

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСМОИЛОВА КОМОЛА ГАИБУЛЛА ҚИЗИ

**ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ПАТОЛОГИЯСИ БЎЛГАН ЎСМИР ҚИЗЛАРДА
ХАЙЗ ДАВРИНИНГ ШАКЛЛАНИШИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Исмоилова Комола Гаибулла Қизи

Қалқонсимон без патологияси бўлган

ўсмир қизларда хайз даврининг

шаклланишини оптималлаштириш 3

Исмоилова Комола Гаибулла кизи

Оптимизация формирования менструального

цикла у девочек с тиреоидной патологией 31

Ismoilova Komola Gaibulla kizi

Optimization of the formation of the

menstrual cycle in girls with thyroid pathology 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 64

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСМОИЛОВА КОМОЛА ГАИБУЛЛА ҚИЗИ

**ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ПАТОЛОГИЯСИ БЎЛГАН ЎСМИР ҚИЗЛАРДА
ХАЙЗ ДАВРИНИНГ ШАКЛЛАНИШИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2023.2.PhD/Tib3462 рақами билан рўйхатдан ўтказилган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyo.net) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гильдиева Маргарита Сабировна
биология фанлари доктори, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

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

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

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Х.А.Акрамова

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

К.Н. Хаитов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда болалар ва ўсмирларда эндокрин патология таркибида қалқонсимон без касалликлари сўнгги йилларда биринчи ўринга чиқмоқда. Ўсмир қизларнинг (10–19 ёш) тахминан 16–18% ида менструал цикл билан боғлиқ турли бузилишлар кузатилади. Бу кўрсаткичлар айрим минтақаларда, айниқса кам таъминланган мамлакатларда янада юқори бўлиб, гинекологик патологиялар ичида иккинчи ўринни эгаллайди. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра ўсмир қизлар ва репродуктив ёшдаги қизларнинг саломатлигини яхшилаш мамлакатнинг ижтимоий-иқтисодий ривожланиши учун энг муҳим ва истиқболли сармоя эканлигини таъкидлайди¹. Шу билан бирга, тиреоид ва репродуктив тизимларнинг чамбарчас функционал боғлиқлиги маълум бўлиб, бу гомеостазнинг бир тизимида бузилиш кузатилганда уларнинг биргаликда бузилиш эҳтимолини ошиши унинг клиник ва генетик хусусиятларини ўрганиш орқали патогенетик даволаш усулларини такомиллаштириш заруратини тақозо этмоқда.

Жаҳонда ўсмир қизлар орасида қалқонсимон без патологиялари кенг тарқалган бўлиб, улар 35–60% ҳолатда ҳайз цикли бузилишлари билан кечади. Бундай бузилишлар – олигоаменорея, аменорея, дисменорея – ўсмирларнинг жисмоний ва репродуктив ривожланишига салбий таъсир кўрсатади. Экологик омиллар, йод танқислиги ва стресс ҳолатлари бунда асосий роль ўйнайди. Ушбу ҳолатни эрта аниқлаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича мақсадли кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистонда ўсмир қизларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш ва мустаҳкамлашга алоҳида эътибор қаратмоқда. Статистик ҳисоботлар шуни кўрсатадики, сўнгги ўн йилликда бутун дунёда ўсмир қизлар орасида гинекологик касалликлар (ҳайз циклининг бузилиши, жинсий аъзоларнинг яллиғланиши ва бошқалар) билан касалланишнинг ўсиши кузатилмоқда. Ўсмир қизлар саломатлигининг ижтимоий аҳамияти шундаки, улар яқин келажакда жамиятнинг репродуктив, интеллектуал, ижтимоий-иқтисодий, маданий ва сиёсий захираси ҳисобланади. Сўнгги 10 йил ичида Ўзбекистонда 11 ёшдан 18 ёшгача бўлган қизлар орасида ҳайз циклининг бузилиши ҳолатлари 3,4 бараварга ошди. Мутлақ ёки нисбий бепуштлиқ бўйича хавф гуруҳидаги қизлар сони кўпайган. Ҳайз циклининг бузилиши болалар ва ўсмирлар гинекологиясида энг кенг тарқалган патологиялардан бири бўлиб, статистик маълумотларга кўра, улар деярли ҳар учинчи қизда учрайди. Афсуски, соғлиқни сақлаш амалиётида ўсиш давридаги ҳайз кўриш бузилишлари фақат клиник белгилар яққол намоён бўлгандагина аниқланади. Шу сабабли, бу борада ўсмир қизларда ҳайз цикли шаклланишини генетик хусусиятларини ўрганиш ва беморларни самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

¹ WHO. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)/ECFS/ECFTN: 2001. Geneva: URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421275/>

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ- 5590-сонли "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон "2022-2026² йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги Фармонлари ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон "2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида"ги Қарори, 2023 йил 8 сентябрдаги "Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида"ги ПҚ-296-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра, ўсмир қизларнинг репродуктив салоҳиятини сақлаб қолиш, яъни фертил ёшда фарзанд кўриш функциясини амалга ошириш имконияти дунёнинг барча ривожланган мамлакатларида энг муҳим тиббий-ижтимоий муаммолар қаторига киради. D витамини ретсепторлари ва 1 α -гидроксилаза ферменти тухумдонлар, бачадон, йўлдош ва гипофизда топилган бу D витаминининг репродуктив функцияга бевосита таъсирини белгилайди (L.M. Bodnar, H.N. Simhan, R.W. Powers et al., 2017). VDR генидаги генетик ўзгаришлар генларни фаоллаштиришда жиддий бузилишларга олиб келиши мумкин. Ушбу ўзгаришлар кальций метаболизми, ҳужайралар пролиферацияси ва иммунитет функциясига таъсир кўрсатиши хабар қилинган. Бундан ташқари, VDR (SNP) нинг баъзи бир нуклеотидли полиморфизмлари маълум касалликларга генетик мойилликни келтириб чиқариши мумкин (Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafrá FA, Christofolini DM, et al., 2021). VDR генида мавжуд бўлган SNP ретсептор узунлигини ўзгартиради ва унинг нишон ҳужайраларда фаоллашувини камайтиради (Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK, Thompson PD, Hsieh JC, Zitzer H, et al. 2018). FokI полиморфизми (rs 2228570, 9-экзонда Т/С алмашинуви), ўз навбатида, трансляция қилинадиган соҳада мавжуд бўлиб, транскрипция фаоллиги пасайган узунроқ VDR оксилени ҳосил қилиш орқали функционал фаолликка таъсир қилади (Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols NAP, Van Leeuwen JPTM., 2024).

МДХ давлатларида ўсмир қизларда эндокрин омиллар, айниқса қалқонсимон без дисфункцияси хайз бузилишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланиб, TSH юқори бўлган қизларда олигоменорея 58%, меноррагия 27% ҳолларда қайд этилган. (Л.М. Ильина, С.А. Бондаренко, 2020). Бир гуруҳ олимлар тадқиқотларида 15–17 ёшдаги қизларда менархе бошланиши ўртача 12,6 $\pm$ 0,9 ёшда кузатилган, аммо циклнинг тўлиқ барқарорлашиши 2–3 йил давомида кечиккан ва бу гуруҳда олигоменорея 18–20% ҳолларда учраган. (Г.А. Савельева, 2019) .

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги "2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги ПФ-60-сон Фармони. Қонун ҳужжатлари тўплами

Қозоғистонда олиб борилган тадқиқотларда ўсмир қизлар орасида менархе кечикиши (≥ 15 ёшда) ҳолатлари 7,4% ни ташкил этган, бунда тиреоид патологияси бўлган қизлар улуши назорат гуруҳига нисбатан икки баравар юқори эканлиги кўрсатилган ($p < 0,05$) (Ж.Е. Сеиткулова, 2021). Репродуктив тизим аъзолари касалликларининг кўплаб нозологик шакллариининг патогенези ва ривожланишида хужайранинг турли бўлимларида содир бўладиган ва организмнинг реактивлигини, эндоген ва экзоген омиллар таъсирида унинг мослашувчанлик салоҳиятини белгилайдиган носпецифик биокимёвий жараёнлар муҳим аҳамиятга эга. Бундай регулятор метаболик механизмлардан бири липидларнинг перекисли оксидланиши (ЛПО) ва антиоксидант ҳимоя (АХ) жараёнлари бўлиб, улар ягона тизимни ташкил этади ва яхлит организм учун оптимал даражада оксидланиш-қайтарилиш гомеостазини таъминлайди. ҚБ функцияси маълум даражада унинг тўқимасидаги ЛПО жараёнларининг интенсивлигига боғлиқлиги кўрсатилган. Организмнинг табиий антиоксидант ҳимояси пасайишининг ривожланишида SOD2 супероксиддисмутаза ва CAT каталаза генлари полиморфизмлари каби генетик маркерлар маълум роль ўйнайди. C-262T полиморфизми оксидловчи стресс даражасини пасайтириш орқали кислороднинг фаол шакллариини нейтраллаштирадиган каталаза ферментининг фаоллигига таъсир қилади (Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., 2017).

Ўзбекистонда эса сўнгги йилларда қалқонсимон без патологиялари ва репродуктив саломатлик бўйича маҳаллий тадқиқотлар олиб борилаётган бўлса-да, айнан ҳайз цикли бузилишларининг тиреоид ҳолати билан боғлиқлигига бағишланган кенг қамровли илмий изланишлар чекланган. 2021 йилда Жиззах ва Самарқанд вилоятларида ўтказилган скринингда ўсмир қизларнинг 22,4% да қалқонсимон без патологияси (эндемик зоб) аниқланган, лекин менструал бузилишлар билан тўғридан-тўғри боғлиқлик етарлича ўрганилмаган. Тадқиқотларда генетик маркерлар – TSHR rs179247 ва VDR rs2228570 полиморфизмлари аниқланиб, улар ХДБ ривожланишини башорат қилишда прогностик аҳамиятга эга эканлиги таклиф этилган (Ф.Ф. Ботирова, 2023), 2022 йилги ишланмаларида ўсмирлик давридаги дисменорея ва ановулятор цикллار этиологиясида тиреоид гормонларининг ролини баҳолаш учун комплекс гормонал панел (TSH, FT4, LH, FSH, пролактин) текшируви таклиф қилинган ва бу алгоритм репродуктив саломатлик клиник протоколларига киритилган (Г.Х. Саттарова, 2022).

Шуни таъкидлаш жоизки, ҳайз цикли бузилишларининг молекуляр-генетик предикторларини ўрганиш касаллик ривожланиши, клиник кечишида генетик омилларнинг аҳамияти, хусусиятларини аниқлаш ҳамда патогенетик даволашни такомиллаштиришни талаб этади, ва диссертация мавзусини долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг "Қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ғайз даври бузилишларини эрта ташхислаш ва даволаш усуллариини ишлаб чиқиш" (2022-2025 йй.) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қалқонсимон без ва ҳайз даври дисфункциясига мойиллик генлари полиморфизмининг роли ва

хусусиятларини ўрганиш, қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз цикли бузилишларини даволаш ва олдини олиш усулларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тиреоид патологияси бўлган ўсмир қизларда ҳайз даврининг шаклланиш хусусиятларини қиёсий жиҳатдан баҳолаш;

тиреоид патология фонида ХДБ билан оғриган беморларнинг гормонал ҳолати хусусиятларини баҳолаш;

қалқонсимон без патологияси ва ҳайз цикли функцияси бузилишини белгиловчи ўзига хос генлар таъсирини аниқлаш;

тиреоид патологияси бўлган қизларда ҳайз циклини шакллантиришни оптималлаштириш усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида қалқонсимон без патологияси билан боғлиқ ҳайз даврининг бузилиши бўлган 101 нафар ўсмир қизларнинг (13-18 ёш) ретроспектив ва проспектив таҳлил маълумотлари олинган. Назорат гуруҳига қалқонсимон без патологияси бўлмаган ва мунтазам ҳайз кўрадиган 95 нафар соғлом ўсмир қизлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ўсмир қизлардан генетик таҳлил ўтказиш учун сўлак намунаси олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник, генетик, гормонал ва инструментал тадқиқотлардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ўтказилган клиник, лаборатор ва инструментал текширув маълумотларининг динамик таҳлили асосида ҳайз функцияси шаклланишининг ўзига хос хусусиятлари аниқланган ва қалқонсимон без патология шаклларига қараб унинг вариантлари (гиперменорея, гипоменорея ва аменорея) исботланган;

қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда фолликулогенез жараёни бузилишининг эрта маркерлари бўлган ХДБ турига хос гормонал ўзгаришлар исботланган;

қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБ ривожланишида иштирок этувчи молекуляр-генетик маркерлар исботланган бўлиб, нохуш аллелларни ўз ичига олган генотиплар ("G" полиморфизми, TSHR генининг rs179247A/G полиморфизми, CAT генининг rs1001179 (C2627) полиморфизмининг минор "T" полиморфизми, VDR генининг rs2228570 (FokI) полиморфизмининг "T" полиморфизми ва CTLA-4 генининг A/G полиморфизмининг "G" полиморфизми) мустақил генетик маркерлар эканлиги исботланган;

қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз даври шаклланишининг ташхислаш тактикаси ва оптималлаштириш алгоритми таклиф этилган бўлиб, бу даволаш муддатини 1,5 барабар қисқартиради ва терапия самарадорлигини 2 барабар оширади, ХДБ қайталаниш частотасини 2 барабар камайтириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қўшма патологиянинг вариантларига қараб гормонал воситаларни қўшган ҳолда тиреоид патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБ ни комплекс олиб бориш ва симптоматик даволаш илмий асосланган;

ХДБ нинг аниқланган тури учун ТТГнинг диагностик жиҳатдан гиперменорея учун $4,4 \leq \text{ТТГ} \leq 10,4$ мкМЕ/мл; гипоменорея учун $0,5 \leq \text{ТТГ} \leq 4,3$ мкМЕ/мл аҳамиятли даражаларининг аниқланиши билан асосланган;

тиреоид патологияси бўлган қизларда ҳайз цикли шаклланишининг ташхислаш тактикаси ва оптималлаштириш алгоритми ишлаб чиқилган ва унинг самарадорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулосаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тиреоид патологияси бўлган ўсмир қизларда ҳайз циклининг шаклланиш хусусиятлари аниқланди, унинг турлари (гиперменорея, гипоменорея ва аменорея) клиник, гормонал ва генетик жиҳатдан илмий асосланди. Фолликулогенез бузилишининг эрта гормонал маркерлари ва TSHR, CAT, VDR, CTLA-4 генларидаги номақбул аллеллар ҳайз дисфункциясининг мустақил генетик предикторлари сифатида муҳим эканлиги илмий асос билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти давлат томонидан тасдиқланган институционал илмий-тадқиқот режаси доирасида олиб борилган бўлиб, натижалар ўсмир қизларда асоратларни ташхислаш ва олдини олиш бўйича клиник протоколларга интеграция қилиниш имкониятини бериш билан изоҳланади. Яратилган диагностика ва даволаш алгоритмларининг қўлланилиши ҳайз даври асоратлар хавфини камайтириш, қизлар саломатлиги ва сифатли репродуктив натижаларни таъминлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қалқонсимон без касаллиги билан касалланган ўсмир қизларда клиник, генетик, гормонал ва инструментал текширувлар орқали ҳайз кўриш функциясининг шаклланиш хусусиятларини ўрганиш ҳамда патогенетик асосланган даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: клиник, лаборатор ва инструментал текширувлар маълумотларининг динамик таҳлили асосида ҳайз функцияси шаклланишининг ўзига хос хусусиятлари ва қалқонсимон без патологияси (гиперменорея, гипоменорея ва аменорея) турларига қараб кузатилиши Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилояти филиали 30.04.2025 йилдаги 42И-сон буйруқ ҳамда Андижон вилояти филиали 17.05.2025 йилдаги 16-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 10 июндаги №19/03-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** тиреоид патологиясига эга қизларда ҳайз кўриш циклини шакллантиришни оптималлаштириш алгоритмини қўллаш самарали бўлиб, 3

ой мобайнида даволаш муддатини 1,5 мартага қисқартиради ва терапия самарадорлигини 2 мартага оширади, ҳайз кўриш цикл бузилишлари (ХДБ) рецидивларининг ривожланиш частотасини 2 мартага камайитириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** асосий гуруҳда рецидивларни даволаш харажатлари – 4753500 сўмни, солиштирма гуруҳда эса – 10457700 сўмни ташкил этган, ҳар бир бемор учун даволашга сарфланадиган 480000 сўм иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** тиреоид патологиясига эга қизларда ҳайз кўриш циклини шакллантиришни оптималлаштириш бўйича таклиф этилган усул самарали ҳисобланади, чунки у 3 ой мобайнида даволаш муддатини 1,5 мартага қисқартиради, терапия самарадорлигини 2 мартага оширади, ХДБ рецидивларининг частотасини 2 мартага камайитириши исботланиб, 1 нафар бемор учун 480 000 сўм маблағни тежаш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда фолликулогенез жараёни бузилишининг эрта маркерлари бўлган ХДБ турига хос гормонал ўзгаришлар исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилояти филиали 30.04.2025 йилдаги 42И-сон буйруқ ҳамда Андижон вилояти филиали 17.05.2025 йилдаги 16-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 10 июндаги №19/03-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** фолликулогенез жараёни бузилишига оид аниқланган эрта маркерлар ХДБ ни ўз вақтида ва эрта ташхис қўйиш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** асосий гуруҳда рецидивларни даволаш харажатлари – 4753500 сўмни, солиштирма гуруҳда эса – 10457700 сўмни ташкил этган, ҳар бир бемор учун даволашга сарфланадиган 5704200 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** гипоменструал синдром ривожланишининг махсус (специфик) омилларидан бири ЛГ/ФСГ нисбатининг меъёрдан ташқари ортиши бўлиб, бу тека ҳужайраларда андрогенларнинг гиперсекрецияси орқали фолликулогенез жараёнининг тўхташига сабаб бўлиши мумкин бу эса 1 нафар бемор учун 5704200 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: тиреоид патологиясига эга ўсмир қизларда ҳайз кўриш цикли бузилиши (ХДБ) ривожланишида иштирок этувчи молекуляр-генетик маркерлар исботланди. Хусусан, баъзи номақбул аллелларни ўз ичига олган генотиплар - TSHR генидаги rs179247A/G полиморфизмнинг “G” аллели, CAT генидаги rs1001179 (C2627) полиморфизмнинг минор “T” аллели, VDR генидаги rs2228570 (FokI) полиморфизмнинг “T” аллели ва CTLA-4 генидаги A/G полиморфизмнинг “G” аллели - тиреоид патологиясига эга ўсмир қизларда ХДБ ривожланиши хавфини олдиндан баҳолашда мустақил генетик маркерлар сифатида исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилояти филиали 30.04.2025 йилдаги 42И-сон буйруқ

ҳамда Андижон вилояти филиали 17.05.2025 йилдаги 16-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 10 июндаги №19/03-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** фолликулогенез жараёни бузилишига оид аниқланган эрта маркерлар ХДБ ни ўз вақтида ва эрта ташхис қўйиш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** асосий гуруҳда рецидивларни даволаш харажатлари – 4753500 сўмни ташкил этди, солиштирма гуруҳда эса – 10457700 сўм. Беморлар учун рецидивларни даволаш курси нархи 950700 сўмни ташкил этган, ҳар бир бемор учун даволашга сарфланадиган 5704200 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** Номакбул аллелларни ўз ичига олган генотиплар ("G" TSHR генининг rs179247A/G полиморфизми, CAT генининг rs1001179 (C2627) полиморфизмининг кичик "T" полиморфизми, VDR генининг rs2228570 FokI) полиморфизмининг "T" полиморфизми ва CTLA-4 генининг A/G полиморфизмининг "G" полиморфизми) мустақил генетик маркерлар бўлиб, қалқонсимон без патологиясида ўсмир қизларда ХДБ ривожланишининг юқори хавфини башорат қилади ва уларнинг комбинацияланган номакбул аллел генотиплари беморларнинг ушбу контингентда гипоменорея, гиперменорея ва аменорея шаклланишида ҳимоя таъсирига эга, бунда беморларни даволаш курси нархи 950700 сўмни ташкил этади, бу эса 1 нафар бемор учун 5704200 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: тиреоид патологиясига эга қизларда ҳайз кўриш циклини шакллантиришни оптималлаштириш учун ташхис тактикаси ва алгоритми таклиф этилди. Бу усул даволаш муддатларини 1,5 мартага қисқартириш, терапия самарадорлигини 2 мартага ошириш ва ХДБ рецидивлари ривожланиш частотасини 2 мартага камайтириш ҳолатлари бўйида этилиши Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилояти филиали 30.04.2025 йилдаги 42И-сон буйруқ ҳамда Андижон вилояти филиали 17.05.2025 йилдаги 16-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 10 июндаги №19/03-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** тиреоид патологиясига эга қизларда ҳайз кўриш циклини шакллантиришни оптималлаштириш алгоритмининг қўллаш самарали бўлиб, 3 ой давомида даволаш муддатларини 1,5 мартага қисқартиради, терапия самарадорлигини 2 мартага оширади, ХДБ рецидивлари частотасини 2 мартага камайтиришга имкон беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** асосий гуруҳда рецидивларни даволаш харажатлари – 4753500 сўмни ташкил этган бўлса, солиштирма гуруҳда – 10457700 сўм, бу эса ҳар бир бемор учун 5704200 сўм иқтисод қилинишига эришилган. **Хулоса:** тиреоид патологиясига эга қизларда ҳайз кўриш циклини шакллантиришни оптималлаштириш бўйича таклиф этилган алгоритм самарали ҳисобланади, чунки у 3 ой мобайнида даволаш муддатини 1,5 мартага қисқартиради,

терапия самарадорлигини 2 мартага оширади ва ХДБ рецидивлари ривожланиш частотасини 2 мартага камайтиради, бу 1 нафар бемор учун 5704200 сўм тежам қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлардан 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда, 1 та услубий тавсиянома нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари изчил баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Ўсмир қизларда тиреоид патология ва ҳайз функцияси шаклланишининг ўзаро боғлиқлиги (адабиётлар шархи)"** деб номланган **биринчи бобида** ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича мавжуд адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган, ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ва аниқлаштиришни талаб қиладиган жиҳатлари тизимлаштирилган, тиреоид ва репродуктив тизимларнинг ўзаро боғлиқлиги ва ўзаро таъсири, ҳайз цикли шаклланишининг асосий генетик маркерлари ва қалқонсимон без касалликлари келтирилган.

Диссертациянинг **"Тадқиқот материаллари ва усуллари"** деб номланган **иккинчи бобида** тадқиқот материаллари ва усуллари батафсил баён этилган. Батафсил текширув учун 13 ёшдан 18 ёшгача бўлган (ўртача ёш $15,6 \pm 0,39$) ҳайз кўриш функциясининг тасдиқланган бузилишлари ва қалқонсимон без касалликлари билан оғриган 101 нафар бемор танлаб олинди.

Беморларни тадқиқотга киритиш мезонлари: ҳайз кўриш функциясининг бузилиши (бачадондан қон кетиши, олиго- ёки аменорея); қалқонсимон без патологияси.

Тадқиқотга киритилмаслик мезонлари: текширув давомида этиологик омил сифатида гемостаз тизими патологияси, кичик чаноқ аъзоларининг

яллиғланиш касалликлари, бачадон ва киннинг ривожланиш нуқсонлари аниқланган беморлар; беморлар томонидан ўтказилаётган терапия ва текширув режимларининг бузилиши; қалқонсимон безнинг хавфли ўсмалари.

Назорат гуруҳини ҳайз функцияси бузилмаган ва қалқонсимон без патологияси бўлмаган 13 ёшдан 17 ёшгача бўлган 95 нафар соғлом қизлар ташкил этди.

Ўсмир қизларнинг ёши бўйича гуруҳлар таққослаш: Асосий гуруҳдаги беморлар орасида ҳайз кўриш функциясининг бузилиши 31,7% (101 бемордан 32 тасида) олигоменурия, 43,6% (101 бемордан 44 тасида) гиперменурия ва 24,8% (101 дан 25 тасида) аменорея мавжудлиги билан тавсифланган.

Текширув аниқ календарь ёши ва ёш даврини аниқлаш, ТВИ муддатлари, овқатланиш одатлари ва кундалик жисмоний машқлар ҳажмини аниқлаштириш билан анамнез йиғишни ўз ичига олган. Кейин антропометрик ўзгаришлар билан умумий клиник текширув ўтказилди.

Барча қизларга эндокринолог томонидан қалқонсимон без касаллиги ташхиси қўйилиб, тегишли даво муолажалари тайинланган. Зарурат туғилганда турдош мутахассислар (окулист, невропатолог, гематолог) томонидан консультациялар ўтказилган.

Чаноқ аъзоларининг ультратовуш текшируви "Hitachi" ва "Panasonic" (Япония) аппаратларида ўтказилди. Қалқонсимон безнинг ультратовуш текшируви аъзонинг ташқи ва ички тузилишини визуал баҳолаш имконини берди. Ушбу мақсадлар учун датчиклар частотаси 5-7,5 МГц бўлган реал вақт масштабида ишлайдиган қурилмалардан фойдаланилди (чизиқли датчик 7-10 МГц бўлган LOGIQ-3, Toshiba SSA-240A).

Хемилюминесцент иммун анализатор ёрдамида қон таҳлили: қон зардобидида ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, Т4 эркин фракцияси, умумий тестостерон, эркин тестостерон фракцияси, ДГЕАС-С, эстрадиол, прогестерон ва 25-ОН Д даражаси ўрганилди;

Ишнинг молекуляр-генетик қисми ЎЗР ССВ РИГИАТМ базасида, молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида бажарилган (рах. Проф. Каримов Х.Я.). Иш давомида CAT генининг rs1001179 (C2627), VDR генининг rs2228570 (FokI), TSHR генининг rs179247 A/Г, CTLA-4 генининг A/G полиморф вариантлари ўрганилди. Ушбу локуслар "CAT, VDR, TSHR ва CTLA-4 генларининг экспрессиясини баҳолаш учун тўпламлар" "Inogene" (Санкт-Петербург, Россия) ёрдамида микдорий ПЗР усули билан ўрганилди.

Қалқонсимон без касалликларини даволаш "Болаларда эндемик бўқоқ" диагностикаси, даволаш ва профилактикаси бўйича консенсус (Москва, 1999 й.) ва аутоиммун тиреоидит диагностикаси ва даволаш бўйича клиник тавсияларга мувофиқ эндокринолог билан биргаликда амалга оширилди. Йод сақловчи препаратлардан "Йодид - 200" ишлатилди. Бир дона "Йодид - 200" таблеткасида 261,1 мкг калий ёдид мавжуд бўлиб, бу 200 мкг йодга тўғри келади. "Eutiroks" - 25 мкг дан бошлаб индивидуал дозада буюрилди.

Ҳайз цикли бузилишларини коррекциялаш ХДБ турига боғлиқ ҳолда амалга оширилди: олигоменорея ва аменореяда - эпинилестрадиол 20 мкг 6 ой

давомида; гиперменореяда - эстроген-гестаген препаратлар билан комбинацияланган (марвелон битта таблетка таркибига дезогестрел 150 мг, этинилестрадиол 30 мкг; силест - 1 таблетка таркибига этинилестрадиол 35 мкг ва норгестимат 250 мкг; ригевидон - 1 таблетка таркибига левоноргестрел 150 мкг ва этинилестрадиол 30 мкг киради), уларни кунига 2-3 таблеткадан - 0,5 таблеткадан ҳар 4 соатда қон кетиши тўлиқ тўхтагунча, сўнгра препарат дозаси ҳайз циклига ўхшаш реакция пайдо бўлгунча 21 кун давомида кунига 1 таблеткагача камайтирилди.

Комплекс терапиядаги барча қизларга витамин Д препаратлари терапевтик ёки профилактик дозада (4000-5000 МЕ/сут), шунингдек, 1 ой давомида оксидатив стресс оқибатларини камайтириш мақсадида антиоксидантлар билан витамин комплекси буюрилди.

Даволаш самарадорлигини баҳолаш учун биз 3, 6 ва 12 ойдан кейин ҳайз циклининг тикланишини кузатдик.

Олинган маълумотлар ўртача арифметик (М), ўртача квадратик оғиш (σ), стандарт хато (м), нисбий катталиклар (частота, %), Студент мезони (т) ва хато эҳтимолини (Р) ҳисоблаш билан статистик функциялар кутубхонасидан фойдаланган ҳолда EXCEL пакетида ишлаб чиқилган дастурлар бўйича статистик қайта ишланди.

Диссертациянинг "Қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ҳайз циклининг шаклланиш хусусиятлари" деб номланган учинчи бобида

Анамнестик маълумотларни таҳлил қилишда биз қалқонсимон без патологиясида ҳайз кўриш функцияси бузилган текширилган беморларда болалигида ўтказилган касалликларни таҳлил қилишда яллиғланиш касалликлари муҳим ўринлардан бирини эгаллашини аниқладик. Асосий гуруҳдаги беморлар назорат гуруҳига нисбатан ($P < 0,05$) болалар юқумли касалликларига, масалан, эпидемик паротит, қизилча, қизамиқ, скарлатина, шунингдек, бурун ёндош бўшлиқларининг сурункали қайталанувчи яллиғланиши ва бошқаларга сезиларли даражада кўпроқ мойил бўлган (83,2% га нисбатан 42,5%; 84 дан 101 ва 17 дан 40). Шунингдек, асосий гуруҳдаги ўсмир қизларда назорат гуруҳига нисбатан ўткир юқумли касалликлар ($P < 0,05-0,01$), хусусан, тез-тез ЎРВИ (51,5%; 101 бемордан 52 таси) ва тонзиллитлар (35,6%; 101 бемордан 36 нафари 5,0% га қарши; 40 дан 2; $P < 0,001$). Шунингдек, асосий гуруҳда ЛОР аъзоларининг сурункали қайталанувчи яллиғланиши гайморит (12,9%; 101) ва отит (8,9%; 2,5% га қарши 101 дан 9 та; 40 дан 1 та; $P < 0,05$). Асосий гуруҳдаги ўсмир қизларда нафас олиш аъзолари касалликларининг юқори частотаси аниқланди, яъни пневмония частотаси 11,9% (101 тадан 12 таси), ўтказилган ўткир бронхит эса 13,9% (101 тадан 14 таси) ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига қараганда 2,8 баравар кўп (5%; 40 дан 5 та).

Антропометрик ўлчовлар ва ЖССТ стандартлари билан қиёсий жиҳатдан тиреоид патология фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларнинг ўртача ривожланиш даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, жисмоний

ривожланиш даражаси аксарият ҳолларда (74,3%; 101 дан 75 таси) медиана кўрсаткичларига мос келди (1-жадвал). Асосий гуруҳдаги ўсмир қизларнинг 12,9 фоизи (+) СО - (+) СО стандарт оғишига мос келадиган ортиқча тана вазнига эга бўлган, шунингдек, 9,9 фоизида енгил даражадаги оксил-энергетик озикланиш етишмовчилиги (ОЭЕ) қайд этилган. Қолган ҳолатларда ТВИ кўрсаткичлари -1СО дан +1СО гача бўлган соҳада қайд этилади, бу нормал кўрсаткичларга мос келади.

Таблица 1

Қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ билан касалланган ўсмир қизларнинг тана вазни, тана узунлиги ва ТВИ стандарт оғишларга мувофиқлиги фоизи (n=101)

Стандарт оғишлар	Тана массаси		Бўй		ИМТ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
(-) 2 СО - (-) 3 СО	0	0,0	0	0,0	0	0,0
(-) 1 СО - (-) 2 СО	10	9,9	0	0,0	10	9,9
(-) 1 СО - 0	34	33,7	45	44,6	33	32,7
Медиана	36	35,6	52	51,5	35	34,7
0 - (+) 1 СО	9	8,9	4	4,0	10	9,9
(+) 1 СО - (+) 2 СО	12	11,9	0	0,0	13	12,9

Жинсий ривожланиш даражасини баҳолашда биз асосий гуруҳда ёшига мос келадиган жинсий ривожланиш бўлган беморлар устунлик қилишини аниқладик, аммо назорат гуруҳига нисбатан уларнинг фоизи сезиларли даражада паст эди (101 дан 82 таси 81,2%; $P < 0,05$). Жинсий ривожланишнинг илгарилаш частотаси фақат асосий гуруҳда 4,0% ҳолатда (101 тадан 4 тасида) учраган бўлса, чўзилиш 14,8% (101 тадан 15 тасида) қайд этилган.

Биз тухумдонлар дисфункциясининг турли хил клиник вариантларини аниқладик. 22 (31,4%) ўсмирда "муддатида" келган ҳайз кўришнинг кечикиши билан алмашинуви кузатилди. Кечикиш тенденцияси билан доимий тартибсиз ҳайз кўриш 23 (32,9%) беморда аниқланди.

Қисқарган ҳайз цикли (<21 кун) билан "ўз вақтида" келадиган ҳайз кўришнинг алмашинуви 9 нафар қизда (12,9%) кузатилган бўлса, қисқарган ҳайз цикли ва кечикиш билан ҳайз кўришнинг алмашинуви - "ҳайз кўрмаслик" 16 нафар (22,9%) беморда кузатилган. Тухумдонлар дисфункцияси бўлган қизлар орасида пубертат даврда бачадондан қон кетиши 8,6% ҳолатда (70 тадан 6 тасида) кузатилган. Бирламчи аменорея марказий генезли жинсий ривожланишдан орқада қолган 15 ёшдан катта 7 (6,9%) ўсмирларда кузатилди. Иккиламчи аменорея 12 (11,9%) қизларда ташхисланган, улар орасида тухумдонлар ва эндометрийнинг яллиғланиш касалликлари, шунингдек, вазн йўқотиш фонида аменорея билан оғриган беморлар йўқ эди. Бирламчи дисменорея 12 (11,9%) қизда кузатилди. Барча беморларда дисменореянинг ўртача оғирлик даражаси кузатилди.

Натижада 40 нафар ўсмир қизларда (39,6%) гипоменорея, 36 нафарида (35,6%) гиперменорея ва 25 нафарида (24,8%) аменорея аниқланди. Ушбу гуруҳларда қалқонсимон безнинг қуйидаги касалликлари ташхисланди: диффуз нотоксик буқоқ (ДНБ), гипотиреоз, тугунли эутиреоид буқоқ (УЭЗ),

аутоиммун тиреоидит (АИТ). Ушбу касалликларнинг гуруҳлар бўйича тақсимланиши 2-жадвалда келтирилган. Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ҳайз кўриш функцияси бузилишининг турли шаклларида азият чекадиган ўсмирлар гуруҳлари ўртасида гипотиреоз ва диффуз нотоксик бўқоқнинг учраш частотасида сезиларли фарқлар аниқланди ($P<0,05$).

Жадвал 2

Қалқонсимон без касалликларига қараб ХДБ билан касалланган ўсмир қизларнинг тақсимланиши

НМЦ	ДНБ		ТЭБ		гипотериоз		АИТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
гипоменорея	24	60,0	5	12,5	6	15,0	5	12,5
гиперменорея	8	22,2*	3	8,3*	21	58,3*	4	11,1
аменорея	15	60,0	2	8,0*	6	24,0	2	8,0*
Жами:	47	46,5	10	9,9	33	32,7	11	10,9

Изоҳ: маълумотларнинг ишончилиги $P<0,05$ энг паст учраш частотасига боғлиқ

Гиперменореяли беморлар гуруҳида кўпинча гипотиреоз (58,3%; $P<0,05$), гипоменореяли ва аменореяли ўсмирлар гуруҳида эса диффуз эутиреоид буқоқ устунлик қилди (мос равишда 60,0% ва 60,0%; $P<0,05$). Пубертат даврдаги гиперменореяли беморларда менархенинг ўртача ёши пастроқ ($11,3\pm0,5$ ёш; $P<0,001$), назорат гуруҳига нисбатан ($12,4\pm0,3$ ёш), гипоменореяли беморларда эса ҳайз кўришнинг ўртача ёши юқори ($13,6\pm0,4$ ёш; $P<0,001$) соғлом қизларнинг назорат гуруҳи билан таққослаганда. Қалқонсимон без функциясининг балоғатга етиш жараёнига таъсирини баҳолаш учун биз беморларни ҳар бир ХДБ нозологияси доирасида қалқонсимон без функциясининг бузилиш ҳолатига қараб ажратдик (3-жадвал).

Жадвал 3

Қалқонсимон без касалликларига қараб ХДБ билан касалланган ўсмир қизларнинг тақсимланиши

Ёши	ХДБ	Гипотериоз, n=33		АИТ, n=11		Диффузияли буқоқ n=47		Тугунли буқоқ, n=10	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
9-11	гипоменорея	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0
	гиперменорея	8	24,2	1	9,1	6	12,8	2	20
	аменорея	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0
12-14	гипоменорея	8	24,2	4	36,4	13	27,7	4	40
	гиперменорея	10	30,3	3	27,3	4	8,5	2	20
	аменорея	5	15,2	0	0,0	8	17,0	0	0
15-17	гипоменорея	1	3,0	1	9,1	7	14,9	1	10
	гиперменорея	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0
	аменорея	1	3,0	0	0,0	9	19,1	1	10
Жами:		33	100	11	100	47	100	10	100

3-жадвалдан кўриниб турибдики, гипоменорея ва ёндош гипотиреоз билан оғриган текширилган беморларда менархе ўртача ёши гипоменорея ва диффуз эутиреоид буқоқ билан оғриган беморларга қараганда каттароқ.

Кичик чаноқ аъзоларининг ультратовуш текшируви маълумотлари ўрганилганда, ХДБ турига қараб, гипоменорея ва бирламчи аменорея билан текширилган беморларда бачадон ва тухумдонлар ҳажмининг камайиши аниқ кўринади. Бачадон гипоплазиясининг энг паст даражаси гипоменорея билан оғриган беморларда аниқланган, аммо назорат гуруҳидаги қизларнинг шунга ўхшаш параметрлари билан фарқ барча ёш гуруҳларида сезиларли ($P<0,05-0,01$). Гипоменорея ва бирламчи аменорея билан оғриган беморларда тухумдонларнинг энг кичик ўлчамлари аниқланди, бу гуруҳларда ёш динамикаси ҳам минимал: 14-18 ёшда тухумдоннинг бўйлама ўлчамининг ўсиши 0,96 мм ни ташкил этди. Гиперменорея ва иккиламчи аменорея билан оғриган ўсмир қизларда тухумдонлар ўлчамлари меъёрий кўрсаткичларга максимал даражада яқинлашди. Кузатувдаги гиперменорея билан оғриган 36 нафар беморнинг 8 нафарида фолликула персистенцияси, 28 нафарида атрезия аниқланган, шу билан бирга персистенция катта ёшдаги қизларда кузатилган, бу адабиёт маълумотларига мос келади.

4-жадвалдан кўриниб турибдики, тиреоид патология фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларда гонадотроп гормонлар (FSG, LG) ва пролактин даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли номутаносиблик кузатилди ($P<0,05-0,001$).

Жадвал 4

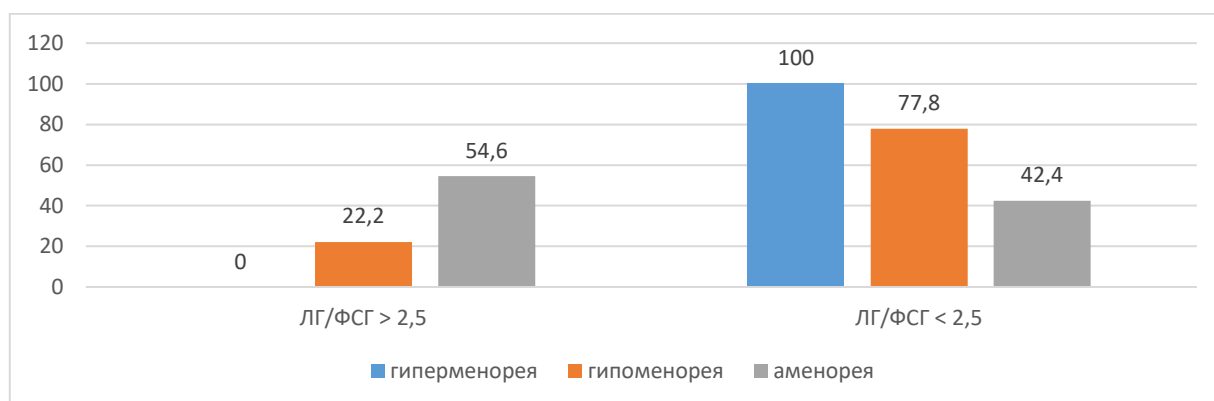
Тиреоид патологияли ўсмир қизларда гонадотроп гормонлар таркиби ва ХДБ

Кўрсаткичлар	Гиперменорея	Гипоменорея	Аменорея	Назорат гуруҳи
ФСГ, мМЕ/мл	2,8±0,25***#	5,8±0,14*^#	3,4±1,05**^	3,2±0,33
ЛГ, мМЕ/мл	7,6±1,13***	5,8±0,53*^^###	5,7±0,51*^	5,9±0,62
ПРЛ, мМЕ/мл	486,1±32,3***	444,2±36,5*^	454,22±29,8*	351,2±24,3
Эстрадиол, пг/мл	26,3±4,2***##	13,4±5,6***^#	16,8±6,1***^	81,8±11,2

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$); ^ - гиперменореяли ўсмир қизлар кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги (^ - $P<0,05$; ^^ - $P<0,01$; ^^ - $P<0,001$); # - аменореяли ўсмир қизлар кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги (# - $P<0,05$; ## - $P<0,01$; ### - $P<0,001$)

Гиперменорея билан оғриган беморларда асосан ФСГ даражасининг меъёрга нисбатан биров пасайиши кузатилади, бу адабиёт маълумотларига мос келади ва соғлом ўсмир қизларга қараганда фолликуланинг камроқ фаол ривожланишини аниқлаши мумкин. Ушбу қизларда LG ва PRl даражасининг сезиларли даражада ошиши қайд этилган. Гипоменореяли қизларда ПРЛнинг юқори кўрсаткичлари фонида ФСГ ва ЛГнинг сезиларли даражада юқори кўрсаткичлари қайд этилди ($P<0,05-0,01$). Аменореяли ўсмир қизларда PRl нинг юқори кўрсаткичлари фонида FSG ва LG даражасининг деярли меъёрий қийматлари қайд этилди ($P<0,05-0,001$).

Қон зардобидаги гонадотроп гормонларни аниқлаш билан бир қаторда, биз тиреоид патология фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларда ЛГ/ФСГ нисбатининг қиёсий тавсифини ўтказдик (1-расм). Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ЛГ/ФСГ<2,5 нисбати қалқонсимон без патологияси фонида гиперменорея билан оғриган барча ўсмир қизларда қайд этилган, гипоменорея билан оғриган қизларнинг 77,8% ва аменорея билан оғриган 42,4% аниқланган. Тиреоид патология фонида ХДБ билан оғриган беморларга хос бўлган гипофиз гормонлари секрецияси кўрсаткичларида ўзига хос хусусиятлар аниқланди.



1-расм. Қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларда ЛГ/ФСГ нисбати кўрсаткичлари

5-жадвалда келтирилган маълумотларни таҳлил қилганда, ХДБ бўлган қизларда эркин Т3 даражаси эркин Т4 даражасидан устун эканлиги эътиборни тортади. Буни ёд танқислигида асосан триёдтиронин синтези содир бўлиши билан изоҳлаш мумкин, бунинг учун камроқ ёд керак. Назорат гуруҳи билан статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмаган.

Жадвал 5

Тиреоид патология фонида ХДБ билан оғриган беморларга хос бўлган гипофиз гормонлари секрецияси кўрсаткичлари

	Гиперменорея	гипоменорея	аменорея	Назорат гуруҳи
ТТГ	5,8±2,32***##	1,32±1,80^^	1,42±0,83**^^^	1,34±0,61
Т4 св	66,2±3,8**#	112,3±4,3*^	114,5±7,9^	117,6±5,8
Т3	0,9±0,41*#	1,1±0,38*	1,2±0,27^	1,3±4,1
Тестостерон	1,6±0,32##	1,2±0,25*#	0,8±0,15***^^	1,5±0,23

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001); ^ - гиперменореяли ўсмир қизлар кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги (^ - P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^^ - P<0,001); # - аменореяли ўсмир қизлар кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги (# - P<0,05; ## - P<0,01; ### - P<0,001)

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ўсмир қизларда гиперменореяда ТТГ миқдорининг гиперменорея ва аменореядаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада ошиши қайд этилган. Т4эркин кўрсаткичлари гипоменорея ва аменореяда назорат гуруҳига нисбатан пасайиш тенденциясига эга бўлди, гиперменореяда эса нафақат назорат

гурухига нисбатан, балки гипоменорея ва аменореяли ўсмир қизлар кўрсаткичларига нисбатан ҳам унинг ишончли пасайиши ($P<0,01$) аниқланди.

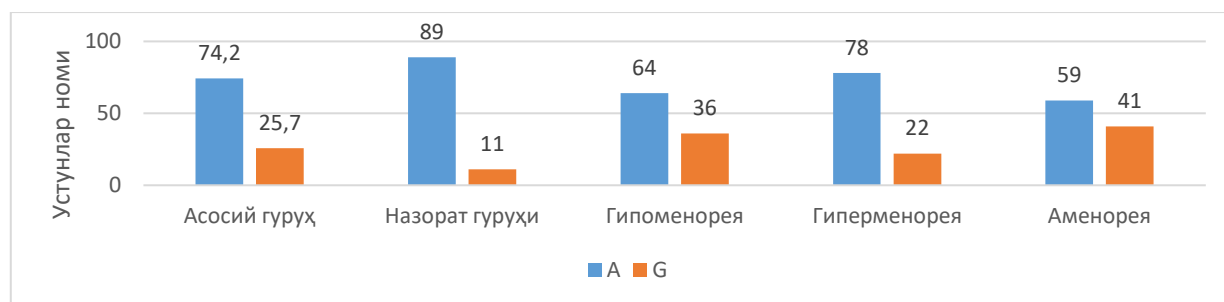
Шундай қилиб, ТТГ даражасининг ошиши тиреоид патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБнинг маълум бир тури билан боғлиқ: гиперменорея учун $4,4 \leq \text{ТТГ} \leq 10,4$ мкМЕ/мл; гипоменорея учун $0,5 \leq \text{ТТГ} \leq 4,3$ мкМЕ/мл даражаси диагностик аҳамиятга эга. (6-жадвал)

Жадвал 6

Қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларнинг қон зардобдаги ТТГ даражасини диагностик баҳолаш

Қийматлар	Гипоменорея		Гиперменорея	
	ТТГ $\leq 4,3$ мкМЕ/мл	ТТГ $\geq 0,5$ мкМЕ/мл	ТТГ $\leq 4,4$ мкМЕ/мл	ТТГ $\geq 10,4$ мкМЕ/мл
K_{acc}	0,6, $p<0,01$	0,94, $p<0,001$	0,68, $p<0,01$	0,88, $p<0,001$
χ^2	5,33, $p<0,05$	28,4, $p<0,001$	5,41, $p<0,05$	9,07, $p<0,01$
RR	3,1	13,5	3,3	9
S_e (%)	61,0	88,2	75,0	90,0
S_p (%)	71,0	80,3	64,1	62,8

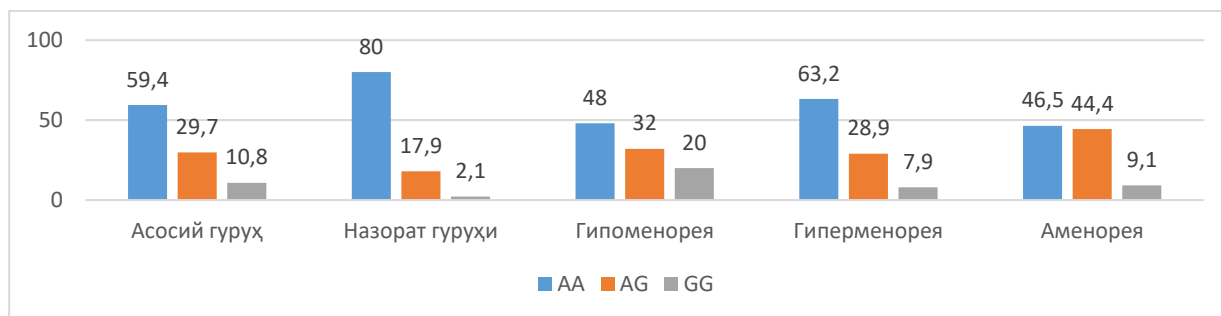
Диссертациянинг **"Қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ҳайз циклининг шаклланишида қалқонсимон без патологияси ва ҳайз цикли функцияси бузилишларини белгиловчи ўзига хос генларнинг роли"** деб номланган тўртинчи бобида ҳайз цикли шаклланишининг ўзига хос генетик патологиялари ва қалқонсимон без касалликлари кўриб чиқилган. Бизнинг тадқиқотимизда TSHR генининг rs179247A/G полиморфизми ҳайз цикли бузилган 101 нафар беморда ўрганилди ва генетик жиҳатдан таҳлил қилинди. Аллелларнинг тақсимланишидан биз шуни аниқладикки, асосий ва назорат гуруҳларида ёввойи типдаги аллел - А нинг улуши назорат гуруҳида асосий гуруҳга қараганда юқори бўлган (мос равишда 74,2% ва 89,0%), минор аллел эса асосий гуруҳда кўпроқ учраган (ушбу кўрсаткич назорат гуруҳида 11,0% ва асосий гуруҳда 25,7% ни ташкил этган). Қизиғи шундаки, ҳайз цикли бузилган ўсмир қизларни ҳайз цикли бузилиши тури бўйича қайта гуруҳлашда назорат гуруҳидаги гипоменструал синдром ва аменорея билан оғриган беморларда ёввойи ва минор аллеллар фоизи 3,3 барабар юқори бўлган бўлса, гиперменструал синдром билан оғриган беморларда минор аллеллар фоизи икки барабар юқори бўлган (мос равишда 36,0% ва 22,0% га нисбатан 11,0%) (2-расм).



2-расм. Тиреоид патология фонида ХДБ билан оғриган беморларда

TSHR гени аллелларининг фоизли тақсимои

Генотипларнинг тақсимланиши бўйича асосий гуруҳдаги беморларнинг 59,4% AA гомозиготали ёввойи генотипга, 29,7% гетерозиготали (A/G) генотипга ва 10,8% G/G гомозиготали генотипга эга бўлган. Гипоменструал синдромли беморларда AA, A/G ва G/G генотиплари фоизи мос равишда 48,0%, 32,0% ва 20,0% ни ташкил этган бўлса, гиперменструал синдромли ўсмир қизларда бу кўрсаткичлар 63,2%, 28,9% ва 7,9% ни ташкил этди (3-расм).



3-расм. Қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларда TSHR генининг rs179247A/G полиморфизмининг тарқалиши

Ушбу генотиплар частотаси назорат гуруҳида мос равишда 0,7625/0,76 ва 0,025/0,016 ни ташкил этди. Шунингдек, ўрганилаётган полиморфизм учун беморларнинг асосий гуруҳида гетерозигот генотип даражаси кутилган натижадан биров паст бўлди (0,281/0,329; $D = -0,14$), назорат гуруҳида эса гетерозиготали генотип учун кутилган ва кузатилган натижа ўртасида деярли фарқ кузатилмади (0,225/0,224; $D=0,004$).

TSHR гени rs179247A/G полиморфизми бўйича касаллик ривожланишида турли генотипларнинг патогенетик аҳамияти таҳлил қилинганда, G/G ёввойи генотиби имкониятлар нисбатининг 41% (95% ДИ 0,499-0,820) га пасайишини кўрсатди ва A/G генотипининг ушбу ҳимоя таъсири хи-квадрат мезони бўйича статистик аҳамиятга эга бўлмаса-да ($\chi^2 = 3,24$, $p=0,072$), ушбу ҳимоя таъсири касаллик ривожланишида маълум бир тенденциядан далолат беради.

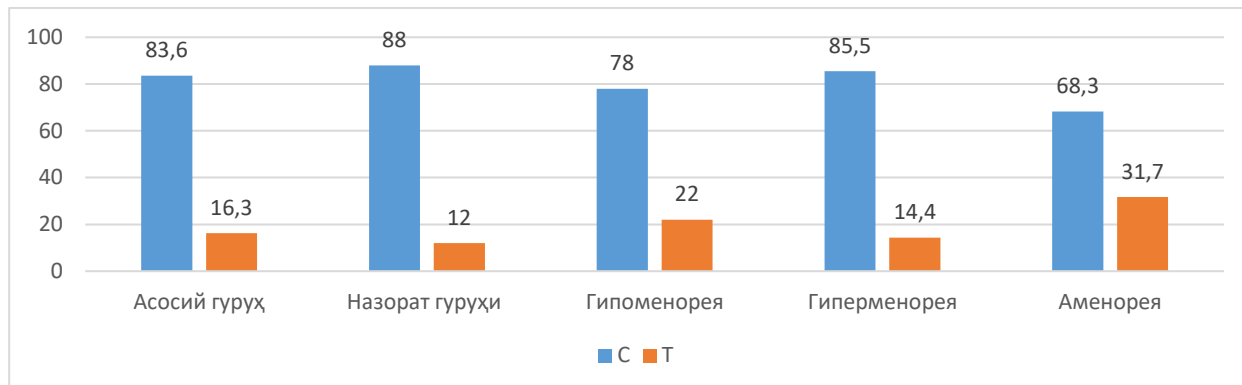
Худди шундай гетерозиготали генотип ва гомозиготали G/G генотип касаллик ривожланиш эҳтимолини 45% га ошириши аниқланди ($OR=1,11$; 95% CI 0,779-2,699) ва 2,6 марта ($OR=2,60$; 95% CI 0,57-11,89) мос равишда, аммо натижалар статистик аҳамиятга эга бўлмади ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$).

Қалқонсимон без патологияси, гипоменорея, гиперменорея ва аменорея бўлган ўсмир қизларда ХДБ ривожланишида G аллелининг прогностик самарадорлиги натижалари мос равишда $AUC = 0,40$, $SE = 0,21$, $SP = 0,87$; $AUC = 0,46$, $SE=0,15$, $SP = 0,87$ ва $AUC = 0,56$, $SE=0,28$, $SP = 0,87$, бу ушбу аллелларнинг касалликнинг ривожланиш модели сифатида таъсири НМСнинг гиперменструал турида юқори эканлигини кўрсатади.

Бизнинг тадқиқотимизда CAT генининг rs1001179 (C262T) полиморфизми аллелларининг тақсимланиши маълумотларига кўра, назорат гуруҳида Т минор аллели 12,0% ва С минор аллели 88,0% ҳолларда аниқланган

бўлса, асосий гуруҳда ёввойи турдаги аллеллар ва минор аллелларнинг улуши мос равишда 83,6% ва 16,3% ни ташкил этди.

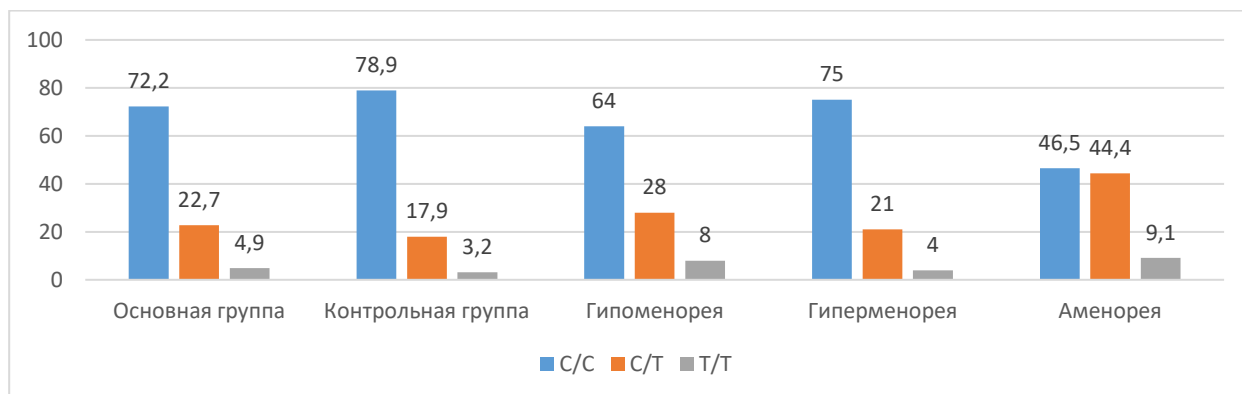
Қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларда бузилишлар турига қараб ёввойи турдаги ва минор аллелларнинг учраш частотасини таҳлил қилиб, биз гипоменорея ва аменореяда минор Т гиперменореяга қараганда 1,6 барабар юқори эканлигини аниқладик (4-расм).



4-расм. Тиреоид патология фонида ХДБ билан оғриган беморларда САТ гени аллелларининг фоизли тақсимои

САТ генининг rs1001179 (C2627) полиморфизми генотипларининг тақсимланиши бўйича асосий гуруҳдаги беморларнинг 72,2% да гомозиготали ёввойи С/С генотиби, 22,7% да гетерозиготали генотип (С/Т) ва асосий гуруҳдаги гомозиготали мутант Т/Т генотиби 4,9% да аниқланди.

Худди шундай, гиперменорея ва гипоменорея билан оғриган беморларда ёввойи турдаги С/С гомозигот генотиби мос равишда 75,0% ва 64,0% ни, гетерозигот генотиби эса мос равишда 4,0% ва 8,0% ни ташкил этди (5-расм).



5-расм. Қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларда САТ генининг rs1001179 (C2627) полиморфизмининг тарқалиши

САТ генининг rs1001179 (C2627) полиморфизмининг қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБ ривожланишига таъсири таҳлил қилинганда, асосий гуруҳда С аллелини ташувчи беморларда касаллик ривожланишининг нисбий хавфини (НХ) 30% га камайтиришдан иборат ҳимоя таъсири кузатилди (НХ = 0,70; 95% ДИ: 0,66-0,74), аксинча, Т аллели

НМЗ ривожланиш хавфини 43% га ошириб, индутсирловчи таъсир кўрсатди (OR = 1,43; 95% CI: 1,35-1,51). Шунингдек, касаллик ривожланишида иштирок этувчи аллеллар патогенетик табиатининг хи-квадрат мезони ўтказилганда САТ гени rs1001179 (C2627) полиморфизмининг минор аллели ва НМС ривожланиши ўртасида кучли тенденция мавжудлиги аниқланди ($\chi^2 = 3,80$; $p=0,051$).

Бундан ташқари, бизнинг тадқиқотимизда САТ генининг rs1001179 (C2627) полиморфизми генотипларининг тақсимланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, гомозигот С/С генотипи ҳайз цикли бузилишининг ривожланиш хавфини сезиларли даражада 31% га камайтиради (RR= 0,69; 95% CI: 0,64-0,75, $\chi^2 = 3,88$; $p=0,049$), гетерозиготали С/Т генотипи эса уни 44% га ишончли оширади (RR = 1,44; 95% CI: 1,32-1,55, $\chi^2 = 3,88$; $p=0,049$) (7-жадвал).

Жадвал 7

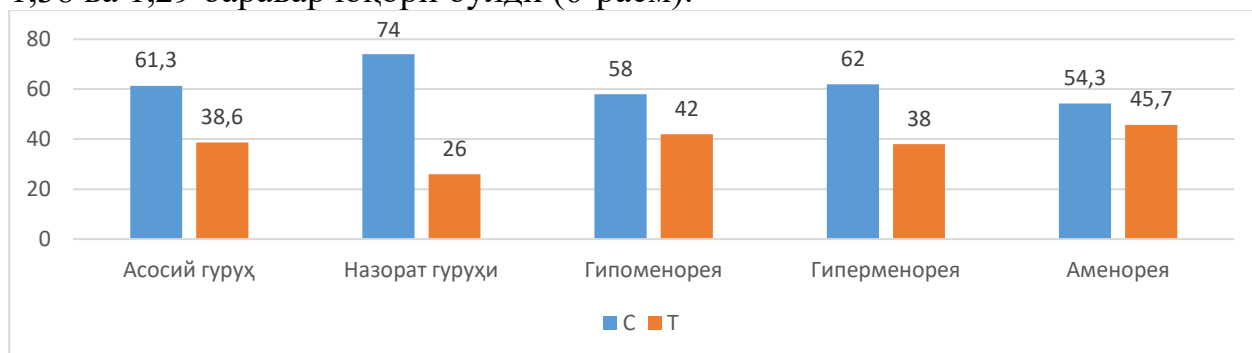
Ўсмир қизларда ХДБ ривожланишида САТ гени rs1001179 (C2627) полиморфизмининг аҳамияти

Аллел ва генотипла р	Аллел ва генотипларнинг тақсимланиши				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	Асосий гурӯх		Назорат гурӯҳи							
	n	%	n	%						
C	169	83,6	167	88.0	3.8	0,051	0,7	0,66-0,74	-	-
T	33	16,3	23	12,0	3.8	0,051	1.43	1.35-1.51	-	-
C/C	73	72,2	80	100, 0	3.88	0,049	0,69	0,64-0,75	-	-
C/T	23	22,7	17	17,9	3.52	0,22	0,83	0,62-1,11	-	-
T/T	5	4.9	3	3.2	3.88	0.049	1.44	1.32-1.55	-	-

Шунингдек, гипоменореяли ўсмир қизлар гуруҳида С аллеллари касаллик ривожланиш хавфини 44% га камайтирганлиги аниқланди (RR = 0,56; 95% CI: 0,51 - 0,61) ва 78% га оширди (RR = 1,78; 95% CI: 1,63 - 1,95) мос равишда Т аллелда кузатилди ва касалликнинг ривожланишида юқоридаги аллелларнинг патогенетик роли статистик аҳамиятга эга бўлди ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,032$). САТ гени rs1001179 (C2627) полиморфизмининг гетерозиготали С/Т генотипи учун олинган натижалар ушбу гуруҳ беморларида касаллик ривожланишини индутсирлаб, касаллик ривожланиш хавфини 1,81 мартага оширди (RR = 1,81; 95% CI: 1,58-2,06), бошқа томондан ёввойи С/С генотипи касаллик ривожланишида протектив аҳамиятга эга бўлиб, касаллик ривожланиш хавфини 45% га камайтirdи (RR = 0,55; 95% CI: 0,48-0,63).

Хи-квадрат тести САТ генининг rs1001179 (C2627) полиморфизми ва касалликнинг ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлигини кўрсатди ($\chi^2 > 3,84$; $p<0,05$). Ўсмир қизларда гиперменорея ривожланишида САТ гени rs1001179 (C2627) полиморфизми генотипларининг аҳамияти таҳлил қилинганда С/Т гетерозигот генотиплари касаллик ривожланиш хавфини ошириши аниқланди (RR = 1,95; 95% CI: 1,68 - 2,27), ёввойи гомозиготали С/С генотипи эса касаллик ривожланиш хавфига пасайтирувчи таъсир кўрсатади (RR = 0,51; 95% CI: 0,44 - 0,59). Ушбу таъсирлар статистик аҳамиятга эга бўлмаса-да, кучли тенденция аниқланди (χ^2

=2,81, $p=0,094$). Бизнинг тадқиқотимизда VDR генининг rs2228570 (FokI) полиморфизмининг Т аллелларининг тарқалиши асосий гуруҳда назорат гуруҳига қараганда юқори бўлганлиги аниқланди (мос равишда 38,6% ва 26,0%), ёввойи турдаги С аллелининг тарқалиши эса назорат гуруҳида юқори бўлган (мос равишда 74,0% ва 61,3%). Худди шундай, гипоменорея ва гиперменорея бўлган кичик гуруҳларда минор аллелнинг улуши мос равишда 1,38 ва 1,29 баравар юқори бўлди (6-расм).



6-расм. VDR гени rs2228570 полиморфизми аллелларининг асосий, беморларнинг кичик гуруҳлари ва назорат гуруҳида тақсимланиши

Асосий гуруҳда VDR гени rs2228570 полиморфизми генотипларининг тақсимланиши бўйича беморларнинг 45,5% гомозиготали ёввойи генотип - СС, 31,6% - гетерозиготали генотип ва 22,7% - гомозиготали ТТ генотипига эга бўлган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда 56,8%, 33,7% ва 9,5% ни ташкил этди. Худди шундай, гипоменореяли беморларда СС, СТ ва ТТ генотиплари фоизи мос равишда 47,4%, 30,3% ва 22,4% ни ташкил этган бўлса, гиперменореяли ўсмир қизларда бу кўрсаткичлар 47,4%, 30,3% ва 22,4% ни ташкил этди.

VDR генининг rs2228570 полиморфизми вариантынинг қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБ ривожланишига таъсири ўрганилганда, асосий гуруҳда С аллелини ташувчи беморлар касалликнинг ривожланиш имкониятлари нисбатини (ИН) 31% га (ИН = 0,69; 95% ДИ: 0,43-1,11), Т аллел эса ҳайз цикли бузилишларининг ривожланишини 44% га ошириб, индуктив таъсир кўрсатди (ОШ = 1,44; 95% СІ: 0,89-2,33). Хи-квадрат индекси аллеллар ва ҳайз цикли бузилишларининг ривожланиши ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли ижобий боғлиқликни кўрсатмаган бўлса-да ($\chi^2 = 2,24$; $p>0,013$), хи-квадрат индекси омил ва касаллик ва VDR гени ўртасидаги тасодифий ўзгаришлардан юқори бўлиб чиқди. rs2228570 полиморфизми минор аллел (Т) ва ХДБ ривожланиш тенденциясини кўрсатади. Бу VDR генининг rs2228570 полиморфизми ва қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБ ривожланиши ўртасида боғлиқликнинг йўқлиги билан боғлиқ бўлиб, тадқиқот нисбатан кам сонли беморларда ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Бундан ташқари, тадқиқотимизда генотипларнинг тақсимланиши таҳлили шуни кўрсатдики (8-жадвал), ТТ гомозигот генотипи ҳайз цикли бузилишининг ривожланиш эҳтимолини 71% га оширди (OR = 1,71; 95% СІ:

0,47-6,23), гетерозиготали С/Т генотиби эса 37% (OR = 1,37; 95% CI: 0,77-2,45). Бошқа томондан, ёввойи С/С типигаги гомозиготали генотип касаллик ривожланишига ҳимоя таъсир кўрсатиб, унинг ривожланиш эҳтимолини 33% га камайтириши аниқланди (OR = 0,67; 95% CI: 0,38-1,17). Бироқ, хи-квадрат тести кўрсатилган генотипларнинг патогенетик таъсири статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$), аммо гомозигот ёввойи С/С генотипида тенденция кузатилди ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,13$). Гипоменореяда С аллели касаллик ривожланишини 34% га камайтирди (ОШ = 0,39; 95% CI: 0,39-1,12), Т аллел эса уни 49% га оширди (ОШ = 1,49; 95% CI: 0,88-2,54) ва хи-квадрат кўрсаткичи аллеллар ва гипоменорея ривожланиши ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли ижобий боғлиқликни кўрсатмаган бўлса-да ($\chi^2 = 2,32$; $p = 0,013$), хи-квадрат кўрсаткичи омил ва касаллик тасодикий ўзгаришлардан юқори эканлигини кўрсатади.

Жадвал 8

VDR гени rs2228570 полиморфизмининг асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда ҳайз цикли бузилишининг ривожланишидаги аҳамияти

Аллел ва генотиплар	Аллел ва генотипларнинг тақсимланиши				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
C	124	61,3	140	74,0	2.24	0,13	0.9	0,80-1,02	0,69	0,43-1,11
T	78	38,6	50	26,0	2.24	0,13	1.1	0,98-1,24	1.44	0,89-2,33
C/C	46	45,5	54	56,8	2.0	0,15	0,89	0,77-1,04	0,67	0,38-1,17
C/T	32	31,6	32	33,7	1.14	0,29	1.09	0,93-1,28	1.37	0,77-2,45
T/T	23	22,7	3	9	9,5	0,41	1.14	0,87-1,49	1.71	0,47-6,23

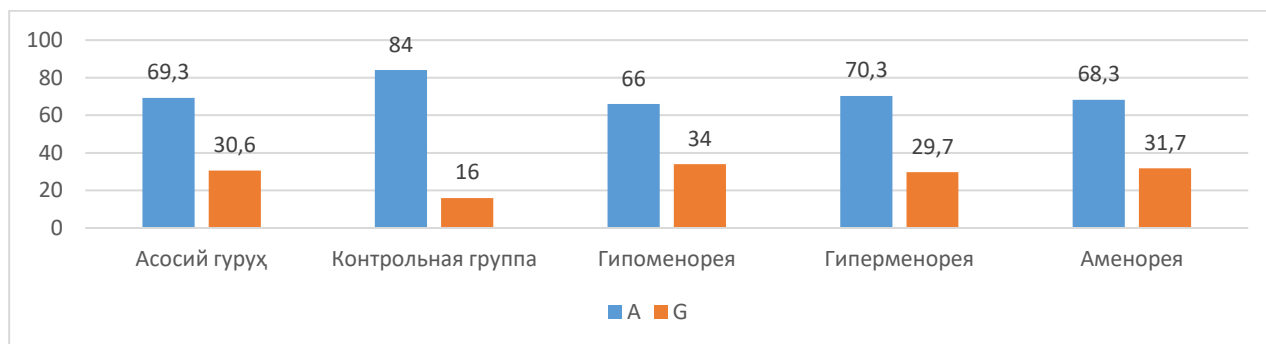
Гомозигот ТТ ва гетерозигот генотиплар (С/Т) учун олинган натижалар шуни кўрсатдики, беморларнинг ушбу гуруҳида касалликнинг ривожланиш хавфи 1,28 баравар ошди (OR=1,71; 95% CI: 0,47-6,23) ва 2,12 мартага камайди, ёввойи СС генотиби эса касаллик ривожланиш хавфини 34% га камайтирди, аммо юқоридаги генотипларнинг касаллик ривожланишидаги патогенетик аҳамияти статистик жиҳатдан ишончсиз эди ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$).

Шунга ўхшаш маълумотлар гиперменореяли ўсмир қизларда ҳам олинган бўлиб, VDR генининг rs2228570 полиморфизми С аллелининг касаллик ривожланишига ҳимоя таъсирини кўрсатди (OR = 0,87; 95% CI: 0,48 - 1,58), Т аллел эса прогностик таъсирга эга бўлди (OR = 1,15; 95% CI: 0,631 - 2,08), аммо хи-квадрат тести ассоциациялар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$).

Ўсмир қизларда гиперменорея ривожланишида VDR гени rs2228570 полиморфизми генотипларининг аҳамияти таҳлил қилинганда ТТ гомозигот генотиби ва СТ гетерозигот генотиби касаллик ривожланиш хавфини оширди (OR = 1,04; 95% CI: 0,51 - 2,11; ва OR = 1,54; 95% CI: 0,276 - 8,65 мос равишда), GG гомозигот ёввойи генотиби эса касалликнинг ривожланиш хавфига пасайтирувчи таъсир кўрсатди (OR = 0,69; 95% CI: 0,35 - 1,27), аммо бу

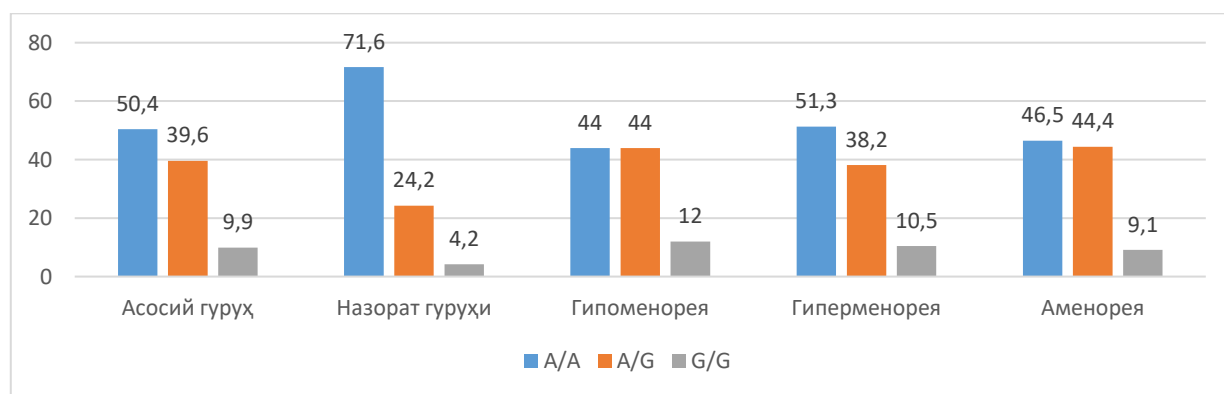
таъсирлар статистик аҳамиятга эга бўлмади ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$).

Бизнинг тадқиқотимизда CTLA-4 генининг A/G полиморфизми аллелларининг тақсимланиши маълумотларига кўра, назорат гуруҳида минор А аллели 84,0% да аниқланган бўлса, асосий гуруҳда ёввойи турдаги аллеллар ва минор аллелларнинг улуши мос равишда 69,3% ва 30,6% ни ташкил этди. Қизиқарли томони шундаки, ХДБ билан касалланган ўсмир қизларни қайта гуруҳлашда гиперменореяли беморлар фоизига нисбатан гипоменореяли беморларда гипоменореяли беморлар фоизи юқори эканлиги аниқланди (мос равишда 2,9% ва 1,7%) (7-расм).



7-расм. Қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ билан оғриган беморларда ва назорат гуруҳида CTLA-4 генининг A/G полиморфизми аллелларининг фоизли тақсимланиши

CTLA-4 гени A/G полиморфизми генотипларининг тақсимланиши бўйича асосий гуруҳдаги беморларнинг 50,4% да гомозиготали ёввойи A/A генотиби, 39,6% да гетерозиготали генотип ва асосий гуруҳдаги гомозиготали мутант G/G генотиби 9,9% да аниқланди. Гоменореяда тиреоид патологияли ўсмир қизларнинг 51,3% да гомозиготали ёввойи A/A генотиби, 38,2% да гетерозиготали генотип ва 10,5% да гомозиготали мутант G/G генотиби кузатилди (8-расм).



8-расм. Қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ билан касалланган ўсмир қизларда CTLA-4 генининг A/G полиморфизмининг тарқалиши

Қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБ ривожланишига CTLA-4 гени A/G полиморфизмининг таъсири таҳлил қилинганда, асосий гуруҳдаги А аллел ташувчи беморларда касаллик ривожланишининг нисбий хавфини (НХ) 30% га (НХ = 0,70; 95% ДИ: 0,66-

0,74), аксинча, Г аллели тиреоид патология фонида ХДБ ривожланиш хавфини 43% га ошириб, индуктив таъсир кўрсатди (OR = 1,43; 95% CI: 1,35-1,51). CTLA-4 генининг A/G полиморфизми генотипларининг тақсимланиши-ни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, AA гомозигот генотиби беморларнинг ушбу гуруҳида ХДБ ривожланиш хавфини сезиларли даражада 31% га камайтиради (RR = 0,69; 95% CI: 0,64-0,75, $\chi^2 = 3,88$; $p=0,049$), гетерозиготали GA генотиби эса уни 44% га ишончли оширади (RR = 1,44; 95% CI: 1,32-1,55, $\chi^2 = 3,88$; $p=0,049$) (9-жадвал). Шунингдек, гипоменореяли ўсмир қизлар гуруҳида А аллеллари касаллик ривожланиш хавфини 44% га камайтириши аниқланди (RR = 0,56; 95% CI: 0,51 - 0,61) ва 78% га оширди (RR = 1,78; 95% CI: 1,63 - 1,95), мос равишда G аллелларида, касалликнинг ривожланишида юқоридаги аллелларнинг патогенетик роли статистик аҳамиятга эга бўлди ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,032$).

Жадвал 9

Ўсмир қизларда тиреоид патологияда ХДБ ривожланишида CTLA-4 генининг A/G полиморфизмининг қиёсий жиҳатдан аҳамияти

Алле ли ва генот иплар	Аллел ва генотипларнинг тақсимланиши				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	N	%						
A	140	69,3	159	84,0	4,65	0,032	0,56	0,51-0,61	-	-
G	60	30,6	31	16,0	4,65	0,032	1,78	1,63-1,95	-	-
A/A	50	50,4	68	71,6	4,72	0,03	0,55	0,48-0,63	-	-
A/G	40	39,6	23	24,2	4,72	0,03	1,81	1,58-2,06	-	-
G/G	11	9,9	4	4,2	4,65	0,032	0,56	0,51-0,61	-	-

CTLA-4 гени A/G полиморфизмининг гетерозиготали GA генотиби учун олинган натижалар ушбу гуруҳ беморларда касаллик ривожланишини индуктираб, касаллик ривожланиш хавфини 1,81 мартага оширди (RR = 1,81; 95% CI: 1,58-2,06), бошқа томондан, ёввойи GG генотиби касалликнинг ривожланишида протектив аҳамиятга эга бўлиб, касалликнинг ривожланиш хавфини 45% га оширди (RR = 0,55; 95% CI: 0,48-0,63). Хи-квадрат тести CTLA-4 генининг A/G полиморфизми ва касалликнинг ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлигини кўрсатди ($\chi^2 > 3,84$; $p<0,05$).

Қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизларда гиперменорея ривожланишида CTLA-4 гени A/G полиморфизми генотипларининг аҳамияти таҳлил қилинганда, гетерозиготали GA генотиплари касаллик ривожланиш хавфини ошириши аниқланди (RR = 1,95; 95% ДИ: 1,68 - 2,27), GG гомозигот ёввойи генотиби эса касаллик ривожланиш хавфига пасайтирувчи таъсир кўрсатади (RR = 0,51; 95% CI: 0,44 - 0,59). Ушбу маълумотлар статистик аҳамиятга эга бўлмаса-да, ХДБ ривожланишининг кучли тенденцияси аниқланди ($\chi^2 = 2,81$, $p=0,094$).

Асосий гуруҳдаги ўсмир қизларда тиреоид патологияда гипоменорея учун ҳам, гиперменорея ва аменорея учун ҳам CTLA-4 генининг A/G

полиморфизмининг G минор аллелининг прогностик самарадорлиги натижалари мос равишда AUC=0,31, AUC=0,45 ва AUC=0,49 ни ташкил этди.

Диссертациянинг "Қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз циклини шакллантиришнинг оптималлаштирилган усуллари самарадорлигини баҳолаш" деб номланган бешинчи бобида қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз циклини шакллантиришни оптималлаштириш усуллари келтирилган. Самарадорликни баҳолаш асосий гуруҳни ташкил этган ва ишлаб чиқилган алгоритмга мувофиқ даволанган ва ташхис қўйилган 48 нафар ўсмир қизлар ўртасида ўтказилди (9-расм); таққослаш гуруҳини - 53 нафар ўсмир ташкил этди.

Қалқонсимон без патологияси бўлган ўсмир қизлар

Олигоменорея/аменорея	Гиперменорея
Анамнез: эрта пубертат, кечки менархе, препубертат давомийлигининг узайиши	Анамнез: жинсий ривожланишнинг тўғри кетма-кетлиги: телархе → пубархе → менархе
Лаборатор маълумотлар: ↑ ЛГ, ↑ ФСГ, ↑ Тестостерон ↓ Эстрадиол	Лаборатор маълумотлар: ↑ ЛГ, ↑ ФСГ, ↑ Тестостерон ↓ Эстрадиол
Ультратовуш маълумотлари бачадон ҳажмининг кичрайиши	Ультратовуш маълумотлари бачадон ҳажмининг катталашиши
Тиреоид терапия: Йод препаратлари 100-200 мкг/сут дозада 3-6-12 ой давомида. Эутирок - 25 мкг дан бошлаб индивидуал дозада буюрилди.	
Эпинилестрадиол 20 мкг 6 ой давомида	Комбинацияланган эстроген-гестаген препаратлар билан гормонал даволаш 2-3 цикл давомида қуйидаги схема бўйича давом эттирилди: циклнинг 5-кунидан 21 кун давомида 1 т дан ёки циклнинг 16-кунидан 10 кун давомида кунига 2 таблеткадан.
Барча беморлар олган схема бўйича циклик витамин терапияси: ҳайз даврининг 5 кунидан 15 кунигача ёки 10 кун мобайнида: • витамин Е 1 томчидан кунига 2 марта (оксидант жараёнларни нормаллаштириш, тухумдонларда стероидогенезни яхшилаш); • витамин В6 кунига 1 мл пер ос; • фолат кислота кунига 1 таб. х 3 дан; • D витамини 4000-5000 ХБ/сут. ҳайз даврининг 16 кунидан 25 кунигача ёки 10 кунда: • витамин Е 1 томчидан кунига 3 маҳал; • витамин В1 кунига 1 мл пер ос; • D витамини 4000-5000 ХБ/сут. Кейин 7 кун давомида витаминлар қабул қилишда танаффус қилинади. Циклик витаминотерапия 3 ой давомида ўтказилди, зарурат бўлганда 3 ой давомида такрорий курслар буюрилди.	

9-расм. Қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз циклини шакллантиришни оптималлаштириш алгоритми

10-жадвалдан кўриниб турибдики, қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз даврининг шаклланишини оптималлаштириш учун таклиф

қилинган алгоритм самарали ҳисобланади, чунки асосий гуруҳда 3 ойлик кузатувдан сўнг қалқонсимон без патологияси бўлган барча ўсмир қизларда ҳайз цикли тикланиши содир бўлди, таққослаш гуруҳида эса 98,1%.

Жадвал 10

Яқин ва узоқ кузатув даврида тиреоид патологияси бўлган ўсмир қизларда ХДБни даволашнинг ўтказилган усуллари самарадорлигини баҳолаш

Кузатув даврлари	Ҳайз циклини қайта тиклаш			
	Асосий гуруҳ, n=48		Солиштирувчи гуруҳ, n=53	
	абс.	%	абс.	%
3 ойдан кейин	48	100,0	52	98,1
6 ойдан кейин	47	97,9	47	88,7
12 ойдан кейин	44	91,7	42	79,2

Ижобий тиббий самаранинг сақланиб қолиши 6 ойдан кейин ҳам, 12 ой давомида ҳам асосий гуруҳда мос равишда 97,9 ва 91,7% да кузатилган бўлса, таққослаш гуруҳида ижобий самарадорликнинг сақланиб қолиши мос равишда 9,2% ва 12,5% га паст бўлган. Яъни, таққослаш гуруҳида узоқ муддатли кузатувда ХДБнинг қайталаниши сезиларли даражада тез-тез кузатилди. Биринчи йилда ҳайз цикли бузилишларининг қайталаниши кўринишидаги узоқ муддатли натижалар асосий гуруҳда таққослаш гуруҳига қараганда 2 баравар кам учрайди.

Шундай қилиб, қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз циклини шакллантиришни оптималлаштириш алгоритмини қўллаш орқали ўсмир қизларда ХДБни тузатиш уларнинг кейинги ҳаётида репродуктив функцияни тўлиқ амалга оширишга ёрдам беради. Асосий гуруҳдаги қалқонсимон без патологияси фонида ХДБ билан оғриган қизларни даволашнинг узоқ муддатли натижаларини ҳисобга олган ҳолда, унинг ҳайз кўриш ва репродуктив функцияга узоқ муддатли ижобий таъсири ҳақида фикр юритиш мумкин, бу қизларнинг ушбу когортасида такрорланишлар сонининг 10,4% га камайиши билан тасдиқланади, бу ерда ўсмир қизлар қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз даврини шакллантиришни оптималлаштириш учун ишлаб чиқилган алгоритм бўйича олиб борилмаган.

ХУЛОСАЛАР

"Қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз циклини шакллантиришни оптималлаштириш" мавзусидаги диссертация тадқиқоти натижасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Гипоменорея ва ёндош гипотиреоз билан оғриган текширилган беморларда менархенинг ўртача ёши каттароқ ($13,6 \pm 0,4$ ёш; $P < 0,001$), гипоменорея ва диффуз эутиреозид буқоқ билан оғриган беморларга қараганда (мос равишда $11,3 \pm 0,5$ ва $12,4 \pm 0,3$ ёш). Қалқонсимон без функциясининг пасайиши (гипотиреоз) гиперменорея билан оғриган ўсмирлар гуруҳида жинсий етилиш жараёнига сезиларли таъсир кўрсатади. Гипоменорея ва бирламчи аменорея билан оғриган беморларда

тухумдонларнинг энг кичик ўлчамлари аниқланди, бу гуруҳларда ёш динамикаси ҳам минимал: 14-18 ёшда тухумдоннинг бўйлама ўлчамининг ўсиши 0,96 мм ни ташкил этди. Гиперменорея ва иккиламчи аменорея билан оғриган ўсмир қизларда тухумдон ўлчамлари меъёрий кўрсаткичларга максимал даражада яқинлашди. 53,8% гиперменорея ва иккиламчи аменорея билан оғриган беморларда фолликулалар атрезияси фонида ҳайз даврининг ановуляторлигининг билвосита кўрсаткичи бўлган тухумдонларнинг майда кистоз трансформацияси аниқланган;

2. Гипоменорея билан оғриган ўсмир қизларда аниқланган гормонал ўзгаришлар қаторига ФСГ миқдорининг сезиларли даражада пасайиши ва шунга мос равишда ЛГ/ФСГ нисбатининг аномал ошиши, шунингдек, эркин тестостерон миқдорининг сезиларли даражада ошиши ва эстрадиол миқдорининг сезиларли даражада пасайишини киритиш мумкин. Шунингдек, ушбу гуруҳда ТТГ миқдори статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлиги қайд этилди. Шунингдек, гипоменсуяр синдром ривожланишининг ўзига хос омилларидан бири ЛГ/ФСГ нисбатининг аномал ошиши бўлиб, тека-хужайраларда андрогенларнинг гиперсекрецияси туфайли фолликулогенез жараёнининг тўхташига сабаб бўлиши мумкин;

Қалқонсимон без патологияси ва ҳайз функциясининг ёндош бузилишлари бўлган ўсмир қизлар гуруҳида соғлом ўсмир қизларнинг назорат гуруҳи билан таққослаганда, ўрганилган гормонлар спектрининг секреция кўрсаткичларида қўшма патологиянинг клиник вариантларига мос келадиган сезиларли ўзгаришлар ва хусусиятлар аниқланди;

3. Ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотлар натижасида биз тиреоид патология фонида ХДБ бўлган ўсмир қизларда САТ генининг rs1001179 (C2627), VDR генининг rs2228570 (FokI), TSHR генининг rs179247 A/G ва CTLA-4 генининг A/G аллеллари ва генотиплари частоталарининг тақсимланиши статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилишини аниқладик ($\chi^2 > 3.8$; $P < 0,05$), бу эса ушбу генетик полиморфизмлар билан гипоменорея, гиперменорея ва аменореянинг шаклланиши ўртасида патогенетик боғлиқлик мавжудлигидан далолат беради. Номакбул аллелларни ўз ичига олган генотиплар ("G" TSHR генининг rs179247A/G полиморфизми, САТ генининг rs1001179 (C2627) полиморфизмининг кичик "T" полиморфизми, VDR генининг rs2228570 FokI) полиморфизмининг "T" полиморфизми ва CTLA-4 генининг A/G полиморфизмининг "G" полиморфизми) мустақил генетик маркерлар бўлиб, қалқонсимон без патологиясида ўсмир қизларда ХДБ ривожланишининг юқори хавфини башорат қилади ва уларнинг комбинацияланган номакбул аллел генотиплари беморларнинг ушбу контингентда гипоменорея, гиперменорея ва аменорея шаклланишида ҳимоя таъсирига эга;

4. Қалқонсимон без патологияси бўлган қизларда ҳайз циклини шакллантиришни оптималлаштириш алгоритмини қўллаш самарали бўлиб, уч ой ичида даволаш муддатини 1,5 баравар қисқартиради ва терапия

самарадорлигини 2 баравар оширади, ХДБнинг қайталаниш частотасини 2 баравар камайтиради.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ИСМОИЛОВА КОМОЛА ГАИБУЛА КИЗИ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У
ДЕВОЧЕК С ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.00.01-Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.2.PhD/Tib3462.

Диссертация была выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице ученого совета (www.tma.uz) и на информационном образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Гильдиева Маргарита Сабировна
доктор биологических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Самаркандский медицинский университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 год в _____ часов на заседании Научного совета DSc04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140 г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Багишамол, 223. Тел/факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за №_____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Багишамол, дом 223. Тел/факсов: (+99871) 262-33-14.

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

А.В. Алимов

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

Х.А. Акрамова

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

К.Н. Хаитов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В последние годы заболевания щитовидной железы занимают первое место в структуре эндокринной патологии у детей и подростков во всем мире. У примерно 16–18 % девочек-подростков (10–19 лет) наблюдаются различные нарушения менструального цикла. В отдельных регионах, особенно в странах с низким уровнем обеспеченности, эти показатели ещё выше, занимая второе место среди гинекологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), улучшение здоровья девочек-подростков и девочек репродуктивного возраста является важнейшей и перспективной инвестицией в социально-экономическое развитие страны³. При этом известно о тесной функциональной взаимосвязи щитовидной и репродуктивной систем, и при нарушении гомеостаза одной из них повышается вероятность одновременного нарушения другой. Это обуславливает необходимость изучения их клинических и генетических особенностей с целью совершенствования патогенетических методов лечения.

Во всём мире патологии щитовидной железы широко распространены среди девочек-подростков и в 35–60 % случаев сопровождаются нарушениями менструального цикла. Такие нарушения — олигоменорея, аменорея, дисменорея — оказывают негативное влияние на физическое и репродуктивное развитие подростков. Основную роль в их возникновении играют экологические факторы, дефицит йода и стрессовые состояния. Разработка алгоритма раннего выявления и лечения данной патологии приобретает особое значение.

В нашей стране реализуются целенаправленные масштабные меры по развитию сферы здравоохранения, приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, повышению качества оказания медицинской помощи населению и совершенствованию системы здравоохранения. В Узбекистане уделяется особое внимание сохранению и укреплению репродуктивного здоровья девочек-подростков. Статистические отчёты показывают, что за последнее десятилетие во всём мире наблюдается рост заболеваемости гинекологическими болезнями среди девочек-подростков (нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания половых органов и другие). Социальная значимость здоровья девочек-подростков заключается в том, что они в ближайшем будущем станут репродуктивным, интеллектуальным, социально-экономическим, культурным и политическим потенциалом общества. За последние 10 лет в Узбекистане частота нарушений менструального цикла среди девочек 11–18 лет увеличилась в 3,4 раза. Возросло количество девочек, относящихся к группе риска по абсолютному или относительному бесплодию. Нарушения менструального цикла являются одной из наиболее распространённых

³ WHO. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)/A/ECFS/ECFTN; 2001. Geneva: URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421275/>

патологий в детской и подростковой гинекологии: по статистическим данным, они встречаются почти у каждой третьей девочки. К сожалению, в практическом здравоохранении нарушения менструаций в период полового созревания выявляются только тогда, когда клинические признаки становятся явно выраженными. Поэтому изучение генетических особенностей формирования менструального цикла у девочек-подростков и разработка эффективных методов их лечения является целесообразным и актуальным.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, установленных в нормативно-правовых документах: Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Указе Президента от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»⁴ (Собрание законодательства), а также Постановлении Президента от 25 апреля 2022 года № ПК-216 «О мерах по усилению охраны материнства и детства на 2022–2026 годы», Постановлении Президента от 8 сентября 2023 года № ПК-296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения» и других нормативно-правовых актах, регулирующих данную сферу деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий Республики – «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сохранение репродуктивного потенциала девочек-подростков, то есть возможности реализации функции деторождения в фертильном возрасте, относится к числу важнейших медико-социальных проблем во всех развитых странах мира. Рецепторы витамина D и фермент 1 α -гидроксилаза обнаружены в яичниках, матке, плаценте и гипофизе, что определяет прямое влияние витамина D на репродуктивную функцию (L.M. Bodnar, H.N. Simhan, R.W. Powers и др., 2017). Генетические изменения в гене VDR могут приводить к серьёзным нарушениям активации генов. Сообщается, что эти изменения влияют на метаболизм кальция, пролиферацию клеток и функцию иммунной системы. Кроме того, некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена VDR могут обуславливать генетическую предрасположенность к определённым заболеваниям (Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM и др., 2021). Наличие SNP в гене VDR изменяет длину рецептора и снижает его активацию в клетках-мишенях (Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK, Thompson PD, Hsieh JC, Zitzer H и др., 2018). Полиморфизм FokI (rs2228570, замена T/C в 9-м экзоне) локализуется в транскрибируемой области и влияет на функциональную активность за счёт формирования более длинного белка VDR с пониженной

⁴ Указ президента республики Узбекистан от 28 января 2025 года № ПФ-80 "Стратегия развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы". Сборник правовых актов.

транскрипционной активностью (Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols NAR, Van Leeuwen JPTM, 2024).

В странах СНГ эндокринные факторы, особенно дисфункция щитовидной железы, считаются одной из основных причин нарушений менструального цикла у девочек-подростков. У девушек с повышенным уровнем ТТГ олигоменорея регистрировалась в 58 % случаев, меноррагия — в 27 % случаев (Л.М. Ильина, С.А. Бондаренко, Санкт-Петербург, 2020). Согласно исследованиям ряда учёных, у девочек 15–17 лет менархе в среднем наступало в возрасте $12,6 \pm 0,9$ года, однако полная стабилизация цикла задерживалась на 2–3 года, и в этой группе олигоменорея встречалась в 18–20 % случаев (Г.А. Савельева, Москва, 2019).

В исследованиях, проведённых в Казахстане, установлено, что случаи позднего менархе (≥ 15 лет) составили 7,4 %, при этом доля девочек с тиреоидной патологией была в два раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (Ж.Е. Сеиткулова, Алматы, 2021). В патогенезе и развитии многих нозологических форм заболеваний органов репродуктивной системы важную роль играют неспецифические биохимические процессы, происходящие в различных отделах клетки и определяющие реактивность организма, а также его адаптационный потенциал под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. Одним из таких регулирующих метаболических механизмов являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), которые образуют единую систему и обеспечивают оптимальный для целостного организма уровень окислительно-восстановительного гомеостаза. Показано, что функция щитовидной железы в определённой степени зависит от интенсивности процессов ПОЛ в её ткани. В развитии снижения естественной антиоксидантной защиты организма определённую роль играют такие генетические маркеры, как полиморфизмы генов SOD2 (супероксиддисмутаза) и CAT (каталаза). Полиморфизм C-262T влияет на активность фермента каталаз, нейтрализующего активные формы кислорода, снижая уровень оксидативного стресса (Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., 2007).

В Узбекистане в последние годы проводятся локальные исследования, посвящённые патологиям щитовидной железы и вопросам репродуктивного здоровья, однако крупномасштабные научные работы, специально посвящённые взаимосвязи нарушений менструального цикла с состоянием щитовидной железы, остаются ограниченными. В ходе скрининга, проведённого в 2021 году в Джизакской и Самаркандской областях, у 22,4 % девочек-подростков была выявлена патология щитовидной железы (эндемический зоб), однако прямая связь с менструальными нарушениями была изучена недостаточно.

В ряде исследований были идентифицированы генетические маркеры — полиморфизмы TSHR rs179247 и VDR rs2228570, которые предложены как прогностически значимые для предсказания развития нарушений менструального цикла (Ф.Ф. Ботирова, БухМИ). В разработках 2022 года

предложено проведение комплексного гормонального панеля (TSH, FT4, LH, FSH, пролактин) для оценки роли тиреоидных гормонов в этиологии дисменореи и ановуляторных циклов в подростковом возрасте, и данный алгоритм был включён в клинические протоколы по репродуктивному здоровью (Г.Х. Саттарова, ТТА).

Следует отметить, что изучение молекулярно-генетических предикторов нарушений менструального цикла требует уточнения значения и особенностей генетических факторов в развитии и клиническом течении заболевания, а также совершенствования патогенетических методов лечения, что подтверждает актуальность темы диссертации.

Связь диссертационного исследования с научно-исследовательскими планами учреждения. диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института по теме: «Разработка методов ранней диагностики и лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков с патологией щитовидной железы» (2022–2025 гг.).

Цель исследования является изучение роли и особенностей полиморфизмов генов, предрасполагающих к дисфункции щитовидной железы и нарушению менструального цикла, а также оптимизация методов лечения и профилактики нарушений менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы.

Задачи исследования:

сравнительная оценка особенностей формирования менструального цикла у девочек-подростков с тиреоидной патологией;

оценка характеристик гормонального статуса пациенток с нарушениями менструального цикла на фоне тиреоидной патологии;

определение влияния специфических генов, обуславливающих патологию щитовидной железы и нарушение функции менструального цикла;

разработка методов оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией.

Объектом исследования были использованы данные ретроспективного и проспективного анализа 101 подростка-девочки (13–18 лет) с нарушениями менструального цикла, связанными с патологией щитовидной железы. В контрольную группу были включены 95 здоровых подростков-девочек без патологии щитовидной железы и с регулярным менструальным циклом.

Предметом исследования явились для проведения исследования у подростков были взяты образцы слюны для проведения генетического анализа.

Методы исследований. В исследовании использованы клинические, генетические, гормональные и инструментальные методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основании динамического анализа данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований выявлены особенности становления менструальной функции и доказаны её варианты (гиперменорея, гипоменорея и аменорея) в зависимости от форм патологии щитовидной железы;

у подростков-девочек с патологией щитовидной железы доказаны гормональные изменения, характерные для типа нарушений менструального цикла, которые являются ранними маркерами нарушения процесса фолликулогенеза;

доказано участие молекулярно-генетических маркеров в развитии нарушений менструального цикла у подростков-девочек с патологией щитовидной железы; установлено, что генотипы, содержащие неблагоприятные аллели (“G” полиморфизм rs179247A/G гена TSHR, минорный “T” полиморфизм rs1001179 (C2627) гена CAT, “T” полиморфизм rs2228570 (FokI) гена VDR и “G” полиморфизм A/G гена CTLA-4), являются независимыми генетическими маркерами;

предложена тактика диагностики и алгоритм оптимизации формирования менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы, что позволяет сократить сроки лечения в 1,5 раза, повысить эффективность терапии в 2 раза и снизить частоту рецидивов нарушений менструального цикла в 2 раза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

научно обосновано комплексное ведение и симптоматическое лечение нарушений менструального цикла у подростков-девочек с патологией щитовидной железы с учётом вариантов сочетанной патологии, включая применение гормональных средств;

для каждого выявленного типа нарушения менструального цикла обоснованы диагностически значимые уровни тиреотропного гормона (ТТГ): для гиперменореи — $4,4 \leq \text{ТТГ} \leq 10,4$ мкМЕ/мл; для гипоменореи — $0,5 \leq \text{ТТГ} \leq 4,3$ мкМЕ/мл;

разработана тактика диагностики и алгоритм оптимизации формирования менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы и доказана их клиническая эффективность.

Достоверность результатов исследования обусловлена применёнными в исследовании подходами и методами, соответствием полученных результатов теоретическим данным, методологической корректностью проведённых обследований, достаточностью числа обследованных пациентов, сопоставлением результатов исследования с международными и национальными данными, а также подтверждением сформулированных выводов компетентными органами.

Научное и практическое значение результатов исследования. Научное значение в ходе исследования выявлены особенности формирования менструального цикла у подростков-девочек с патологией щитовидной железы, его варианты (гиперменорея, гипоменорея и аменорея) клинически, гормонально и генетически обоснованы. Научно объяснено, что ранние гормональные маркеры нарушения фолликулогенеза и неблагоприятные аллели генов TSHR, CAT, VDR, CTLA-4 являются независимыми генетическими предикторами менструальной дисфункции.

Практическое значение исследование выполнено в рамках утверждённого государством институционального научно-исследовательского плана, а его результаты дают возможность интеграции в клинические протоколы по диагностике и профилактике осложнений у подростков-девочек. Применение разработанных диагностических и лечебных алгоритмов позволяет снизить риск осложнений менструального цикла, улучшить показатели здоровья девочек и обеспечить более качественные репродуктивные исходы.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов, посвящённых изучению особенностей формирования менструальной функции у подростков-девочек с патологией щитовидной железы с использованием клинических, генетических, гормональных и инструментальных методов, а также совершенствованию патогенетически обоснованных методов лечения:

первая научная новизна: на основании динамического анализа данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований установлены особенности становления менструальной функции и доказано её формирование по типам патологии щитовидной железы (гиперменорея, гипоменорея и аменорея). Результаты внедрены в практическое здравоохранение: в работу Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребёнка (приказ № 42И от 30.04.2025 г.) и Андижанского филиала (приказ № 16 от 17.05.2025 г.), что подтверждено заключением Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 19/03 от 10 июня 2025 г. **Социальная эффективность научной новизны:** применение алгоритма оптимизации формирования менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы доказало свою эффективность: в течение 3 месяцев продолжительность лечения сокращается в 1,5 раза, эффективность терапии повышается в 2 раза, частота рецидивов нарушений менструального цикла снижается в 2 раза. **Экономическая эффективность:** затраты на лечение рецидивов в основной группе составили 4753500 сум, в сравнительной группе — 10457700 сум; экономия на лечение одного пациента составила 480000 сум. **Вывод:** предложенный метод оптимизации формирования менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы является эффективным, так как сокращает продолжительность лечения в 1,5 раза, повышает эффективность терапии в 2 раза, снижает частоту рецидивов нарушений менструального цикла в 2 раза и обеспечивает экономию средств в размере 480000 сум на одного пациента.

вторая научная новизна: доказано наличие гормональных изменений, характерных для типа НМЦ, являющихся ранними маркерами нарушения процесса фолликулогенеза у девочек-подростков с патологией щитовидной железы, что внедрено в практическое здравоохранение приказом № 42И от 30.04.2025 г. Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребёнка, а также приказом № 16 от 17.05.2025 г. Андижанского филиала

(Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 19/03 от 10 июня 2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны:** выявленные ранние маркеры нарушения фолликулогенеза позволяют своевременно и рано диагностировать НМЦ. **Экономическая эффективность научной новизны:** расходы на лечение рецидивов в основной группе составили 4753500 сумов, а в сравнительной группе — 10457700 сумов, что позволило сэкономить 5704200 сумов на лечение каждого пациента. **Вывод:** одним из специфических факторов развития гипоменструального синдрома является патологическое повышение соотношения ЛГ/ФСГ, что может приводить к остановке процесса фолликулогенеза через гиперсекрецию андрогенов в тека-клетках. Это обеспечило экономию 5704200 сумов на одного пациента.

третья научная новизна: доказаны молекулярно-генетические маркеры, участвующие в развитии нарушений менструального цикла (НМЦ) у девочек-подростков с патологией щитовидной железы. В частности, установлено, что генотипы, содержащие неблагоприятные аллели - “G” аллель полиморфизма rs179247A/G гена TSHR, минорный “T” аллель полиморфизма rs1001179 (C2627) гена CAT, “T” аллель полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и “G” аллель полиморфизма A/G гена CTLA-4 - являются независимыми генетическими маркерами прогнозирования риска развития НМЦ у девочек с тиреоидной патологией. Результаты внедрены в практическое здравоохранение приказом № 42И от 30.04.2025 г. Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребёнка и приказом № 16 от 17.05.2025 г. Андижанского филиала (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 19/03 от 10 июня 2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны:** выявленные ранние маркеры нарушения фолликулогенеза позволяют своевременно и рано диагностировать НМЦ. **Экономическая эффективность научной новизны:** расходы на лечение рецидивов в основной группе составили 4753 500 сумов, а в сравнительной — 10457700 сумов. Стоимость курса лечения рецидивов для одного пациента составила 950700 сумов, что позволило достичь экономии избыточных расходов на лечение в размере 5704200 сумов на одного пациента. **Вывод:** генотипы, содержащие неблагоприятные аллели (“G” аллель полиморфизма rs179247A/G гена TSHR, минорный “T” аллель полиморфизма rs1001179 (C2627) гена CAT, “T” аллель полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и “G” аллель полиморфизма A/G гена CTLA-4), являются независимыми генетическими маркерами высокого риска развития НМЦ у девочек-подростков с патологией щитовидной железы. Комбинированные генотипы с неблагоприятными аллелями могут оказывать защитный эффект в формировании гипоменореи, гиперменореи и аменореи в данной когорте пациенток. При этом стоимость курса лечения рецидива составила 950700 сумов, что обеспечило экономию 5704200 сумов на одного пациента.

четвёртая научная новизна: предложена диагностическая тактика и алгоритм оптимизации формирования менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы. Данный метод позволил сократить сроки лечения в 1,5 раза, повысить эффективность терапии в 2 раза и снизить частоту рецидивов НМЦ в 2 раза. Результаты внедрены в практическое здравоохранение приказом № 42И от 30.04.2025 г. Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребёнка и приказом № 16 от 17.05.2025 г. Андижанского филиала (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 19/03 от 10 июня 2025 г.). *Социальная эффективность научной новизны:* применение предложенного алгоритма оптимизации формирования менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы является высокоэффективным: за 3 месяца наблюдается сокращение сроков лечения в 1,5 раза, повышение терапевтической эффективности в 2 раза и снижение частоты рецидивов НМЦ в 2 раза. *Экономическая эффективность научной новизны:* расходы на лечение рецидивов в основной группе составили 4753 500 сумов, в сравнительной группе — 10457700 сумов, что позволило сэкономить 5704200 сумов на одного пациента. **Вывод:** предложенный алгоритм оптимизации формирования менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы является эффективным, так как позволяет в течение 3 месяцев сократить сроки лечения в 1,5 раза, повысить эффективность терапии в 2 раза и снизить частоту рецидивов НМЦ в 2 раза, обеспечивая экономию 5704200 сумов на одного пациента.

Апробация результатов исследования. результаты данного исследования были представлены и обсуждены на 3 научно-практических конференциях, включая 1 международную и 2 республиканские научно-практические конференции.

Публикации по теме исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежном журнале, а также издано 1 методическое пособие.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Общий объём диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** представлено обоснование актуальности и необходимости темы, сформулированы цели и задачи, объекты и предмет исследования, показано исследование в соответствии с высшими направлениями развития республиканской науки и техники Узбекистана. Последовательно описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта

теоретическая и практическая значимость работы, обоснована достоверность полученных результатов, представлены материалы по практическому внедрению результатов исследования, опубликованные научные работы и информация о структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной "Взаимообусловленность тиреоидной патологии и становления менструальной функции у девочек-подростков (обзор литературы)", анализируются существующие литературные данные по теоретическим аспектам этой медицинской проблемы, нерешенные и требующие уточнения аспекты этой проблемы систематизированы, представлена взаимосвязь и взаимовлияние тиреоидной и репродуктивной систем, основные генетические маркеры патологии формирования менструального цикла и заболеваний щитовидной железы.

Во второй главе, озаглавленной «Материалы и методы исследования», подробно описаны материалы и методы исследования. Для детального обследования были отобраны 101 пациентка в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст составил $15,6 \pm 0,39$), страдающие верифицированными нарушениями менструальной функции и заболеваниями щитовидной железы.

Критерии включения пациентов в исследование: наличия нарушений менструальной функции (маточное кровотечение, олиго- или аменорея); патология щитовидной железы; возраст от 13 до 18 лет;

Критерии не включения в исследование: пациенты, у которых в ходе обследования в качестве этиологического фактора обнаружена патология системы гемостаза, воспалительные заболевания органов малого таза, пороки развития матки и влагалища; нарушение пациентами режимов проводимой терапии и обследования; злокачественные образования щитовидной железы.

Контрольную группу составили 95 здоровых девочек от 13 до 17 лет без нарушения менструальной функции и без какой-либо патологии щитовидной железы, проходивших целевую диспансеризацию.

Среди пациенток основной группы нарушения менструальной функции характеризовались наличием олигоменории в 31,7% (32 из 101 пациентки), гиперменории в 43,6% (44 из 101 пациентки) и аменореей – 24,8% (25 из 101).

Обследование включало в себя сбор анамнеза с определением точного календарного возраста и возрастного периода, уточнением сроков ИзМТ, пищевых привычек и объема повседневной физической нагрузки. Затем проводили общий клинический осмотр с проведением антропометрических изменений.

Всем девочкам диагноз заболевания щитовидной железы был установлен эндокринологом и назначена соответствующая терапия. При необходимости проводились консультации смежных специалистов (окулист, невропатолог, гематолог).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппаратах «Hitachi» и «Panasonic» (Япония). Ультразвуковое исследование щитовидной железы дало возможность визуально оценить внешнее и внутреннее строение органа. Для этих целей использовались приборы,

работающие в реальном масштабе времени с частотой датчиков 5-7,5 МГц (LOGIQ-3 с линейным датчиком 7-10 МГц, Toshiba SSA-240A.).

Анализ крови с помощью хемилюминесцентного иммуноанализатора: исследовались уровни ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ, свободной фракции Т4, общего тестостерона, фракции свободного тестостерона, ДГЭАС-С, эстрадиола, прогестерона и 25-ОН Д в сыворотке крови;

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялась на базе РНПМЦ гематологии МЗ РУз., в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (рук. Проф. Каримов Х.Я.). В ходе выполнения работы было исследовано полиморфные варианты следующих генов: rs1001179 (C262T) гена CAT, rs2228570 (FokI) гена VDR, rs179247 A/G гена TSHR, A/G гена CTLA-4. Эти локусы были исследованы методом количественного ПЦР с использованием «Наборов для оценки экспрессии генов CAT, VDR, TSHR и CTLA-4» «Inogene» (Санкт Петербург, Россия).

Лечение заболеваний щитовидной железы проводилось совместно с эндокринологом согласно консенсусу "Эндемический зоб у детей" по диагностике, лечению и профилактике (Москва, 1999г.), и клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита. Из йодсодержащих препаратов использовали "Йодид - 200". Одна таблетка "Йодида - 200" содержит 261,1 мкг йодида калия, что соответствует 200 мкг йода. "Эутирокс" – назначали по индивидуальной дозировке начиная с 25 мкг.

Коррекцию нарушений менструального цикла проводили в зависимости от типа НМЦ: при олигоменореи и аменореи – эпинилэстрадиол 20 мкг в течение 6 месяцев; при гиперменореи - комбинированные эстроген-гестагенными препаратами (марвелон в состав одной таблетки входят дезогестрел 150 мкг, этинилэстрадиол 30 мкг; силест - 1 табл. содержит этинилэстрадиол 35 мкг и норгестимат 250 мкг; ригевидон - 1 табл. содержит левоноргестрел 150 мкг и этинилэстрадиол 30 мкг), давая их по 2-3 таблетки в день - в режиме по 0,5 табл. каждые 4 часа до полной остановки кровотечения, а затем дозу препарата снижали до 1 табл. в день в течение 21 дня до появления менструальноподобной реакции.

Всем девочкам в комплексной терапии назначали препараты витамина Д в лечебной или в профилактической дозе (4000–5000 МЕ/сут), а также витаминный комплекс с антиоксидантами с целью уменьшения последствий оксидативного стресса в течение 1 месяца.

Для оценки эффективности лечения, мы наблюдали восстановление менструального цикла через 3, 6 и через 12 месяцев.

Полученные данные подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (М), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

В третьей главе диссертации, озаглавленной "Особенности становления менструального цикла у девочек-подростков с тиреоидной патологией", представлены результаты анамнестического анализа.

При анализе анамнестических данных нами установлено, что в анализе заболеваний, перенесенных в детстве у обследованных пациенток с нарушениями менструальной функции при патологии щитовидной железы, одно из важных мест занимают воспалительные заболевания. Обращал на себя внимание тот факт, что в основной группе пациентки были достоверно чаще ($P<0,05$) подвержены таким детским инфекционным заболеваниям, как эпидемический паротит, краснуха, корь, скарлатина, а также хронические рецидивирующие воспаления придаточных пазух носа и др. по сравнению с контрольной группой (83,2% против 42,5%; 84 из 101 и 17 из 40).

Также нами было установлено, что у девочек-подростков из основной группы достоверно чаще встречались острые инфекционные заболевания по сравнению с контрольной группой ($P<0,05-0,01$), в частности частые ОРВИ (51,5%; 52 из 101 пациентки) и тонзиллиты (35,6%; 36 из 101 пациентки против 5,0%; 2 из 40; $P<0,001$). Также достоверно чаще в основной группе регистрировались хронические рецидивирующие воспаления ЛОР органов гайморит (12,9%; 13 из 101) и отит (8,9%; 9 из 101 против 2,5%; 1 из 40; $P<0,05$). Установлена высокая частота заболеваний органов дыхания у девочек-подростков основной группы, так частота пневмонии составляет 11,9% (12 из 101), а перенесенный острый бронхит – 13,9% (14 из 101), что в 2,8 раза чаще чем в контрольной группе (5%; 5 из 40).

Антропометрические измерения и анализ среднестатистического уровня развития девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологии в сравнительном аспекте со стандартами ВОЗ, показали, что уровень физического развития в большинстве случаев (74,3%; 75 из 101) соответствовали показателям медианы (табл. 1).

Таблица 1

Процент обследованных девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологии по соответствию их массы тела, длины тела и ИМТ стандартным отклонениям (n=101)

Стандартные отклонения	Масса тела		Рост		ИМТ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
(-) 2 СО - (-) 3 СО	0	0,0	0	0,0	0	0,0
(-) 1 СО - (-) 2 СО	10	9,9	0	0,0	10	9,9
(-) 1 СО - 0	34	33,7	45	44,6	33	32,7
Медиана	36	35,6	52	51,5	35	34,7
0 - (+) 1 СО	9	8,9	4	4,0	10	9,9
(+) 1 СО - (+) 2 СО	12	11,9	0	0,0	13	12,9

12,9% девочек-подростков из основной группы имели избыточную массу тела соответствующую стандартным отклонения (+) 1 СО - (+) 2 СО, также хочется отметить, что у 9,9% отмечается белково-энергетическая недостаточность питания (БЭНП) легкой степени. В остальных случаях

отмечаются показатели ИМТ, находящиеся в области -1CO до $+1\text{CO}$, что соответствует нормальным показателям.

При оценке уровня полового развития нами установлено, что в основной группе преобладали пациентки с половым развитием соответствующие возрасту, однако по отношению к контрольной группе их процент был достоверно ниже (81,2% 82 из 101; $P < 0,05$). Частота встречаемости опережения полового развития встречалась только в основной группе в 4,0% случаях (4 из 101), тогда как отставание регистрировалось в 14,8% (15 из 101).

Нами были выявлены различные клинические варианты дисфункции яичников. У 22 (31,4%) подростков отмечались чередование менструаций, приходящих в "срок" с задержками менструаций. Постоянные нерегулярные менструации с тенденцией к задержкам выявлены у 23 (32,9%) пациенток. Чередование менструаций, приходящих в "срок" с укороченными менструальными циклами (< 21 дня) встречались у 9 девочек (12,9%), тогда как чередование укороченного менструального цикла и менструаций с задержками - "отсутствие цикла" имело место у 16 (22,9%) больных. Маточные кровотечения в пубертатном периоде среди девочек с дисфункцией яичников встречались в 8,6% случаев (6 из 70). Первичная аменорея имела место у 7 (6,9%) подростков старше 15 лет с задержкой полового развития центрального генеза. Вторичная аменорея диагностирована у 12 (11,9%) девушек, среди них не было больных с воспалительными заболеваниями яичников и эндометрия, а также с аменореей на фоне потери массы тела. Первичная дисменорея имела место у 12 (11,9%) девочек. Все пациентки имели среднюю степень тяжести дисменореи. В результате нами установлено, что гипоменорея встречалась у 40 девочек подростков (39,6%), гиперменорея у 36 (35,6%) и аменорея у 25 (24,8%).

В этих группах были диагностированы следующие заболевания щитовидной железы: диффузный нетоксический зоб (ДНЗ), гипотиреоз, узловой эутиреоидный зоб (УЭЗ), аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Распределение этих заболеваний в группах представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение обследованных девочек-подростков с НМЦ в зависимости от заболеваний ЩЖ

НМЦ	ДНЗ		УЭЗ		гипотериоз		АИТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
гипоменорея	24	60,0	5	12,5	6	15,0	5	12,5
гиперменорея	8	22,2*	3	8,3*	21	58,3*	4	11,1
аменорея	15	60,0	2	8,0*	6	24,0	2	8,0*
Итого:	47	46,5	10	9,9	33	32,7	11	10,9

Примечание: достоверность данных $P < 0,05$ в зависимости от наименьшей частоты встречаемости

Как видно из представленных данных, выявлены достоверные различия в частотах встречаемости гипотиреоза и диффузного нетоксического зоба между группами подростков ($P < 0,05$), страдающих разными формами

нарушений менструальной функции. В группе пациенток с гиперменореей чаще всего встречался гипотиреоз (58,3%; $P<0,05$), а в группе подростков с гипоменореей и аменореей превалировал диффузный эутиреоидный зоб (60,0% и 60,0% соответственно; $P<0,05$).

У пациенток с гиперменореей пубертатного периода средний возраст менархе ниже ($11,3\pm0,5$ лет; $P<0,001$), чем в контрольной группе ($12,4\pm0,3$ лет), а у пациенток с гипоменореей средний возраст менархе выше ($13,6\pm0,4$ лет; $P<0,001$) по сравнению с контрольной группой здоровых девочек.

Для оценки влияния функции щитовидной железы на процесс полового созревания мы подразделили пациенток, в рамках каждой нозологии НМЦ, в зависимости от состояния нарушения функции ЩЖ (табл. 3). Как видно из таблицы 3 у обследованных пациенток, страдающих гипоменореей и сопутствующим гипотиреозом, средний возраст менархе старше, чем у пациенток с гипоменореей и диффузным эутиреоидным зобом.

Таблица 3

Распределение девочек-подростков с НМЦ в зависимости от заболеваний ЩЖ

Возраст, лет	НМЦ	Гипотериоз, n=33		АИТ, n=11		Диффузный зоб, n=47		Узловой зоб, n=10	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
9-11	гипоменорея	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0
	гиперменорея	8	24,2	1	9,1	6	12,8	2	20
	аменорея	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0
12-14	гипоменорея	8	24,2	4	36,4	13	27,7	4	40
	гиперменорея	10	30,3	3	27,3	4	8,5	2	20
	аменорея	5	15,2	0	0,0	8	17,0	0	0
15-17	гипоменорея	1	3,0	1	9,1	7	14,9	1	10
	гиперменорея	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0
	аменорея	1	3,0	0	0,0	9	19,1	1	10
Итого:		33	100	11	100	47	100	10	100

При изучении данных УЗИ обследования органов малого таза в зависимости от типа НМЦ четко прослеживается уменьшение размеров матки и яичников у обследованных пациенток при гипоменорее и первичной аменорее. Наименьшая степень гипоплазии матки определена у пациенток с гипоменореей, однако разница с аналогичными параметрами девушек группы контроля достоверна во всех возрастных подгруппах ($P<0,05-0,01$). Наименьшие размеры яичников определены у пациенток с гипоменореей и первичной аменореей, причем возрастная динамика в данных группах также является минимальной: увеличение продольного размера яичника в возрасте 14-18 лет составило 0,96 мм. Максимально приближенные к нормативным показателям размеры яичников имели девочки-подростки с гиперменореей и вторичной аменореей. Более чем у половины пациенток гиперменореей и вторичной аменореей определена мелкокистозная трансформация яичников, являющаяся косвенным показателем ановуляторности менструальных циклов на фоне атрезии фолликулов. Из 36 наблюдаемых пациенток, страдающих

гиперменореей, персистенция фолликула была выявлена у 8 человек, атрезия - у 28 человек, причем персистенция наблюдалась у девушек более старшего возраста, что соответствует литературным данным.

Как следует из таблицы 4, уровни гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и пролактина у девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологией отмечался достоверный дисбаланс по отношению контрольной группе ($P<0,05-0,001$). У пациенток с гиперменореей в основном наблюдается некоторое снижение уровня ФСГ относительно нормы, что согласуется с данными литературы и может определять менее активное, чем у здоровых девочек-подростков, развитие фолликула. У данных девочек отмечается достоверное повышение уровня ЛГ и ПРЛ. У девочек с гипоменореей отмечалось достоверно высокие показатели ФСГ и ЛГ на фоне высоких показателей ПРЛ ($P<0,05-0,01$).

Таблица 4

Содержание гонадотропных гормонов у девочек-подростков с тиреоидной патологией и НМЦ

Показатели	Гиперменорея	Гипоменорея	Аменорея	Контрольная группа
ФСГ, мМЕ/мл	$2,8 \pm 0,25^{***\#}$	$5,8 \pm 0,14^{*\wedge\#}$	$3,4 \pm 1,05^{**\wedge}$	$3,2 \pm 0,33$
ЛГ, мМЕ/мл	$7,6 \pm 1,13^{**\#}$	$5,8 \pm 0,53^{*\wedge\#\#\#}$	$5,7 \pm 0,51^{*\wedge}$	$5,9 \pm 0,62$
ПРЛ, мМЕ/мл	$486,1 \pm 32,3^{**\#}$	$444,2 \pm 36,5^{*\wedge}$	$454,22 \pm 29,8^*$	$351,2 \pm 24,3$
Эстрадиол, пг/мл	$26,3 \pm 4,2^{***\#\#}$	$13,4 \pm 5,6^{***\wedge\#}$	$16,8 \pm 6,1^{***\wedge}$	$81,8 \pm 11,2$

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$) ; $\wedge$ - достоверность данных к показателям девочек-подростков с гиперменореей ($\wedge$ - $P<0,05$; $\wedge\wedge$ - $P<0,01$; $\wedge\wedge\wedge$ - $P<0,001$); # - достоверность данных к показателям девочек-подростков с аменореей (# - $P<0,05$; ## - $P<0,01$; ### - $P<0,001$)

У девочек-подростков в аменореей отмечались практически нормативные значения уровня ФСГ и ЛГ на фоне высоких показателей ПРЛ ($P<0,05-0,001$).

Наряду с определением гонадотропных гормонов в сыворотке крови нами проводилась сравнительная характеристика соотношения ЛГ/ФСГ у девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологией (рис. 1)

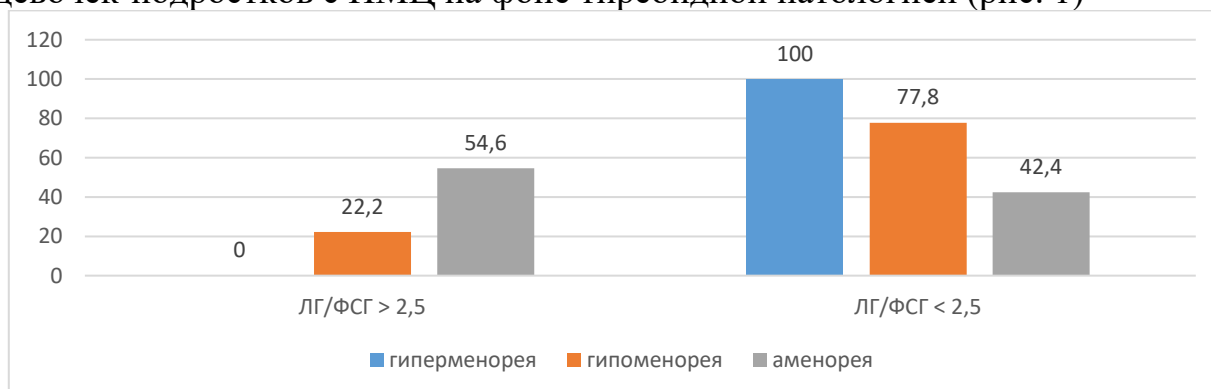


Рис. 1. Показатели соотношения ЛГ/ФСГ у девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологией

Как видно из представленных данных, соотношение ЛГ/ФСГ<2,5 отмечалось у всех девочек подростков с гиперменореей на фоне тиреоидной

патологии было установлено, у 77,8% девочек с гипоменореей и у 42,4% - аменореей.

Установлены особенности в показателях секреции гипофизарных гормонов, характерных для пациенток с НМЦ на фоне териоидной патологии. При анализе данных, представленных в диаграмме 5, обращает внимание тот факт, что уровень свободного ТЗ превалирует над уровнем свободного Т4 у девочек с НМЦ. Это может быть объяснено тем, что при йоддефиците происходит преимущественный синтез трийодтиронина, для которого необходимо меньше йода. Хотя статистически значимых различий с контрольной группой не выявлено. Как видно из представленных данных при гиперменорее у девочек-подростков отмечается достоверное повышение содержания ТТГ по отношению к показателям при гиперменоре и аменорееи.

Таблица 5

Показатели секреции гипофизарных гормонов, характерных для пациенток с НМЦ на фоне териоидной патологии

	Гиперменорея	гипоменорея	аменорея	Контрольная группа
ТТГ	5,8±2,32***##	1,32±1,80^^	1,42±0,83**^^^	1,34±0,61
Т4 св	66,2±3,8**#	112,3±4,3*^	114,5±7,9^	117,6±5,8
ТЗ	0,9±0,41*#	1,1±0,38*	1,2±0,27^	1,3±4,1
Тестостерон	1,6±0,32##	1,2±0,25*#	0,8±0,15***^^	1,5±0,23

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$) ; ^ - достоверность данных к показателям девочек-подростков с гиперменореей (^ - $P<0,05$; ^^ - $P<0,01$; ^^ - $P<0,001$); # - достоверность данных к показателям девочек-подростков с аменореей (# - $P<0,05$; ## - $P<0,01$; ### - $P<0,001$)

Показатели Т4св имели тенденцию к снижению при гипоменорееи и аменорееи по отношению к контрольной группе, тогда как при гиперменорееи установлено достоверное его снижение ($P<0,01$) не только по отношению к контрольной группе, но так же и по отношению к показателям девочек подростков с гипоменореей и аменореей.

Увеличение уровня ТТГ ассоциировано с определенным видом НМЦ у девочек-подростков с тиреоидной патологией: диагностически значимыми для гиперменорееи являются уровни $4,4 \leq \text{ТТГ} \leq 10,4$ мкМЕ/мл; для гипоменорееи $0,5 \leq \text{ТТГ} \leq 4,3$ мкМЕ/мл. (табл. 6)

Таблица 6

Диагностическая оценка уровня ТТГ в сыворотке крови у девочек подростков с тиреоидной патологией

Величины	Гипоменорея		Гиперменорея	
	ТТГ≤4,3 мкМЕ/мл	ТТГ≥0,5 мкМЕ/мл	ТТГ≤4,4 мкМЕ/мл	ТТГ≥10,4 мкМЕ/мл
K _{acc}	0,6, p<0,01	0,94, p<0,001	0,68, p<0,01	0,88, p<0,001
χ ²	5,33, p<0,05	28,4, p<0,001	5,41, p<0,05	9,07, p<0,01
RR	3,1	13,5	3,3	9
S _e (%)	61,0	88,2	75,0	90,0
S _p (%)	71,0	80,3	64,1	62,8

В четвертой главе диссертации, озаглавленной "Роль специфических генов, определяющих патологию щитовидной железы и нарушений функции менструального цикла в становлении менструального цикла у девочек-подростков с тиреоидной патологией", рассматриваются характерные генетические патологии формирования менструального цикла и заболеваний щитовидной железы.

В нашем исследовании полиморфизм rs179247A/G гена TSHR был изучен и генетически проанализирован у 101 пациенток с нарушениями менструального цикла. Из распределения аллелей нами установлено, что доля аллеля дикого типа - А - в основной и контрольной группах была выше в контрольной группе, чем в основной (74,2% и 89,0% соответственно), тогда как минорный аллель - G - чаще встречался в основной группе (данный показатель составил 11,0% в контрольной группе и 25,7% в основной группе). Интересно, что при перегруппировке девочек-подростков с нарушениями менструального цикла по типу нарушения менструального цикла процент диких и минорных аллелей у пациенток с гипоменструальным синдромом и аменореей в контрольной группе был выше в 3,3 раза, тогда как у пациенток с гиперменструальным синдромом процент минорных аллелей был выше в два раза (36,0% и 22,0% соответственно против 11,0%) (рис. 2).

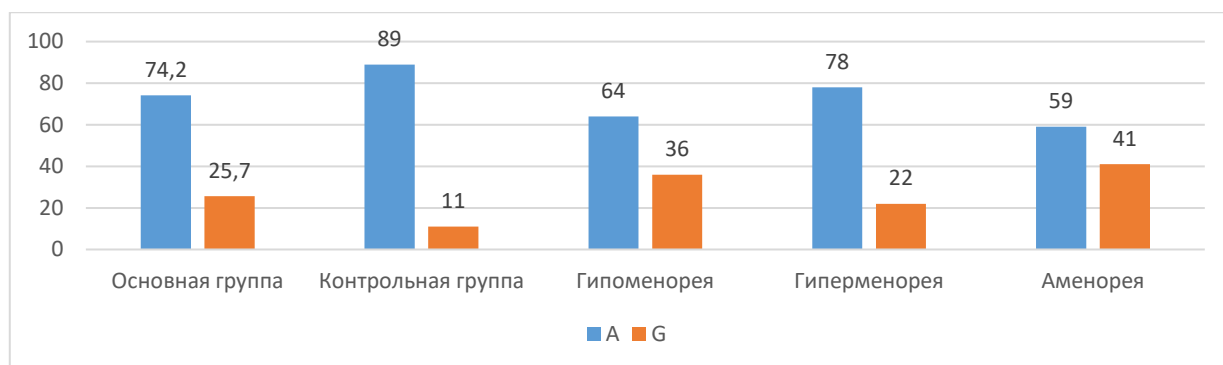


Рис. 2. Процентное распределение аллелей гена TSHR у пациенток с НМЦ на фоне тиреоидной патологии

По распределению генотипов 59,4% пациентов основной группы имели гомозиготный дикий генотип AA, 29,7% – гетерозиготный генотип (A/G) и 10,8% – гомозиготный генотип G/G. В контрольной группе эти показатели составили 80,0%, 17,9% и 2,1% соответственно. Аналогично у пациенток с гипоменструальным синдромом процент генотипов AA, A/G и G/G составил 48,0%, 32,0% и 20,0% соответственно, тогда как у девочек-подростков с гиперменструальным синдромом эти показатели составили 63,2%, 28,9% и 7,9% (рис. 3).

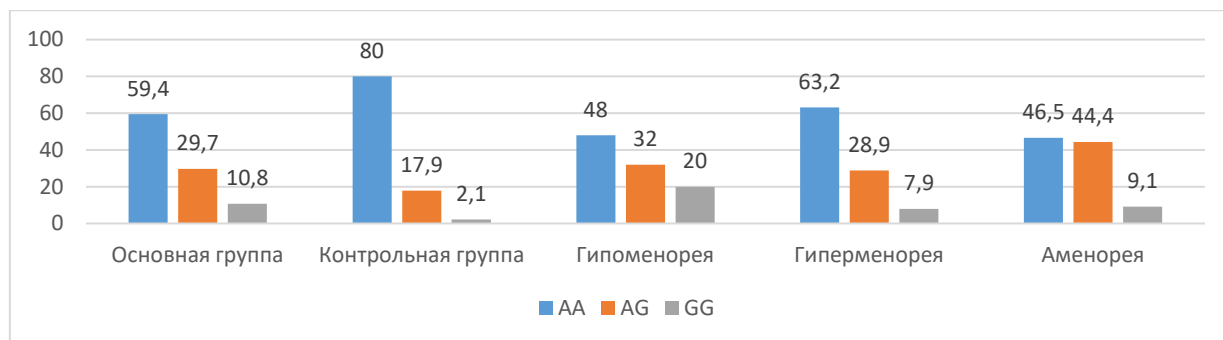


Рис. 3. Распределение полиморфизма rs179247A/G гена TSHR у девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологии

Частота этих генотипов в контрольной группе составила 0,7625/0,76 и 0,025/0,016 соответственно. Также для исследуемого полиморфизма уровень гетерозиготного генотипа в основной группе пациентов оказался несколько ниже ожидаемого результата (0,281/0,329; $D = -0,14$), тогда как в контрольной группе практически не было разницы между ожидаемым и наблюдаемым результатом для гетерозиготного генотипа (0,225/0,224; $D = 0,004$).

При анализе патогенетической значимости различных генотипов в развитии заболевания по полиморфизму rs179247A/G гена TSHR дикий генотип G/G показал снижение отношения шансов на 41% (95% ДИ 0,499–0,820), и хотя этот защитный эффект генотипа A/G не оказался статистически значимым по критерию хи-квадрат ($\chi^2 = 3,24$, $p = 0,072$), этот защитный эффект свидетельствует об определенной тенденции в развитии заболевания.

Аналогичным образом, было обнаружено, что гетерозиготный генотип и гомозиготный генотип G/G увеличивают вероятность развития заболевания на 45% (OR=1,11; 95% CI 0,779–2,699) и в 2,6 раза (OR=2,60; 95% CI 0,57–11,89) соответственно, но результаты не оказались статистически значимыми ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$).

Результаты прогностической эффективности аллеля G в развитии НМЦ у девочек-подростков с тиреоидной патологией, гипоменорея, гиперменорея и аменореи соответственно составили AUC = 0,40, SE = 0,21, SP = 0,87; AUC = 0,46, SE=0,15, SP = 0,87 и AUC = 0,56, SE=0,28, SP = 0,87, что свидетельствует о том, что эффект этих аллелей как модели развития заболевания выше при гиперменструальном типе НМЦ.

В нашем исследовании по данным распределения аллелей полиморфизма rs1001179 (C2627) гена CAT в контрольной группе минорный аллель Т выявлен у 12,0%, а минорный С– в 88,0% случаях, тогда как доля аллелей дикого типа и минорных аллелей в основной группе составила 83,6% и 16,3% соответственно. Анализируя частоту встречаемости дикого типа и минорных аллелей у девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологии в зависимости от типа нарушений нами установлено, что при гипоменорее и аменорее минорный Т встречался в 1,6 раз выше, чем при гиперменорее (рис. 4).

По распределению генотипов полиморфизма rs1001179 (C2627) гена CAT у 72,2% пациентов основной группы выявлен гомозиготный дикий

генотип С/С, у 22,7% – гетерозиготный генотип (С/Т), а гомозиготный мутантный генотип Т/Т в основной группе установлен у 4,9%.

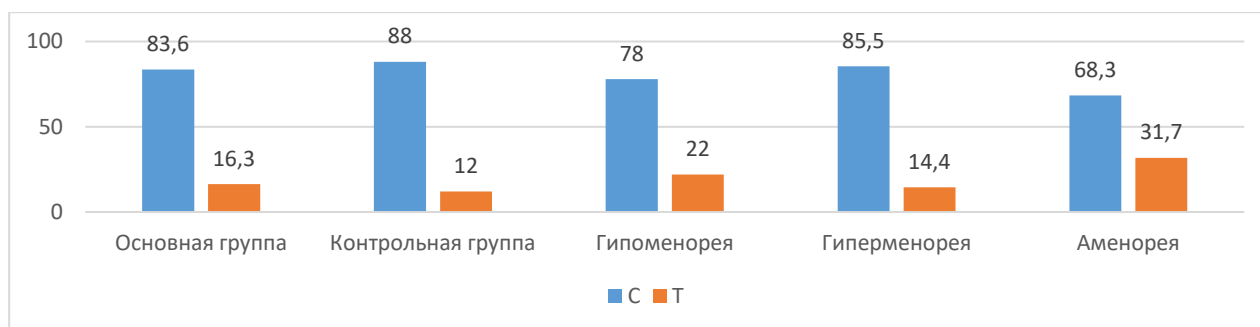


Рис. 4. Процентное распределение аллелей гена САТ у пациенток с НМЦ на фоне тиреоидной патологии

Аналогично, у пациенток с гиперменореей и гипоменореей гомозиготный генотип дикого типа С/С составил 75,0% и 64,0% соответственно, тогда как гетерозиготный генотип составил 4,0% и 8,0% соответственно (рис. 5).

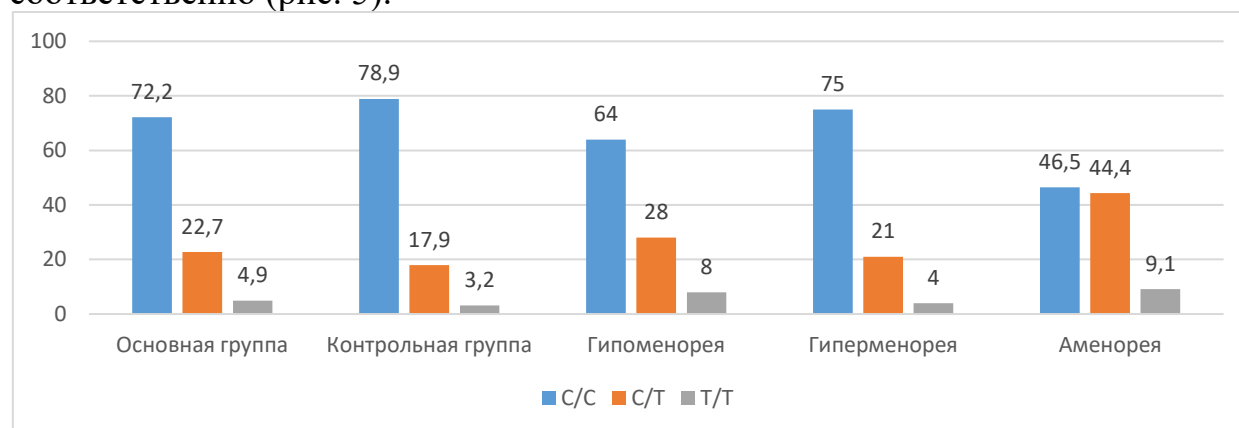


Рис. 5. Распределение полиморфизма rs1001179 (C2627) гена САТ у девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологии

При анализе влияния полиморфизма rs1001179 (C2627) гена САТ на развитие НМЦ у девочек-подростков с тиреоидной патологией было выявлено, что в основной группе у пациенток, носительниц аллеля С, наблюдался протективный эффект, заключающийся в снижении относительного риска (ОР) развития заболевания на 30% (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,66–0,74), тогда как, напротив, аллель Т оказывал индуцирующий эффект, увеличивая риск развития НМЦ на 43% (ОР = 1,43; 95% ДИ: 1,35–1,51). Также при проведении критерия хи-квадрат патогенетической природы аллелей, участвующих в развитии заболевания, было выявлено, что существует сильная тенденция между минорным аллелем полиморфизма rs1001179 (C2627) гена САТ и развитием НМЦ ($\chi^2 = 3,80$; $p = 0,051$).

Кроме того, в нашем исследовании анализ распределения генотипов полиморфизма rs1001179 (C2627) гена САТ показал, что гомозиготный генотип С/С достоверно снижает риск развития нарушений менструального цикла на 31% (RR = 0,69; 95% ДИ: 0,64–0,75, $\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$), тогда как

гетерозиготный генотип С/Т достоверно повышает его на 44% (RR = 1,44; 95% ДИ: 1,32–1,55, $\chi^2 = 3,88$; p=0,049) (табл. 7).

Таблица 7

Значение полиморфизма rs1001179 (C2627) гена САТ в развитии НМЦ у девочек-подростков

Аллели и генотипы	Распределение аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контроль группа							
	n	%	n	%						
C	169	83,6	167	88.0	3.8	0,051	0,7	0,66-0,74	-	-
T	33	16,3	23	12,0	3.8	0,051	1.43	1.35-1.51	-	-
C/C	73	72,2	80	100, 0	3.88	0,049	0,69	0,64-0,75	-	-
C/T	23	22,7	17	17,9	3.52	0,22	0,83	0,62-1,11	-	-
T/T	5	4.9	3	3,2	3.88	0,049	1.44	1.32-1.55	-	-

Также в группе девочек-подростков с гипоменореей установлено, что аллели С снижали риск развития заболевания на 44% (RR = 0,56; 95% ДИ: 0,51 - 0,61) и повышали его на 78% (RR = 1,78; 95% ДИ : 1,63 - 1,95) соответственно при аллели Т, причем патогенетическая роль вышеуказанных аллелей в развитии заболевания была статистически значимой ($\chi^2 = 4,65$; p = 0,032). Полученные для гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма rs1001179 (C2627) гена САТ, индуцировали развитие заболевания у данной группы пациентов, увеличивая риск развития заболевания в 1,81 раза (RR = 1,81; 95% ДИ: 1,58-2,06) , в то время как с другой стороны, дикий генотип С/С имел протективное значение в развитии заболевания, снижая риск развития заболевания на 45% (RR = 0,55; 95% ДИ: 0,48-0,63). Тест хи-квадрат показал, что связь между полиморфизмом rs1001179 (C2627) гена САТ и развитием заболевания была статистически значимой ($\chi^2 > 3,84$; p<0,05).

При анализе значимости генотипов полиморфизма rs1001179 (C2627) гена САТ в развитии гиперменореи у девочек-подростков было выявлено, что гетерозиготные генотипы С/Т повышают риск развития заболевания (RR = 1,95; 95% ДИ: 1,68 - 2,27), тогда как гомозиготный дикий генотип С/С оказывает снижающее влияние на риск развития заболевания (RR = 0,51; 95% ДИ: 0,44 - 0,59). Хотя эти эффекты не были статистически значимыми, была обнаружена сильная тенденция ($\chi^2 = 2,81$, p=0,094).

В нашем исследовании установлено, что распространенность аллелей Т полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR оказалась выше в основной группе, чем в контрольной (38,6% и 26,0% соответственно), а аллеля дикого типа С – выше в контрольной группе (74,0% и 61,3% соответственно). Аналогично в подгруппах с гипоменореей и гиперменореей доля минорного аллеля оказалась выше в 1,38 и 1,29 раза соответственно (рис. 6).

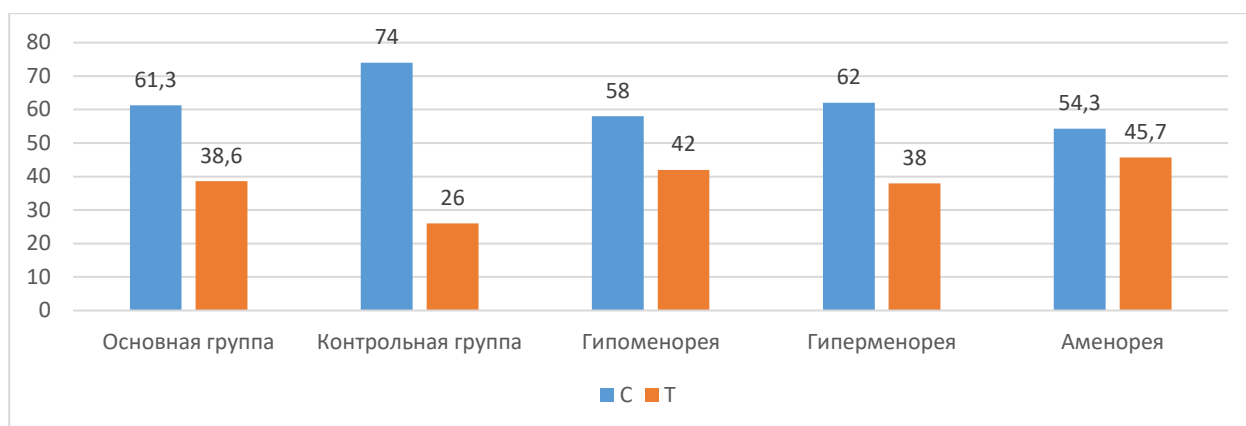


Рис. 6. Распределение аллелей полиморфизма rs2228570 гена VDR в основной, подгруппах пациентов и контрольной группе

По распределению генотипов полиморфизма rs2228570 гена VDR в основной группе 45,5% пациентов имели гомозиготный дикий генотип - CC, 31,6% - гетерозиготный генотип и 22,7% - гомозиготный генотип TT, тогда как в контрольной группе эти показатели составили 56,8%, 33,7% и 9,5% соответственно. Аналогично у пациенток с гипоменореей процент генотипов CC, CT и TT составил 47,4%, 30,3% и 22,4% соответственно, тогда как у девочек-подростков с гиперменореей эти показатели составили 47,4%, 30,3% и 22,4%.

При изучении влияния варианта полиморфизма rs2228570 гена VDR на развитие НМЦ у девочек-подростков с тиреоидной патологией было выявлено, что в основной группе пациентки, носительницы аллеля C, оказывали защитный эффект, снижая отношение шансов (ОШ) развития заболевания на 31% (ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,43–1,11), тогда как аллель T оказывал индуцирующий эффект, увеличивая развитие нарушений менструального цикла на 44% (ОШ = 1,44; 95% ДИ: 0,89–2,33). Хотя индекс хи-квадрат не указал на статистически значимую положительную связь между аллелями и развитием нарушений менструального цикла ($\chi^2 = 2,24$; $p > 0,013$), индекс хи-квадрат оказался выше случайной вариации между фактором и заболеванием и геном VDR. Полиморфизм rs2228570 показывает минорный аллель (T) и тенденцию к развитию НМЦ. Это связано с отсутствием ассоциации между полиморфизмом rs2228570 гена VDR и развитием НМЦ у девочек-подростков с тиреоидной патологией, что обусловлено тем, что исследование проводилось на относительно небольшом количестве пациенток.

Кроме того, в нашем исследовании анализ распределения генотипов показал (табл. 8), что гомозиготный генотип TT увеличивал вероятность развития нарушений менструального цикла на 71% (OR = 1,71; 95% CI: 0,47–6,23), а гетерозиготный генотип C/T – на 37% (OR = 1,37; 95% CI: 0,77–2,45). С другой стороны, было обнаружено, что гомозиготный генотип дикого типа C/C оказывает защитное действие на развитие заболевания, снижая вероятность его развития на 33% (OR = 0,67; 95% CI: 0,38–1,17).

Таблица 8

Значение полиморфизма rs2228570 гена VDR в развитии нарушений менструального цикла в основной и контрольной группах пациенток

Аллели и генотипы	Распределение аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основной группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
C	124	61,3	140	74,0	2.24	0,13	0.9	0,80-1,02	0,69	0,43-1,11
T	78	38,6	50	26,0	2.24	0,13	1.1	0,98-1,24	1.44	0,89-2,33
C/C	46	45,5	54	56,8	2.0	0,15	0,89	0,77-1,04	0,67	0,38-1,17
C/T	32	31,6	32	33,7	1.14	0,29	1.09	0,93-1,28	1.37	0,77-2,45
T/T	23	22,7	3	9	9,5	0,41	1.14	0,87-1,49	1.71	0,47-6,23

Однако тест хи-квадрат показал, что патогенетический эффект указанных генотипов не был статистически значимым ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$), но наблюдалась тенденция у гомозиготного дикого генотипа C/C ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,13$). При гипоменорее аллели C снижали развитие заболевания на 34% (ОШ = 0,39; 95% ДИ: 0,39–1,12), а аллель T увеличивали его на 49% (ОШ = 1,49; 95% ДИ: 0,88–2,54) соответственно, и хотя показатель хи-квадрат не указывал на статистически значимую положительную связь между аллелями и развитием гипоменореи ($\chi^2 = 2,32$; $p = 0,013$), показатель хи-квадрат свидетельствует о том, что фактор и заболевание находятся выше случайной вариации.

Полученные результаты для гомозиготного TT и гетерозиготного генотипов (C/T) показали, что риск развития заболевания у данной группы пациентов увеличивался в 1,28 раза (OR=1,71; 95% CI: 0,47-6,23) и 2,12 раза соответственно, тогда как дикий генотип CC снижал риск развития заболевания на 34%, однако патогенетическая значимость вышеуказанных генотипов в развитии заболевания была статистически недостоверной ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$). Аналогичные данные были получены у девочек-подростков с гиперменореей полиморфизм rs2228570 гена VDR показал, что аллель C оказывал защитное действие на развитие заболевания (OR = 0,87; 95% CI: 0,48 - 1,58), а аллель T имел прогностический эффект (OR = 1,15; 95% CI: 0,631 - 2,08), однако тест хи-квадрат показал, что ассоциации не были статистически значимыми ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$).

При анализе значимости генотипов полиморфизма rs2228570 гена VDR в развитии гиперменореи у девочек-подростков было выявлено, что гомозиготный генотип TT и гетерозиготный генотип CT повышали риск развития заболевания (OR = 1,04; 95% CI: 0,51 - 2,11; и OR = 1,54; 95% CI: 0,276 - 8,65 соответственно), тогда как гомозиготный дикий генотип GG оказывал снижающее влияние на риск развития заболевания (OR = 0,69; 95% CI: 0,35 - 1,27), однако эти эффекты не были статистически значимыми ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$).

В нашем исследовании по данным распределения аллелей полиморфизма A/G гена CTLA-4 в контрольной группе минорный аллель A выявлен у 84,0%, тогда как доля аллелей дикого типа и минорных аллелей в основной группе составила 69,3% и 30,6% соответственно. Интересно отметить, что при перегруппировке девочек-подростков с НМЦ было выявлено, что процент пациенток с гипоменореей был выше у пациенток с гипоменореей по сравнению

с процентом пациенток с гиперменореей (соответственно 2,9% и 1,7%) (рис. 7).

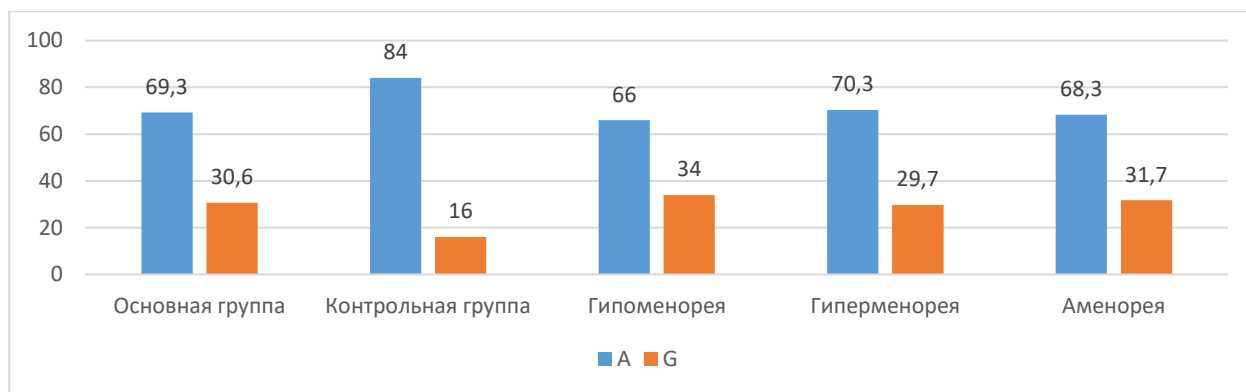


Рис. 7. Процентное распределение аллелей полиморфизма А/Г гена CTLA-4 у пациенток с НМЦ на фоне тиреоидной патологии и контрольной группы

По распределению генотипов полиморфизма А/Г гена CTLA-4 у 50,4% пациентов основной группы выявлен гомозиготный дикий генотип А/А, у 39,6% – гетерозиготный генотип, а гомозиготный мутантный генотип G/G в основной группе установлен у 9,9%. При гипоменорее гомозиготный дикий генотип А/А наблюдался у 51,3% девочек-подростков с тиреоидной патологией, у 38,2% – гетерозиготный генотип, а гомозиготный мутантный генотип G/G – у 10,5% (рис. 8).

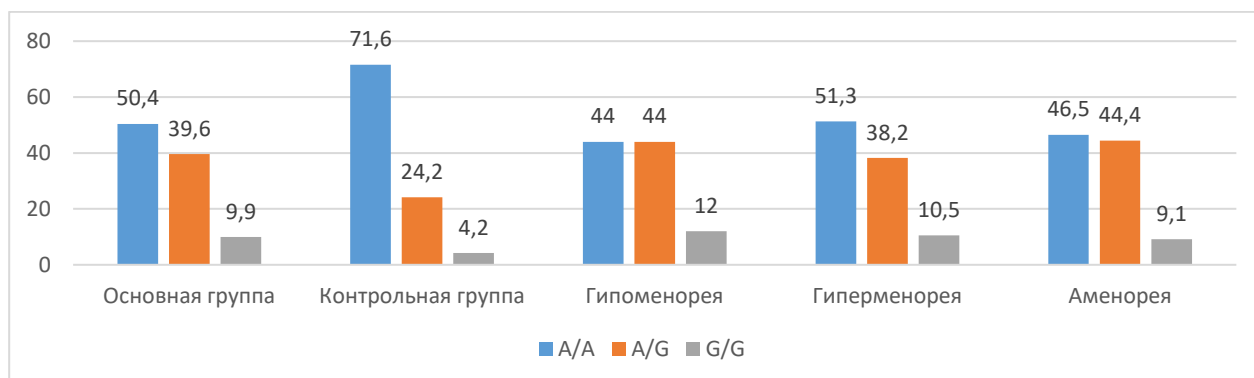


Рис. 8. Распределение полиморфизма А/Г гена CTLA-4 у девочек-подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологии

При анализе влияния полиморфизма А/Г гена CTLA-4 на развитие НМЦ у девочек-подростков с тиреоидной патологией было выявлено, что в основной группе у пациенток, носительниц аллеля А, наблюдался протективный эффект, заключающийся в снижении относительного риска (ОР) развития заболевания на 30% (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,66–0,74), тогда как, напротив, аллель G оказывал индуцирующий эффект, увеличивая риск развития НМЦ на фоне тиреоидной патологии на 43% (ОР = 1,43; 95% ДИ: 1,35–1,51).

Анализ распределения генотипов полиморфизма А/Г гена CTLA-4 показал, что гомозиготный генотип АА достоверно снижает риск развития НМЦ у данной когорте больных на 31% (RR = 0,69; 95% ДИ: 0,64–0,75, $\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$), тогда как гетерозиготный генотип GA достоверно повышает его на 44% (RR = 1,44; 95% ДИ: 1,32–1,55, $\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$) (табл. 9).

Таблица 9

Значение полиморфизма A/G гена CTLA-4 в развитии НМЦ при тиреоидной патологии у девочек-подростков в сравнительном аспекте

Аллели и генотипы	Распределение аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контроль группа							
	п	%	п	%						
A	140	69,3	159	84,0	4,65	0,032	0,56	0,51-0,61	-	-
G	60	30,6	31	16,0	4,65	0,032	1,78	1,63-1,95	-	-
A/A	50	50,4	68	71,6	4,72	0,03	0,55	0,48-0,63	-	-
A/G	40	39,6	23	24,2	4,72	0,03	1,81	1,58-2,06	-	-
G/G	11	9,9	4	4,2	4,65	0,032	0,56	0,51-0,61	-	-

Также в группе девочек-подростков с гипоменореей установлено, что аллели А снижали риск развития заболевания на 44% (RR = 0,56; 95% ДИ: 0,51 - 0,61) и повышали его на 78% (RR = 1,78; 95% ДИ : 1,63 - 1,95) соответственно при аллелях G, причем патогенетическая роль вышеуказанных аллелей в развитии заболевания была статистически значимой ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,032$). Полученные для гетерозиготного генотипа GA полиморфизма A/G гена CTLA-4, индуцировали развитие заболевания у данной группы пациенток, увеличивая риск развития заболевания в 1,81 раза (RR = 1,81; 95% ДИ: 1,58-2,06) , в то время как с другой стороны, дикий генотип GG имел протективное значение в развитии заболевания, повышая риск развития заболевания на 45% (RR = 0,55; 95% ДИ: 0,48-0,63). Тест хи-квадрат показал, что связь между полиморфизмом A/G гена CTLA-4 и развитием заболевания была статистически значимой ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$).

При анализе значимости генотипов полиморфизма A/G гена CTLA-4 в развитии гиперменореи у девочек-подростков с тиреоидной патологией было выявлено, что гетерозиготные генотипы GA повышают риск развития заболевания (RR = 1,95; 95% ДИ: 1,68 - 2,27), тогда как гомозиготный дикий генотип GG оказывает снижающее влияние на риск развития заболевания (RR = 0,51; 95% ДИ: 0,44 - 0,59). Хотя эти данные не были статистически значимыми, была установлена сильная тенденция к развитию НМЦ ($\chi^2 = 2,81$, $p = 0,094$). Результаты прогностической эффективности минорного аллеля G полиморфизма A/G гена CTLA-4 в основной группе, как для гипоменореи, так для гиперменореи и аменореи при тиреоидной патологии у девочек-подростков соответственно составили AUC=0,31, AUC=0,45 и AUC=0,49.

В пятой главе диссертации **“Оценка эффективности оптимизированных методов формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией”** представлены методы оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией.

Оценку эффективности проводили среди 48 девочек-подростков, которые составили основную группу и проходили лечение и диагностику согласно разработанного алгоритма (рис. 9); группу сравнения составили – 53 подростка стандартная диагностика и лечение.

Как видно из таблицы 10, предложенный алгоритм оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией является эффективным, так через 3 месяца наблюдения восстановления МЦ в основной группе произошло у всех девочек подростков с тиреоидной патологией, тогда как в группе сравнения у 98,1%.

Таблица 10

Оценка эффективности проведенных методов лечения НМЦ у девочек-подростков с тиреоидной патологией в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения

Периоды наблюдения	Восстановление менструального цикла			
	Основная группа, n=48		Группа сравнения, n=53	
	абс.	%	абс.	%
через 3 месяца	48	100,0	52	98,1
через 6 месяцев	47	97,9	47	88,7
через 12 месяцев	44	91,7	42	79,2

Сохранение положительного медицинского эффекта наблюдалось как через 6 месяцев, так и в течении 12 месяцев в основной группе у 97,9 и 91,7% соответственно, тогда как в группе сравнения сохранение положительной эффективности была ниже на 9,2% и на 12,5% соответственно. То есть в группе сравнения при длительном наблюдении достоверно чаще отмечалось рецидивы НМЦ.

Девочки-подростки с тиреоидной патологией

Олигоменорея/аменорея	Гиперменорея
Анамнез: ранее пубархе, позднее менархе, увеличение длительности препубертата	Анамнез: правильная последовательность полового развития телархе → пубархе → менархе
<i>Лабораторные данные:</i> ↑ ЛГ, ↑ ФСГ, ↑ Тестостерон ↓ Эстрадиол	<i>Лабораторные данные:</i> ↑ ЛГ, ↑ ФСГ, ↑ Тестостерон ↓ Эстрадиол
<i>УЗИ данные</i> Уменьшение размеров матки	<i>УЗИ данные</i> Увеличение размеров матки
Тиреоидная терапия: Препараты йода в дозе 100-200 мкг/сут. в течение 3-6-12 мес. Эутирокс – назначали по индивидуальной дозировке начиная с 25 мкг.	
Эпинилэстрадиол 20 мкг в течении 6 месяцев	Гормональное лечение комбинированными эстроген-гестагенными препаратами продолжали в течение 2-3 циклов по следующей схеме: с 5-ого дня цикла по 1 т 21 день или с 16 дня цикла по 2 табл. в день в течение 10 дней.
Циклическая витаминотерапия по схеме, которую получали все пациентки: с 5 по 15 день менструального цикла или в течение 10 дней: • витамин Е по 1 капле х 2 раза в день (нормализация оксидантных процессов, улучшения стероидогенеза в яичниках); • витамин В6 по 1 мл в день per os; • фолиевая кислота по 1 табл. х 3 в день; • витамин Д 4000-5000 МЕ/сут с 16 по 25 день менструального цикла или 10 дней: • витамин Е по 1 капле х 3 раза в день;	

- витамин В1 по 1 мл в день per os;
- витамин Д 4000-5000 МЕ/сут

Далее в течение 7 дней перерыв приема витаминов. Циклическая витаминотерапия проводилась в течение 3 мес., при необходимости назначался повторные курсы на 3 мес.

Рис. 9. Алгоритм оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией

Отдаленные результаты, в виде рецидивов нарушений менструального цикла в первый год, в основной группе встречается в 2 раза реже, чем в группе сравнения.

Таким образом, коррекция НМЦ у девочек-подростков с применением алгоритма оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией, способствует полноценной реализации репродуктивной функции в их дальнейшей жизни.

Учитывая отдаленные результаты лечения девочек с НМЦ на фоне тиреоидной патологии в основной группе можно судить об ее отдаленном благоприятном влиянии на менструальную и репродуктивную функцию, что подтверждается снижением количества рецидивов на 10,4% у данной когорты девочек по отношению к группе сравнения, где девочки-подростки не велись по разработанному алгоритму оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией.

ВЫВОДЫ

В результате диссертационного исследования на тему "**Оптимизация формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией**" были сформулированы следующие выводы:

1. У обследованных пациенток, страдающих гипоменореей и сопутствующим гипотиреозом, средний возраст менархе старше ($13,6 \pm 0,4$ лет; $P < 0,001$), чем у пациенток с гипоменореей и диффузным эутиреоидным зобом ($11,3 \pm 0,5$ и $12,4 \pm 0,3$ лет соответственно). Сопутствующее снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз) оказывает существенное влияние на процесс полового созревания в группе подростков, страдающих гиперменореей. Наименьшие размеры яичников определены у пациенток с гипоменореей и первичной аменореей, причем возрастная динамика в данных группах также является минимальной: увеличение продольного размера яичника в возрасте 14-18 лет составило 0,96 мм. Максимально приближенные к нормативным показателям размеры яичников имели девочки-подростки с гиперменореей и вторичной аменореей. У 53,8% пациенток гиперменореей и вторичной аменореи определена мелкокистозная трансформация яичников, являющаяся косвенным показателем ановуляторности менструальных циклов на фоне атрезии фолликулов;

2. К числу гормональных изменений, выявленных у девочек-подростков с гипоменореей, можно отнести достоверное снижение количества ФСГ и, соответственно, аномальное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ, а также

достоверное увеличение количества свободного тестостерона и достоверное снижение количества эстрадиола. Также было отмечено, что в этой группе статистически значимо увеличилось количество ТТГ. Также одним из специфических факторов развития гипоменструального синдрома является аномальное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ, что может стать причиной остановки процесса фолликулогенеза за счет гиперсекреции андрогенов в тека-клетках;

В группе девочек-подростков с тиреоидной патологией и сопутствующими нарушениями менструальной функции выявлены достоверные, по сравнению с контрольной группой здоровых девочек-подростков, изменения и особенности показателей секреции спектра изученных гормонов, соответствующие клиническим вариантам сочетанной патологии;

3. В результате проведения молекулярно-генетических исследований нами установлено, что распределение частот аллелей и генотипов rs1001179 (C2627) гена CAT, rs2228570 (FokI) гена VDR, rs179247 A/G гена TSHR и A/G гена CTLA-4 у девочек подростков с НМЦ на фоне тиреоидной патологии, статистически достоверно различаются ($\chi^2 > 3.8$; $P < 0.05$), что свидетельствует о наличии патогенетической связи между этими генетическими полиморфизмами и формированием гипоменореи, гиперменореи и аменореи. Генотипы содержащие неблагоприятные аллели (“G” полиморфизм rs179247A/G гена TSHR, минорный “T” полиморфизма rs1001179 (C2627) гена CAT, “T” полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и “G” полиморфизма A/G гена CTLA-4) являются самостоятельными генетическими маркерами прогнозирования повышенного риска развития НМЦ у девочек-подростков в тиреоидной патологией, а их сочетанные генотипы неблагоприятных аллелей обладают протективным эффектом в формировании гипоменореи, гиперменореи и аменореи у данного контингента больных;

4. Применение алгоритма оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией является эффективным, так в течение трех месяцев укорачивает сроки лечения в 1,5 раза и повышает эффективность терапии в 2 раза, сокращает частоту развития рецидивов НМЦ в 2 раза.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc 04/30.12. 2019.Tib.29.01 ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ISMOILOVA KOMOLA GAIBULA KIZI

**OPTIMIZATION OF THE FORMATION OF THE MENSTRUAL CYCLE
IN GIRLS WITH THYROID PATHOLOGY**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2023.2.PhD/Tib3462

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute.

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

Scientific adviser:

Zufarova Shahnoza Alimdjanovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Kattakhodzhaeva Makhmud Khamdamovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Gildiyeva Margarita Sabirovna
Doctor of Biological Sciences, principal Research Scientist

Leading organization:

Samarkand State Medical University

Defence will take place “___” _____ 2025, at ___ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent pediatric medical institute (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (+99871)-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation is registred in Information - resource center of Tashkent pediatric medical institute (registration No_____). The text of the dissertation is available at the Information Research center at the following address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2025 year.
(mailing report _____ on «___» _____ 2025 year)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

X.A. Akramova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, docent

K.N. Khaitov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Research aim the aim of this study is to investigate the role and characteristics of polymorphisms of genes predisposing to thyroid gland and menstrual cycle dysfunction, and to optimize methods for the treatment and prevention of menstrual cycle disorders in girls with thyroid pathology.

Object of the study the study included retrospective and prospective analysis data of 101 adolescent girls (aged 13–18 years) with menstrual cycle disorders associated with thyroid pathology. The control group consisted of 95 healthy adolescent girls without thyroid pathology and with regular menstrual cycles.

Scientific novelty of the research

based on the dynamic analysis of clinical, laboratory, and instrumental examination data, specific characteristics of menstrual function formation have been identified, and its variants (hypermenorrhea, hypomenorrhea, and amenorrhea) have been demonstrated depending on the forms of thyroid pathology.

hormonal changes characteristic of the type of menstrual cycle disorder, which serve as early markers of folliculogenesis disruption in adolescent girls with thyroid pathology, have been identified and confirmed.

molecular-genetic markers involved in the development of menstrual cycle disorders in adolescent girls with thyroid pathology have been established. Genotypes containing unfavorable alleles — the “G” polymorphism of the TSHR gene (rs179247A/G), the minor “T” polymorphism of the CAT gene (rs1001179, C2627), the “T” polymorphism of the VDR gene (rs2228570, FokI), and the “G” polymorphism of the CTLA-4 gene (A/G) — have been proven to be independent genetic markers.

a diagnostic strategy and an algorithm for optimizing the formation of the menstrual cycle in girls with thyroid pathology have been proposed. This algorithm has been shown to reduce treatment duration by 1.5 times, double the effectiveness of therapy, and decrease the recurrence rate of menstrual cycle disorders by twofold.

Implementation of the Research Results Based on the scientific results obtained from studying the characteristics of menstrual function formation in adolescent girls with thyroid disease through clinical, genetic, hormonal, and instrumental examinations, and improving pathogenetically justified treatment methods:

first scientific novelty: the specific features of menstrual function formation and its variants (hypermenorrhea, hypomenorrhea, and amenorrhea) depending on the forms of thyroid pathology were identified through dynamic analysis of clinical, laboratory, and instrumental data. These findings have been implemented into practice at the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Mother and Child Health by Order No. 42I dated April 30, 2025, and at the Andijan Regional Branch by Order No. 16 dated May 17, 2025 (Conclusion No. 19/03 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 10, 2025). **Social Effectiveness:** Application of the algorithm for optimizing menstrual cycle formation in girls with thyroid pathology proved to be effective — it reduced treatment duration by 1.5

times within 3 months, doubled therapeutic effectiveness, and decreased the recurrence rate of menstrual cycle disorders (MCD) twofold. **Economic Effectiveness:** the cost of treating relapses in the main group amounted to 4753500 UZS compared to 10457700 UZS in the comparison group, resulting in savings of approximately 480000 UZS per patient. **Conclusion:** the proposed method for optimizing menstrual cycle formation in girls with thyroid pathology is considered effective, as it shortens treatment duration by 1.5 times within three months, doubles therapy effectiveness, reduces the frequency of MCD recurrences by twofold, and achieves a cost saving of 480000 UZS per patient.

second scientific novelty: early hormonal changes characteristic of menstrual cycle disorders — serving as early markers of folliculogenesis disruption in adolescent girls with thyroid pathology — have been confirmed and implemented into clinical practice at the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Mother and Child Health (Order No. 42I dated April 30, 2025) and the Andijan Regional Branch (Order No. 16 dated May 17, 2025), with the approval of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 19/03 dated June 10, 2025). **Social Effectiveness:** The identified early markers of folliculogenesis disruption enable timely and early diagnosis of menstrual cycle disorders. **Economic Effectiveness:** the cost of treating relapses in the main group amounted to 4753500 UZS compared to 10457700 UZS in the comparison group, achieving savings of 5704200 UZS per patient in treatment expenses. **Conclusion:** one of the specific factors in the development of hypomenstrual syndrome is an abnormally elevated LH/FSH ratio, which may lead to folliculogenesis arrest due to hypersecretion of androgens in theca cells. This finding provides an opportunity to save approximately 5704200 UZS per patient by enabling early targeted intervention.

third scientific novelty: molecular-genetic markers involved in the development of menstrual cycle disorders (MCD) in adolescent girls with thyroid pathology have been identified and validated. In particular, genotypes containing certain unfavorable alleles - the “G” allele of the rs179247A/G polymorphism of the TSHR gene, the minor “T” allele of the rs1001179 (C2627) polymorphism of the CAT gene, the “T” allele of the rs2228570 (FokI) polymorphism of the VDR gene, and the “G” allele of the A/G polymorphism of the CTLA-4 gene — have been proven to be independent genetic markers for predicting the risk of MCD development in this cohort. These findings have been implemented into clinical practice at the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Mother and Child Health (Order No. 42I dated April 30, 2025) and the Andijan Regional Branch (Order No. 16 dated May 17, 2025), with the approval of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 19/03 dated June 10, 2025). **Social Effectiveness:** the identified early markers of folliculogenesis disruption enable timely and early diagnosis of MCD in girls with thyroid pathology. **Economic Effectiveness:** The cost of treating relapses in the main group amounted to 4753500 UZS compared to 10457700 UZS in the comparison group. The cost per treatment

course per patient was 950700 UZS, which allowed saving approximately 5704200 UZS per patient in additional expenses. **Conclusion:** Genotypes carrying unfavorable alleles - the “G” allele of the TSHR gene rs179247A/G polymorphism, the minor “T” allele of the CAT gene rs1001179 (C2627) polymorphism, the “T” allele of the VDR gene rs2228570 (FokI) polymorphism, and the “G” allele of the CTLA-4 gene A/G polymorphism — have been proven to be independent genetic markers predicting a high risk of MCD development in adolescent girls with thyroid pathology. The combined unfavorable allele genotypes may also exert a protective effect in the formation of hypomenorrhea, hypermenorrhea, and amenorrhea in this patient population. The cost of a treatment course per patient was 950700 UZS, resulting in cost savings of about 5704200 UZS per patient.

fourth scientific novelty: A diagnostic strategy and an algorithm for optimizing the formation of the menstrual cycle in girls with thyroid pathology have been proposed. Implementation of this method demonstrated a 1.5-fold reduction in treatment duration, a twofold increase in therapeutic effectiveness, and a twofold decrease in the recurrence rate of menstrual cycle disorders (MCD). These results have been introduced into practice at the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Mother and Child Health (Order No. 42I dated April 30, 2025) and at the Andijan Regional Branch (Order No. 16 dated May 17, 2025), with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 19/03 dated June 10, 2025). **Social Effectiveness:** Application of the proposed algorithm for optimizing menstrual cycle formation in girls with thyroid pathology has proven effective: it reduces treatment duration by 1.5 times within three months, doubles therapeutic efficacy, and decreases the recurrence rate of MCD by twofold. **Economic Effectiveness:** the cost of treating relapses in the main group amounted to 4753500 UZS compared to 10457700 UZS in the comparison group, resulting in cost savings of 5704200 UZS per patient. **Conclusion:** the proposed algorithm for optimizing menstrual cycle formation in girls with thyroid pathology is considered effective, as it shortens treatment duration by 1.5 times within three months, doubles therapy efficacy, and reduces the recurrence rate of MCD by twofold, allowing an average cost saving of 5704200 UZS per patient.

Approval (Approbation) of the Research Results the results of this research were presented and discussed at three scientific-practical conferences, including one international and two national (Republican) scientific-practical conferences.

Publications of the Research Results a total of 13 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 6 articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of dissertations 4 in national journals and 2 in an international journal — as well as 1 methodological guideline.

Structure and Volume of the Dissertation the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Zufarova Sh.A., Ismailova K.G., Rahimova L.Sh. Characteristics of the formation of menstrual Function in thyroid diseases in adolescent girls.// Tibbiyotda yangi kun. – 2023. - 6(56). – С. 46-51 (14.00.00 - №22)

2. Zufarova Sh.A., Ismailova K.G., Ishanxodjayeva Dj.E. O'smir qizlarda qalqonsimon bez xastaliklari bilan kasallanishga ta'sir etuvchi omillar //Pediatriya. – 2023. - №3. – С. 392-396 (14.00.00 - №16)

3. Зуфарова Ш.А., Исмаилова К.Г. Факторы, влияющие на частоту заболеваний щитовидной железы у девочек – подростков//Ilm-fan muammolari tadqiqotchilar talqinida. - 2024. - 15 aprel. – С. 117-129. (14.00.00 - №18)

4. Zufarova Sh.A., Ismailova K.G. O'smir qizlarda menstrual sikl buzilishida genlarning ahamiyati //Talqin va tadqiqotlar – 2024. - №19-(56). – Р. 278-284 (14.00.00.-№18)

5. Зуфарова Ш.А., Исмаилова К.Г. Взаимообусловленность тиреоидной патологии и становления менструальной функции у девочек-подростков // Internationak scientific journal “Interpretation and researches”. – 2024. - №8(30). – С. 193-195 (Google Scholar; Impact Factor: 8.2)

6. Исмаилова К., Зуфарова Ш. Связь особенностей формирования менструальной функции у девочек-подростков на фоне заболеваний щитовидной железы с генетическими полиморфизмами // Interpretation and researches. – 2025. – № 12(58). – С. 217 – 222 (Google Scholar; Impact Factor: 8.2)

II бўлим (II часть; part II)

7. Зуфарова Ш.А., Исмаилова К.Г. Особенности формирования менструального цикла у девочек-подростков с заболеванием щитовидной железы // Studies in exonomics and methods of innovation in the modern world. – Канада, 2022. – vol. 43. – С. 45

8. Зуфарова Ш.А., Исмаилова К.Г. Peculiarities of vitamin D and cytokine content in pregnant women// Материалы международной научно-практической конференции “Scientific collection interconf” - Вашингтон, АКШ. - 2020. - №1.9(28). – С.130-132 bet

9. Zufarova Sh.A., Ismailova K.G. Reproduktiv tizim va qalqonsimon bezning funksional o`zaro ta`siri; //Научно-практическая конференция с международным участием «Будущее акушерства-гинекологии, репродуктологии и перинатальной медицины», посвященная памяти профессора Аюповой Ф.М. – С.68

10. Zufarova Sh.A., Ismailova K.G., Ishanxodjayeva Dj.E. Тиреоидный статус у девочек подростков с нерегулярными менструациями // Международной научно-практической конференции “Инфекционные болезни –

междисциплинарные вопросы гастроэнтерологии, пульмонологии”. – 2023. 14-15 ноябрь. – С. 46

11. Зуфарова Ш.А., Исмаилова К.Г. Связь генетических полиморфизмов с патологией щитовидной железы // “Ilm-fan muammolari tadqiqotchilar talqinida”. – 2025. – С. 231

12. Zufarova Sh.A., Ismailova K.G. Genetik polimorfizmlarning qalqonsimon bez patologiyasi bilan bog‘liqligi//“Innovative technologies in public health protection” – 2025. – С. 172

13. Зуфарова Ш.А., Исмаилова К.Г. Алгоритм оптимизации формирования менструального цикла у девочек с тиреоидной патологией: методические рекомендации. Ташкент. – 2025. – 20 с.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 4. Адади 100 дона. Буюртма № 31/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.