеров и инструментальных исследований, йодурии.

**Методы исследования.** Для решения исследовательских задач использовались клинические, биохимические, гормональные, инструментальные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

обоснована взаимосвязь между формированием узлов в щитовидной железе и матке на основе общих патогенетических механизмов, включающих активацию аутоиммунного воспаления, гормональный дисбаланс, усиление ангиогенеза, системную воспалительную реакцию и метаболические нарушения;

усовершенствован комплексный прогностический алгоритм, основанный на количественной оценке риска сочетанного развития узлов щитовидной железы и матки, объединяющий демографические, антропометрические, ультразвуковые (TIRADS, FIGO), гормональные (ТТГ, гормоны щитовидной железы и половые гормоны, аутоантитела), биомаркерные (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , С-реактивный белок) и корреляционные параметры;

доказано, что у пациенток с сочетанной патологией частота заболевания в 2–3 раза выше по сравнению с изолированными формами узловой патологии, при этом сочетанная узловая патология характеризуется более выраженными тиреоидными и репродуктивными нарушениями, что подтверждает её самостоятельный патологический статус;

выявлены значимые клинические и диагностические предикторы развития сочетанной узловой патологии, включая возраст  $\geq 45$  лет, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, уровень VEGF-D  $> 500$  пг/мл, TNF- $\alpha$   $> 1,5$  пг/мл, С-реактивного белка  $> 15$  мг/л, уровень эстрадиола  $> 700$  пмоль/л и антител к тиреопероксидазе  $> 80$  мМЕ/л.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

на основе скрининга 1600 женщин уточнены реальные частоты изолированных и сочетанных узлов щитовидной железы и миомы матки в региональной популяции, что позволяет обоснованно формировать группы риска и планировать объём скрининга;

выявлены клинико-демографические, гормональные и биомаркерные профили, ассоциированные с наибольшей симптомной нагрузкой и сочетанным узлообразованием, что даёт возможность ранней идентификации пациенток, нуждающихся в прицельном обследовании и междисциплинарном ведении;

разработанные логистические модели (ROC-AUC 0,84–0,87) и созданный на их основе алгоритм с балльной системой и веб-калькулятором обеспечивают практический инструмент для стандартизированной стратификации риска узлов ЩЖ и миомы матки на уровне первичного и специализированного звена, снижая риск гипер- и гиподиагностики.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается результатами объективных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования; точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и регионарных исследований. Полученные результаты сопоставимы с данными отечественных и зарубежных исследований; их достоверность обеспечена применением адекватных методов исследования и статистической обработкой данных.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость работы определяется раскрытием патогенеза изолированного и сочетанного узлообразования щитовидной железы и матки на основе интегрального анализа гормональных, ангиоинфламаторных и морфологических показателей. Количественно показана дифференцированная роль VEGF-D, TNF- $\alpha$ , гомоцистеина и половых стероидов как предикторов узлов щитовидной железы, миомы и их сочетания, что уточняет представления о гормонально-ангиогенном и метаболическом континууме этих состояний. Разработанные многофакторные модели риска углубляют теоретические основы персонифицированного подхода к коморбидной доброкачественной патологии женской эндокринной системы.

Практическая значимость заключается в создании многоуровневого алгоритма стратификации риска узловых образований щитовидной железы и миомы матки, адаптированного для использования на уровне первичного звена и специализированной службы. Определены пороговые значения ключевых гормональных и биомаркерных показателей (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , гомоцистеин, тиреоидные и половые гормоны), что позволяет обосновывать направление на УЗИ, ТАБ и междисциплинарную консультацию; реализованный веб-калькулятор облегчает стандартизацию скрининга и персонализированное ведение пациенток.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Согласно заключению №22/04 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 17 июля 2025 года о внедрении результатов научных исследований в практику:

*первая научная новизна:* предложения, обосновывающие взаимосвязь между формированием узловых образований в щитовидной железе и матке на

основе общих патогенетических механизмов, включая активацию аутоиммунного воспаления, гормональный дисбаланс, усиление ангиогенеза, системную воспалительную реакцию и метаболические нарушения, интегрированы в содержание методических рекомендаций «Ранняя диагностика узловых образований щитовидной железы и матки», утверждённых Экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова 10 июля 2024 года (протокол № 4). Указанные предложения внедрены в практическую деятельность на основании приказов № 195 от 10.07.2024 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова, № 79-и от 04.07.2024 г. Бухарского городского родильного комплекса и № 95/1 от 03.07.2024 г. Бухарского областного эндокринологического диспансера, что подтверждено заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025 года (№ 29/40). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* в рамках проведения скрининговых программ, направленных на раннюю диагностику узловых образований щитовидной железы и матки у женщин, разработаны практические рекомендации для регионов по профилактике их последующего рецидивирования. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* целенаправленный активный скрининг, основанный на анализе клинических, визуализационных и гормональных показателей, позволяет выявлять наличие узловых образований щитовидной железы и матки у женщин на ранних стадиях, снижать риск развития осложнений данной патологии и обеспечивать лечение на амбулаторном этапе, что приводит к снижению затрат на стационарное лечение в 3–5 раз.

*вторая научная новизна:* предложения по совершенствованию комплексного прогностического алгоритма, основанного на количественной оценке риска сочетанного развития узловых образований щитовидной железы и матки и объединяющего демографические, антропометрические, ультразвуковые (TIRADS, FIGO), гормональные (ТТГ, гормоны щитовидной железы и половые гормоны, аутоантитела), биомаркерные (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , С-реактивный белок) и корреляционные параметры, интегрированы в содержание методических рекомендаций «Ранняя диагностика узловых образований щитовидной железы и матки», утверждённых Экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова 10 июля 2024 года (протокол № 4). Указанные предложения внедрены в практическую деятельность на основании приказов № 195 от 10.07.2024 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова, № 79-и от 04.07.2024 г. Бухарского городского родильного комплекса и № 95/1 от 03.07.2024 г. Бухарского областного эндокринологического диспансера, что подтверждено заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025

года (№ 29/40). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* выявление случаев ассоциированного формирования узловых образований в щитовидной железе и матке позволило определить характерные гормональные изменения у пациенток и разработать соответствующие методы прогнозирования риска развития эндокринных нарушений. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* выявление специфических гормональных изменений и их взаимосвязи с различными эндокринопатиями, а также разработка методов прогнозирования риска эндокринных нарушений способствуют профилактике нейроэндокринных осложнений, что обеспечивает снижение затрат на стационарное лечение данного заболевания в 2–4 раза.

*третья научная новизна:* предложения, подтверждающие, что у пациенток с сочетанной патологией частота заболевания в 2–3 раза выше по сравнению с изолированными формами узловой патологии, а также то, что сочетанная узловатая патология характеризуется более выраженными тиреоидными и репродуктивными нарушениями, подтверждающими её самостоятельный патологический статус, интегрированы в содержание методических рекомендаций «Ранняя диагностика узловых образований щитовидной железы и матки», утверждённых Экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова 10 июля 2024 года (протокол № 4). Указанные предложения внедрены в практическую деятельность на основании приказов № 195 от 10.07.2024 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова, № 79-и от 04.07.2024 г. Бухарского городского родильного комплекса и № 95/1 от 03.07.2024 г. Бухарского областного эндокринологического диспансера, что подтверждено заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025 года (№ 29/40). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* на основе анализа клинических, гормональных и МРТ-данных обоснована необходимость разработки и внедрения в практику здравоохранения алгоритма ранней диагностики эндокринных осложнений. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* алгоритм ранней диагностики осложнений, основанный на анализе клинических, гормональных и иных показателей, существенно повышает возможности эффективного выявления и компенсации эндокринопатий; за счёт профилактики дефицита гормона роста достигается снижение затрат на стационарное лечение данного заболевания в 7 раз.

*четвертая научная новизна:* предложения, основанные на выявлении значимых клинических и диагностических предикторов развития сочетанной узловой патологии, к которым относятся возраст  $\geq 45$  лет, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, уровень VEGF-D  $> 500$  пг/мл, TNF- $\alpha$   $> 1,5$  пг/мл, С-реактивного белка  $> 15$  мг/л, уровень эстрадиола  $> 700$  пмоль/л и антител к тиреопероксидазе  $> 80$  мМЕ/л, интегрированы в содержание методических рекомендаций «Ранняя

диагностика узловых образований щитовидной железы и матки», утверждённых Экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова 10 июля 2024 года (протокол № 4). Указанные предложения внедрены в практическую деятельность на основании приказов № 195 от 10.07.2024 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра имени академика Ё. Х. Тўракулова, № 79-и от 04.07.2024 г. Бухарского городского родильного комплекса и № 95/1 от 03.07.2024 г. Бухарского областного эндокринологического диспансера, что подтверждено заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025 года (№ 29/40). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* за счёт оценки факторов риска развития ассоциированного формирования узловых образований в щитовидной железе и матке данные методические рекомендации получили широкое освещение в средствах массовой информации с целью их активного внедрения на уровне первичного звена здравоохранения. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* широкое и систематическое использование в стране новых инновационных технологий раннего выявления эндокринных нарушений позволяет существенно повысить информативность и эффективность мониторинга ключевых показателей гипоталамо-гипофизарно-периферической оси; профилактика гормональных нарушений на ранних и поздних стадиях узловых образований щитовидной железы и матки обеспечивает снижение затрат на стационарное лечение данного заболевания в 7 раз.

**Апробация результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, из них 1 в международных и 3 в республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 17 научных работ, из них 7 статей опубликованы в научных журналах, в том числе 4 в национальных, и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность выполненного исследования, его цель и задачи, характеризуются объект и предмет диссертации, указывается соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и



практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику здравоохранения результатов исследования, приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и факторах риска узлообразований щитовидной железы и матки»** проанализированы современные данные об эпидемиологии, патогенезе и диагностике узловых образований щитовидной железы и матки. Рассмотрены общие патогенетические механизмы: гормональный дисбаланс, хроническое воспаление, активация ангиогенеза (VEGF-D, TNF- $\alpha$ ), метаболические и эпигенетические нарушения. Описаны межсистемные взаимодействия по оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа-яичники. Проанализированы современные диагностические стратегии (TI-RADS, FIGO), роль биомаркёров и многофакторных моделей для стратификации риска и персонализированного ведения пациенток с сочетанной патологией.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методы исследования»** представлена характеристика клинического материала и методов исследования, проведённого в РСНПМЦ Эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова (2022–2024 гг.). Описан трёхэтапный дизайн: скрининг 1600 женщин 18–55 лет, формирование основных групп (301 пациенток с миомой, узлами щитовидной железы и сочетанной патологией, 20 — контроль) и углублённое обследование. Изложены методы УЗИ с классификациями ACR-TIRADS и FIGO, ТАБ щитовидной железы, определение гормонов (ТТГ, свТ4, АТ-ТПО, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон), биомаркёров (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , СРБ, гомоцистеин) и статистические методы анализа. В поликлинике Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова с 2022 по 2024 годы, было обследовано 1600 женщин с узлообразованием в ЩЖ и/или матке в возрасте от 18 до 55 лет.

Работа была проведена в 3 этапа:

**I этап** – скрининг и отбор пациентов с узлами щитовидной железы и/или с гиперпластическими процессами матки (миома, эндометриоз, аденомиоз, гиперплазия эндометрия и полипы). Всего было осмотрено и обследовано 1600 пациенток в условиях поликлиники РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз имени ака. Ё.Х. Туракулова и РСНПМЦ Акушерства и Гинекологии МЗ РУз.

**II этап** - Из числа 1600 осмотренных больных были отобраны 4 группы пациентов:

- 1 группа – 100 больных с миомами.
- 2 группа – 100 больных с узлами ЩЖ и миомой,
- 3 группа – 101 больных с узлами щитовидной железы.
- 4 группа – 20 относительно здоровых женщин для контроля

**III этап** - У 321 пациентов проведение специальных исследований:

1. Исследование клинических, антропометрических, лабораторных данных, а также функционального состояния щитовидной железы (УЗИ щитовидной железы, матки, ТАБ щитовидной железы по показаниям)

2. Исследование уровней ТТГ, свободного тироксина, антител к ТПО, ЛГ, ФСГ, прогестерона, Э2, ГСПГ, а также иммунологических показатели VEGF-D, TNF- $\alpha$ , гомоцистеина.

**Критерии включения:** женщины в возрасте 18–55 лет; узлы щитовидной железы и/или гиперпластические процессы в матке (I этап); узлы щитовидной железы и/или миома матки (II этап).

**Критерии исключения:** беременность и 6 месяцев после родов; тяжёлые острые/хронические сопутствующие гинекологические заболевания; системные заболевания; приём гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев; тяжёлая анемия; острый воспалительный процесс; операции на щитовидной железе или матке в течение последних 12 месяцев.

На рис. 1 представлен дизайн исследования.

Количественные данные с нормальным распределением описывали как  $M \pm SD$ , при ненормальном распределении и для порядковых признаков использовали медиану и межквартильный размах (IQR), качественные показатели — в виде абсолютных и относительных частот. Для межгрупповых сравнений применяли t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и непараметрические тесты (Mann–Whitney, Kruskal–Wallis), для категориальных переменных — критерий  $\chi^2$  с поправками при необходимости. Выполняли корреляционный анализ (коэффициенты Спирмена/Пирсона) между гормональными, ангиоинфламаторными и визуализационными показателями (TI-RADS, FIGO), а также многофакторную мультиномиальную и бинарную логистическую регрессию с расчётом OR и 95% ДИ. Пороговые значения биомаркеров для интегральной балльной шкалы определяли по ROC-анализу с выбором cut-off по максимальному индексу Youden; весовые коэффициенты задавали пропорционально  $\beta$ -коэффициентам регрессионных моделей.



**Рис. 1. Дизайн исследования**

Оценку точности предиктивных моделей проводили с помощью ROC-кривых (AUC, 95% ДИ, чувствительность, специфичность), статистическую обработку выполняли в Microsoft Excel, STATISTICA 6 и специализированных пакетах, уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

В третьей главе диссертации «Анализ собственных результатов исследований», представлены результаты скринингового обследования 1600 женщин в возрасте 18–55 лет, проходивших диагностику узловых образований щитовидной железы и матки.

В структуре выявленной патологии доминировали изолированные гинекологические заболевания (44,8%), прежде всего миома матки (31,5%). Заболевания щитовидной железы выявлены у 30,6% пациенток, а сочетанная патология — у 22,6%, из которых 71,1% составили комбинации миомы и узлов ЩЖ.

Клинико-демографические характеристики показали, что все клинические группы соответствовали позднему репродуктивному и перименопаузальному периоду, при этом пациентки с сочетанием миомы и узлов были несколько старше, чем при изолированной миоме, а наиболее выраженные отличия отмечены между сочетанной группой и контролем ( $p < 0,001$ ), а также между узлами и контролем ( $p = 0,035$ ). Распределение «город/село» было однородным ( $p = 0,89$ ). Во всех клинических группах ИМТ превышал контроль, достигая максимума при изолированных узлах ЩЖ (30,4) и оставаясь избыточным при сочетании миомы и узлов (27,3); общее различие по ИМТ было высоко значимым ( $p < 0,001$ ), с более высоким ИМТ при узлах по сравнению с миомой и сочетанием. Частота АГ возрастала от 10% до 20–30%, а дислипидемии — до 45–53% против 30% в контроле, однако без статистической значимости. СХУ и ПМС чаще встречались при сочетании миомы и узлов (45% vs 30–27,7%;  $p = 0,03$ ), анемия — при миоме (18%) и сочетании (24%) против 9,9% при узлах и 5% в контроле, что отражает вклад меноррагий. В целом для всех клинических фенотипов характерен метаболически неблагоприятный фон, при этом сочетанная патология имеет более тяжёлый симптомный профиль, а изолированные узлы — наибольший ИМТ.

Наиболее значимыми результатами этапа исследования гинекологических и репродуктивных нарушений среди исследованных групп стали выявление резкого увеличения частоты вторичной аменореи (16%), дисменореи (12%), гиперменореи (8%), персистенции фолликула (18%), первичного (5%) и вторичного (9%) бесплодия, а также снижения либидо (19%) у женщин с сочетанной патологией миомы матки и узлов щитовидной железы, что в 2–3 раза превышает показатели изолированных форм. Такие пациентки также демонстрировали выраженные метаболические нарушения и более высокий уровень системного воспаления.

Следующим этапом нашего исследования явилось оценка гормонального статуса исследуемых групп. В таблице 1 дана гормональная характеристика пациенток исследуемых групп.

На этапе анализа гормонального статуса выявлены выраженные различия между группами, формирующие специфические клинико-гормональные фенотипы. В группе изолированной миомы уровни анти-ТПО и анти-ТГ были в пределах нормы (26,00 и 101,00), тогда как при узлах ЩЖ (с миомой и без неё) отмечалось значимое повышение обоих маркёров (анти-ТПО 88 и 86; анти-ТГ 177 и 156;  $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ) при сохранённой тиреоидной функции (ТТГ 2,8–3,1; свТ4 1,01–1,04;  $p > 0,1$ ), что указывает на субклинический аутоиммунный тиреоидит.

Таблица 1.

## Гормональная характеристика пациенток исследуемых групп

	Контроль (n=20)	Миома (n=100)	Миома + узел ЩЖ (n=100)	Узел ЩЖ (n=101)	p
АТ-ТПО, мМЕ/л (норма <35)	24,1 [17,1; 29,3]	26 [17,7; 54,3]	88 [47,5; 242,5]	86 [49; 224,5]	p<0,001; p <sub>1-2</sub> <0,001 ; p <sub>1-3</sub> <0,001
ТТГ, мМЕ/л (норма 0,4–4,0)	2,3 [1,1; 3,4]	2,8 [1,9; 3,6]	2,9 [1,9; 4,1]	3,1 [2,0; 4,6]	p=0,133
свТ4, нг/дл (норма 0,8–1,8)	1,2 [0,9; 1,3]	1,04 [0,98; 1,35]	1,01 [0,90; 1,30]	1,02 [0,92; 1,30]	p=0,103
АТ-ТГ, МЕ/мл (норма <100)	87,3± 12,8	101,0±98,5	177,0±122,4	156,0±128 ,9	p<0,001; p <sub>1-2</sub> <0,001 ; p <sub>1-3</sub> <0,001
ЛГ, мМЕ/мл (норма 2,4–12,6)	5,6±4,5	13,8±9,4	16,5±8,2	11,2±8,6	p=0,015; p <sub>1-2</sub> =0,035 ; p <sub>2-3</sub> =0,010
ФСГ, мМЕ/мл (норма 3,5–12,5)	4,3 [3,7-7,2]	14,2 [9,6; 22,8]	18,4 [11,5; 30,6]	12,8 [8,4; 19,5]	p=0,020; p <sub>1-2</sub> =0,015 ; p <sub>2-3</sub> =0,025
Эстрадиол, пмоль/л (норма 73–506)	240±125	380±120	420±160	180±120	p<0,001; p <sub>1-3</sub> <0,001 ; p <sub>2-3</sub> <0,001
Прогестерон, нг/мл (норма 0,2–1,4)	1,0 [0,6; 1,3]	1,1 [0,6; 2,2]	1,4 [0,7; 2,9]	0,4 [0,2; 0,9]	p<0,001; p <sub>1-2</sub> =0,045 ; p <sub>1-3</sub> <0,001 ; p <sub>2-3</sub> <0,001
СССГ, нмоль/л (норма 32,4–128,0)	58,5±14,3	68,50±22,3	58,40±28,1	72,80±24, 6	p=0,010; p <sub>1-2</sub> =0,030 ; p <sub>2-3</sub> =0,003

Примечание: уровень статистической значимости принят равным  $p<0,05$ . В таблице приведены только статистически значимые значения  $p$  для попарных сравнений; незначимые различия между группами отдельно не указаны. Сравнения с контрольной группой не проводились ввиду явных различий.

ЛГ и ФСГ были максимальными при сочетании (16,5 и 18,4), промежуточными при миоме (13,8 и 14,2) и минимальными при узлах ЩЖ (11,2 и 12,8;  $p\leq 0,02$ ), отражая более выраженную овариальную дисфункцию в сочетанной группе.

Эстрадиол (380 и 420 против 180 пмоль/л;  $p<0,001$ ) и прогестерон (1,1 и 1,4 против 0,45 нг/мл;  $p<0,001$ ) были повышены при миоме и её сочетании, подтверждая эстроген-прогестерон-зависимый характер лейомиомы. СССРГ был снижен при миоме (68,5) и особенно при сочетании (58,4) по сравнению с

узлами ЩЖ (72,80;  $p \leq 0,03$ ), что указывает на инсулинорезистентный и метаболически неблагоприятный фон с увеличением доли свободных половых стероидов.

Следующим этапом нашего исследования явилось оценка состояния гомеостаза исследуемых групп. В таблице 2 даны результаты биохимических анализов.

В представленной таблице прослеживается чёткий градиент: от контроля к изолированной миоме, затем к сочетанию миомы с узлами ЩЖ и к изолированным узлам последовательно нарастает выраженность ангиогенных, воспалительных и эндотелиальных нарушений с максимумом при сочетанной патологии. VEGF-D возрастает с  $48 \pm 12$  пг/мл в контроле до  $125 \pm 35$  при миоме и  $168 \pm 48$  пг/мл при миоме+узлы ЩЖ, отражая усиление ангиогенеза. TNF- $\alpha$  и СРБ демонстрируют аналогичный тренд: от  $2,5 \pm 0,8$  пг/мл и  $2,1 \pm 0,9$  мг/л в контроле до  $5,2 - 4,8$  пг/мл и  $8,5 - 7,8$  мг/л при изолированных формах, с максимальными значениями  $7,5 \pm 2,5$  пг/мл и  $10,2 \pm 5,1$  мг/л при сочетанной патологии, что свидетельствует о нарастании хронического воспаления. Гомоцистеин увеличивается с  $8,2 \pm 2,0$  до  $11,8 - 12,2$  и  $14,5 \pm 4,0$  мкмоль/л, указывая на более выраженную эндотелиальную дисфункцию. При этом йодурия остаётся адекватной в контроле и при миоме ( $125 \pm 28$  и  $128 \pm 32$  мкг/л), но снижается до  $98 \pm 18$  и  $93 \pm 16$  мкг/л при узлах ЩЖ, что подчёркивает связь тиреоидного узлообразования с лёгким йодным дефицитом при отсутствии такой зависимости для миомы.

**Таблица 2.**

**Показатели системного воспаления, ангиогенеза и йодного статуса у исследуемых групп**

Показатель	Контроль (n=20)	Миома матки (n=100)	Миома + узлы ЩЖ (n=100)	Узлы ЩЖ (n=101)	p
VEGF-D, до 79 пг/мл	$48 \pm 12$	$125 \pm 35$	$168 \pm 48$	$95 \pm 28$	$p < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,005$ $P_{2-3} < 0,001$
TNF- $\alpha$ , <8,1 пг/мл	$2,5 \pm 0,8$	$5,2 \pm 1,8$	$7,5 \pm 2,5$	$4,8 \pm 1,5$	$p < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,024$ $P_{2-3} < 0,001$
СРБ, <5 мг/л	$2,1 \pm 0,9$	$8,5 \pm 4,2$	$10,2 \pm 5,1$	$7,8 \pm 3,5$	$p < 0,001$ $P_{2-3} = 0,035$
Гомоцистеин, 5-12 мкмоль/л	$8,2 \pm 2,0$	$11,8 \pm 3,2$	$14,5 \pm 4,0$	$12,2 \pm 3,5$	$p < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,001$
Йод в моче, 90-150 мкг/л	$125 \pm 28$	$128 \pm 32$	$98 \pm 18$	$93 \pm 16$	$p < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,042$

Примечание: уровень статистической значимости принят равным  $p < 0,05$ . В таблице приведены только статистически значимые значения p для попарных сравнений; незначимые различия между группами отдельно не указаны.

Согласно плану исследования, мы распределили узлы щитовидной железы по классификации TI-RADS и типы миомы матки по классификации FIGO. В таблице 3 представлено распределение узлов щитовидной железы по системе TIRADS в исследуемых группах.

**Таблица 3.**

**Распределение узлов щитовидной железы по системе TI-RADS в исследуемых группах**

	<b>Категория</b>	<b>Миома + узлы ЩЖ (n=100)</b>	<b>Узлы ЩЖ (n=101)</b>
1	TI-RADS I	15 (15,0%)	10 (9,9%)
2	TI-RADS II	49 (49,0%)	38 (37,6%)
3	TI-RADS III	28 (28,0%)	35 (34,7%)
4	TI-RADS IV	8 (8,0%)	18 (17,8%)

Анализ распределения по TI-RADS показал преобладание узлов II–III категорий в обеих группах: 77% при сочетании миомы и узлов ЩЖ и 73% при изолированных узлах, что соответствует преимущественно доброкачественной узловой патологии и структуре выборки без отбора по высокому онкориску. Доля TI-RADS IV была выше при изолированных узлах (17,8% против 8,0% при сочетании), что не подтверждает предположение о большей ультразвуковой онкологической настороженности именно при наличии миомы. Это позволяет трактовать более высокие уровни VEGF-D, TNF- $\alpha$ , СРБ, гомоцистеина и половых гормонов в сочетанной группе преимущественно как проявление системных гормонально-метаболических и аутоиммунно-воспалительных механизмов, а не как следствие большей частоты структурно подозрительных узлов.

По данным ТАБ (по 18 пациенток в каждой группе) в обеих подгруппах доминировали доброкачественные варианты: при изолированных узлах суммарно 75,0% приходилось на коллоидные узлы и фолликулярные аденомы (41,7% и 33,3%), при сочетании — 61,1% (33,3% и 27,8% соответственно). В группе сочетания отмечены несколько более высокая доля папиллярного рака (22,2% против 16,7%) и единичный медуллярный рак (5,6%), что отражает более пёстрый морфологический спектр, но при малом объёме выборки не позволяет говорить о достоверном увеличении онкологического риска и скорее указывает на формирование более варибельного фенотипа узлов на фоне системных гормонально-метаболических и аутоиммунных нарушений.

В таблице 4 дано распределение типов миомы матки по классификации FIGO в исследуемых группах.

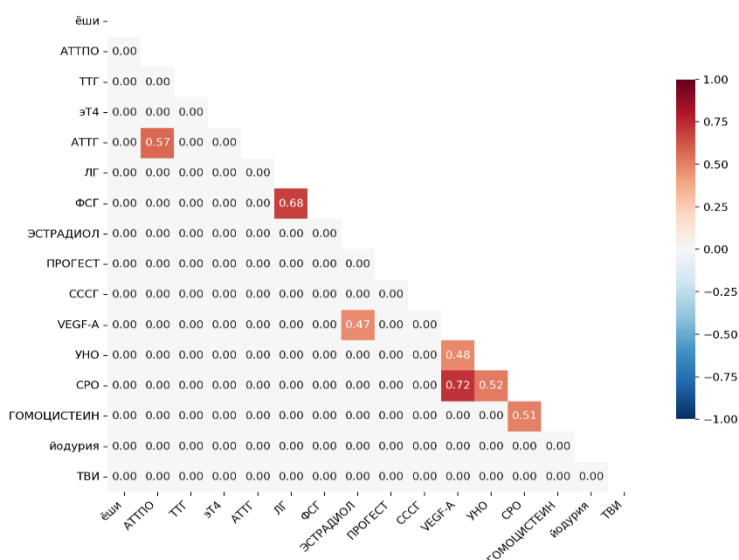
В структуре миомы матки в исследуемых группах преобладали интрамуральные и субсерозные узлы (суммарно 51–55% и 22–33% соответственно), что полностью соответствует мировым эпидемиологическим данным. Частота подслизистых узлов (FIGO 0–2) составила 17% в группе сочетанной патологии и 5% при изолированной миоме, что связано с более выраженной симптоматикой и репродуктивными нарушениями в коморбидных случаях. Подслизистые миомы, по международным данным, чаще обуславливают тяжелые меноррагии и бесплодие, требуют активного лечения и хирургической коррекции.

**Таблица 4.**

**Распределение типов миомы матки по классификации FIGO в  
исследуемых группах**

Тип FIGO	Миома (n=100)	Миома + узлы ЩЖ (n=100)
0	0 (0,0%)	3 (3,0%)
1	5 (5,0%)	14 (14,0%)
2	10 (10,0%)	14 (14,0%)
3	12 (12,0%)	9 (9,0%)
4	19 (19,0%)	13 (13,0%)
5	22 (22,0%)	18 (18,0%)
6	20 (20,0%)	9 (9,0%)
7	13 (13,0%)	13 (13,0%)
8	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Далее рассчитан корреляционный анализ TNF-alfa, VEGF-D, ЛГ, ФСГ, ТТГ, Э2 и др.(рис 2)



**Рис. 2. Корреляционная матрица гормональных, иммунологических и метаболических показателей**

Корреляционный анализ между гормональными, иммунологическими и биохимическими показателями, йодурией и ИМТ выявил несколько патогенетически значимых кластеров. Выраженная положительная связь между анти-ТПО и анти-ТГ ( $r=0,57$ ) отражает единство аутоиммунного процесса в щитовидной железе, тогда как умеренные корреляции антител с ТТГ и СРБ ( $r=0,151-0,358$ ) указывают на связь аутоиммунного воспаления с тенденцией к субклиническому гипотиреозу и системному воспалению. Сильная корреляция ЛГ и ФСГ ( $r=0,68$ ) соответствует их общей гипофизарной регуляции и перименопаузальному статусу выборки. Ангиовоспалительный кластер представлен VEGF-D, демонстрирующим положительные связи с СРБ ( $r=0,72$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,48$ ), гомоцистеином ( $r=0,38$ ) и эстрадиолом ( $r=0,47$ ), а также корреляциями СРБ с TNF- $\alpha$  и гомоцистеином ( $r\approx 0,5$ ), что отражает

сочетание эстроген-зависимого ангиогенеза, хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции. ИМТ и йодурия не имели выраженных корреляций с основными биохимическими и гормональными параметрами, что позволяет трактовать их как фоновые факторы.

В четвертой главе диссертации «**Многофакторный анализ развития узлообразования щитовидной железы и матки**», представлены результаты создания прогностических моделей. Для каждой из патологий в отдельности и для сочетания их (таблица 5).

**Таблица 5.**

**Основные предикторы узлов ЩЖ, миомы матки и их сочетания**

Вариант патологии	Ведущий предиктор	OR (95% ДИ)	p
Узлы щитовидной железы	VEGF-D	4,09 (1,79–9,38)	<0,001
	Эстрадиол	1,85 (1,29–2,65)	<0,001
	С-реактивный белок	1,83 (1,28–2,62)	<0,001
	TNF- $\alpha$	1,28 (1,11–1,48)	<0,001
Сочетание узлов ЩЖ и миомы матки	Гомоцистеин	1,52 (1,19–1,94)	<0,001
	Прогестерон	1,33 (1,12–1,57)	<0,001
	ФСГ	1,30 (1,11–1,51)	<0,001
Миома матки (бинарная модель)	VEGF-D	15,88 (3,12–80,70)	<0,001
	Эстрадиол	3,24 (1,62–6,46)	<0,001
	С-реактивный белок	2,55 (1,47–4,43)	<0,001

Мультиномиальная и бинарные логистические модели продемонстрировали ведущую роль VEGF-D, эстрадиола и СРБ для миомы, VEGF-D, эстрадиола и маркёров воспаления для узлов ЩЖ и гомоцистеина, прогестерона и ФСГ для сочетанной патологии.

**Таблица 6.**

**Диагностическая точность бинарных прогностических моделей**

Модель	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Наличие узлов ЩЖ	0,840	0,79–0,89	75,6	76,7
Наличие миомы матки	0,871	0,83–0,91	88,5	86,0

Обе модели показали хорошую дискриминирующую способность (AUC 0,84 и 0,87;  $p < 0,001$ ), обеспечивая сбалансированное сочетание чувствительности и специфичности. (таблица 6) Отдельную бинарную ROC-модель для сочетанной патологии не строили, так как при данном объёме выборки и коррелированности предикторов дополнительная модель для сочетанной формы увеличивала бы риск переобучения, тогда как мультиномиальная регрессия уже учитывала её как отдельный исход в общем алгоритме стратификации риска.

На основании результатов ROC-анализа и многофакторных моделей были выделены ключевые пороговые значения биомаркеров, которые легли в основу интегральной балльной шкалы риска развития изолированной и сочетанной патологии матки и щитовидной железы.



Таблица 7.

**Балльная шкала стратификации риска развития узлов ЩЖ, миомы матки и их сочетания по основным биомаркерам**

Показатель	Порог для узлов ЩЖ	Баллы	Порог для миомы	Баллы	Порог для сочетания	Баллы
ТТГ	>2,0 мМЕ/л	2	—	0	>1,8 мМЕ/л	1
Гомоцистеин	>15 мкмоль/л	2	—	0	>10,5 мкмоль/л	2
VEGF-D	>67 пг/мл	1,5	>300 пг/мл	3	>120 пг/мл	1
TNF- $\alpha$	>3,3 пг/мл	1,5	>14 пг/мл	1,5	>5 пг/мл	1,5
Эстрадиол	—	0	>260 пг/мл	2	>260 пг/мл	1

Суммарно 0–5 баллов соответствуют низкому, 6–10 — среднему, 11–15 — высокому и >15 — очень высокому риску, что позволяет использовать шкалу для быстрой стратификации пациенток в рутинной практике. На основе данного алгоритма создан веб-калькулятор для практического применения разработанной балльной шкалы риска, позволяющий автоматически рассчитывать вероятность изолированной и сочетанной патологии по введенным значениям биомаркеров и клинико-инструментальных показателей. Его использование упрощает стратификацию риска и может быть интегрировано в повседневную клиническую практику врача-эндокринолога и гинеколога

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации Ишанкуловой Нилюфар Феружжановны на тему «**Клинико-диагностические аспекты узлообразования щитовидной железы и матки, факторы риска**» на соискание ученой степени доктора философии могут быть сделаны следующие выводы:

1. При скрининговом обследовании 1600 пациенток узловые образования матки выявлены в 69,4% случаев (1110 женщин), из них миома матки составила 49,0% (784 наблюдения). Узловые образования щитовидной железы обнаружены у 55,3% пациенток (884 женщины), включая изолированную патологию в 30,6% (490 случаев) и сочетанные формы в 24,6% (394 женщины). Сочетание миомы матки с узлами щитовидной железы зарегистрировано в 17,5% наблюдений (280 женщин), составив 71,1% всей коморбидной группы.

2. В отношении щитовидной железы показано, что в обеих группах преобладают узлы TI RADS II–III: 77,0% при сочетании миомы и узлов ЩЖ (49,0% TI RADS II и 28,0% TI RADS III) и 72,3% при изолированных узлах (37,6% и 34,7% соответственно), что соответствует преимущественно доброкачественному ультразвуковому профилю. Доля TI RADS IV составила 8,0% при сочетанной патологии и 17,8% при изолированных узлах. Для миомы матки в обеих группах доминировали интрамуральные и субсерозные типы FIGO 3–7 (в сумме 86,0% при изолированной миоме и 62,0% при сочетанной патологии), однако субмукозные формы FIGO 0–1 встречались чаще именно при сочетании с узлами ЩЖ: 3,0% против 0,0% для типа 0 и 14,0% против

5,0% для типа 1. Одновременно доля типа 6 была ниже во второй группе (9,0% против 20,0%), что указывает на смещение FIGO профиля в сторону клинически более симптомных субмукозных форм при сочетанной патологии, ассоциированных с аномальными маточными кровотечениями и нарушением фертильности.

3. Изучение гормонального профиля выявило значительное повышение антител к ТПО (88 мМЕ/л) и антител к тиреоглобулину (177,0 МЕ/мл) у пациенток с узлами щитовидной железы по сравнению с группой изолированной миомы (26 и 101,0 МЕ/мл,  $p < 0,001$ ), что отражает аутоиммунный компонент тиреоидной патологии. Уровни ТТГ и свТ4 во всех группах были в пределах нормальных значений. Максимальные значения эстрадиола отмечались в группах с сочетанием двух патологий ( $420 \pm 160$  пмоль/л), с миомой матки ( $380 \pm 180$  пмоль/л) против  $180 \pm 120$  пмоль/л при изолированных узлах щитовидной железы,  $p < 0,001$ ); прогестерон также был выше при миоме (1,10 [0,60–2,20] нг/мл) и её сочетании (1,40 [0,75–2,90] нг/мл) по сравнению с узлами ЩЖ (0,45 [0,20–0,95] нг/мл,  $p < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ), что в целом согласуется с ролью эстрогена и прогестерона в развитии миомы.

4. Оценка ангиогенных и провоспалительных маркёров показала значимое повышение VEGF-D ( $168 \pm 48$  пг/мл) и TNF- $\alpha$  ( $7,5 \pm 2,5$  пг/мл) у пациенток с сочетанной патологией по сравнению с изолированными формами ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ выявил сильные положительные связи между VEGF-D и СРБ ( $r = 0,722$ ), TNF- $\alpha$  и СРБ ( $r = 0,518$ ), СРБ и гомоцистеином ( $r = 0,507$ ), VEGF-D и TNF- $\alpha$  ( $r = 0,479$ ), а также между VEGF-D и эстрадиолом ( $r = 0,475$ ), что подтверждает синергетическое действие гормональной стимуляции, системного воспаления и ангиогенеза в патогенезе злообразования.

5. Многофакторный анализ показал, что узлы щитовидной железы и миома матки опираются на частично общие, но различающиеся патогенетические механизмы. Для узлов ЩЖ ведущим предиктором стал VEGF D (OR=4,09) при значимом вкладе эстрадиола и СРБ, что подчёркивает роль ангиогенеза, гормональной дисрегуляции и воспаления. Для миомы матки ключевыми факторами риска оказались VEGF D (OR=15,88), эстрадиол (OR=3,24) и СРБ (OR=2,55), подтверждая эстроген зависимый и ангио воспалительный характер лейомиомы. Бинарные модели для узлов ЩЖ (AUC=0,840) и миомы (AUC=0,871) продемонстрировали хорошее качество и пригодность для стратификации риска.

6. Разработан алгоритм стратификации риска прогнозирования развития узлов щитовидной железы и миомы матки. Бинарные логистические модели продемонстрировали хорошую диагностическую точность: AUC 0,840 для узлов ЩЖ (чувствительность 75,6%, специфичность 76,7%) и 0,871 для миомы (чувствительность 88,5%, специфичность 86,0%). На их основе создан унифицированный алгоритм с балльной системой (пороговые значения, например, VEGF D  $> 300$  пг/мл = 3 балла для миомы, гомоцистеин  $> 15$  мкмоль/л = 2 балла для ЩЖ), позволяющий выделять низкий (0–5), средний (6–10), высокий (11–15) и очень высокий ( $> 15$ ) риск. Реализация алгоритма в виде веб калькулятора даёт возможность использования этой схемы для персонализированного скрининга и оптимизации маршрутизации пациенток с узловой патологией.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE  
DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 AT REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF  
ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER ACADEMICIAN Y.KH.  
TURAKULOV**

---

**REPUBLICAN SPECIALISED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER ACADEMICIAN  
Y.KH. TURAKULOV**

**ISHANKULOVA NILUFAR FERUZJANOVNA**

**CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF THYROID AND UTERINE  
NODULATIONS, RISK FACTORS**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT - 2026**

**The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education of Science and innovation of the republic of Uzbekistan №B2024.2. PhD/Tib3121.**

The dissertation was made at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center named by akad. Y.Kh. Turakukov.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the scientific council ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) and the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Khalimova Zamira Yusufovna**  
Doctor Of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Shamansurova Zulaykho Muralimjanovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Muratova Shakhlo Takhirzhanovna**  
Doctor of Medical Sciences

**The leading organization:**

**Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers**

Defense will take place on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 at \_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262- 27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz) ).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, (registered No.\_\_\_\_), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02)

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 year  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 year)

**G.A. Alimukhamedova**

Chairman of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences

**U.A. Mirsaidova**

Scientific secretary of the Scientific Council for awarding Scientific degrees, Doctor of Philosophy in Medical Sciences

**A.V. Alimov**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study:** to investigate the characteristics of combined nodular formation in the thyroid gland and uterus based on a comprehensive analysis of hormonal, morphological, and biomarker parameters, with the aim of identifying risk predictors and optimizing the clinical approach to the management of such patients.

**The object of the study:** At the screening stage, the study population comprised 1,600 patients with nodular lesions of the thyroid gland and/or uterus. Subsequently, a sample of 301 patients with nodular thyroid lesions and/or uterine fibroids who sought medical care at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Yo.Kh. Turakulov, as well as at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, during 2022–2023 was selected.

**The scientific novelty of the study:**

the relationship between the formation of nodules in the thyroid gland and the uterus has been substantiated on the basis of common pathogenetic mechanisms, including activation of autoimmune inflammation, hormonal imbalance, enhanced angiogenesis, systemic inflammatory response, and metabolic disorders;

a comprehensive prognostic algorithm has been improved based on a quantitative assessment of the risk of combined thyroid and uterine nodular pathology, integrating demographic, anthropometric, ultrasonographic (TIRADS, FIGO), hormonal (TSH, thyroid and sex hormones, autoantibodies), biomarker (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , C-reactive protein), and correlation parameters;

it has been demonstrated that in patients with combined pathology, the disease frequency is 2–3 times higher than in isolated forms of nodular pathology, and that combined nodular pathology is characterized by more pronounced thyroid and reproductive disorders, confirming its independent pathological status;

significant clinical and diagnostic predictors of the development of combined nodular pathology have been identified, including age  $\geq 45$  years, body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, VEGF-D levels  $> 500$  pg/mL, TNF- $\alpha$  levels  $> 1.5$  pg/mL, C-reactive protein levels  $> 15$  mg/L, estradiol levels  $> 700$  pmol/L, and anti-thyroid peroxidase antibody levels  $> 80$  mIU/L.

**Implementation of the results of the research.** According to Conclusion No. 22/04 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated July 17, 2025, regarding the implementation of scientific research results into practice:

*the first scientific novelty:* the proposals substantiating the relationship between the formation of nodules in the thyroid gland and the uterus on the basis of common pathogenetic mechanisms—including activation of autoimmune inflammation, hormonal imbalance, enhanced angiogenesis, systemic inflammatory response, and metabolic disorders—have been incorporated into the content of the methodological guidelines entitled “Early Diagnosis of Thyroid and Uterine Nodules”, approved by the Expert Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center named after Academician Yo.H. Turakulov on July 10, 2024 (Protocol No.

4). These proposals were implemented into clinical practice by orders No. 195 dated July 10, 2024 (Academician Yo.H. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center), No. 79-u dated July 4, 2024 (Bukhara City Maternity Complex), and No. 95/1 dated July 3, 2024 (Bukhara Regional Endocrinology Dispensary), as confirmed by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 17, 2025 (No. 29/40). *The social effectiveness of scientific novelty* through the implementation of screening programs aimed at the early detection of thyroid and uterine nodular formations in women, practical recommendations have been developed at the regional level to prevent their subsequent recurrence. *The economic effectiveness of scientific novelty* targeted early-stage detection of thyroid and uterine nodular formations in women through active screening based on the analysis of clinical, imaging, and hormonal indicators reduces the progression of disease-related complications and enables early outpatient management, resulting in a 3–5-fold reduction in expenditures required for inpatient treatment of this pathology.

*the second scientific novelty:* the proposals aimed at improving a comprehensive prognostic algorithm based on a quantitative assessment of the risk of combined thyroid and uterine nodules—integrating demographic, anthropometric, ultrasonographic (TIRADS, FIGO), hormonal (TSH, thyroid and sex hormones, autoantibodies), biomarker (VEGF-D, TNF- $\alpha$ , C-reactive protein), and correlation parameters—have been incorporated into the methodological guidelines entitled “Early Diagnosis of Thyroid and Uterine Nodules”, approved by the Expert Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center named after Academician Yo.H. Turakulov on July 10, 2024 (Protocol No. 4). These proposals were implemented into clinical practice by orders No. 195 dated July 10, 2024 (Academician Yo.H. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center), No. 79-u dated July 4, 2024 (Bukhara City Maternity Complex), and No. 95/1 dated July 3, 2024 (Bukhara Regional Endocrinology Dispensary), as confirmed by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 17, 2025 (No. 29/40). *The social efficiency of scientific novelty* identification of cases of associated nodular formation in the thyroid gland and uterus enabled the detection of characteristic hormonal changes in patients and the development of appropriate methods for predicting the risk of endocrine disorder development. *The economic efficiency of scientific novelty* identification of specific hormonal alterations and their associations with various endocrinopathies, along with the development of relevant methods for predicting the risk of endocrine disorders, contributes to the prevention of neuroendocrine complications and results in a 2–4-fold reduction in expenditures required for inpatient treatment of this disease.

*the third scientific novelty:* the proposals demonstrating that, in patients with combined pathology, the disease frequency is 2–3 times higher than in isolated forms of nodular pathology, and that combined nodular pathology is characterized by more pronounced thyroid and reproductive disorders confirming its independent pathological status, have been incorporated into the methodological guidelines

entitled “Early Diagnosis of Thyroid and Uterine Nodules”, approved by the Expert Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center named after Academician Yo.H. Turakulov on July 10, 2024 (Protocol No. 4). These proposals were implemented into clinical practice by orders No. 195 dated July 10, 2024 (Academician Yo.H. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center), No. 79-u dated July 4, 2024 (Bukhara City Maternity Complex), and No. 95/1 dated July 3, 2024 (Bukhara Regional Endocrinology Dispensary), as confirmed by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 17, 2025 (No. 29/40). *The social efficiency of scientific novelty* based on the analysis of clinical, hormonal, and MRI data, the necessity of developing and implementing an algorithm for the early diagnosis of endocrine complications in healthcare practice has been substantiated. *The economic efficiency of scientific novelty* an early complication-detection algorithm based on the analysis of clinical, hormonal, and other data significantly enhances the effectiveness of diagnosing and compensating endocrinopathies; by preventing growth hormone deficiency, it results in a sevenfold reduction in expenditures required for inpatient treatment of this disease.

*the fourth scientific novelty:* the proposals identifying significant clinical and diagnostic predictors of the development of combined nodular pathology—namely age  $\geq 45$  years, body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, VEGF-D  $> 500$  pg/mL, TNF- $\alpha$   $> 1.5$  pg/mL, C-reactive protein  $> 15$  mg/L, estradiol levels  $> 700$  pmol/L, and anti-thyroid peroxidase antibodies  $> 80$  mIU/L—have been incorporated into the methodological guidelines entitled “Early Diagnosis of Thyroid and Uterine Nodules”, approved by the Expert Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center named after Academician Yo.H. Turakulov on July 10, 2024 (Protocol No. 4). These proposals were implemented into clinical practice by orders No. 195 dated July 10, 2024 (Academician Yo.H. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center), No. 79-u dated July 4, 2024 (Bukhara City Maternity Complex), and No. 95/1 dated July 3, 2024 (Bukhara Regional Endocrinology Dispensary), as confirmed by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated November 17, 2025 (No. 29/40). *The social efficiency of scientific novelty* by assessing risk factors for the development of associated nodular formations in the thyroid gland and uterus, these methodological recommendations were widely disseminated through mass media to facilitate their broad implementation at the primary healthcare level. *The economic efficiency of scientific novelty* the widespread and sustained use of new innovative technologies for early detection of endocrine disorders in the country significantly enhances the capacity and efficiency of monitoring key indicators of the hypothalamic–pituitary–peripheral axis; by preventing hormonal disturbances at both early and late stages of thyroid and uterine nodular formations, this approach results in a sevenfold reduction in expenditures required for inpatient treatment of this disease.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, findings, and practical recommendations. The total length of the dissertation is 119 pages.

# **ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

## **LIST OF PUBLISHED WORKS**

### **I бўлим (I часть; I part)**

1. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф., Одилова Т.С. Клинико-демографическая характеристика пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы // Re-Health Journal, Материалы научно-практической конференции «Туракуловские чтения». – 2023. - №20. – С. 201-208

2. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Клинико-демографическая характеристика пациентов с узлообразованием в щитовидной железе и матке // Экспериментал тадқиқотлар журналі. – Тошкент, 2023. - №1 (18). – С. 16-21

3. Khalimova Z.Yu., Ishankulova N.F. Features of biochemical and hormonal disorders in patients with nodulation in the thyroid gland and uterus// Original Medicine. – 2023. – V. 2. – I:– P. 9–14. ISSN 2729-8043 Impact Factor Search 5 <https://www.original-medicine.eu>

4. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Значение определения иммунологических маркеров vegf-d, tnf-alfa и гомоцистеина у пациенток репродуктивного возраста с узлообразованием в щитовидной железе и матке // Xalqaro ilmiy va amaliy konferensiya “Ilmiy va tibbiy izlanishlarning natijalarini ta’lim tizimiga integratsiya qilish” materiallar to’plami. Buxoro, 2025. – С. 176-185.

5. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Стратификация узлообразования в щитовидной железе по ACR-TIRADS и в матке по FIGO // Тибиётда Янги Кун. – С. 225-260.

6. Khalimova Z.Yu., Ishankulova N.F. Diagnostic stratification of Nodules In the Thyroid And Uterus Based on Acr-Tirads and Figo systems. // American journal of biomedical science & Pharmaceutical innovation. – 2025. - P. 51-56. ISSN 2771-2753

7. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Фертил ёшдаги аёлларда калконсимон без ва бачадонда тугунлар ҳосил бўлишининг хавф омиллари тахлили // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. – 2025. - №5 (19). – Б.

8. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Анализ факторов риска узлообразования в щитовидной железе и матке у пациенток фертильного возраста// Вестник фундаментальной и клинической медицины. – 2025. - №5 (19). – С. 1215-1219.

### **II бўлим (II часть; II part)**

9. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Частота нарушений репродуктивной системы у женщин с узловыми зобами в зависимости от массы тела по ретроспективным данным// European journal of science archives conferences series/ Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive. Part-



3 July December Aachener, Germany, 2023. – P. 20–27.  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8287489>

10.Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. «Клинические особенности ассоциированных гиперпластических процессов в щитовидной железе и матке» // European journal of science archives conferences series/ Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive. – Germany, 2023. – P. 31-33. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8287489>

11. Khalimova Z.Yu., Ishankulova N.F Clinical and anamnestic features of patients with nodulation in the thyroid gland and uterus. / European journal of science archives conferences series/ Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive. Germany, 2023. – P.33-35.

12. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Biochemical and hormonal characteristics of patients with nodulation in the thyroid gland and uterus//Uz conferences // Tibbiy ta’limda innovatsion texnologiyalar: yutuqlar, muammolar va yechimlar” respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. – 2023. – V. 1. - № 3. – P. 508-514.

13. Халимова З.Ю., Ишанкулова Н.Ф. Application of the nodulation stratification system in the thyroid gland according to acr-tirads and in the uterus according to figo // Tibbiy ta’limda innovatsion texnologiyalar: yutuqlar, muammolar va yechimlar” respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi Uz conferences. – 2023. – V. 1. - № 3. – P. 26.

14. Ишанкулова Н.Ф., Хайитова Ю.Ш. General introduction to the problem of diagnosis and prediction of nodules in the thyroid gland and uterus 19-20 april 2024//Vol. 1 No. 3 (2024): tibbiy ta’limda innovatsion texnologiyalar: yutuqlar, muammolar va yechimlar” respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi Buxoro.2024 Uz conferences: vol. 1 no. 3 (2025): tibbiy ta’limda innovatsion texnologiyalar: yutuqlar, muammolar va yechimlar” respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi B-281-283

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**1715**



Босишга рухсат этилди: 18.12.2025.  
Бичими 60x84  $\frac{1}{16}$ . «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 489

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**