

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI HUZURIDAGI  
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.06/2025.27.12.Tib.02.03**

**RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUT**

**GAFUROVA DILDORAXON KAMALIDINOVNA**

**GIPOTIREOZDA TUXUMDONLAR YETISHMOVCHILIGINING  
KLINIK-METABOLIK XUSUSIYATLARI VA BASHORATLASHI**

**14.00.03 – Endokrinologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYA AVTOREFERATI**

**ANDIJON – 2026**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

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

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

**Gafurova Dildoraxon Kamalidinovna**

Gipotireozda tuxumdonlar yetishmovchiligining klinik-metabolik xususiyatlari va bashoratlashi ..... 3

**Гафурова Дилдорахон Камалидиновна**

Клинико-метаболическая характеристика и прогнозирование овариальной недостаточности при гипотиреозе ..... 23

**Gafurova Dildorakhon Kamalidinovna**

Clinical and metabolic characteristics and prognosis of ovarian insufficiency in hypothyroidism ..... 44

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 47

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI HUZURIDAGI  
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.06/2025.27.12.Tib.02.03  
RAQAMLI ILMIY KENGASH  
ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUT**

**GAFUROVA DILDORAXON KAMALIDINOVNA**

**GIPOTIREOZDA TUXUMDONLAR YETISHMOVCHILIGINING  
KLINIK-METABOLIK XUSUSIYATLARI VA BASHORATLASHI**

**14.00.03 – Endokrinologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYA AVTOREFERATI**

**ANDIJON – 2026**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida № B2023.2.PhD/Tib.3489 raqam bilan ro'yxatga olingan.**

Dissertatsiya Andijon davlat tibbiyot institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) va "ZiyoNet" Axborot ta'lim portalida ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:**

**Xalimova Zamira Yusufovna**  
tibbiyot fanlari doktori, professor

**Rasmiy opponenlar:**

**Xalikova Adliya Omanullaevna**  
tibbiyot fanlari doktori, professor

**Narimova Gulchexra Jumaniyazovna**  
tibbiyot fanlari doktori, professor

**Yetakchi tashkilot:**

**Samarqand davlat tibbiyot universiteti**

Dissertatsiya himoyasi 2026-yil "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ soat \_\_\_\_ da Andijon davlat tibbiyot instituti huzuridagi DSc.06/2025.27.12.Tib.02.03 raqamli Ilmiy kengash majlisida o'tkaziladi (170100, Andijon shahri, Yu.Otabekov ko'chasi, 1-uy; Tel./faks: (+998) 74-223-94-50, e-mail: [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz)).

Dissertatsiya bilan Andijon davlat tibbiyot institutining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (\_\_\_\_-raqam bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 170100, Andijon shahri, Yu.Otabekov ko'chasi, 1-uy; Tel.: (+998) 74-223-94-50.).

Dissertatsiya avtoreferati 2026-yil "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ kuni tarqatildi  
(2026-yil "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ dagi \_\_\_\_ -raqamli tarqatish reestri bayonnomasi).

**Yusupova Sh.Q.**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,  
tibbiyot fanlari doktori, dotsent.

**Nadjmitdinov O.B.**

Ilmiy darajalarni berish bo'yicha ilmiy  
kengash ilmiy kotibi, tibbiyot fanlari  
doktori, dotsent.

**Xujamberdiyev M.A.**

Ilmiy darajalar berish bo'yicha ilmiy kengash  
huzuridagi ilmiy seminar raisi, tibbiyot fanlari  
doktori, professor.

## **KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertasiyasi annotasiyasi)**

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Butun dunyo miqyosida qalqonsimon bez kasalliklari (QB) muammosi zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb masalalaridan biri hisoblanadi. Bu holat ularning keng tarqalganligi, moddalar almashinuvi jarayonlariga sezilarli ta'siri hamda dunyoning ko'plab hududlarida saqlanib qolayotgan tabiiy yod tanqisligi sharoitida yuqori tibbiy-ijtimoiy ahamiyatga egaligi bilan izohlanadi. Ma'lumki, yod yetishmovchiligi zob endemiyasining shakllanishida yetakchi omillardan biri bo'lib, ayrim mamlakatlarda endemik zobning og'irlik darajasi kutilgan ko'rsatkichlardan ancha yuqori bo'lishi qayd etilgan. Qalqonsimon bez faoliyatining buzilishlari (gipotireoz va gipertireoz) bemorlarning hayot sifatiga sezilarli salbiy ta'sir ko'rsatishi hamda, jumladan, yurak-qon tomir asoratlari hisobiga o'lim ko'rsatkichlarining oshishi bilan bog'liqligi aniqlangan.

Jahonda epidemiologik tadqiqotlar natijalariga ko'ra, QB kasalliklari deyarli 14% katta yoshdagi ayollarda aniqlanadi va reproduktiv yoshdagi ayollarda eng keng tarqalgan endokrinopatiyalar qatoriga kiradi. E'tiborli jihati shundaki, ayol jinsi QB disfunktsiyasining mustaqil xavf omili sifatida qaraladi, chunki ayollar erkaklarga nisbatan qalqonsimon bez patologiyasi bo'yicha 3-5 barobar ko'proq davolanishga muhtoj bo'ladi. QB kasalliklari rivojlanishining yuqori ehtimolligi aholining alohida guruhlari, xususan, ortiqcha vaznli odamlar va Sharqiy Osiyo mamlakatlari aholisi orasida ham qayd etilgan.

Mamlakatimizda sog'liqni saqlash tizimini rivojlantirish tibbiy yordamni xalqaro standartlar talablariga moslashtirish, surunkali kasalliklar tarqalishini kamaytirish va tibbiy yordam ko'rsatishning turli bosqichlarida ularning oldini olishga qaratilgan murakkab vazifalarni hal etishni nazarda tutadi. Xususan, tibbiy yordamning samaradorligi, sifati va ommabopligini oshirish, erta tashxis qo'yish va davolashning zamonaviy usullarini joriy etish, patronaj xizmatini rivojlantirish, sog'lom turmush tarzini shakllantirish va kasalliklarning oldini olish ustuvor yo'nalishlar sifatida belgilangan. Aholi salomatligini muhofaza qilish tizimini takomillashtirish, jumladan, endokrin kasalliklar tarqalishini kamaytirish, ichki sekretsiya bezlari patologiyasini erta aniqlash va davolash chora-tadbirlariga alohida e'tibor qaratilmoqda.

Ushbu dissertatsiya tadqiqoti O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-sonli "2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni, shuningdek, O'zbekiston Respublikasining 2019-yil 11-martdagi O'RQ-528-sonli "Fuqarolarning reproduktiv salomatligini saqlash to'g'risida"gi Qonuni va aholi salomatligini muhofaza qilish sohasidagi faoliyatni tartibga soluvchi boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarga ma'lum darajada mos keladi.<sup>1</sup>

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishning ustuvor yo'nalishlariga mosligi.** Mazkur tadqiqot Respublika fan va texnologiyalar

---

<sup>1</sup> O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 26-yanvardagi PF-102-son "Endokrinologiya xizmati faoliyatini takomillashtirish va uning ko'lamini kengaytirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi Farmoni.

rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yoʻnalishiga muvofiq bajarilgan.

**Muammoning oʻrganilganlik darajasi.** Maʼlumki, tireotrop gormon follikulostimullovchi gormon bilan sinergik taʼsir koʻrsatib, granulyoz hujayralar koʻpayishi va follikular rivojlanish jarayonlarini ragʻbatlantiradi. Soʻnggi yillarda gipotireoz va tuxumdon zaxirasi oʻrtasidagi bogʻliqlikni oʻrganishga bagʻishlangan bir qator tadqiqotlar eʼlon qilingan. Jumladan, [Hazarika S., Dasari P., Chanu S.M. va boshqalarning 2023] tadqiqotida gipotireoz bilan kasallangan 32 nafar ayol (19%) tekshirilgan, ularning 18 nafarida (27,3%) tuxumdon zaxirasining pasayishi aniqlangan, 14 nafarida (14%) esa normal koʻrsatkichlar qayd etilgan. Aniqlangan farqlar statistik jihatdan ahamiyatli boʻlgan ( $P = 0,034$ ). Shu bilan birga, tekshirilganlarning aksariyatida TTG darajasi 4 dan 10 mME/ml gacha boʻlgan subklinik gipotireoz tashxisi qoʻyilgan.

[Michalakis K.G., Mesen T.B., Brayboy L.M. 2011] tomonidan oʻtkazilgan oldingi tadqiqotda subklinik gipotireoz bilan ogʻrigan ayollarning 18% da FSG  $>14$  ME/l darajasi, antral follikulalar soni  $<5$  yoki tuxumdon stimulyatsiyasiga yetarli darajada javob bermasligi bilan aniqlanadigan tuxumdon zaxirasining pasayishi kuzatilgan, biroq olingan farqlar statistik ahamiyatga ega boʻlmagan. [Polyzos N.P., Sakkas E., Vaiarelli A. va boshqalarning 2015] 4894 nafar ayolni qamrab olgan yirik kogort tadqiqotida normal va pasaygan ovarial zaxira guruhlari oʻrtasida subklinik va manifest gipotireozning tarqalishida sezilarli farqlar aniqlanmagan.

Bir qator tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, gipotireoz tuxumdonlar yetishmovchiligi shakllanishining xavf omili sifatida qaralishi mumkin, ammo namunalarda hajmi cheklanganligi sababli yakuniy xulosalar chiqarish qiyin boʻlib qolmoqda. Xususan, gipotireoz va tuxumdon zaxirasining pasayishi oʻrtasidagi muhim bogʻliqlik [Rao M., Wang H., Zhao S. 2020] ishlarida aniqlangan. Biroq [Kucukler F.K., Gorkem U., Simsek Y. va boshqalar 2018] reproduktiv yoshdagi ayollarda TTG va antimyuller gormoni darajalari oʻrtasida korrelyatsion bogʻliqlikni aniqlamaganlar. Shunday qilib, gipotireozning tuxumdon zaxirasiga taʼsiri munozarali boʻlib qolmoqda va keyingi kompleks oʻrganishni talab etadi.

Qalqonsimon bez funksional holatining fertil yoshdagi ayollarning reproduktiv sohasiga taʼsirini oʻrganish alohida eʼtiborni talab qiladi, chunki millatning demografik kelajagi koʻp jihatdan ayolning reproduktiv salomatligi holatiga bogʻliq. Qalqonsimon bez funksional faolligining pasayishi bir qator bemorlarda ovarial-menstrual disfunktsiyaning rivojlanishi bilan kechadi, bu esa keyinchalik homilador boʻlish va/yoki homiladorlikni koʻtara olish qobiliyatining pasayishiga, psixoemotsional moslashuvning buzilishiga va tugʻilish koʻrsatkichlarining pasayishiga olib kelishi mumkin. Shu munosabat bilan ayollarning reproduktiv salomatligini saqlash nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy ahamiyatga ega boʻlgan zamonaviy endokrinologiyaning eng muhim vazifalaridan biridir.

Oʻzbekiston Respublikasida qalqonsimon bez kasalliklarining epidemiologiyasi, diagnostikasi va davolash masalalari S.I. Ismailov rahbarligida oʻrganilgan, shuningdek, L.B. Nugmanova, N.A. Alimdjanov, M.T. Rashitov, Sh.T.

Muratxodjayeva va boshqa mualliflarning ishlarida o'z aksini topgan. Shu bilan birga, bugungi kunda mahalliy adabiyotlarda ayollarda gipotireoz va tuxumdonlar yetishmovchiligi o'rtasidagi bog'liqlik masalalari yetarlicha o'rganilmagan, bu esa ushbu patologiyada reproduktiv funksiyaning buzilishi mexanizmlarini chuqurroq o'rganish va uni bashorat qilish usullarini ishlab chiqish zarurligini taqozo etadi.

**Dissertatsiya tadqiqoti.** Dissertatsiya tadqiqoti Andijon davlat tibbiyot institutining ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq "O'zbekistonning turli hududlarida yuqumsiz kasalliklarni erta aniqlash, davolash va oldini olishning ilg'or innovatsion texnologiyalarini ishlab chiqish" (2020-2024 yillar) mavzusidagi No012000273 ilmiy loyiha doirasida amalga oshirildi.

**Tadqiqotning maqsadi:** fertil yoshdagi ayollarda gipotireoz holatida reproduktiv buzilishlarning klinik-metabolik xususiyatlarini o'rganish va tuxumdon yetishmovchiligi rivojlanishini bashorat qilishdan iborat.

**Tadqiqotning vazifalari:**

subklinik va manifest gipotireoz bilan xastalangan ayollarda reproduktiv buzilishlar spektri va ularning uchrash chastotasini tadqiq etish;

subklinik va manifest gipotireoz bilan xastalangan bemorlarda gormonal gomeostaz holatini (LG, FSG, PRL, AMG, E2, TTG, erkin T4, TPOga qarshi antitanachalar) o'rganish;

gipotireoz bilan xastalangan bemorlarda reproduktiv buzilishlar mavjudligini inobatga olgan holda tuxumdon funksiyasi markerlarini - GDF-9, BMP-15 va AMGni tekshirish;

subklinik va manifest xastalangan ayollarda klinik, gormonal, metabolik ko'rsatkichlar hamda tuxumdon funksiyasi markerlari o'rtasidagi ko'p omilli korrelyatsion tahlilni amalga oshirish;

gipotireoz bilan xastalangan ayollarda reproduktiv buzilishlarni erta tashxislash va bashorat qilish algoritmini ishlab chiqish.

**Tadqiqotning obyekti** sifatida subklinik va manifest gipotireoz bilan xastalangan 100 nafar fertil yoshdagi ayol hamda nazorat guruhi sifatida 30 nafar shartli ravishda sog'lom ayol olingan.

**Tadqiqot predmeti** sifatida gormonal tekshiruv usullarini o'tkazish uchun qon zardobi (TTG, PRL, LG, FSG, E2, AMG, erkin tiroksin, tireoperoksidazaga qarshi antitanachalar va boshqa ko'rsatkichlar) hamda tuxumdon funksiyasining markerlari - GDF-9 va BMP-15 olingan.

**Tadqiqot usullari.** Dissertatsiya ishida umumklinik tekshiruv usullari, laboratoriya tashxisining gormonal usullari, shuningdek endokrin bezlar va kichik chanoq a'zolarini ultratovush yordamida tekshirishni o'z ichiga olgan instrumental tekshiruv usullari qo'llanilgan. Olingan ma'lumotlarni tahlil qilish uchun zamonaviy statistik qayta ishlash usullaridan foydalanildi.

**Ilmiy yangilik quyidagilardan iborat:**

subklinik va manifest gipotireoz bilan xastalangan bemorlarda tuxumdonlar yetishmovchiligi rivojlanishining yangi patogenetik mexanizmlari tuxumdonlar yetishmovchiligini bashoratlashda GDF-9 va BMP-15 asosiy markerlari ishtirokida aniqlangan;

subklinik va manifest gipotireoz kasalligining manifest shaklida prolaktin miqdorining ortishi fonida LG, FSG va estradiol miqdorining pasayishi reproduktiv yoshdagi ayollarda gipotireoz gipotalamus-gipofiz-qalqonsimon bez-tuxumdon o'qi disfunktsiyasi bilan kechishi isbotlangan;

GDF-9, BMP-15 va antimyeller gormonining asosiy markyorlarining prognostik ahamiyati gipotireozning turli shakllari bo'lgan ayollarda tuxumdon yetishmovchiligini bashoratlashdagi o'rni isbotlangan;

tuxumdonlar yetishmovchiligi rivojlanishining xavf omillarini integral baholash algoritmini subklinik va manifest gipotireoz bilan og'rikan fertil yoshdagi ayollarda klinik amaliyotga joriy qilinishining samaradorligi isbotlangan.

#### **Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:**

Subklinik va manifest gipotireoz bor fertil yoshdagi bemorlarda tuxumdon zahirasining informativ ko'rsatkichlari sifatida tuxumdon funksiyasi markerlarining (GDF-9, BMP-15, AMG) roli ko'rsatilgan, bu tuxumdon yetishmovchiligi rivojlanishining yuqori xavfi bo'lgan bemorlarda erta klinik oldi tashxislash va profilaktik davolashni optimallashtirish imkonini beradi.

Subklinik va manifest gipotireoz bilan fertil yoshdagi bemorlarda metabolik buzilishlarning tavsifi berilgan va ularning reproduktiv funktsiya ko'rsatkichlari bilan o'zaro bog'liqligi aniqlangan.

Ilk bor subklinik va manifest gipotireozli fertil yoshdagi bemorlarda tuxumdonlar funksiyasi markerlari, gormonal ko'rsatkichlar va vizualizatsiya ma'lumotlarini hisobga olgan holda tuxumdonlar yetishmovchiligi rivojlanishini erta bashoratlash va olib borish taktikasi algoritmi ishlab chiqilgan.

Qalqonsimon bez autoimmun kasalligi bo'lgan ayollarda tuxumdon zaxirasi parametrlarini baholash zarurati asoslab berildi.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi.** O'tkazilgan ilmiy tadqiqot natijalarining ishonchliligi zamonaviy statistik tahlil usullarining qo'llanilishi bilan tasdiqlangan. Olingan ma'lumotlarning aniqligi matematik ishlov berishning muvofiq usullaridan foydalanish hamda natijalarni xalqaro va mintaqaviy tadqiqotlar ma'lumotlari bilan qiyoslashga asoslangan. Erishilgan natijalar mahalliy va xorijiy olimlarning ma'lumotlari bilan solishtirilgan bo'lib, dissertatsiya ishining xulosalari va asosiy qoidalari amaliy sog'liqni saqlash tizimiga joriy etilishi orqali o'z tasdig'ini topgan.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundaki, ilk bor subklinik va manifest gipotireozi bo'lgan fertil yoshdagi ayollarda klinik-metabolik ko'rsatkichlar, tuxumdon funksiyasi markerlari (GDF-9, BMP-15, AMG), gormonal ko'rsatkichlar (LG, FSG, PRL, E2, TTG, erkin T4, TPOga qarshi antitanachalar) va vizualizatsiya ma'lumotlari o'rtasidagi o'zaro bog'liqliklar kompleks baholandi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati esa shundaki, ilk bor subklinik va manifest gipotireozi bo'lgan fertil yoshdagi ayollarda tuxumdon funksiyasi markerlari, gormonal ko'rsatkichlar va vizualizatsiya ma'lumotlarini inobatga olgan holda tuxumdon yetishmovchiligi rivojlanish xavfini baholash shkalasi (past, o'rta, yuqori xavf) ishlab chiqildi.

**Tadqiqot natijalarining joriy etilishi.** Qalqonsimon bez kasalliklari bilan ogʻrigan bemorlarni oʻz vaqtida tashxislash boʻyicha olingan natijalar amaliy sogʻliqni saqlash tizimiga joriy etildi:

*birinchi ilmiy yangilik:* subklinik va manifest gipotireoz bilan xastalangan bemorlarda tuxumdonlar yetishmovchiligi rivojlanishining yangi patogenetik mexanizmlari tuxumdonlar yetishmovchiligini bashoratlashda GDF-9 va BMP-15 asosiy markerlari ishtirokida aniqlangan, Andijon davlat tibbiyot instituti, № 6i-26/u-sonli, 2025-yil 25-martda ishlab chiqilgan «Gipotireoz bilan xastalangan fertil yoshdagi ayollarda reproduktiv buzilishlarni erta aniqlash» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan va bu ikki hududda, xususan, akademik Yo.X. Toʻraqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Namangan filialida (2025-yil 28-martdagi 70-sonli buyruq) hamda Fargʻona filialida (2025-yil 10-maydagi 76-sonli buyruq) amaliyotga tatbiq etildi (Oʻzbekiston Respublikasi Sogʻliqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashning 17.11.2025-yildagi № 29/17, 26-sonli bayonnomasi). *Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi* gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda tuxumdon yetishmovchiligining oldini olish va erta aniqlash boʻyicha amaliy tavsiyalarni ishlab chiqish va joriy etishdan iborat. *Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi* shundaki, ayollarda subklinik va manifest gipotireozni oʻz vaqtida aniqlash va davolashda shifoxonaga yotqizish uchun sarflanadigan mablagʻ sezilarli darajada kamayadi va bemor ambulator sharoitda davolanishi mumkin. Shunday qilib, agar qalqonsimon bez kasalligi bilan ogʻrigan ayollarda kasallikning kechki bosqichida statsionar davolanish 4,5 dan 9,5 million soʻmgacha boʻlsa, ushbu patologiyaning erta bosqichida ambulator davolangan bemorlar uchun 1,5 million soʻmdan kam, yaʼni 3-5 baravar arzon. *Xulosa:* subklinik va manifest gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda tuxumdon yetishmovchiligi rivojlanishining yangi patogenetik mexanizmlarini oʻrganish ushbu patologiya asoratlarining oʻsishini kamaytirishning eng samarali usuli hisoblanadi;

*ikkinchi ilmiy yangilik:* subklinik va manifest gipotireoz kasalligining manifest shaklida prolaktin miqdorining ortishi fonida LG, FSG va estradiol miqdorining pasayishi reproduktiv yoshdagi ayollarda gipotireoz gipotalamus-gipofiz-qalqonsimon bez-tuxumdon oʻqi disfunktsiyasi bilan kechishi isbotlangan boʻlib, Andijon davlat tibbiyot instituti, № 6i-26/u-sonli, 2025-yil 25-martda ishlab chiqilgan «Gipotireoz bilan xastalangan fertil yoshdagi ayollarda reproduktiv buzilishlarni erta aniqlash» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan va bu ikki hududda, xususan, akademik Yo.X. Toʻraqulov nomidagi RIEIATM Namangan filialida (2025-yil 28-martdagi 70-sonli buyruq) va akademik Yo.X. Toʻraqulov nomidagi RIEIATM Fargʻona filialida (2025-yil 10-maydagi 76-sonli buyruq) amaliyotga joriy etilgan (Oʻzbekiston Respublikasi Sogʻliqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashning 17.11.2025-yildagi № 29/17, 26-sonli bayonnomasi). *Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi* quyidagilardan iborat: qalqonsimon bez kasalliklari bilan ogʻrigan bemorlarda yangi asosiy markerlar - GDF-9, BMP-15 ni joriy etish orqali gormonal gomeostaz koʻrsatkichlari baholandi va uni tuzatishning tegishli samarali yoʻllari taklif etildi. *Ilmiy yangilikning iqtisodiy*

*samaradorligi* shundaki, subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan bemorlarda tuxumdon yetishmovchiligini bashorat qilishda qondagi GDF-9, BMP-15 yangi asosiy markerlarini aniqlashni ishlab chiqish va joriy etish orqali qalqonsimon bez kasalliklari bilan og‘rigan bemorlarning ahvoli haqida birinchi marta yangi ma’lumotlar olindi. Shunday qilib, GDF-9, BMP-15 ning past ko‘rsatkichlari bo‘lgan bemorlarni davolash uchun 4,5 million so‘mdan 9,5 million so‘mgacha sarflanadi, GDF-9, BMP-15 ning yuqori ko‘rsatkichlari bo‘lgan bemorlar uchun esa 1,5 million so‘mdan kam mablag‘ ketadi, bu 3-5 baravar arzonroqdir. *Xulosa:* subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan bemorlarda tuxumdon yetishmovchiligini bashorat qilishda qondagi yangi asosiy GDF-9, BMP-15 markerlarini aniqlashni ishlab chiqish va joriy etish orqali qalqonsimon bez kasalliklari bo‘lgan reproduktiv yoshdagi bemorlarda hayz davrining buzilishini aniqlashning eng samarali usuli topildi;

*uchinchi ilmiy yangilik:* GDF-9, BMP-15 va antimyuller gormonining asosiy markyorlarining prognostik ahamiyati gipotireozning turli shakllari bo‘lgan ayollarda tuxumdon yetishmovchiligini bashoratlashdagi o‘rni isbotlangan bo‘lib, Andijon davlat tibbiyot instituti, № 6i-26/u-sonli, 2025-yil 25-martda ishlab chiqilgan «Gipotireoz bilan xastalangan fertil yoshdagi ayollarda reproduktiv buzilishlarni erta aniqlash» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan va bu ikki hududda, xususan, akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM Namangan filialida (2025-yil 28-martdagi 70-sonli buyruq) va akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM Farg‘ona filialida (2025-yil 10-maydagi 76-sonli buyruq) amaliyotga joriy etildi (O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashning 17.11.2025-yildagi № 29/17, 26-sonli bayonnomasi). *Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi* quyidagilardan iborat: subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan bemorlarda tuxumdon zaxirasini baholash uchun tadqiqotlar majmuasi qo‘llanildi, natijada klinik, gormonal va ultratovush ko‘rsatkichlarining o‘ziga xos xususiyatlari aniqlandi. *Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi* shundaki, subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan bemorlarda endokrinopatiyalarni samarali tashxislash imkoniyatlari sezilarli darajada oshdi. Klinik, gormonal va ultratovush ko‘rsatkichlari buzilgan bemorni statsionarda davolanishi 4,5 million so‘mdan 9 million so‘mgacha bo‘lsa, bunday ko‘rsatkichlari buzilmagan bemorlarni davolash 1,5 million so‘mdan kam, ya’ni 3-5 baravar arzonroq. *Xulosa:* subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan bemorlarda klinik va ultratovush ko‘rsatkichlarining qiyosiy tahlili turli xil endokrinopatiyalar rivojlanishining oldini olish va samarali tashxislash imkoniyatlarini sezilarli darajada oshirdi;

*to‘rtinchi ilmiy yangilik:* tuxumdonlar yetishmovchiligi rivojlanishining xavf omillarini integral baholash algoritmini subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan fertil yoshdagi ayollarda klinik amaliyotga joriy qilinishining samaradorligi isbotlangan bo‘lib, Andijon davlat tibbiyot instituti, № 6i-26/u-sonli, 2025-yil 25-martda ishlab chiqilgan «Gipotireoz bilan xastalangan fertil yoshdagi ayollarda reproduktiv buzilishlarni erta aniqlash» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan va bu ikki hududda, xususan, akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi

RIEIATM Namangan filialida (2025-yil 28-martdagi 70-sonli buyruq) va Farg‘ona filialida (2025-yil 10-maydagi 76-sonli buyruq) amaliyotga joriy etildi, (O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashning 17.11.2025-yildagi № 29/17, 26-sonli bayonnomasi). *Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi* quyidagicha: ko‘p omilli tahlil o‘tkazilishi natijasida statistik ma’lumotlarga asoslangan ko‘rsatkichlarning ishonchliligi sezilarli darajada oshdi. *Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi* shundaki, mamlakatda reproduktiv yoshdagi ayollarda qalqonsimon bez kasalliklarini aniqlash bo‘yicha innovatsion texnologiyalarni keng joriy etish bilan hayz sikli buzilishlarini bartaraf etish, fertillikni oshirish va noxush prognozli tugunli hosilalarni erta tashxislash imkoniyatlari sezilarli darajada oshadi. Qalqonsimon bezning manifest gipotireozi bilan og‘rigan bemorni statsionar davolash 4,5 dan 9 million so‘mgacha bo‘lsa, subklinik gipotireoz bilan og‘rigan bemorlarni ambulator sharoitda davolash 1,5 million so‘mdan kam, ya’ni 3-5 baravar arzonroq. *Xulosa*: Subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan ayollarda tuxumdonlar yetishmovchiligi rivojlanishining xavf omillarini matematik hisoblash yo‘li bilan ishlab chiqilgan shkala va algoritmi kompleks baholash kasallikning erta bosqichida to‘g‘ri tashxis qo‘yish samaradorligi va o‘z vaqtidaligini oshirish imkonini berdi.

**Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi.** Dissertatsiya tadqiqoti natijalari 2 ta xalqaro va 2 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokama qilingan va sinovdan o‘tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining nashr etilganligi.** Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha jami 10 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan 5 tasi jurnal maqolalari bo‘lib, 3 tasi respublika va 2 tasi xorijiy jurnallarda, O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan doktorlik dissertatsiyalarining asosiy ilmiy natijalarini chop etish uchun tavsiya etilgan nashrlarda e’lon qilingan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi:** Dissertatsiya 109 bet matndan iborat bo‘lib, kirish, adabiyotlar sharhi, "Tadqiqot materiallari va usullari" boblari, o‘z olingan natijalarga bag‘ishlangan 2 bob, xulosa, xulosalar, amaliy tavsiyalar va foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxatini o‘z ichiga oladi.

## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

**Kirish qismida** o‘tkazilgan tadqiqotning dolzarbligi va zaruratiga asoslanib, maqsad va vazifalar shakllantirilgan, dissertatsiyaning obyekti va predmeti tavsiflangan, tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi ko‘rsatilgan. Tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon etilgan, olingan ma’lumotlarning ilmiy va amaliy ahamiyati hamda ularning sog‘liqni saqlash amaliy

otiga joriy etilishi ochib berilgan, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi haqida ma’lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning "**Adabiyotlar sharhi**" deb nomlangan I bobida subklinik va manifest gipotireoz bilan fertil yoshdagi ayollarda reproduktiv buzilishlarning etiopatogenezi haqidagi zamonaviy qarashlar ko‘rib chiqilgan, ushbu patologiyada

reproduktiv buzilishlarning turli shakllarining klinik xususiyatlari tavsiflangan. Subklinik va manifest gipotireoz bilan og‘rigan bemorlarda reproduktiv buzilishlar mavjudligini, shuningdek, qalqonsimon bez funksiyasining metabolik buzilishlar bilan o‘zaro bog‘liqligini hisobga olgan holda tuxumdon funksiyasi markerlari - GDF-9, BMP-15 va antimyeller gormonining roliga alohida e‘tibor qaratilgan. Keltirilgan ma‘lumotlar ushbu tadqiqotning dolzarbligi va ilmiy asoslanganligini ta‘kidlaydi.

"**Klinik materialning tavsifi va tadqiqot usullari**" deb nomlangan II bobda tekshirilgan bemorlarning batafsil tavsifi va qo‘llanilgan tadqiqot usullari keltirilgan. Reprodukativ yoshdagi (18-49 yosh) 100 nafar ayolni tekshirish natijalari tahlil qilingan, ular ikkita asosiy guruhga bo‘lingan:

birinchi guruh - subklinik gipotireoz bilan kasallangan 50 nafar ayol;

ikkinchi guruh - manifest gipotireoz bilan kasallangan 50 nafar ayol.

Nazorat guruhini 30 nafar amaliy sog‘lom ayollar tashkil etgan.

Reprodukativ funksiyasi buzilgan bemorlarni konsultativ qabul qilish va tekshirish akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon filialining klinik bazalarida (tireoidologiya bo‘limi, poliklinika), shuningdek, Andijon shahar markaziy ko‘p tarmoqli poliklinikasida o‘tkazilgan.

1-jadvalda tekshirilgan bemorlarning yoshi bo‘yicha taqsimlanishi keltirilgan. Ma‘lumotlar tahlili shuni ko‘rsatdiki, ayollarning aksariyati 18 yoshdan 39 yoshgacha bo‘lgan: subklinik gipotireoz guruhida 39 (78,0%) bemor va manifest gipotireoz guruhida 44 (88,0%) bemor, bu yosh va mehnatga layoqatli yoshga to‘g‘ri keladi.

**1-jadval.**

**Bemorlarning yoshi bo‘yicha taqsimlanishi (n=100)**

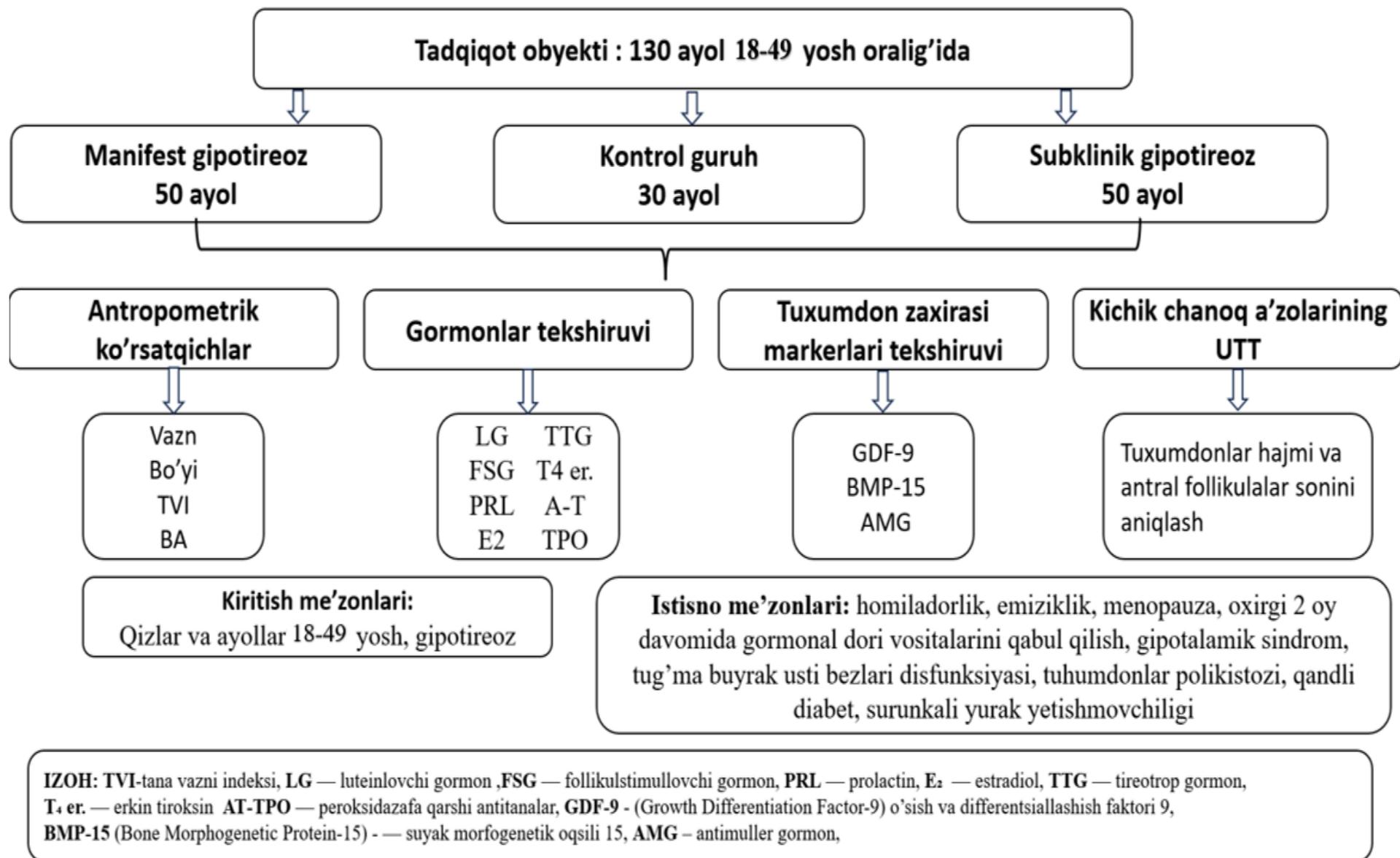
Yosh guruhi	Subklinik gipotireoz (n = 50)	Manifest gipotireoz (n = 50)	Nazorat (n = 30)	Jami
18–29 yosh	11 (22,0%)	20 (40,0%)	10 (33,3%)	41
30–39 yosh	28 (56,0%)	22 (44,0%)	12 (40,0%)	62
40–49 yosh	11 (22,0%)	8 (16,0%)	8 (26,7%)	27
<b>Jami</b>	50 (100%)	50 (100%)	30 (100%)	130

**Izoh:** Yosh bo‘yicha guruhlar orasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli emas ( $\chi^2 = 4,32$ ;  $df = 4$ ;  $p = 0,364$ ; Fisherning aniq testi  $p = 0,374$ ). Kramer V ko‘rsatkichi 0,129 ga teng bo‘lib, bu aloqaning kuchsizligini anglatadi.

Tadqiqotga kiritish mezonlari: 18 yoshdan 49 yoshgacha bo‘lgan, gipotireoz tashxisi qo‘yilgan qizlar va ayollar.

Istisno mezonlari: homiladorlik va emizish, menopauza, so‘nggi 2 oy ichida reproduktiv va metabolik funktsiyaga ta‘sir qiluvchi gormonal dorilarni qabul qilish, gipotalamik sindromi, tug‘ma buyrak usti bezi po‘stlog‘i disfunktsiyasi, tuxumdonlarning polikistoz sindromi, qandli diabet, yurak yetishmovchiligi, gisterektomiya va ovarioektomiya, gipofiz o‘smalari, bolalar va o‘smirlar, erkaklar.

1-rasmda tadqiqot dizayni ko‘rsatilgan.



**1-rasm Tadqiqot dizayni**

Barcha 100 nafar bemor va nazorat guruhidagi ayollarda qonning umumklinik va gormonal tekshiruvlari "Zam-Zam med-servis" MCHJ (Andijon shahri)da 2023-yil 12-apreldagi 14-sonli shartnoma asosida o'tkazildi. Miqdoriy ko'rsatkichlar (yosh, AMG, FSG, LG, estradiol, prolaktin va TTG darajalari) o'rtacha qiymatlar va standart og'ish yordamida tahlil qilindi. Uzluksiz o'zgaruvchilarni taqqoslash uchun Styudentning juft bo'lmagan t-mezone qo'llanildi,  $p < 0,05$  bo'lganda farqlar statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi. Kategorial o'zgaruvchilarni taqqoslash uchun  $\chi^2$  mezone va Fisherning aniq mezonidan foydalanildi. Xavf omillari va tuxumdon zaxirasining pasayishi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash uchun logistik regression tahlil qo'llanildi.

III bobda "**Subklinik va manifest gipotireoz bilan og'rgan bemorlarning klinik, gormonal va instrumental ko'rsatkichlarining qiyosiy tavsifi**" keltirilgan.

Tadqiqotning maqsadi va vazifalariga muvofiq, yosh, kasallikning davomiyligi va tana vazni indeksini hisobga olgan holda, fertil yoshdagi ayollarda subklinik va manifest gipotireoz bilan klinik-demografik va gormonal ko'rsatkichlarning qiyosiy tahlili o'tkazildi.

Aksariyat klinik shikoyatlar bo'yicha nazorat guruhiga nisbatan statistik ahamiyatli farqlar aniqlandi ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,005$ ;  $p < 0,033$ ). Tez charchash eng ko'p qayd etilgan - subklinik gipotireoz bilan og'rgan 39 (78,0%) bemorda va manifest gipotireoz bilan og'rgan 40 (80,0%) bemorda kuzatildi. Ikkinchi o'rinda terining quruqligi va dag'allashuvi (mos ravishda 58,0% va 66,0%), shuningdek, hayz davrining buzilishi (58,0% va 72,0%) qayd etildi. Uchinchi o'rinda soch to'kilishi va mo'rtlashuvi - subklinik gipotireozda 56,0% va manifest gipotireozda 100% holatlarda kuzatildi. Tana vaznining ortishi mos ravishda 52,0% va 80,0% bemorlarda, uyquchanlik esa 38,0% va 64,0% bemorlarda qayd etildi.

Tana vazni indeksi va bel aylanasi ko'rsatkichlarida sezilarli farqlar aniqlandi. Subklinik gipotireozda TVI darajasi 26,1 kg/m<sup>2</sup> ni tashkil etdi, manifest gipotireozda esa - 28,6 kg/m<sup>2</sup> bo'ldi. Subklinik gipotireoz bilan og'rgan bemorlarda bel aylanasi 83,6 sm, manifest gipotireozda esa 91,6 sm ni tashkil etdi.

Keyinchalik hayz sikli buzilishining o'ziga xos xususiyatlari tahlil qilindi (2-jadval).

## 2-jadval

### Tadqiqot guruhlarida bemorlarida hayz sikli buzilishlarining xususiyatlari

Belgi	SG (n=50)	MG (n=50)	Nazorat (n=30)	$\chi^2$	P qiymati	Kramer V
Siklning buzilishi: muntazamlilik	29 (58,0%) nomuntazam	36 (72,0%) nomuntazam	0 (0,0%)	41,0	<0,001	0,561
Oligomenoreya	13 (26,0%)	18 (36,0%)	0 (0,0%)	13,6	0,001	0,323
Opsomenoreya	12 (24,0%)	17 (34,0%)	0 (0,0%)	12,6	0,002	0,312
Gipomenoreya	11 (22,0%)	9 (18,0%)	2 (6,7%)	3,20	0,202	0,157
Menorragiya	5 (10,0%)	5 (10,0%)	0 (0,0%)	3,25	0,197	0,158
Polimenoreya	6 (12,0%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)	—	1,000 (F)	—
Gipermenoreya	0 (0%)	50 (100%)	0 (0%)	—	1,000	—
Metrorragiya	7 (14%)	6 (12%)	0 (0%)	—	1,000	—

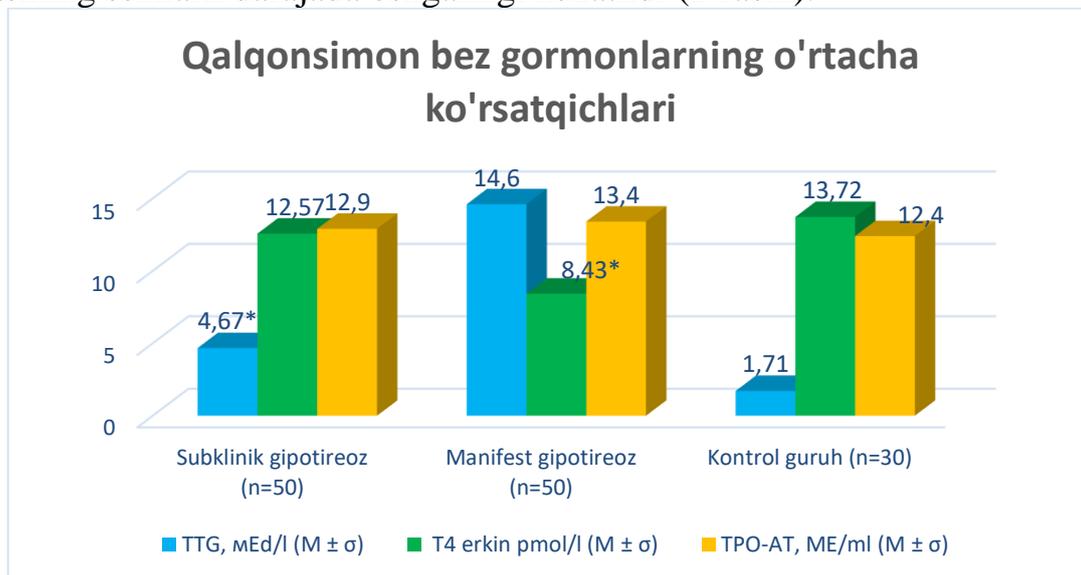
Izoh: (F-Fisher), HSB – hayz siklining buzilishi, SG – subklinik gipotireoz, MG – manifest gipotireoz

Taqdim etilgan ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, manifest gipotireozda hayz siklining buzilishlari subklinik shaklga qaraganda ancha ko'proq uchraydi.

Subklinik gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda polimenoreya, manifest gipotireozda esa gipermenoreya koʻproq kuzatilgan. Olingan natijalar, ayniqsa gipotireozning manifest shaklida, tuxumdonlar gormonal faoliyatining sezilarli darajada buzilganligidan dalolat beradi. Bu esa keyingi gormonal va instrumental tekshiruvlar oʻtkazish zarurligini koʻrsatdi.

### Tireoid va tuxumdon holatini baholash.

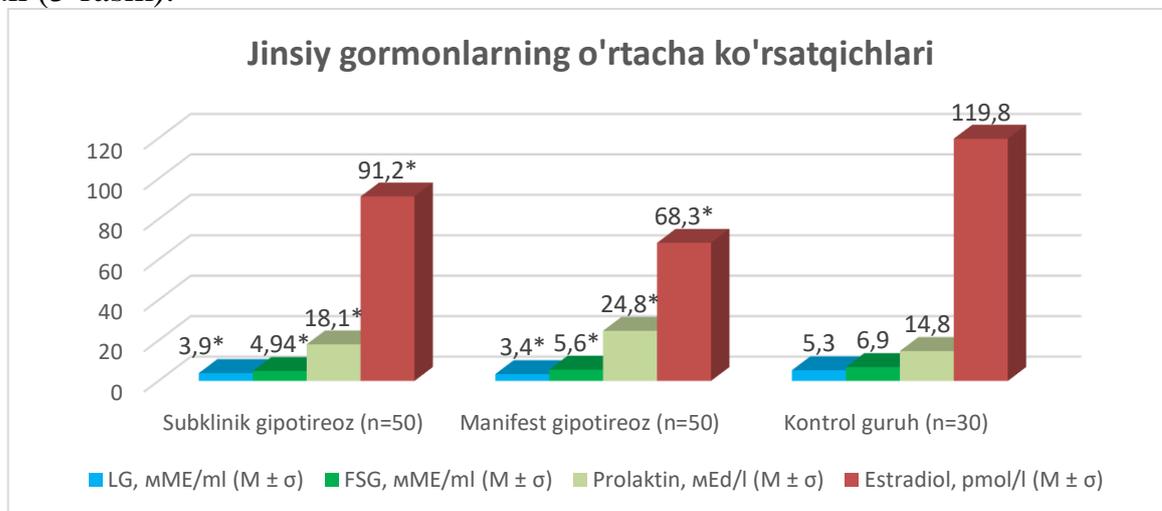
Subklinik gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarning 28 foizida TTG darajasi meʼyoriy koʻrsatkichlarga mos kelgan boʻlsa, 72 foizida uning oʻrtacha darajada oshganligi aniqlandi. Manifest gipotireoz bilan ogʻrigan barcha bemorlarda esa TTG darajasining sezilarli darajada oshganligi kuzatildi (2-rasm).



**2-rasm. Qalqonsimon bez gormonlari miqdori**

Izoh: \* farqlar nazorat guruhiga nisbatan ishonchli (p<0,001).

Tekshirilgan bemorlar guruhida birlamchi gipotireoz kuzatilgan boʻlib, u funksional giperprolaktinemiya va ikkilamchi gipogonadizm bilan birgalikda namoyon boʻlgan. Bu holatlar kasallikning manifest shaklida yaqqolroq namoyon boʻlgan (3-rasm).



**3-rasm. Reproduktiv tizim gormonlarining miqdori**

\* farqlar nazorat guruhiga nisbatan ishonchli (p<0,001).

Ikkala guruhda ham estradiolning past darajasi fonida LG va FSG darajasining sezilarli darajada pasayishi aniqlandi ( $p < 0,001$ ), bunda estradiolning pasayishi manifest gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda aniqroq edi.

### Qalqonsimon bez va tuxumdonlarning ultratovush tavsifi.

3-jadval.

#### Qalqonsimon bezning ultratovush tekshiruvi koʻrsatkichlari

Koʻrsatkich	SG (n=50)	MG (n=50)	Nazorat (n=30)	$\chi^2$	P(Kruskal-Wallis)	Muhim farqlar (Dann, $p < 0.05$ , Bonferoni)
Qalqonsimon bez boʻlaklarining umumiy hajmi, $\text{sm}^3$	$13.0 \pm 1.66$	$15.5 \pm 5.61$	$11.6 \pm 1.24$	18.27	$< 0.001$	1 vs 3, 2 vs 3
Qalqonsimon bez boʻyinchasi, mm	$2.65 \pm 0.227$	$3.67 \pm 1.24$	$2.78 \pm 0.291$	16.12	$< 0.001$	1 vs 2

Olingan maʼlumotlar subklinik va manifest gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda qalqonsimon bez hajmining nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada oshganligini koʻrsatadi, bu qalqonsimon toʻqima giperplaziyasini koʻrsatadi.

4-jadval.

#### Qalqonsimon bezning tugunli hosilalarini aniqlash chastotasi

SG (n=50)	MG (n=50)	Nazorat (n=30)	$\chi^2$	P qiymati	Kramer V
7 (14%)	18 (36%)	0 (0%)	17.1	$< 0.001$	0.362

Qalqonsimon bezning tugunli hosilalari manifest gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda sezilarli darajada tez-tez aniqlandi, bu qalqonsimon bez toʻqimalarining yanada aniq va uzoq muddatli shikastlanishini aks ettiradi va bilvosita tuxumdon zaxirasining pasayishiga yordam berishi mumkin.

Hayz siklining 14-kunida oʻtkazilgan tuxumdonlar ultratovush tekshiruvi maʼlumotlarini tahlil qilish natijasida, subklinik va manifest gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda ikkala tuxumdonning hajmi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada past boʻlganligi aniqlandi, bunda eng aniq oʻzgarishlar kasallikning manifest shaklida aniqlandi.

Shunday qilib, oʻtkazilgan gormonal va instrumental tekshiruvlar shuni koʻrsatdiki, manifest gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda oʻzgarishlar koʻproq namoyon boʻladi, bu uning fertil yoshdagi ayollarning reproduktiv funksiyasiga salbiy taʼsirini tasdiqlaydi.

### IV bob. GDF-9, BMP-15, AMG tuxumdon funksiyasi koʻrsatkichlarini baholash va ularning gipotireozda tuxumdon yetishmovchiligini bashorat qilishdagi oʻrni.

Subklinik va manifest gipotireoz bilan ogʻrigan bemorlarda GDF-9, BMP-15 va AMG ovarial funktsiya markerlarini baholash natijalari. Tadqiqotning maqsadi va vazifalariga muvofiq ravishda klinik guruhlardagi bemorlarda tuxumdon funksiyasi

ko'rsatkichlari - GDF-9, BMP-15 va antimyuller gormoni darajalarini baholash amalga oshirildi (5-jadval).

### 5-jadval.

#### Klinik guruhlardagi GDF-9, BMP-15 va AMG ko'rsatkichlarining o'rtacha qiymatlari

Ko'rsatkich	SG (n=50)	MG (n=50)	Nazorat (n=30)	P qiymati
GDF-9 (pg/ml)	1.99±0.68	1.50±0.35	2.21±0.81	P<0.001
BMP-15 (pg/ml)	180.30±47.12	136.50±34.92	193.50±61.20	P<0.001
AMG (ng/ml)	2.61±1.30	1.50±0.85	2.92±1.79	P<0.001

Ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, subklinik gipotireoz bilan og'rikan bemorlarda GDF-9 va BMP-15 darajasi nazorat guruhidan sezilarli darajada farq qilmadi ( $p>0,05$ ), manifest gipotireozda esa ularning statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishi kuzatildi ( $p<0,001$ ). AMG darajasi subklinik gipotireozda pasayish tendensiyasini namoyish etdi va kasallikning manifest shaklida sezilarli darajada past edi ( $p=0,001$ ).

Shunday qilib, GDF-9 va BMP-15 konsentratsiyalarining eng yaqqol va statistik tasdiqlangan pasayishi manifest gipotireozli bemorlarda kuzatildi, AMG esa kasallikning subklinik shaklida sezilarli darajada pasaymadi.

Yosh ortishi bilan GDF-9 va BMP-15 darajalari, ayniqsa 40 yosh va undan katta ayollarda sezilarli pasayganligi qayd etildi. 6-jadvalda reproduktiv buzilishlar mavjudligiga ko'ra tuxumdon funksiyasi markerlarining ko'rsatkichlari keltirilgan.

### 6-jadval

#### Reproduktiv buzilishlar mavjudligiga qarab GDF-9, BMP-15 va AMG miqdorlari

Marker	Reproduktiv buzilishlar yo'q (n=50)	Reproduktiv buzilishlar bilan (n=50)
GDF-9 (pg/ml)	2.05±0.69	1.50±0.49*
BMP-15 (pg/ml)	189.25±49.49	136.40±41.30*
AMG (ng/ml)	2.95±1.47	1.39±0.90*

Izoh: \* - farqlar reproduktiv buzilishlar bo'lmagan guruhga nisbatan statistik ahamiyatga ega ( $p<0,001$ )

Reproduktiv buzilishlari bo'lmagan bemorlarda o'rganilayotgan markerlar darajasi nazorat guruhiga nisbatan past bo'lsa-da, statistik jihatdan ahamiyatli darajaga yetmagan. Biroq, reproduktiv buzilishlari bo'lgan ayollarda GDF-9, BMP-15 va AMG konsentratsiyalari sezilarli darajada pasaygan ( $p<0,001$ ), bu esa ularning tuxumdon yetishmovchiligi shakllanishidagi rolini tasdiqlaydi.

Follikulogenezning asosiy molekulyar boshqaruvchisi sifatida BMP-15 tuxumdonlar holatini baholashda yuqori ma'lumot beruvchi marker ekanligini ko'rsatdi. Gipotireozda uning darajasining pasayishi tuxumdonlar disfunktsiyasining erta bosqichlarini aks ettiradi. Fertil yoshdagi ayollarda BMP-15 ni aniqlash reproduktiv salohiyat prognozining aniqligini oshirish va yuqori xavf guruhlarini o'z vaqtida aniqlash imkonini beradi.

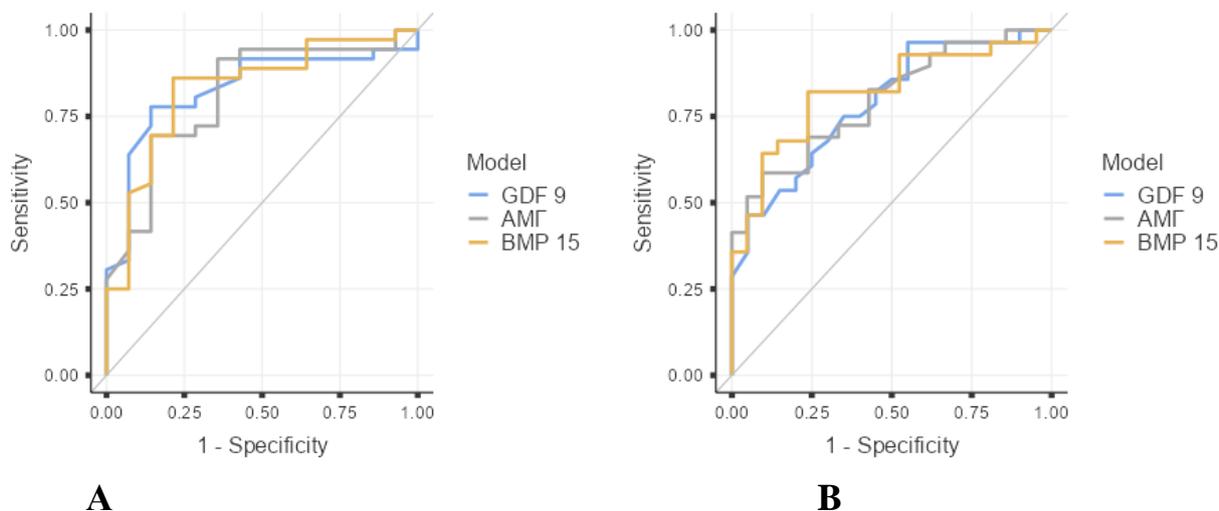
GDF-9 markeri ham tuxumdon zaxirasini baholashda yuqori sezuvchanlikni namoyon etdi. Gipotireozli bemorlarda uni aniqlash reproduktiv buzilishlarni erta aniqlash va qalqonsimon bez disfunksiyasini davolash samaradorligini kuzatishning diagnostik imkoniyatlarini kengaytiradi.

### **Tuxumdon funksiyasi markerlari va gormonal ko'rsatkichlarning korrelyatsion tahlili**

Tadqiqot doirasida tuxumdon funksiyasi markerlari (GDF-9, BMP-15, AMG) hamda gipotalamo-gipofizar-tireoid va tuxumdon o'qlari ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlik korrelyatsion tahlil qilindi. TTG va prolaktin ( $R=0,581$ ;  $p<0,001$ ), TTG va estradiol ( $R=0,558$ ;  $p<0,001$ ), erkin T4 va TTG ( $R=0,776$ ;  $p<0,001$ ), shuningdek, estradiol va prolaktin ( $R=0,594$ ;  $p<0,001$ ) o'rtasida eng kuchli ijobiy korrelyatsion bog'liqliklar aniqlandi. Olingan ma'lumotlar manifest gipotireozli bemorlarda gormonal disbalansning yanada yaqqolroq namoyon bo'lishini ko'rsatadi, bu esa uning tuxumdonlar yetishmovchiligi shakllanishidagi muhim rolini tasdiqlaydi.

### **Xavf omillarini kompleks baholash va tuxumdon yetishmovchiligini bashorat qilish**

ROC tahlili manifest gipotireozli bemorlarda barcha uchta biomarkerning yuqori diagnostik samaradorligini ko'rsatdi. ROC egri chizig'i ostidagi eng katta maydon BMP-15 ( $AUC=0,830$ ) uchun qayd etilgan, GDF-9 ( $AUC=0,829$ ) va AMG ( $AUC=0,813$ ) uchun ham taqqoslanarli qiymatlar aniqlangan. BMP-15 sezuvchanlik (86,1%) va o'ziga xoslikning (78,6%) optimal muvozanatini hamda eng yuqori Yuden indeksini (0,6468) ko'rsatdi, bu esa uni eng universal markerga aylantiradi. Subklinik gipotireozli bemorlarda eng yuqori sezuvchanlik GDF-9 da (96,4%) aniqlandi, BMP-15 esa diagnostik xususiyatlarning eng yaxshi kombinatsiyasini saqlab qoldi. (4-rasm)



**4-rasm. Manifest (A) va subklinik (B) gipotireozi bor ayollarda biomarkerlarning ROC tahlili**

Sezuvchanlik nuqtayi nazaridan AMG eng yuqori qiymatni (91,7%) ko'rsatdi. Bu uning tuxumdon yetishmovchiligini aniqlashdagi yuqori qobiliyatini ko'rsatsada, o'ziga xosligi o'rtacha (64,3%) edi. Aksincha, GDF-9 yuqori o'ziga xoslik (85,7%) va biroz pastroq sezuvchanlik (77,8%) bilan ajralib turdi, bu esa uni tashxisni tasdiqlashda foydali qiladi. BMP-15 barcha markerlar orasida

sezuvchanlik (86,1%) va o'ziga xoslikning (78,6%) eng yaxshi muvozanatini ko'rsatdi. Bu Yuden indeksining eng yuqori qiymati (0,6468) bilan ham tasdiqlandi.

Subklinik gipotireozli bemorlarda biomarkerlarning diagnostik samaradorligi manifest shaklidan biroz farq qildi. AUC ning eng yuqori qiymati yana BMP-15 da qayd etildi (AUC = 0,820), AMG va GDF-9 uchun AUC mos ravishda 0,797 va 0,787 ni tashkil etdi (4.A-rasm).

Qiziq tomoni shundaki, GDF-9 ushbu kichik guruhda juda yuqori sezuvchanlikni (96,43%) namoyish etdi. Bu uni klinikadan oldingi bosqichda tuxumdon zaxirasi buzilishlarini erta aniqlashda ayniqsa foydali qiladi. Biroq, uning o'ziga xosligi past (45,0%) bo'lib, bu uning prognostik qiymatini cheklaydi. Aksincha, AMG o'rtacha sezuvchanlik (58,62%) va yuqori o'ziga xoslikni (90,48%) ko'rsatdi. BMP-15 esa muvozanatli profil (sezuvchanlik 82,14%, o'ziga xoslik 76,19%) va eng yuqori Yuden indeksi (0,583) bilan ajralib turdi. Bu uni ushbu guruhdagi eng ishonchli universal marker qiladi.

Gipotireozning ikkala shakli bilan og'rgan bemorlardan iborat birlashtirilgan namunani tahlil qilganda, uchala biomarker ham yaxshi diagnostik aniqlikni ko'rsatdi. AUC qiymatlari 0,801 (GDF-9) dan 0,827 (BMP-15) gacha, AMG uchun oraliq qiymat (0,820) bilan o'zgarib turdi. Bu ushbu ko'rsatkichlarning turli klinik holatlarda barqaror prognostik qiymatga ega ekanligini tasdiqlaydi.

Shunday qilib, o'rganilgan biomarkerlarning har biri klinik ahamiyatga ega va gipotireozning turli shakllari bo'lgan ayollarda tuxumdon yetishmovchiligini tashxislash hamda bashorat qilishda foydali bo'lishi mumkin. Olingan ma'lumotlar endokrin ginekologiyada reproduktiv buzilishlarni erta aniqlash va tashxislash aniqligini oshirish uchun ushbu biomarkerlarni qo'llash mumkinligini tasdiqlaydi.

Tadqiqot doirasida manifest va subklinik gipotireozi bor ayollarda tuxumdon yetishmovchiligi rivojlanish ehtimolini bashorat qilishga qaratilgan binomial logistik regressiyaning ikkita alohida modeli tuzildi. Tahlil natijalari ushbu patologik holat bilan bog'liq asosiy belgilarni aniqlashga imkon berdi.

Manifest gipotireozi bor bemorlarda (6-jadval) tuxumdon yetishmovchiligining statistik jihatdan ahamiyatli prediktori follikullarni stimullovchi gormon (FSG) darajasi ( $p = 0,018$ ) bo'ldi. Bunda imkoniyatlar nisbati (OR = 8,71; 95% CI: 1,46-52,08) FSG darajasining oshishi bilan tuxumdon yetishmovchiligi rivojlanish xavfining sezilarli darajada oshishini ko'rsatdi. Bundan tashqari, antimyuller gormoni (AMG) ( $p = 0,067$ ), tireotrop gormon (TTG) ( $p = 0,141$ ) va yosh ( $p = 0,135$ ) qiymatlari ahamiyatlilik tendensiyasini ko'rsatdi. Bu ushbu omillarning tuxumdon zaxirasiga ta'siri to'g'risidagi mavjud patofiziologik tasavvurlarga mos keladi. GDF-9 ( $p = 0,042$ ) darajasi e'tiborga loyiq bo'lib, u keng ishonch oralig'iga (0-68,64) qaramay, tuxumdonlar funksiyasi bilan potensial bog'liqlikni ko'rsatdi. Yana bir o'sish omili bo'lgan BMP-15 ning past qiymati ( $p = 0,013$ ) esa uning qalqonsimon bez disfunksiyasida tuxumdon yetishmovchiligi patogenezida mumkin bo'lgan rolini taxmin qilishga imkon beradi.

7-jadval

**Manifest gipotireoz bilan og‘rigan ayollarda tuxumdon yetishmovchiligini bashorat qilish uchun binomial logistik regressiya usuli**

O'zgaruvchan	$\beta$ (logit)	SE	p	OR (95% CI)	VIF
Doimiy	- 34.208	28.84	0.236	—	—
Yosh	0.356	0.238	0.135	1.43 (0.90 – 2.28)	6.71
TVI	0.089	0.233	0.072	1.09 (0.69 – 1.73)	2.06
TTG	0.493	0.335	0.141	1.64 (0.85 – 3.16)	3.00
Prolaktin	- 0.345	0.289	0.233	0.71 (0.40 – 1.25)	4.42
FSG	2.165	0.912	0.018	8.71 (1.46 – 52.08)	3.65
LG	-1.016	0.893	0.255	0.36 (0.06 – 2.08)	6.19
AMG	0.642	1.493	0.067	1.90 (0.10 – 35.48)	1.11
GDF-9	2.949	3.662	0.042	0.05 (0 – 68.64)	3.54
BMP-15	-0.008	0.034	0.013	0.99 (0.93 – 1.06)	2.23
antral follikulalar soni, o'ng tuxumdon	1.256	1.200	0.295	3.51 (0.33 – 36.92)	2.57
antral follikulalar soni, chap tuxumdon	1.127	1.005	0.262	3.09 (0.43 – 22.11)	1.21

Binomial logistik regressiya tahlili shuni ko‘rsatdiki, manifest gipotireozda tuxumdon yetishmovchiligining asosiy bashoratchilari FSG darajasi (OR=8,71; p=0,018), BMP-15 (p=0,013) va GDF-9 (p=0,042) ekanligi aniqlandi.

8-jadval.

**Subklinik gipotireoz bilan og‘rigan ayollarda tuxumdon yetishmovchiligini bashorat qilish uchun binomial logistik regressiya usuli**

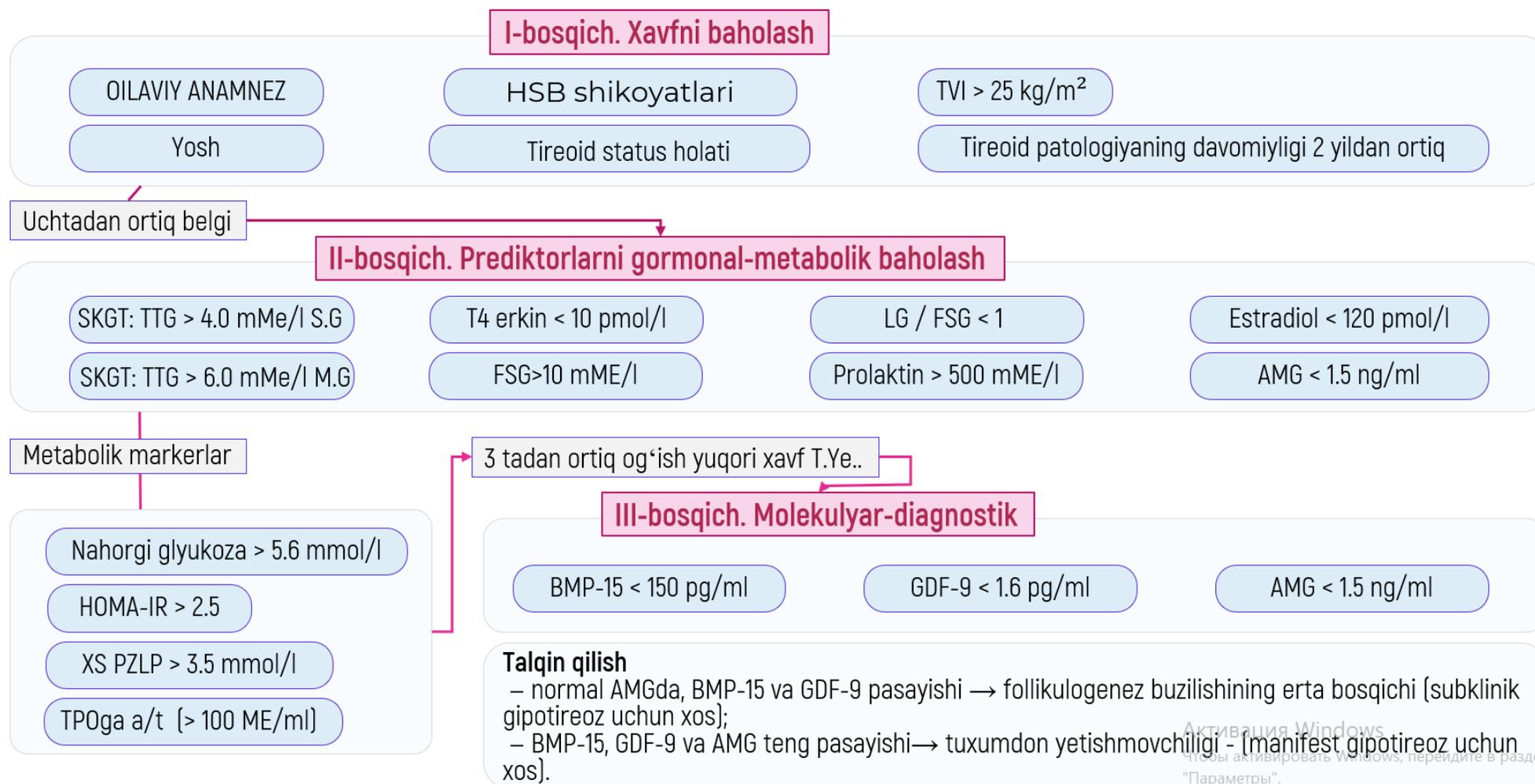
Prediktor	$\beta$ (logit)	SE	p	OR (95% CI)	VIF
Doimiy	-12.831	12.311	0.097	—	—
Yosh	0.261	0.169	0.123	1.30 (0.93 – 1.81)	2.91
TVI	0.092	0.349	0.079	1.10 (0.55 – 2.17)	1.53
TTG	-0.593	0.640	0.034	0.55 (0.16 – 1.94)	3.58
Prolaktin	-0.018	0.135	0.085	0.98 (0.75 – 1.28)	4.92
FSG	1.067	1.025	0.298	2.91 (0.39 – 21.65)	2.34
LG	0.842	1.180	0.475	2.32 (0.23 – 23.44)	2.43
AMG	0.376	0.922	0.068	1.46 (0.24 – 8.86)	4.74
GDF-9	-2.408	2.018	0.233	0.09 (0.002 – 4.70)	5.44
BMP-15	0.015	0.028	0.098	1.01 (0.96 – 1.07)	4.71
antral follikulalar soni, o'ng tuxumdon	-0.655	0.702	0.351	0.52 (0.13 – 2.06)	4.94
antral follikulalar soni, chap tuxumdon	0.619	0.675	0.359	1.86 (0.49 – 6.97)	4.99

Subklinik gipotireozda esa TTG darajasi (OR=0,55; p=0,034) muhim salbiy prediktor bo‘lib chiqdi, bu esa kasallikning dastlabki bosqichlarida murakkab kompensator mexanizmlarni aks ettiradi.

Olingan natijalar gipotireozda tuxumdon yetishmovchiligining ko‘p omilli xususiyatini tasdiqlaydi va klinik amaliyotda gormonal hamda molekulyar markerlar majmuasidan foydalanishning maqsadga muvofiqligini asoslaydi.

Tadqiqotning yakuniy bosqichi gipotireoz bilan og‘rigan ayollarda fertillik buzilishlarini erta aniqlash va bashorat qilish algoritmini ishlab chiqishdan iborat bo‘ldi (5-rasm).

# Reproduktiv buzilishlarni erta tashxislash algoritmi



5-rasm. Gipotireoz bilan xastalangan ayollarda reproduktiv buzilishlarni erta tashxislash va bashoratlash algoritmi.

## Ball modeliga asoslangan tuxumdon yetishmovchiligi xavfini tabaqalash

Bashoratlash modeli	
Umumiy ballar tizimi	
Belgi	Ballar
TTG > 6.0 mMe/l	2
FSG > 10 ME/l	2
AMG < 1.5 ng/ml	2
BMP-15 < 150 pg/ml	2
GDF-9 < 1.6 pg/ml	2
Prolaktin > 500 mMe/l	1
Estradiol < 120 pmol/l	1
TVI > 25 kg/m <sup>2</sup>	1

### 0 - 3 ball – T.Ye xavfi past

Dinamik kuzatuv  
— 12 oyda bir marta nazorat.

### 4 – 7 ball — o‘rtacha xavf

— 6 oyda bir marta nazorat.  
— tireoid holatni tuzatish  
— AMG monitoringi

### ≥ 8 ball — yuqori xavf

— T.Ye bo‘lish ehtimoli yuqoriligi  
— faol davolash  
— reproduktiv maslahat  
— o‘rnini bosuvchi davo usulini tayinlash ehtimoli

## XULOSA

1. Gipotireoz bilan xastalangan ayollarda nazorat guruhiga nisbatan reproduktiv buzilishlar chastotasi sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi: subklinik gipotireozda 42% hollarda, manifest gipotireozda 68% hollarda ( $p < 0,01$ ). Bu reproduktiv buzilishlari darajasining qalqonsimon bez disfunksiyasi og‘irligiga to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqligini ko‘rsatadi.

2. Gipotireoz bilan xastalangan bemorlarda gormonal gomeostaz TTG darajasining ko‘tarilishi, erkin T4 ning pasayishi, ikkilamchi giperprolaktinemiya rivojlanishi va estradiol miqdorining kamayishi bilan tavsiflanadi. Bular kasallikning manifest shaklida eng yaqqol namoyon bo‘ladi. AMG darajasi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada past bo‘ldi ( $p < 0,001$ ), bu tuxumdon yetishmovchiligi shakllanayotganini tasdiqlaydi.

3. Gipotireoz va reproduktiv buzilishlari bo‘lgan bemorlarda tuxumdonlar funksiyasi markerlari GDF-9 va BMP-15 darajasi reproduktiv buzilishlari bo‘lmagan ayollarga qaraganda sezilarli darajada past bo‘lgan ( $p < 0,001$ ), bu ularning follikulogenez regulyatsiyasida va tuxumdonlar disfunksiyasining boshlang‘ich formalarini tashxislashda asosiy rol o‘ynashini tasdiqlaydi.

4. ROC va regression tahlillar GDF-9, BMP-15 va AMG markerlarining yuqori diagnostik va prognostik ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatdi. Bu ayniqsa manifest gipotireozda namoyon bo‘ldi, bunda BMP-15 eng yuqori integral qiymatga ega bo‘ldi.

5. TTG, FSG, AMG, GDF-9 va BMP-15 darajalarini kompleks baholashga asoslangan subklinik va manifest gipotireoz bilan xastalangan fertil yoshdagi ayollarda reproduktiv buzilishlarini erta tashxislash va bashoratlash algoritmi ishlab chiqilgan bo‘lib, uning qo‘llanilishi, tuxumdonlar yetishmovchiligini aniqlash, aniqligini oshirish va o‘z vaqtida profilaktik va davolash chora-tadbirlarini amalga oshirish imkonini beradi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.02.03  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ АНДИЖАНСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**  

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**ГАФУРОВА ДИЛДОРАХОН КАМАЛИДИНОВНА**

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ  
ГИПОТИРЕОЗЕ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**Андижан – 2026**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.2.PhD/Tib.3489

Диссертация выполнена в Андижанском Государственном Медицинском Институте  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** Халимова Замира Юсуфовна  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Халикова Адлия Омануллаевна  
кандидат медицинских наук, доцент

Наримова Гулчехра Жуманиязовна  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** Самаркандский государственный  
медицинский университет

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.02.03 при Андижанском государственном медицинском институте (Адрес: 170127, г.Андижан, улица Ю.Атабекова, 1. Тел./факс (+99874) 223-94-50; e-mail [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz), Андижанский государственный медицинский институт)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована за № \_\_\_\_). Адрес: 170100, г.Андижан, ул. Ю.Атабекова, 1. Тел//факс: (+99874) 223-94-50.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026года).

**Юсупова Ш.К.**

Председатель научного совета по  
присуждению ученых степеней, доктор  
медицинских наук, доцент

**Наджмитдинов О.Б.**

Ученый секретарь научного совета по  
присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, доцент

**Хужамбердиев М.А.**

Председатель научного семинара при  
научном совете по присуждению ученых  
степеней, доктор медицинских наук

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во всём мире проблема заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) является одной из наиболее актуальных в современной медицине, что обусловлено их высокой распространённостью, выраженным влиянием на обменные процессы и значительным медико-социальным значением с учётом сохраняющегося во многих регионах мира природного йодного дефицита. Известно, что дефицит йода является одной из ведущих причин формирования зубной эндемии, при этом тяжесть эндемического зоба в отдельных странах нередко превышает ожидаемые показатели. Установлено, что нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз) оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов и ассоциированы с повышением смертности, в том числе за счёт сердечно-сосудистых осложнений.

В мире по данным эпидемиологических исследований, заболевания ЩЖ выявляются почти у 14 % взрослых женщин и относятся к числу наиболее распространённых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. Примечательно, что женский пол рассматривается как независимый фактор риска дисфункции ЩЖ, поскольку женщины в 3–5 раз чаще получают лечение по поводу тиреоидной патологии по сравнению с мужчинами. Более высокая вероятность развития заболеваний ЩЖ также зафиксирована в отдельных подгруппах населения, в частности у лиц с избыточной массой тела и среди населения стран Восточной Азии.

В нашей стране развитие системы здравоохранения Республики Узбекистан предусматривает решение комплекса задач, направленных на адаптацию медицинской помощи к требованиям международных стандартов, снижение распространённости хронических заболеваний и их профилактику на различных уровнях оказания медицинской помощи. В частности, приоритетными направлениями обозначены повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения, развитие патронажной службы, формирование здорового образа жизни и профилактика заболеваний. Особое внимание уделяется совершенствованию системы охраны здоровья населения, включая меры по снижению распространённости эндокринных заболеваний, раннему выявлению и лечению патологии желез внутренней секреции.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, определённым в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы», а также положениям Закона Республики Узбекистан «Об охране репродуктивного здоровья граждан» от 11 марта 2019

года № ЗРУ-528 и другим нормативно-правовым документам, регламентирующим деятельность в сфере охраны здоровья населения<sup>2</sup>.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI "Медицина и фармакология."

**Степень изученности проблемы.** Известно, что тиреотропный гормон действует синергично с фолликулостимулирующим гормоном, стимулируя пролиферацию гранулёзных клеток и процессы фолликулогенеза. В последние годы опубликован ряд исследований, посвящённых изучению взаимосвязи гипотиреоза и овариального резерва. Так, в исследовании [Hazarika S., Dasari P., Chanu S.M. et al. 2023] было обследовано 32 женщины (19 %) с гипотиреозом, среди которых у 18 пациенток (27,3 %) выявлен сниженный овариальный резерв, тогда как у 14 (14 %) он соответствовал нормальным значениям. Выявленные различия носили статистически значимый характер ( $P = 0,034$ ). При этом у большинства обследованных диагностирован субклинический гипотиреоз с уровнем ТТГ от 4 до 10 мМЕ/мл.

В более раннем исследовании [Michalakis K.G., Mesen T.B., Brayboy L.M. 2011] установлено, что у 18 % женщин с субклиническим гипотиреозом выявлялся сниженный овариальный резерв, определяемый по уровню ФСГ  $>14$  МЕ/л, количеству антральных фолликулов  $<5$  или недостаточному ответу на стимуляцию яичников, однако полученные различия не достигали статистической значимости. В крупном когортном исследовании [Polyzos N.P., Sakkas E., Vaiarelli A. et al. 2015], включавшем 4894 женщины, существенных различий в распространённости субклинического и манифестного гипотиреоза между группами с нормальным и сниженным овариальным резервом выявлено не было.

Ряд исследований указывает на то, что гипотиреоз может рассматриваться как фактор риска формирования овариальной недостаточности, однако в связи с ограниченным объёмом выборок окончательные выводы остаются затруднительными. Так, значимая ассоциация между гипотиреозом и снижением овариального резерва была выявлена в работе [Rao M., Wang H., Zhao S. (2020). В то же время Kucukler F.K., Gorkem U., Simsek Y. et al. 2018] не обнаружили корреляционной связи между уровнями ТТГ и антимюллерова гормона у женщин репродуктивного возраста. Таким образом, влияние гипотиреоза на овариальный резерв остаётся дискуссионным и требует дальнейшего комплексного изучения.

Наиболее пристального внимания требует исследование влияния функционального состояния щитовидной железы на репродуктивную сферу женщин фертильного возраста, поскольку именно от состояния репродуктивного здоровья женщины во многом зависит демографическое будущее нации. Снижение функциональной активности ЩЖ у ряда пациенток

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 26 января 2022 года № ПФ-102"О мерах по совершенствованию и расширению деятельности эндокринологической службы"

сопровождается развитием овариально-менструальной дисфункции, что в дальнейшем может приводить к снижению способности к зачатию и/или вынашиванию беременности, нарушению психоэмоциональной адаптации и снижению показателей рождаемости. В этой связи сохранение репродуктивного здоровья женщин представляет собой одну из важнейших задач современной эндокринологии, имеющую не только медицинское, но и социальное значение.

В Республике Узбекистан вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы изучались под руководством С.И. Исмаилова, а также отражены в работах Л.Б. Нугмановой, Н.А. Алимджанова, М.Т. Рашитова, Ш.Т. Муратходжаевой и других авторов. Вместе с тем на сегодняшний день в отечественной литературе остаются недостаточно изученными вопросы взаимосвязи гипотиреоза и овариальной недостаточности у женщин, что обуславливает необходимость более детального исследования механизмов нарушения репродуктивной функции и разработки методов её прогнозирования при данной патологии.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института в рамках научного проекта №012000273 "Разработка передовых инновационных технологий ранней диагностики, лечения и профилактики неинфекционных заболеваний в различных регионах Узбекистана" (2020-2024).

**Целью исследования:** изучение клинико-метаболической характеристики репродуктивных нарушений и прогнозирование развития овариальной недостаточности при гипотиреозе у женщин фертильного возраста.

**Задачи исследования:**

исследовать спектр и частоту встречаемости репродуктивных нарушений у женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом;

изучить состояние гормонального гомеостаза (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, АМГ, Э2, ТТГ, свободный Т4, антитела к ТПО) у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом;

исследовать маркеры овариальной функции - GDF-9, BMP-15 и АМГ - у пациенток с гипотиреозом с учётом наличия репродуктивных нарушений;

выполнить мультифакторный корреляционный анализ клинических, гормональных, метаболических показателей и маркеров овариальной функции у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом;

разработать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования нарушения фертильности у женщин с гипотиреозом.

**Объектом исследования** явились 100 женщин фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом и 30 условно здоровых женщин составляла группа контроля.

**Предметом исследования** являлась сыворотка крови для выполнения гормональных методов исследования (ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Э2, АМГ, свободный тироксин, антитела к тиреопероксидазе и другие показатели), а также маркеры овариальной функции — GDF-9 и BMP-15.

**Методы исследования.** В диссертационной работе применены общеклинические методы исследования, гормональные методы лабораторной диагностики, а также инструментальные методы обследования, включающие ультразвуковое исследование эндокринных желёз и органов малого таза. Для анализа полученных данных использованы современные методы статистической обработки.

**Научная новизна заключается в следующем:**

выявлены новые патогенетические механизмы развития овариальной недостаточности у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом с участием основных маркеров GDF-9 и BMP-15 в прогнозировании овариальной недостаточности;

доказано, что при манифестной форме гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста наблюдается снижение уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола на фоне повышения уровня пролактина, что сопровождается дисфункцией оси гипоталамо-гипофизно-тиреоидно-овариальной осей;

доказана прогностическая значимость основных маркеров GDF-9, BMP-15 и антимюллерова гормона в прогнозировании яичниковой недостаточности у женщин с различными формами гипотиреоза;

доказана эффективность внедрения в клиническую практику алгоритма интегральной оценки факторов риска развития овариальной недостаточности у женщин фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

показана роль маркеров овариальной функции (GDF-9, BMP-15, АМГ) в качестве информативных показателей овариального резерва у пациенток фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом, что позволяет оптимизировать раннюю доклиническую диагностику и проведение превентивной терапии у пациенток групп высокого риска развития овариальной недостаточности.

Дана характеристика метаболических нарушений у пациенток фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом и выявлена их взаимосвязь с показателями репродуктивной функции.

Впервые разработан алгоритм раннего прогнозирования развития и тактики ведения овариальной недостаточности у пациенток фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом с учётом маркеров овариальной функции, гормональных показателей и данных визуализации.

Обоснована необходимость оценки параметров овариального резерва у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

**Достоверность результатов** выполненного научного исследования подтверждается применением современных статистических методов анализа.

Точность полученных данных основана на использовании адекватных методов математической обработки и сравнении результатов с данными международных и региональных исследований. Полученные результаты сопоставлены с данными отечественных и зарубежных авторов, а выводы и основные положения диссертационной работы подтверждены внедрением в практическое здравоохранение.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые выполнена комплексная оценка корреляционных взаимосвязей между клинико-метаболическими показателями, маркерами овариальной функции (GDF-9, BMP-15, АМГ), гормональными показателями (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Э2, ТТГ, свободный Т4, антитела к ТПО) и данными визуализации у пациенток фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что впервые разработана шкала оценки риска развития овариальной недостаточности (низкий, средний, высокий риск) у пациенток фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом с учётом маркеров овариальной функции, гормональных показателей и данных визуализации.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты по своевременной диагностике пациенток с заболеваниями щитовидной железы внедрены в практическое здравоохранение.

*первая научная новизна:* выявлены новые патогенетические механизмы развития овариальной недостаточности у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом с участием основных маркеров GDF-9 и BMP-15 в прогнозировании овариальной недостаточности. Результаты были включены в методические рекомендации «Ранняя диагностика репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с гипотиреозом», утверждённые Экспертным советом Андиганского государственного медицинского института (протокол №61-26/и от 25.03.2025) и внедрены в практику работы в два региона, в частности в Наманганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (приказ № 70 от 28 марта 2025 г.) и в Ферганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (приказ № 76 от 10 мая 2025 г.), (протокол № 29/17, Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 17.11.2025 г.). *Социальная эффективность* данной научной новизны заключается в разработке и внедрении практических рекомендаций по профилактике и раннему выявлению овариальной недостаточности у пациенток с гипотиреозом. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в том, что при своевременном выявлении и лечении субклинического и манифестного гипотиреоза у женщин значительно сокращается сумма,

затрачиваемая на госпитализацию, и пациент может лечиться амбулаторно. Так, если стационарное лечение пациентки с заболеванием ЩЖ у женщин на поздней стадии заболевания обходится от 4.5 до 9.5 млн сум, то больным на амбулаторном лечении данной патологии на ранней стадии – менее 1.5 млн сум, что в 3-5 раз дешевле. *Вывод:* изучение новых патогенетических механизмов развития овариальной недостаточности у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом является наиболее эффективным способом снижения роста осложнений данной патологии;

*вторая научная новизна:* доказано, что при манифестной форме гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста наблюдается снижение уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола на фоне повышения уровня пролактина, что сопровождается дисфункцией оси гипоталамо-гипофизно-тиреоидно-овариальной осей. Результаты были включены в методические рекомендации «Ранняя диагностика репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с гипотиреозом», утверждённые Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института (протокол №61-26/и от 25.03.2025) и внедрены в практику работы в два региона, в частности в Наманганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (приказ № 70 от 28 марта 2025 г.) и в Ферганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (приказ № 76 от 10 мая 2025 г.), (протокол № 29/17, Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 17.11.2025 г.). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем, благодаря внедрению новых ключевых маркеров - GDF-9, BMP-15 - у пациенток с заболеваниями ЩЖ были оценены показатели гормонального гомеостаза и предложены соответствующие эффективные пути его коррекции. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в том, что благодаря разработке и внедрению определения новых ключевых маркеров в крови GDF-9, BMP-15 в прогнозировании овариальной недостаточности у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом впервые получены новые данные по состоянию пациенток с заболеваниями ЩЖ. Так, если на лечение пациентки с низкими показателями GDF-9, BMP-15 приходится от 4.5 до 9.5 млн сум, то больным с высокими показателями GDF-9, BMP-15 – менее 1.5 млн сум, что в 3-5 раз дешевле. *Вывод:* благодаря разработке и внедрению определения новых ключевых маркеров в крови GDF-9, BMP-15 в прогнозировании овариальной недостаточности у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом был обнаружен наилучший метод для выявления нарушений менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с заболеваниями ЩЖ;

*третья научная новизна:* доказана прогностическая значимость основных маркеров GDF-9, BMP-15 и антимюллерова гормона в

прогнозировании яичниковой недостаточности у женщин с различными формами гипотиреоза. Указанные результаты были включены в содержание методических рекомендаций «Ранняя диагностика репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с гипотиреозом», утверждённых Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института (протокол №61-26/и от 25.03.2025), что было внедрено в практику в два региона, в частности, в Наманганский филиал РСНПМЦ Эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова (приказ № 70 от 28 марта 2025 г), Ферганский филиал РСНПМЦ Эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова (приказ № 76 от 10 мая 2025 г), (протокол № 29/17, Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 17.11.2025 г.). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем. Благодаря оценке овариального резерва у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом применен комплекс исследований, были выявлены особенности клинических, гормональных, ультразвуковых показателей. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в том, что значительно повысились возможности эффективной диагностики данных эндокринопатий у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом. Так, если стационарное лечение пациентки с нарушениями клинических, гормональных, ультразвуковых показателей обходится от 4.5 до 9 млн сум, то пациенткам без нарушений клинических, гормональных, ультразвуковых показателей менее 1.5 млн сум, что в 3-5 раз дешевле. *Вывод:* сравнительный анализ клинических и ультразвуковых показателей у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом значительно повысил возможности эффективной диагностики и мер по предупреждению развития различных эндокринопатий;

*четвертая научная новизна:* выполнена интегральная оценка факторов риска развития овариальной недостаточности у пациенток фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом. Данный результат включён в содержание методических рекомендаций «Ранняя диагностика репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с гипотиреозом», утверждённых Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института (протокол №61-26/и от 25.03.2025), что было внедрено в практику в два региона, в частности, в Наманганский филиал РСНПМЦ Эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова (приказ № 70 от 28 марта 2025 г), Ферганский филиал РСНПМЦ Эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова (приказ № 76 от 10 мая 2025 г), (протокол № 29/17, Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 17.11.2025 г.). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем. Благодаря проведению мультифакториального анализа, значительно возросла достоверность показаний, основанная на статистическом анализе. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в том, что при широком внедрении в стране инновационных технологий по выявлению

заболеваний ЩЖ у женщин репродуктивного возраста, значительно возрастают возможности по повышению как нарушений менструального цикла, так и фертильности, так и ранней диагностики узловых образований с плохим прогнозом. Так, если стационарное лечение пациентки с манифестным гипотиреозом ЩЖ, обходится от 4.5 до 9 млн сум, то пациенткам с субклиническим гипотиреозом можно находиться на амбулаторном лечении данной патологии – менее 1.5 млн сум, что в 3-5 раз дешевле. *Вывод:* разработанные путем математических расчетов шкала и алгоритм интегральной оценки факторов риска развития овариальной недостаточности у женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом позволили на раннем этапе заболевания повысить эффективность и своевременность правильной постановки диагноза.

В практику здравоохранения внедрена электронная программа «Клинико-метаболическая характеристика и прогнозирование овариальной недостаточности при гипотиреозе», свидетельство о регистрации № DGU 202503562 от 01.05.2025 г., Министерство юстиции Республики Узбекистан.

**Апробация результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования были обсуждены и апробированы на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 журнальных научных статей, включая 3 статьи в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации:** Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, разделов «Материалы и методы исследования», двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность выполненного исследования, сформулированы цель и задачи, охарактеризованы объект и предмет диссертации, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных данных и их внедрение в практику здравоохранения, приведены сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

**В I главе диссертации – «Обзор литературы»** — рассмотрены современные представления об этиопатогенезе репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом, дана характеристика клинических особенностей различных форм репродуктивных расстройств при данной патологии. Отдельное

внимание уделено роли маркеров овариальной функции — GDF-9, BMP-15 и антимюллерова гормона — у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом с учётом наличия репродуктивных нарушений, а также взаимосвязи функции щитовидной железы с метаболическими расстройствами. Представленные данные подчёркивают актуальность и научную обоснованность настоящего исследования.

**Во II главе «Характеристика клинического материала и методы исследования»** — представлена подробная характеристика обследованных пациенток и применённых методов исследования. Проанализированы результаты обследования 100 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет), которые были распределены на две основные группы:

первая группа — 50 женщин с субклиническим гипотиреозом;

вторая группа — 50 женщин с манифестным гипотиреозом.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин.

Консультативный приём и обследование пациенток с нарушениями репродуктивной функции проводились на клинических базах Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (отделение тиреоидологии, поликлиника), а также в Центральной многопрофильной поликлинике г. Андижана.

В таблице 1 представлено распределение обследованных пациенток по возрасту. Анализ данных показал, что преобладающее большинство женщин находилось в возрасте от 18 до 39 лет: 39 (78,0 %) пациенток в группе субклинического гипотиреоза и 44 (88,0 %) — в группе манифестного гипотиреоза, что соответствует молодому и трудоспособному возрасту.

**Таблица 1.**

**Распределение больных по возрасту (n=100)**

Возрастная группа	Субклинический гипотиреоз (n = 50)	Манифестный гипотиреоз (n = 50)	Контроль (n = 30)	Всего
18–29 лет	11 (22,0%)	20 (40,0%)	10 (33,3%)	41
30–39 лет	28 (56,0%)	22 (44,0%)	12 (40,0%)	62
40–49 лет	11 (22,0%)	8 (16,0%)	8 (26,7%)	27
<b>Всего</b>	50 (100%)	50 (100%)	30 (100%)	130

**Примечание:** различия между группами по возрасту статистически незначимы ( $\chi^2 = 4,32$ ;  $df = 4$ ;  $p = 0,364$ ; точный тест Фишера  $p = 0,374$ ). Крамер  $V = 0,129$ , что указывает на слабую связь.

Критериями включения являлись девушки и женщины в возрасте от 18 до 49 лет с установленным диагнозом гипотиреоза.

Критерии исключения включали беременность и период лактации, менопаузу, приём гормональных препаратов, влияющих на репродуктивную и метаболическую функцию в течение последних двух месяцев, гипоталамический синдром, врождённую дисфункцию коры надпочечников, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, гистер- и овариэктомию, опухоли гипофиза. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

# Дизайн исследования

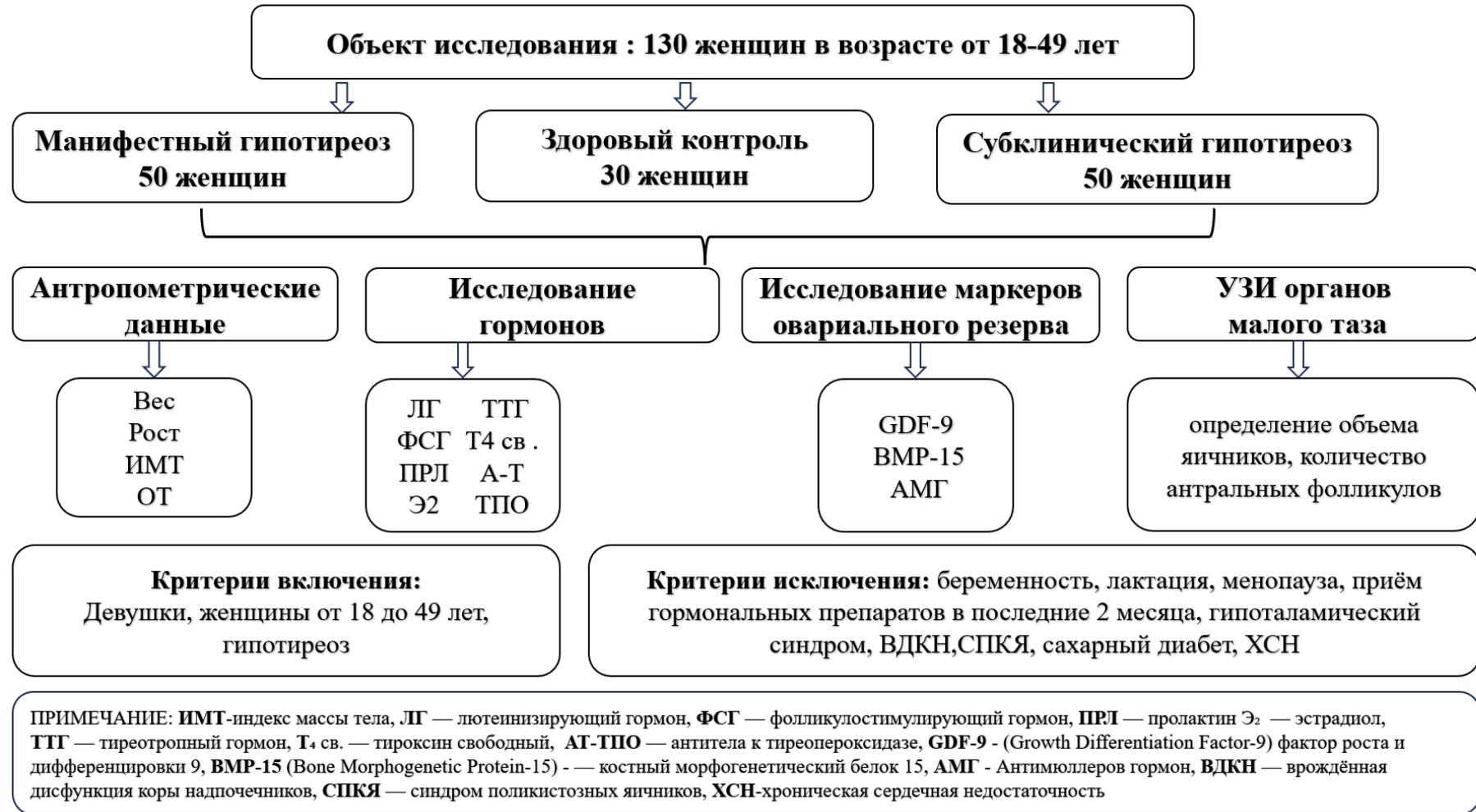


Рис. 1

Общеклинические и гормональные исследования крови выполнены у всех 100 пациенток и женщин контрольной группы в ООО «Зам-Зам мед-сервис» (г. Андижан) на основании договора № 14 от 12 апреля 2023 года.

Количественные показатели (возраст, уровни АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина и ТТГ) анализировались с использованием средних значений и стандартного отклонения. Для сравнения непрерывных переменных применялся непарный t-критерий Стьюдента, статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для сравнения категориальных переменных использовались критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Логистический регрессионный анализ применялся для выявления ассоциаций между факторами риска и снижением овариального резерва.

**В главе III дана «Сравнительная характеристика клинических, гормональных и инструментальных показателей пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом».**

В соответствии с целью и задачами исследования выполнен сравнительный анализ клинико-демографических и гормональных показателей у женщин фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом с учётом возраста, длительности заболевания и индекса массы тела.

Установлено, что по большинству клинических жалоб выявлены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,005$ ;  $p < 0,033$ ). Наиболее часто регистрировалась быстрая утомляемость — у 39 (78,0 %) пациенток с субклиническим гипотиреозом и у 40 (80,0 %) с манифестным гипотиреозом. Второе место по частоте занимали сухость и огрубение кожи (58,0 % и 66,0 % соответственно), а также нарушения менструального цикла (58,0 % и 72,0 %). На третьем месте отмечались выпадение и ломкость волос — 56,0 % при субклиническом и 100 % при манифестном гипотиреозе. Увеличение массы тела наблюдалось у 52,0 % и 80,0 % пациенток соответственно, сонливость — у 38,0 % и 64,0 %.

Выявлены достоверные различия показателей индекса массы тела и окружности талии. Так, уровень ИМТ при субклиническом гипотиреозе составил 26,1 кг/м<sup>2</sup>, тогда как при манифестном гипотиреозе — 28,6 кг/м<sup>2</sup>. Окружность талии у пациенток с субклиническим гипотиреозом составляла 83,6 см, а при манифестном гипотиреозе — 91,6 см.

Далее проанализированы особенности нарушений менструального цикла (таблица 2).

Таблица 2

**Характеристика нарушений менструального цикла у пациенток  
исследуемых групп**

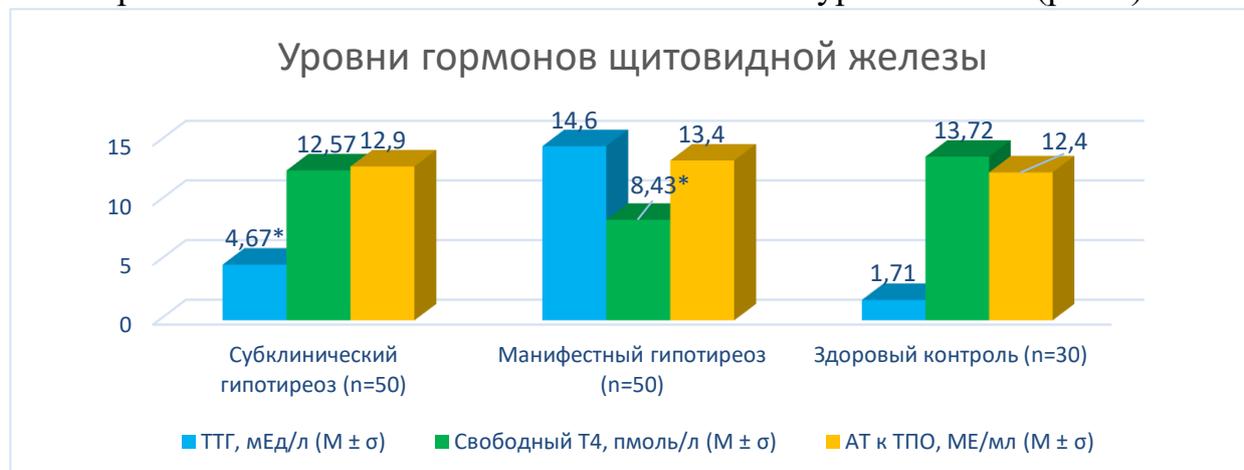
Симптом	СГ (n=50)	МГ (n=50)	Контроль (n=30)	$\chi^2$	p-значение	Крам ер V
Нарушения цикла: регулярность	29 (58,0%) нерегулярный	36 (72,0%) нерегулярный	0 (0,0%)	41,0	<0,001	0,561
Олигоменорея	13 (26,0%)	18 (36,0%)	0 (0,0%)	13,6	0,001	0,323
Опсоменорея	12 (24,0%)	17 (34,0%)	0 (0,0%)	12,6	0,002	0,312
Гипоменорея	11 (22,0%)	9 (18,0%)	2 (6,7%)	3,20	0,202	0,157
Меноррагия	5 (10,0%)	5 (10,0%)	0 (0,0%)	3,25	0,197	0,158
Полименорея	6 (12,0%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)	—	1,000 (F)	—
Гиперменорея	0 (0%)	50 (100%)	0 (0%)	—	1,000	—
Метрорагия	7 (14%)	6 (12%)	0 (0%)	—	1,000	—

Примечание: (F- Fisher), НМЦ – нарушение менструального цикла, СГ – субклинический гипотиреоз, МГ – манифестный гипотиреоз

Анализ представленных данных показал, что при манифестном гипотиреозе нарушения менструального цикла встречались достоверно чаще, чем при субклинической форме. Для пациенток с субклиническим гипотиреозом была более характерна полименорея, тогда как для манифестного гипотиреоза — гиперменорея. Полученные данные свидетельствуют о выраженной дисфункции овариальной гормональной активности, преимущественно при манифестной форме гипотиреоза, что определило необходимость дальнейшего гормонального и инструментального анализа.

**Оценка тиреодного и овариального статуса.**

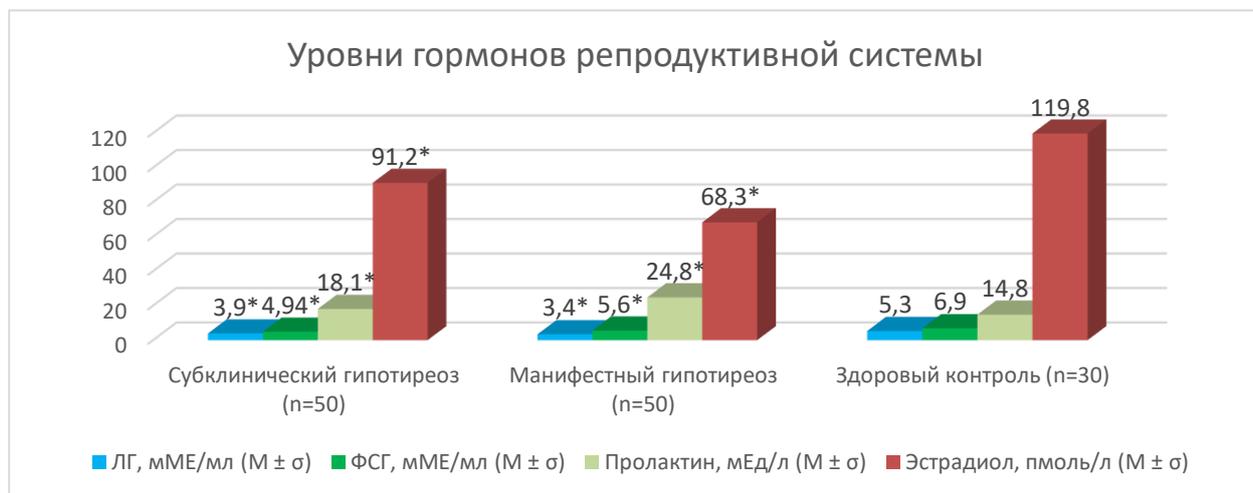
Установлено, что у 28 % пациенток с субклиническим гипотиреозом уровни ТТГ соответствовали референсным значениям, тогда как у 72 % отмечалось его умеренное повышение. У всех пациенток с манифестным гипотиреозом выявлено значительное повышение уровней ТТГ (рис.2).



**Рис.2. Уровни гормонов щитовидной железы**

Примечание: различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p < 0,001).

Для обследованной когорты пациенток был характерен первичный гипотиреоз, сопровождающийся функциональной гиперпролактинемией и вторичным гипогонадизмом, более выраженными при манифестной форме заболевания (рис. 3).



**Рис.3. Уровни гормонов репродуктивной системы**

Примечание: различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Выявлены достоверно сниженные уровни ЛГ и ФСГ на фоне низких уровней эстрадиола в обеих группах ( $p < 0,001$ ), при этом снижение эстрадиола было более выраженным у пациенток с манифестным гипотиреозом.

**Таблица 3**

**Показатели ультразвукового исследования щитовидной железы**

Показатель	СГ (n=50)	МГ n=50)	Контроль (n=30)	$\chi^2$	P(Kruskal-Wallis)	Значимые различия (Данн, $p < 0.05$ , Бонферрони)
Общий объём долей ЩЖ, см <sup>3</sup>	13.0 ± 1.66	15.5 ± 5.61	11.6 ± 1.24	18.27	< 0.001	1 vs 3, 2 vs 3
Перешеек ЩЖ, мм	2.65 ± 0.227	3.67 ± 1.24	2.78 ± 0.291	16.12	< 0.001	1 vs 2

Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении объёма щитовидной железы у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой, что указывает на гиперплазию тиреоидной ткани.

**Таблица 4**

**Частота выявления узловых образований щитовидной железы**

СГ (n=50)	МГ (n=50)	Контроль (n=30)	$\chi^2$	p-значение	Крамер V
7 (14%)	18 (36%)	0 (0%)	17.1	<0.001	0.362

Узловые образования щитовидной железы достоверно чаще выявлялись у пациенток с манифестным гипотиреозом, что отражает более выраженное и

длительное поражение тиреоидной ткани и может опосредованно способствовать снижению овариального резерва.

При анализе данных УЗИ яичников на 14-й день менструального цикла установлено, что объёмы обоих яичников у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, причём наиболее выраженные изменения выявлены при манифестной форме заболевания.

Таким образом, проведённые гормональные и инструментальные исследования показали, что у пациенток с манифестным гипотиреозом изменения носят более выраженный характер, что подтверждает его неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию женщин фертильного возраста.

#### **Глава IV. Оценка маркеров овариальной функции GDF-9, BMP-15, АМГ и их роль в прогнозировании овариальной недостаточности при гипотиреозе**

Результаты оценки маркеров овариальной функции GDF-9, BMP-15 и АМГ у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом. В соответствии с целью и задачами исследования выполнена оценка уровней маркеров овариальной функции — GDF-9, BMP-15 и антимюллерова гормона — у пациенток клинических групп (таблица 5).

**Таблица 5.**

##### **Уровни GDF-9, BMP-15 и АМГ в клинических группах**

<b>Показатель</b>	<b>СГ (n=50)</b>	<b>МГ (n=50)</b>	<b>Контроль (n=30)</b>	<b>p</b>
GDF-9 (пг/мл)	1.99±0.68	1.50±0.35	2.21±0.81	P<0.001
BMP-15 (пг/мл)	180.30±47.12	136.50±34.92	193.50±61.20	P<0.001
АМГ (нг/мл)	2.61±1.30	1.50±0.85	2.92±1.79	P<0.001

Анализ данных показал, что уровни GDF-9 и BMP-15 у пациенток с субклиническим гипотиреозом не отличались достоверно от контрольной группы ( $p>0,05$ ), тогда как при манифестном гипотиреозе отмечалось их статистически значимое снижение ( $p<0,001$ ). Уровень АМГ демонстрировал тенденцию к снижению при субклиническом гипотиреозе и был достоверно ниже при манифестной форме заболевания ( $p=0,001$ ).

Таким образом, наиболее выраженное и статистически подтверждённое снижение концентраций GDF-9 и BMP-15 наблюдалось у пациенток с манифестным гипотиреозом, тогда как АМГ не снижался достоверно при субклинической форме заболевания.

Отмечено, что с увеличением возраста уровни GDF-9 и BMP-15 достоверно снижались, особенно у женщин 40 лет и старше. В таблице 6 представлены показатели маркеров овариальной функции в зависимости от наличия репродуктивных нарушений.

Таблица 6

**Уровни GDF-9, BMP-15 и АМГ в зависимости от наличия репродуктивных нарушений**

Маркер	Без репродуктивных нарушений (n=50)	С репродуктивными нарушениями (n=50)
GDF-9 (пг/мл)	2.05±0.69	1.50±0.49*
BMP-15 (пг/мл)	189.25±49.49	136.40±41.30*
АМГ (нг/мл)	2.95±1.47	1.39±0.90*

Примечание: \* - различия статистически значимы по сравнению с группой без репродуктивных нарушений ( $p < 0,001$ ).

У пациенток без репродуктивных нарушений уровни исследуемых маркеров были ниже, чем в контрольной группе, однако не достигали статистической значимости. В то же время у женщин с репродуктивными нарушениями концентрации GDF-9, BMP-15 и АМГ были достоверно снижены ( $p < 0,001$ ), что подтверждает их роль в формировании овариальной недостаточности.

BMP-15, как ключевой молекулярный регулятор фолликулогенеза, продемонстрировал высокую информативность в оценке состояния яичников. Снижение его уровня при гипотиреозе отражает ранние этапы овариальной дисфункции. Определение BMP-15 у женщин фертильного возраста позволяет повысить точность прогноза репродуктивного потенциала и своевременно выявлять группы высокого риска.

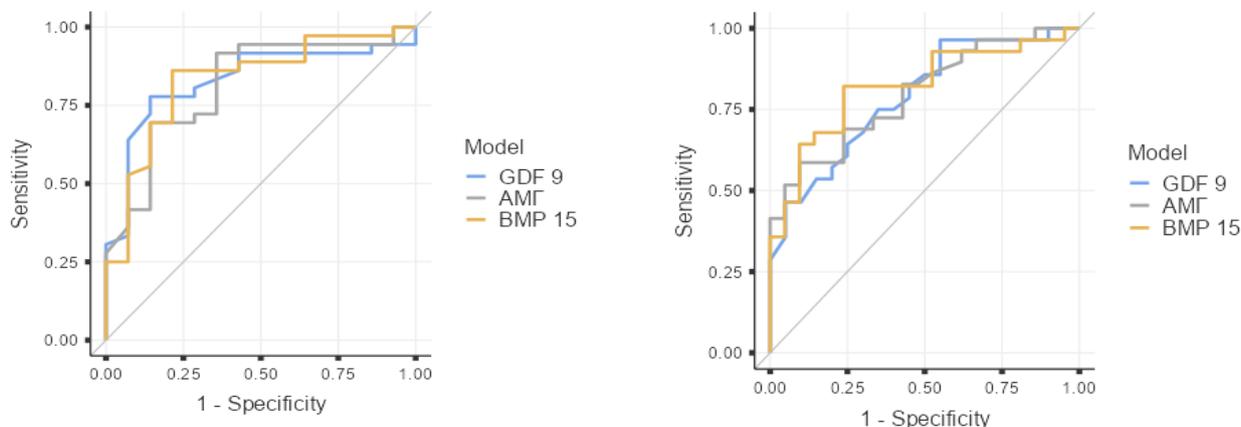
Маркер GDF-9 также продемонстрировал высокую чувствительность в оценке овариального резерва. Его определение у пациенток с гипотиреозом расширяет диагностические возможности раннего выявления репродуктивных нарушений и мониторинга эффективности терапии тиреоидной дисфункции.

**Корреляционный анализ маркеров овариальной функции и гормональных показателей**

В рамках исследования выполнен корреляционный анализ взаимосвязи маркеров овариальной функции (GDF-9, BMP-15, АМГ) и показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и овариальной осей. Наиболее выраженные положительные корреляционные связи выявлены между ТТГ и пролактином ( $R=0,581$ ;  $p < 0,001$ ), а также между АМГ, GDF-9 и BMP-15 ( $r=0.84-0.91$   $p < 0,001$ ), отрицательная корреляционная связь выявлена между уровнем ТТГ и эстрадиолом ( $R=-0,558$ ;  $p < 0,001$ ), свободным Т4 и ТТГ ( $R=-0,776$ ;  $p < 0,001$ ), а также между эстрадиолом и пролактином ( $R=-0,594$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном гормональном дисбалансе у пациенток с манифестным гипотиреозом, что подтверждает его ключевую роль в формировании овариальной недостаточности.

**Интегральная оценка факторов риска и прогнозирование овариальной недостаточности.**

ROC-анализ показал высокую диагностическую эффективность всех трёх биомаркеров у пациенток с манифестным гипотиреозом. Наибольшая площадь под ROC-кривой зарегистрирована для BMP-15 (AUC=0,830), сопоставимые значения выявлены для GDF-9 (AUC=0,829) и АМГ (AUC=0,813). BMP-15 продемонстрировал оптимальный баланс чувствительности (86,1%) и специфичности (78,6%) и наивысший индекс Юдена (0,6468), что делает его наиболее универсальным маркером. У пациенток с субклиническим гипотиреозом наибольшая чувствительность выявлена у GDF-9 (96,4%), тогда как BMP-15 сохранял наилучшее сочетание диагностических характеристик. (рис.4.)



**А**

**Б**

**Рис. 4. ROC-анализ биомаркеров у женщин с манифестным (А) и субклиническим (Б) гипотиреозом**

**Таблица 7**

**Биномиальная логистическая регрессия для прогнозирования овариальной недостаточности у женщин с манифестным гипотиреозом**

Переменная	$\beta$ (логит)	SE	p	OR (95% CI)	VIF
Константа	-34.208	28.84	0.236	—	—
Возраст	0.356	0.238	0.135	1.43 (0.90 – 2.28)	6.71
ИМТ	0.089	0.233	0.072	1.09 (0.69 – 1.73)	2.06
ТТГ	0.493	0.335	0.141	1.64 (0.85 – 3.16)	3.00
Пролактин	-0.345	0.289	0.233	0.71 (0.40 – 1.25)	4.42
ФСГ	2.165	0.912	0.018	8.71 (1.46 – 52.08)	3.65
ЛГ	-1.016	0.893	0.255	0.36 (0.06 – 2.08)	6.19
АМГ	0.642	1.493	0.067	1.90 (0.10 – 35.48)	1.11
GDF-9	2.949	3.662	0.042	0.05 (0 – 68.64)	3.54
BMP-15	-0.008	0.034	0.013	0.99 (0.93 – 1.06)	2.23
АФЧ, правый яичник	1.256	1.200	0.295	3.51 (0.33 – 36.92)	2.57
АФЧ, левый яичник	1.127	1.005	0.262	3.09 (0.43 – 22.11)	1.21

Биномиальный логистический регрессионный анализ показал, что при манифестном гипотиреозе ключевыми предикторами овариальной недостаточности являлись уровень ФСГ (OR=8,71; p=0,018), ВМР-15 (p=0,013) и GDF-9 (p=0,042).

**Таблица 8.**

**Биномиальная логистическая регрессия для прогнозирования овариальной недостаточности у женщин с субклиническим гипотиреозом**

Предиктор	$\beta$ (логит)	SE	p	OR (95% CI)	VIF
Константа	-12.831	12.311	0.097	—	—
Возраст	0.261	0.169	0.123	1.30 (0.93 – 1.81)	2.91
ИМТ	0.092	0.349	0.079	1.10 (0.55 – 2.17)	1.53
ТТГ	-0.593	0.640	0.034	0.55 (0.16 – 1.94)	3.58
Пролактин	-0.018	0.135	0.085	0.98 (0.75 – 1.28)	4.92
ФСГ	1.067	1.025	0.298	2.91 (0.39 – 21.65)	2.34
ЛГ	0.842	1.180	0.475	2.32 (0.23 – 23.44)	2.43
АМГ	0.376	0.922	0.068	1.46 (0.24 – 8.86)	4.74
GDF-9	-2.408	2.018	0.233	0.09 (0.002 – 4.70)	5.44
ВМР-15	0.015	0.028	0.098	1.01 (0.96 – 1.07)	4.71
АФЧ (прав яич)	-0.655	0.702	0.351	0.52 (0.13 – 2.06)	4.94
АФЧ (лев яич)	0.619	0.675	0.359	1.86 (0.49 – 6.97)	4.99

А при субклиническом гипотиреозе значимым отрицательным предиктором оказался уровень ТТГ (OR=0,55; p=0,034), что отражает сложные компенсаторные механизмы на ранних этапах заболевания.

Полученные результаты подтверждают мультифакторный характер овариальной недостаточности при гипотиреозе и обосновывают целесообразность использования комплекса гормональных и молекулярных маркеров в клинической практике.

Заключительным этапом исследования явилась разработка алгоритма ранней диагностики и прогнозирования нарушений фертильности у женщин с гипотиреозом (рис. 5).

# Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования нарушений фертильности у женщин с гипотиреозом

## I-этап. Оценка риска

Семейный анамнез

Возраст

Жалобы на НМЦ

Состояние тиреоидного статуса

ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>

Длительность тиреоидной патологии более 2-х лет

Более трёх признаков

## II-этап. Гормональная-метаболическая оценка предикторов

СКТГ: ТТГ > 4.0 мМЕ/л С.Г

Т4 свобод < 10 пмоль/л

ЛГ / ФСГ < 1

Эстрадиол < 120 пмоль/л

СКТГ: ТТГ > 6.0 мМЕ/л М.Г

ФСГ > 10 мМЕ/л

Пролактин > 500 мМЕ/л

АМГ < 1.5 нг/мл

Метаболические маркёры

глюкоза натощак > 5.6 ммоль/л

НОМА-IR > 2.5

ХС ЛПНП > 3.5 ммоль/л

а/т к ТПО (> 100 МЕ/мл)

Более 3-х отклонений высокий риск О.Н.

## III-этап. Молекулярно-диагностический

BMP-15 < 150 пг/мл

GDF-9 < 1.6 пг/мл

АМГ < 1.5 нг/мл

### Интерпретация

- снижение BMP-15 и GDF-9 при нормальном АМГ → ранняя стадия нарушения фолликулогенеза (характерно для субклинического гипотиреоза);
- одновременное снижение BMP-15, GDF-9 и АМГ → овариальная недостаточность (типично для манифестного гипотиреоза).

Рис. 5. Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования нарушений фертильности у женщин с гипотиреозом

## Стратификация риска овариальной недостаточности на основе балльной модели

Прогностическая модель	
Суммарная система баллов	
Признак	Баллы
ТТГ > 6.0 мМЕ/л	2
ФСГ > 10 МЕ/л	2
АМГ < 1.5 нг/мл	2
ВМР-15 < 150 пг/мл	2
GDF-9 < 1.6 пг/мл	2
Пролактин > 500 мМЕ/л	1
Эстрадиол < 120 пмоль/л	1
ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	1

### 0 – 3 балла — низкий риск ОН

Динамическое наблюдение  
— контроль раз в 12 мес.

### 4 – 7 баллов — умеренный риск

— контроль каждые 6 мес.  
— коррекция тиреоидного статуса  
— мониторинг АМГ

### ≥ 8 баллов — высокий риск

— высокая вероятность ОН  
— активное лечение  
— репродуктивное консультирование  
— возможное назначение заместительной терапии

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У женщин с гипотиреозом выявлено достоверное увеличение частоты репродуктивных нарушений по сравнению с контрольной группой: при субклиническом гипотиреозе — в 42 % случаев, при манифестном — в 68 % случаев ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о прямой зависимости выраженности нарушений фертильности от степени тиреоидной дисфункции.

2. Гормональный гомеостаз у пациенток с гипотиреозом характеризуется повышением уровня ТТГ, снижением свободного Т4, развитием вторичной гиперпролактинемии и снижением концентрации эстрадиола, наиболее выраженными при манифестной форме заболевания. Уровень АМГ был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), что подтверждает формирование овариальной недостаточности.

3. У пациенток с гипотиреозом и репродуктивными нарушениями уровни маркеров овариальной функции GDF-9 и ВМР-15 были достоверно ниже, чем у женщин без репродуктивных нарушений ( $p < 0,001$ ), что подтверждает их ключевую роль в регуляции фолликулогенеза и диагностике ранних форм овариальной дисфункции.

4. ROC- и регрессионный анализы показали высокую диагностическую и прогностическую значимость маркеров GDF-9, ВМР-15 и АМГ, особенно при манифестном гипотиреозе, с наибольшей интегральной ценностью ВМР-15.

5. Разработан алгоритм ранней диагностики и прогнозирования нарушений фертильности у женщин фертильного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом, основанный на комплексной оценке уровней ТТГ, ФСГ, АМГ, GDF-9 и ВМР-15, применение которого позволяет повысить точность выявления овариальной недостаточности и своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.02.03  
FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES AT ANDIJAN STATE  
MEDICAL INSTITUTE**

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**GAFUROVA DILDORAKHON KAMALIDINOVNA**

**"CLINICAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS  
OF OVARIAN INSUFFICIENCY IN HYPOTHYROIDISM"**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**Andijan 2026**

**The theme of dissertation (PhD) is registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under the number № B2023.2.PhD/Tib.3489**

The dissertation was prepared at the Andijan State Medical Institute

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

**Scientific adviser:**

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

**Official opponents:**

**Khalikova Adliya Omanullaevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Narimova Gulchexra Jumaniyazovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**Samarkand State Medical University**

The dissertation will be defended on “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2026 at \_\_\_\_ p.m. hours at a meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.02.03 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Yu.Atabekova str. 1; Tel./Fax: (+998) 74-223-94-60, E-mail: info@adti.uz).

The dissertation can be found in the Information Resource Center of Andijan state medical institute (Registration number № \_\_\_\_ ) (Address: 170100, Andijan c., Yu. Atabekov str. 1; Tel./Fax: (+998) 74-223-94-60.

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

**Yusupova Sh.Q.**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences  
Associate Professor

**Nadjmitdinov O.B.**

Scientific secretary of the scientific council for the award of scientific degrees, Doctor of medical science, Associate Professor

**Xujamberdiev M.A.**

Deputy Chairman of the scientific seminar at 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 clinical and metabolic characteristics of reproductive disorders in women with hypothyroidism and the prediction of ovarian insufficiency.

**The object of the study.** The object of the study was 100 women with subclinical and manifest hypothyroidism and 30 apparently healthy women formed the control group.

**The scientific novelty of the study** The scientific novelty is as follows:

new pathogenetic mechanisms for the development of ovarian insufficiency in patients with subclinical and overt hypothyroidism have been identified, involving the main markers GDF-9 and BMP-15 in predicting ovarian insufficiency;

it has been demonstrated that in the overt form of hypothyroidism in women of reproductive age, a decrease in the levels of LH, FSH, and estradiol is observed alongside an increase in prolactin levels, which is accompanied by dysfunction of the hypothalamus-pituitary-thyroid-ovarian axis;

the prognostic significance of the main markers GDF-9, BMP-15, and anti-Müllerian hormone in predicting ovarian insufficiency in women with various forms of hypothyroidism has been established;

the effectiveness of implementing an algorithm for the integrated assessment of risk factors for the development of ovarian insufficiency in women of fertile age with subclinical and overt hypothyroidism in clinical practice has been proven.

**Implementation of the results of the research.**

The scale and algorithm for the integrated assessment of risk factors for ovarian insufficiency in women with subclinical and overt hypothyroidism, developed through mathematical calculations, have improved the effectiveness and timeliness of accurate diagnosis at an early stage of the disease.

Based on scientific results on the early and timely detection of ovarian insufficiency in women, methodological recommendations “Early diagnostics of reproductive dysfunction in women of fertile age” have been developed. This practice was implemented in two regions, specifically in the Namangan branch of the R. S. S. P. M.C. of Endocrinology named after Academician Yo.Kh. Turakulov (based on Order No. 70 dated March 28, 2025), and in the Fergana branch of R. S. S. P. M.C. of Endocrinology named after Academician Yo.Kh. Turakulov (based on Order No. 76 dated May 10, 2025), (Minutes № 29/17 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 17, 2025)

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, literature review, a chapter on materials and research methods, two chapters of original research and their discussion, conclusions, practical recommendations, and a bibliography. The total volume of the text material comprises 109 pages.

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I bo'lim (I часть; I part)**

1. Гафурова Д.К., Халимова З.Ю. Клинико-дермографическая характеристика пациенток фертильного возраста с гипотиреозом. *Zamonaviy tibbiyot jurnali* (14.00.00. №1 (12)), 2026. Стр 225– 232. (ОАК qarori 7 iyun, 2024 No. 01-06/2191/20). [https://nashruz.uz/ru/article-open/?id=1&article\\_id=829](https://nashruz.uz/ru/article-open/?id=1&article_id=829)
2. Gafurova D.K. Khalimova Z.Yu. Impact of Autoimmune Thyroid Disease on Ovarian Reserve in Reproductive-Age Women with Hypothyroidism. *American Journal of Medicine and Medical* 15(8): 2538-2542 (14.00.00. №2) <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20251508.25.html>
3. Гафурова Д.К., Халимова З.Ю. Особенности гормонально–инструментальных показателей пациенток фертильного возраста с гипотиреозом. *Zamonaviy tibbiyot jurnali* (14.00.00. №4 (7)), 2024. Стр 171– 179. (ОАК qarori 7 iyun, 2024 No. 01-06/2191/20). [https://nashruz.uz/ru/article-open/?id=1&article\\_id=170](https://nashruz.uz/ru/article-open/?id=1&article_id=170)
4. Гафурова Д.К., Халимова З.Ю., Характеристика овариальной недостаточности при гипотиреозе. *Журнал гуманитарных и естественных наук* (14.00.00. № 4(10)). 2023. Vol.2 стр 44–48. (ОАК qarori 8 may, 2023 No. 01-07/710/1) <https://journals.tnmu.uz/gtfj/article/view/119/121>.
5. Gafurova D.K. Clinical and diagnostic aspects of reproductive function disturbances in women with infertility on background of hypothyroidism. *EPRA International journal of research and development* Volume 8 issue 3 March 2023. Page 203–205.

**II bo'lim (II часть; II part)**

6. Халимова З.Ю., Гафурова Д.К. Ранняя диагностика репродуктивных нарушений при гипотиреозе у женщин фертильного возраста // *Методические рекомендации*. АГМИ. Андижан, 2025. 30 с.
7. Халимова З.Ю., Гафурова Д.К. Клинико–метаболическая характеристика и прогнозирование овариальной недостаточности при гипотиреозе // *Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №DGU 202503562 от 01.05.2025*. Агентство интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.
8. Халимова З.Ю., Гафурова Д.К. Клинико-гормональная характеристика пациенток фертильного возраста с гипотиреозом. *Международная научно-практическая конференция. «Наука и образование для здоровья нации»*. 31 октября 2025 г. Душанбе, стр 407-408.
9. Халимова З.Ю., Гафурова Д.К. Значение ультразвукового исследования щитовидной железы у пациенток фертильного возраста с гипотиреозом.

Международная научно-практическая конференция «Симуляционное обучение в медицине: проблемы, решения, перспективы».8 ноября 2024 г. Андижан, стр 270-271.

**10.** Халимова З.Ю., Гафурова Д.К. Особенности гормональных нарушений у пациенток фертильного возраста с гипотиреозом. Международная научно-практическая конференция «Симуляционное обучение в медицине: проблемы, решения, перспективы».8 ноября 2024 г. Андижан, стр 344-345

**11.** Gafurova D.K. Khalimova Z.Yu. "Features of ovarian insufficiency in hypothyroidism in patients of fertile age with hypothyroidism", международная научно-практическая конференция. «Precision Pituitary Medicine» 7-9 декабря 2023 г. Мюнхен, Германия, стр 86.

**12.** Халимова З.Ю., Гафурова Д.К. К вопросу об овариальной недостаточности при гипотиреозе у пациенток фертильного возраста с гипотиреозом. Международная научно-практическая конференция «Туракуловские чтения» 24 октября 2023 г. Ташкент, стр 184–188.