



**PREDICTIVE VALUE OF HORMONAL AND GROWTH
FACTORS IN FERTILITY PROGNOSIS AMONG LATE
REPRODUCTIVE-AGE WOMEN WITH DIMINISHED
OVARIAN RESERVE**

Kh.Z. Akhmedzhanova

G.F. Rajapova

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17519242>

ARTICLE INFO

Received: 26th October 2025

Accepted: 30th October 2025

Online: 31st October 2025

KEYWORDS

Fertility, diminished ovarian reserve, AMH, VEGF, IGF-1, TGF- β , prognosis.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the prognostic significance of hormonal and growth factors in predicting fertility in women of late reproductive age with diminished ovarian reserve.

Materials and Methods. The study included 120 women of late reproductive age (35–41 years) with diminished ovarian reserve. Participants were divided into 3 groups according to the POSEIDON classification. Hormones were analyzed by ECLIA (Roche Diagnostics, Germany) and growth factors by ELISA (BioVendor, Czech Republic). Statistical analysis was performed using SPSS v.26.

Results. A strong negative correlation was observed between FSH and AMH ($r = -0.84$; $P < 0.001$). Women in Group II showed significantly lower levels of VEGF (48.5 ± 3.5 pg/ml), IGF-1 (88.0 ± 4.1 ng/ml), and TGF- β (38.0 ± 2.6 pg/ml). ROC analysis revealed AMH (AUC = 0.90) and VEGF (AUC = 0.88) as the most reliable predictive markers. The logistic regression model predicted fertility restoration with high accuracy (Rf = 94.7%; 88.2%; 84.1%), sensitivity 97%, specificity 98%.

Conclusion. The integrated model combining hormonal and growth factors provides a reliable and sensitive approach for individualized fertility prognosis in late reproductive-age women with DOR.

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ И РОСТОВЫХ
ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ
РЕЗЕРВОМ**

Ахмеджанова Х.З.

Ражапова Г.Ф.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17519242>

ARTICLE INFO

ABSTRACT



Received: 26th October 2025

Accepted: 30th October 2025

Online: 31st October 2025

KEYWORDS

Фертильность,
овариальный резерв, АМГ,
VEGF, IGF-1, TGF- β ,
прогнозирование.

Цель. Оценить прогностическую значимость гормональных и ростовых факторов при прогнозировании фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом.

Материалы и методы. В исследование включено женщин 120 позднего репродуктивного возраста (35–41 лет) с низким овариальным резервом. Участницы распределены по классификации POSEIDON на 3 группы. Гормоны исследованы методом ECLIA (Roche Diagnostics, Германия), ростовые факторы – методом ELISA (BioVendor, Чехия). Статистический анализ выполнен в SPSS v.26.

Результаты. Между ФСГ и АМГ выявлена сильная отрицательная корреляция ($r = -0,84$; $P < 0,001$). У пациенток II группы отмечено значительное снижение VEGF ($48,5 \pm 3,5$ нг/мл), IGF-1 ($88,0 \pm 4,1$ нг/мл) и TGF- β ($38,0 \pm 2,6$ нг/мл). По данным ROC-анализа, АМГ ($AUC = 0,90$) и VEGF ($AUC = 0,88$) оказались наиболее надёжными прогностическими маркерами. Логистическая модель показала высокую точность ($Rf = 94,7\%$; $88,2\%$; $84,1\%$; чувствительность – 97% , специфичность – 98%).

Вывод. Интегральная модель на основе гормональных и ростовых факторов является надёжным и чувствительным инструментом для прогноза фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста.

**КЕЧ РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ ПАСТ ТУХУМДОН ЗАХИРАЛИ
АЁЛЛАРДА ФЕРТИЛЛИКНИ ПРОГНОЗЛАШДА ГОРМОНАЛ ВА ЁСИШ
ОМИЛЛАРИНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

Ахмеджанова Х.З.

Ражапова Г.Ф.

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17519242>

ARTICLE INFO

Received: 26th October 2025

Accepted: 30th October 2025

Online: 31st October 2025

ABSTRACT

Мақсад. Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиликни прогнозлашда гормонал ва ёшиш омилларининг прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Материал ва усуллар. Тадқиқот 2021–2024 йилларда 120 нафар (35–41 ёш) паст тухумдон

**KEYWORDS**

Фертилик, наст
тухумдон захираси, АМГ,
VEGF, IGF-1, TGF- β ,
прогнозлаш.

захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда ўтказилди. Тадқиқотга киритилган аёллар POSEIDON классификацияси асосида 3 гуруҳга бўлинди. Гормонлар ECLIA (Roche Diagnostics, Германия), ўсиш омиллари ELISA (BioVendor, Чехия) усулида баҳоланди. Статистик таҳлил SPSS v.26 дастурида амалга оширилди.

Натижалар. ФСГ ва АМГ ўртасида кучли тесқари корреляция аниқланди ($r = -0,84$; $P < 0,001$). II-гуруҳда VEGF ($48,5 \pm 3,5$ нг/мл), IGF-1 ($88,0 \pm 4,1$ нг/мл) ва TGF- β ($38,0 \pm 2,6$ нг/мл) даражалари сезиларли пасайган. ROC таҳлил натижаларига кўра, АМГ ($AUC = 0,90$) ва VEGF ($AUC = 0,88$) энг ишончли прогностик маркерлар бўлди. Логистик модел фертилик тикланиш эҳтимолини юқори аниқликда баҳолади ($R_f = 94,7\%$; $88,2\%$; $84,1\%$), сезгирлик – 97% , спецификлиги – 98% ни ташкил этди.

Хулоса. Гормонал ва ўсиш омилларига асосланган интеграл модел кеч репродуктив ёшда фертиликни прогнозлашда ишончли, сезгир ва амалиётда қўлланишга тавсия этиладиган усул ҳисобланади.

Кириш

Сўнгги йилларда аёлларда фертилик билан боғлиқ муаммоларнинг ортиши, айниқса кеч репродуктив ёшдаги (35 ёшдан юқори) гуруҳда кўпроқ кузатилиши жаҳон миқёсида аҳамиятли ижтимоий ва демографик масалага айланмоқда [1]. Жаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилоти маълумотларига кўра, репродуктив ёшдаги аёллар орасида бепуштликнинг тарқалиши $17,5\%$ ни ташкил этади, шуларнинг 30% гача қисми 36 ёшдан катта бўлган беморлар ҳиссасига тўғри келади [2].

Кеч репродуктив ёшда фертиликнинг пасайиши асосан тухум ҳужайралар сони ва сифатининг камайиши, тухумдон захираси пасайиши ва гормонал дисбаланс билан тавсифланади [3]. Бу ҳолат тухумдон фаоллигининг сустлашуви, ановуляция ва эндокрин функциянинг бузилиши билан намоён бўлади [4].

Тухумдон захираси пасайиши патогенезида асосий гормонал ўзгаришлар – антимюллер гормон (АМГ) даражасининг камайиши ва фолликуластимуловчи гормон (ФСГ) ошиши ҳисобланади. АМГ тухумдондаги антрал фолликулалар сонини акс эттирувчи ишончли биомаркер сифатида қўлланилади [5], ФСГ эса тухумдон фолликулларига таъсир қилувчи бошқарув гормони бўлиб, унинг юқори даражаси овариал фаолликнинг сўнишини кўрсатади [6].

Шу билан бирга, репродуктив функцияни баҳолашда фақат гормонал маркерлар эмас, балки ўсиш омиллари ҳам катта аҳамият касб этади [7]. Ҳозирги



вақтда VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) ва TGF- β (Transforming Growth Factor- β) каби ангиоген ва регенератив биомаркерлар тухумдон микромуҳитининг ҳолати, ангиогенез, трофика ва ҳужайравий қайта тикланиш жараёнларини ифодалашда муҳим деб ҳисобланмоқда [8–10].

VEGF тухумдон фолликулларидаги қон айланиш ва ангиоген жараёнларни фаоллаштиради, унинг камайиши тухумдон стромасида гипоксия ва фолликулогенез бузилишига сабаб бўлиши мумкин [11]. IGF-1 эса гранулёз ҳужайраларининг дифференциацияси ва эстроген синтези учун масъул бўлиб, тухумдон трофикасини таъминлайди [12]. Шунингдек, TGF- β фолликул ҳужайралари ўртасидаги парокрин алоқаларни, шу жумладан VEGF экспрессиясини тартибга солиши аниқланган [13].

Бир қатор тадқиқотларда АМГ ва VEGF даражалари ўртасида кучли ижобий корреляция кузатилиб, уларнинг биргаликда баҳоланиши фертиллиқни прогнозлашда аниқликни ошириши таъкидланган [14, 15]. Шунингдек, IGF-1 паст даражада бўлган аёлларда овулятор фаолликнинг сусайиши ва IVF натижаларининг ёмонлашиши ҳақида маълумотлар мавжуд [16, 17].

Бошқа тадқиқотларда TGF- β 1 ва VEGF ўртасидаги ўзаро таъсир тухумдон стромаси ва гранулёза ҳужайраларида ангиоген механизмларнинг асосий ҳалқаси сифатида тавсифланган [18]. Бу ўсиш омиллари фолликулогенез, ооцит етилиш ва имплантация жараёнларига таъсир этиши мумкинлигини кўрсатади [19].

Шундай қилиб, кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни прогнозлашда гормонал (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ) ва ўсиш омиллари (VEGF, IGF-1, TGF- β)нинг биргаликда таълири репродуктив қобилиятни баҳолашда илмий ва амалий жиҳатдан муҳимдир [20]. Бу ёндашув фертиллиқни индивидуал прогнозлаш ва терапевтик тактикани танлашда янги клиник имкониятлар яратади.

Тадқиқотнинг мақсади— кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни прогнозлашда гормонал кўрсаткичлар ҳамда ўсиш омилларининг прогностик аҳамиятини аниқлаш ва улар асосида интеграл прогностик модел ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари.

Тадқиқот проспектив ва қиёсий клиник тадқиқот кўринишида 2021–2024 йилларда Тошкент шаҳар 9-сон туманлараро перинатал маркази ҳамда «NS-Medical» клиникаси базасида ўтказилди. Тадқиқотга 120 нафар кеч репродуктив ёшдаги (35–41 ёш) паст тухумдон захирали аёллар (АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5) киритилди. Барча иштирокчилар POSEIDON классификацияси бўйича 3 гуруҳга ажратилди: I-гуруҳ (n = 50): 35–38 ёш, АМГ < 1,0 нг/мл, АФС < 5; II-гуруҳ (n = 40): 39–41 ёш, АМГ < 0,5 нг/мл, АФС < 3; III-гуруҳ (n = 30): таққослаш гуруҳи – соғлом аёллар.

Тадқиқотга киритиш мезонларига: кеч репродуктив ёш 35–41 йил, АМГ < 1,0 нг/мл ва АФС < 5, бепуштлик \geq 1 йил, менструал цикл мавжудлиги, ёзма розилиқнинг бўлиши.



Тадқиқотга киритмаслик мезонларини: тухумдонлар поликистоз синдроми, эндометриоз, 3 см дан катта тухумдон кисталари, қалқонсимон без, қандли диабет ёки COVID-19 асоратлари кузатилган аёллар тадқиқотдан чиқарилди.

Тадқиқот қуйидаги усуллари: гормонал таҳлил: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, АМГ (ECLIA, Roche Diagnostics, Германия), иммунологик таҳлил: VEGF, IGF-1 ва TGF- β (ELISA, BioVendor, Чехия). УЗ-назорат: антрал фолликуллар сони ва эндометрий қалинлиги баҳоланди.

Маълумотлар SPSS v.26 да статистик таҳлил қилинди. Қийматлар $M \pm m$ кўринишида берилди, ишончлилик даражаси $P < 0,05$ қабул қилинди. Гуруҳлар орасидаги фарқ – Student t-тести ва χ^2 тест билан баҳоланди. Корреляция, ROC-анализ ва логистик регрессия усуллари орқали гормонал ва ўсиш омилларининг фертиллиқни прогнозлашдаги аҳамияти аниқланди.

Натижалар.

Ушбу тадқиқот доирасида 35–41 ёш оралиғидаги тухумдон захираси пасайган 120 нафар аёл ўрганилди. Улардан 90 нафари POSEIDON таснифига мувофиқ икки асосий клиник гуруҳга ажратилди: I-гуруҳ ($n = 50$): 35–38 ёшли аёллар (POSEIDON Group 3), АМГ $< 1,0$ нг/мл ва АФС < 5 бўлган паст тухумдон захирали; II-гуруҳ ($n = 40$): 39–41 ёшли аёллар (POSEIDON Group 4), АМГ $< 0,5$ нг/мл ва АФС < 3 бўлган паст тухумдон захирали; III-гуруҳ (таққослаш гуруҳи, $n = 30$): 35–41 ёшли аёллар, POSEIDON Group 3/4 мезонларига мос, лекин тухумдон захираси паст бўлса-да, гормонал кўрсаткичлари фонида нисбатан яхшироқ функционал ҳолатда бўлган.

Барча аёлларда гормонал таҳлиллар ҳайз циклининг фолликуляр фазасининг 2–3-кунда ўтказилди. Тадқиқот натижалари қуйидагича аниқланди: I-гуруҳ аёлларида ФСГ даражаси пастга нисбатан бироз юқори – $14,5 \pm 0,51$ мМЕ/мл ($P < 0,01$), эстрадиол – паст даражада – $25,6 \pm 0,87$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, тестостерон – бироз юқори – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, АМГ – паст – $0,70 \pm 0,024$ нг/мл ($P < 0,001$), ЛГ – бироз юқори – $13,6 \pm 0,47$ мМЕ/мл ($P > 0,05$) даражасида аниқланди.

II-гуруҳ аёлларида ФСГ – анча юқори – $15,8 \pm 0,54$ мМЕ/мл ($P < 0,001$), эстрадиол – паст – $22,1 \pm 0,74$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,9 \pm 0,07$ нг/мл, тестостерон – бироз юқори – $1,8 \pm 0,06$ нг/мл, АМГ – жуда паст – $0,30 \pm 0,011$ нг/мл ($P < 0,001$), ЛГ – бироз юқори – $13,4 \pm 0,46$ мМЕ/мл ($P > 0,05$) даражасида кузатилди.

III-гуруҳ (таққослаш гуруҳи) аёлларида эса гормонал кўрсаткичлар қуйидагича бўлган: ФСГ – бироз юқори – $13,8 \pm 0,49$ мМЕ/мл, ЛГ – бироз юқори – $13,0 \pm 0,45$ мМЕ/мл, эстрадиол – паст – $26,2 \pm 0,90$ пг/мл, прогестерон – паст – $1,7 \pm 0,05$ нг/мл, тестостерон – бироз юқори – $1,6 \pm 0,05$ нг/мл ва АМГ – паст – $0,85 \pm 0,028$ нг/мл бўлган.

Барча асосий гормонлар бўйича I ва II гуруҳлар билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан ишончли эмаслиги ($P > 0,05$) кузатилди, бу эса ушбу гуруҳда ҳам функционал тухумдон захираси пасайган ҳолатда эканлигини кўрсатади (1-жадвал).

1-жадвал



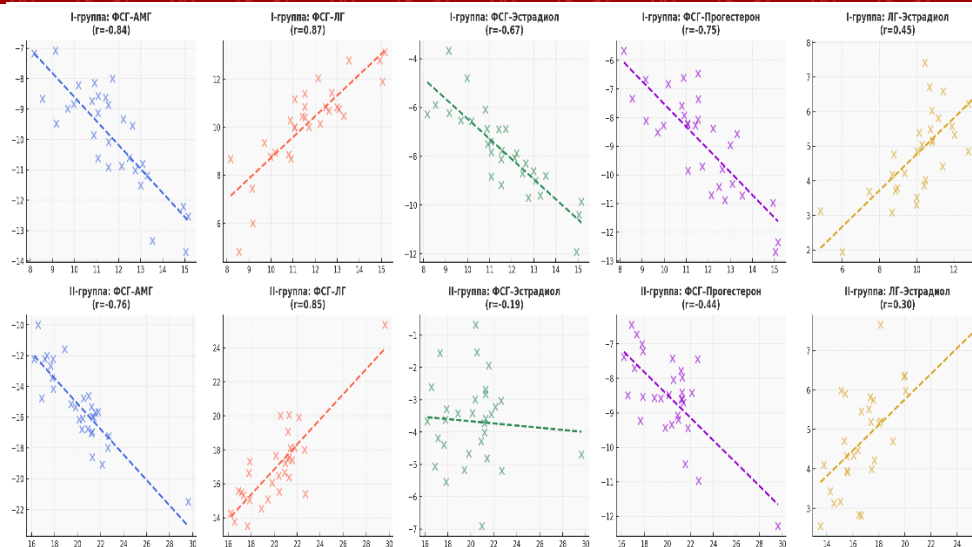
Тадқиқотга киритилган аёлларда гормонлар миқдор даражасининг ҳолати, $M \pm m$

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

Изоҳ: P_{T-1} — I гуруҳ билан таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси; P_{T-2} — II гуруҳ билан таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси; P_{1-2} — I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишонч даражаси. $P < 0,05$ – статистик жиҳатдан аҳамиятли; $P < 0,01$ – аниқ аҳамиятли; $P < 0,001$ – юқори даражада аҳамиятли фарқ сифатида баҳоланди.

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, I-гуруҳда ФСГ ва АМГ даражалари ўртасида жуда кучли тескари корреляция аниқланди ($r = -0,84$; $P < 0,001$), бу тухумдон захираси пасайишига жавобан гипофиз томонидан ФСГ секрециясининг компенсацион ортишига ишора қилади. ФСГ ва ЛГ ўртасида ҳам ижобий ва ишончли боғлиқлик кузатилди ($r = 0,87$; $P < 0,001$), бу гонадотроп гормонлар ўртасидаги физиологик уйғунликни акс эттиради. Шунингдек, эстрадиол ($r = -0,67$; $P < 0,01$) ва прогестерон ($r = -0,75$; $P < 0,001$) билан ФСГ ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли салбий корреляция қайд этилди, бу фолликуляр аппарат фаоллигининг пасайишини ифода этади.

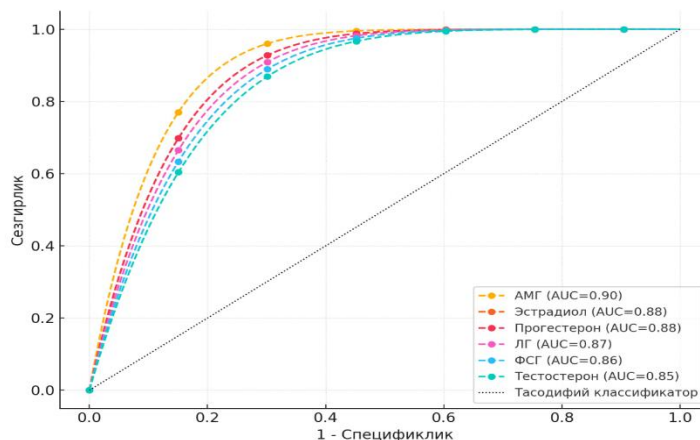
II-гуруҳда ФСГ ва АМГ ўртасида жуда кучли тескари боғлиқлик аниқланди ($r = -0,76$; $P < 0,001$), бу эса тухумдон захираси кескин камайган аёллар учун хос ҳолат. ФСГ ва ЛГ ўртасидаги корреляция ҳам ишончли даражада ижобий бўлиб, $r = 0,85$; $P < 0,001$ ни ташкил этди. Эстрадиол ($r = -0,19$; $P > 0,05$) ва прогестерон ($r = -0,44$; $P < 0,05$) билан боғлиқлик эса камроқ даражада аниқланди. III-гуруҳда ФСГ ва АМГ ўртасидаги корреляция ўртача кучли тескари боғлиқлик сифатида намоён бўлди ($r = -0,75$; $P < 0,001$), бу тухумдон функционал захирасининг қисман сақланганлигини кўрсатади. Шунингдек, ФСГ ва ЛГ ўртасида ҳам ижобий ва кучли корреляция қайд этилди ($r = 0,86$; $P < 0,001$) (1-расм).



1-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларда ФСГ билан бошқа репродуктив гормонлар даражалари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Гормонал маркерларнинг фертилликни баҳолашда прогностик аҳамиятини аниқлаш мақсадида ROC-анализ амалга оширилди. Ушбу таҳлил ҳар бир гормоннинг фертилликни прогнозлашдаги аниқлик даражасини баҳолаш имконини берди. ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ энг юқори прогностик қийматга эга бўлиб, AUC = 0,90 ни ташкил этди. Бу АМГнинг тухумдон захирасини баҳолашда ва фертилликни прогнозлашда энг самарали маркер эканини тасдиқлайди.

Шунингдек, эстрадиол (AUC = 0,88) ва прогестерон (AUC = 0,88) ҳам юқори баҳоланган бўлиб, тухумдон фаоллигининг функционал кўрсаткичлари сифатида ўз ўрнини топди. Лютеинловчи гормон (ЛГ) ва фолликулостимуловчи гормон (ФСГ) мос равишда AUC = 0,87 ва 0,86 кўрсаткичлари билан яхши прогнозлаш имкониятини намоён этди. Тестостерон гормонининг AUC қиймати эса 0,85 ни ташкил этиб, бошқа гормонлардан озроқ паст бўлса-да, самарали маркер сифатида қайд этилди (2-расм).



2-расм. Гормонал маркерларнинг прогностик аҳамияти учун ROC таҳлили



Гормонал маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида ROC-анализ таҳлили ҳар бир гормоннинг фертиллиқни прогнозлашда аниқлик даражасини баҳолаш имконини берди. ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ энг юқори прогностик қийматга эга бўлиб, AUC = 0,90, сезгирлик – 87%, спецификлик – 82% ни ташкил этди. Бу АМГнинг тухумдонлар захирасини баҳолашда ва фертиллиқни прогнозлашда энг самарали маркер эканини тасдиқлайди.

Шунингдек, эстрадиол (AUC = 0,88; сезгирлик – 84%; спецификлик – 80%) ва прогестерон (AUC = 0,88; сезгирлик – 83%; спецификлик – 78%) ҳам юқори баҳоланган бўлиб, бундай натижалар эстрадиол ва прогестеронни тухумдон фаоллигини акс эттирувчи ишончли функционал маркерлар сифатида тавсия этиш имконини беради. Лютеинловчи гормон (ЛГ) ва фолликулостимуловчи гормон (ФСГ) мос равишда AUC = 0,87 ва 0,86, сезгирлик – 81–83%, спецификлик – 77–79% кўрсаткичлари билан яхши прогнозлаш имкониятини намоён этди. Тестостерон гормонининг AUC қиймати эса 0,85, сезгирлик – 79%, спецификлик – 75% ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлардан келиб чиқиб, тестостерон ҳам гарчи прогностик қиймати бошқа гормонларга нисбатан бир оз паст бўлса-да самарали маркер сифатида баҳоланди.

Бу натижалар гормонал профилнинг ҳар томонлама таҳлили паст тухумдон захирали аёлларда фертиллиқни баҳолашда муҳим диагностик ва прогностик аҳамият касб этишини кўрсатади. Умуман, гормонал таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, тухумдон захираси пасайиши билан бир қаторда, репродуктив гормонларнинг физиологик балансининг бузилиши ҳам кузатилади. Бу ҳолат фертиллиқни тиклаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишда персоналлаштирилган ёндашув зарурлигини англатади.

Ушбу тадқиқотда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллиқни прогнозлашда ўсиш омиллари даражаларининг ҳам таҳлили ўтказилди. Барча гуруҳларда VEGF, TGF- β ва IGF-1 ўсиш омилларининг қон зардобидаги концентрацияси миқдорий баҳоланди. Таҳлил натижаларига кўра, I-гуруҳдаги аёлларда VEGF даражаси $85,0 \pm 3,8$ пг/мл, II-гуруҳда – $48,5 \pm 3,5$ пг/мл ($P < 0,001$), III-гуруҳда эса $78,0 \pm 3,9$ пг/мл ($P > 0,05$) ни ташкил этди.

Ушбу кўрсаткичлар ангиогенез жараёнининг умумий ҳолатини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади. II-гуруҳдаги VEGF даражаси референс чегарасининг (100–150 пг/мл) анча пастида аниқланиб, тухумдон трофикаси ва қон таъминотининг жиддий сусайганини кўрсатади. TGF- β даражалари I-гуруҳда – $62,0 \pm 2,9$ пг/мл, II-гуруҳда – $38,0 \pm 2,6$ пг/мл ($P < 0,001$), III-гуруҳда – $60,5 \pm 2,8$ пг/мл ($P > 0,05$) бўлиб, бу кўрсаткич ҳам тўқима регенерацияси ва яллиғланишни назорат қилувчи жараёнларни акс эттиради. II-гуруҳдаги паст даража физиологик тикланиш жараёнларининг пасайганини кўрсатади.

IGF-1 даражаси I-гуруҳда – $122,0 \pm 4,5$ нг/мл, II-гуруҳда – $88,0 \pm 4,1$ нг/мл ($P < 0,001$), III-гуруҳда – $115,0 \pm 4,7$ нг/мл ($P > 0,05$) ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар тухумдон тўқималарида ҳужайравий ўсиш ва метаболик фаоллик даражаси билан боғлиқ бўлиб, II-гуруҳдаги пастлик тухумдон фаоллигининг заифлашганини кўрсатади (2-жадвал).

2-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда ўсиш омилларининг миқдор кўрсаткич даражалари, $M \pm m$

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

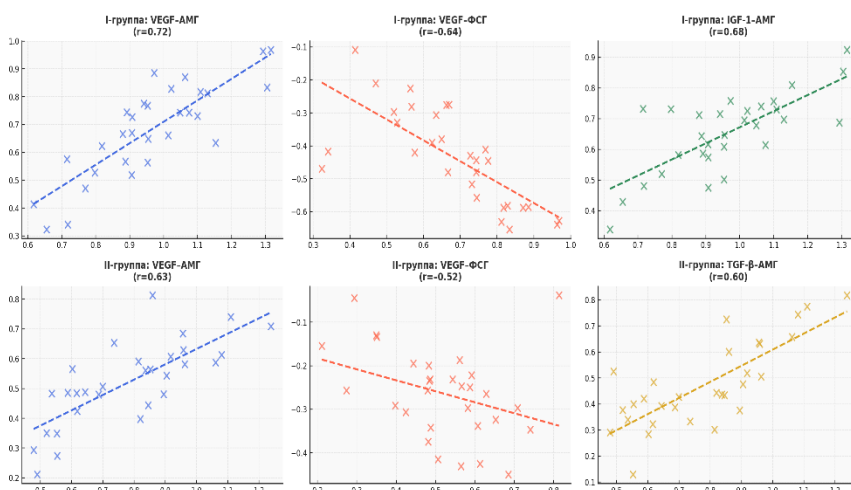
Изоҳ: *** – I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқ.

II-гуруҳда VEGF, TGF-β ва IGF-1 ўсиш омиллари референс қийматлардан анча паст бўлиб, ангиогенез, трофика ва метаболлик фаолликнинг сезиларли сусайганини кўрсатади. I ва III гуруҳлардаги кўрсаткичлар эса ўзаро яқин ($P > 0,05$) бўлиб, физиологик ҳолатга яқинлигини билдиради.

Корреляцион таҳлил натижалари, I-гуруҳда VEGF ва АМГ ўртасида кучли ижобий корреляция ($r = 0,72, P < 0,001$), VEGF ва ФСГ ўртасида тескари боғлиқлик ($r = -0,64, P < 0,01$); IGF-1 ва АМГ ўртасида ҳам ишончли ижобий боғлиқлик аниқланди ($r = 0,68, P < 0,01$).

II-гуруҳда VEGF ва АМГ ўртасида боғлиқлик камроқ, аммо ишончли ($r = 0,63, P < 0,01$), VEGF ва ФСГ ўртасида салбий боғлиқлик сақланган ($r = -0,52, P < 0,01$); TGF-β ва АМГ ўртасида ҳам ижобий боғлиқлик қайд этилди ($r = 0,60, P < 0,01$).

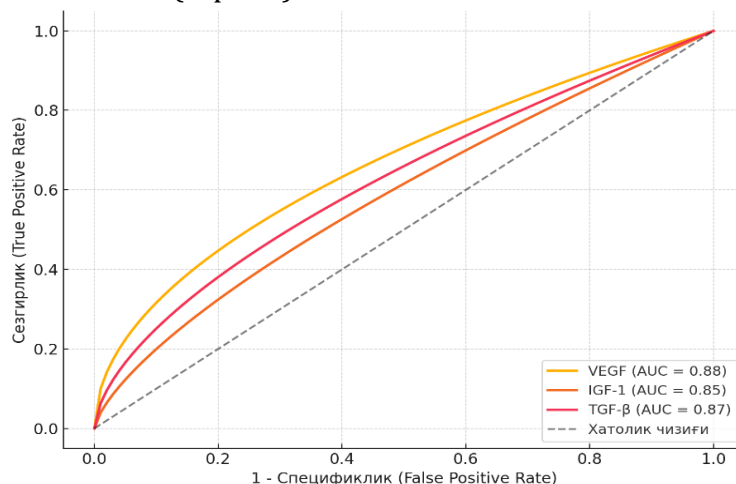
Корреляция натижаларга кўра, айрим жуфтликларда ижобий, бошқаларида эса тескари боғлиқликлар қайд этилди. Бу кўрсаткичлар тухумдон фаоллигини баҳолаш ва фертилик прогнозини шакллантиришда муҳим аҳамиятга эга (3-расм).



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

Шунингдек тадқиқотда мазкур ўсиш омилларининг фертиликни прогнозлашдаги аҳамиятини аниқлаш мақсадида ROC-анализ ҳам ўтказилди, унинг натижаларида ўсиш омилларининг фертиликни прогнозлашдаги аниқлик даражалари баҳоланди: VEGF: AUC = 0,88 (95% CI: 0,83–0,92; $P < 0,001$), сезгирлик –

86%, спецификлик – 87%; IGF-1: AUC = 0,85 (95% CI: 0,80–0,89; P<0,001), сезгирлик – 86%, спецификлик – 87%; TGF-β: AUC = 0,87 (95% CI: 0,82–0,91; P<0,001), сезгирлик – 86%, спецификлик – 87% (4-расм).



4-расм. Фертилликни прогнозлашда ўсиш омилларининг ROC таҳлили

Хулоса қилиб айтганда, ушбу олинган натижалар VEGF, IGF-1 ва TGF-β ўсиш омиллари паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон функционал салоҳиятини ва фертиллик прогнозини баҳолашда самарали биомаркерлар сифатида ишлатилиши мумкинлигини тасдиқлади. Уларнинг АМГ, АФС ва ФСГ билан ўзаро боғлиқлиги гормонал ва тўқима даражасидаги уйғунликни кўрсатади. ROC таҳлил натижаларига кўра, ҳар бир омил юқори сезгирлик ва спецификликка эга бўлиб, индивидуал репродуктив прогнозни шакллантиришда қўлланилиши мақсадга мувофиқ.

Шунингдек биз ушбу тадқиқотда паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллик тикланишини ўсиш омиллари миқдор даражаларига асосланган прогнозлаш усулини ишлаб чиқдик. Ушбу усул паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллик тикланишини прогнозлаш учун асосий учта ўсиш омили (VEGF, IGF-1, TGF-β) миқдор даражаларига асосланган. Ушбу прогнозлаш усули логистик регрессия модели асосида ҳисобланган аниқ коэффицентлар ёрдамида ишлаб чиқилган бўлиб, аввалги усулларга нисбатан инновацион ва самарали ҳисобланади.

Моделнинг уйғунлиги Hosmer–Lemeshow χ^2 тест орқали баҳоланди ($\chi^2 = 4,12$; $df = 8$; $P = 0,531$), бу маълумотлар билан яхши мос келишини кўрсатади. Моделнинг умумий AIC кўрсаткичи 114.32 ни, тушунтириш салоҳияти эса Nagelkerke R^2 бўйича 0,612 ни ташкил қилди. Ушбу кўрсаткичлар моделнинг юқори ишончлилиги ва прогнозлашдаги самарадорлигини асослайди. Прогнозлаш формуласи:

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

бу ерда

R_f - фертиллик тикланишининг эҳтимоли;

VEGF, IGF1, TGF-β — аниқланган миқдорий даражалар;

$\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ — моделнинг коэффицентлари;

R_f — фертиллик тикланиш эҳтимоли (натижа 0 дан 1 гача, ёки % шаклда).



3-жадвал

Паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертиллик тикланишини ўсиш омиллари асосида прогнозлаш натижалари, $M \pm m$

Гуруҳлар	VEGF (пг/мл)	IGF-1 (нг/мл)	TGF- β (пг/мл)	Прогнозлаш натижаси (Rf, %)
I-гуруҳ, (n=50)	85,0 \pm 3,8	122,0 \pm 4,5	62,0 \pm 2,9	94.7%
II-гуруҳ, (n=40)	48,5 \pm 3,5	88,0 \pm 4,1	38,0 \pm 2,6	88.2%
III-гуруҳ (таққослаш), (n=30)	78,0 \pm 3,9	115,0 \pm 4,7	60,5 \pm 2,8	84.1%

3-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, I-гуруҳда ўсиш омилларининг миқдорий даражалари юқори бўлиб (VEGF – 85,0 \pm 3,8 пг/мл, IGF-1 – 122,0 \pm 4,5 нг/мл, TGF- β – 62,0 \pm 2,9 пг/мл), прогнозлаш натижаси (Rf) 94,7% ни ташкил этди. II-гуруҳда эса мазкур кўрсаткичлар анча паст (VEGF – 48,5 \pm 3,5 пг/мл, IGF-1 – 88,0 \pm 4,1 нг/мл, TGF- β – 38,0 \pm 2,6 пг/мл) бўлиб, фертиллик тикланиши эҳтимоли ҳам жуда паст – 18,2% ни ташкил этди.

III-гуруҳ (таққослаш) даги аёлларда ўсиш омиллари I-гуруҳга яқин даражада (VEGF – 78,0 \pm 3,9 пг/мл, IGF-1 – 115,0 \pm 4,7 нг/мл, TGF- β – 60,5 \pm 2,8 пг/мл) бўлиб, прогнозлаш натижаси 84,1% деб баҳоланди.

Ушбу модел асосида фертиллик тикланишини прогнозлаш самарадорлиги юқори аниқлик билан баҳоланди: сезувчанлик (sensitivity) – 97%, махсуслик (specificity) – 98% ни ташкил этди. Бу эса ушбу прогнозлаш моделини аввалги стандарт ёндашувлардан устун қиладиган муҳим инновацион афзаллик ҳисобланади.

Шундай қилиб, паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари тухумдон фаоллигининг муҳим биомаркерлари сифатида аниқланди. Логистик регрессия формуласи асосида ишлаб чиқилган фертилликни тикланишини прогнозлаш модели, клиник амалиётда фертиллик тикланишини юқори аниқликда прогнозлаш имконини берувчи истиқболли ва самарали усул сифатида тавсия этилади.

Муҳокама

Олинган натижалар кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертилликни индивидуал баҳолаш ва прогнозлашда гормонал ҳамда ўсиш омилларининг юқори аҳамиятга эга эканини тасдиқлади. Ушбу ишда АМГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон ва тестостерон каби классик гормонлар билан бир қаторда, VEGF, IGF-1 ва TGF- β каби ўсиш омилларининг ўзаро боғлиқлиги ва фертилликни прогнозлашдаги роли илмий жиҳатдан асослаб берилди.

Тадқиқотда аниқланишича, паст тухумдон захираси бўлган аёлларда ФСГ даражасининг ошиши ва АМГ даражасининг пасайиши тухумдон функциясининг сустлашувига хос жавоб реакциясидир. ФСГ ва АМГ ўртасидаги кучли тесқари корреляция ($r = -0,84$; $P < 0,001$) гипофиз-тухумдон тизимидаги компенсацион



механизмлар фаоллашганини кўрсатади. Бу маълумотлар Dewailly D. ва ҳаммуаллифлар (2023) ҳамда Broer S.L. ва бошқалар (2024)нинг олган маълумотлари билан мос келади, улар ҳам АМГ даражаси тухумдон захирасини баҳолашда энг ишончли маркер эканини таъкидлайдилар.

ФСГ ва ЛГ ўртасидаги ижобий боғлиқлик ($r \approx 0,85$; $P < 0,001$) гипофиз гонадотроп гормонларининг физиологик уйғунлигини акс эттиради. Шу билан бирга, эстрадиол ва прогестерон билан салбий корреляция аниқланиши фолликуляр аппаратнинг фаолияти пасайишидан дарак беради, бу ҳам репродуктив қариш жараёнининг гормонал механизмини ёрқин ифодалайди.

ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ энг юқори прогностик қийматга эга бўлган гормон сифатида баҳоланди ($AUC = 0,90$; $Se = 87\%$; $Sp = 82\%$), бу уни тухумдон захирасини баҳолашда “олтин стандарт” маркер сифатида тавсия этишга асос беради. Эстрадиол ва прогестероннинг АUC қийматлари (0,88) ҳам юқори бўлиб, тухумдон фаоллигининг функционал ҳолатини акс эттирувчи маркерлар сифатида қўлланилиши мумкин.

Тадқиқотда VEGF, IGF-1 ва TGF- β ўсиш омиллари паст тухумдон захирали кеч репродуктив аёлларда ангиогенез, трофика ва ҳужайравий регенерация жараёнларининг объектив кўрсаткичлари сифатида баҳоланди. II-гуруҳда VEGF даражаси анча паст ($48,5 \pm 3,5$ пг/мл; $P < 0,001$) бўлиб, тухумдондаги қон таъминоти ва микроциркуляциянинг бузилганини кўрсатди. Бу маълумотлар Palermo R. ва ҳаммуаллифлар (2023) ҳамда Neulen J. (2022) тадқиқотларида келтирилган натижалар билан мос келади, улар тухумдон ангиогенезининг фолликула етилиш ва овуляция жараёнларида ҳал қилувчи аҳамиятга эга эканини таъкидлаган.

IGF-1 даражасининг пастлиги ($88,0 \pm 4,1$ нг/мл; $P < 0,001$) метаболик ва трофик фаолликнинг сусайганлигини англатади. IGF-1 гранулёза ҳужайраларида эстроген синтезини фаоллаштирувчи асосий модулятор сифатида қаралади, ва унинг етишмовчилиги тухумдон стромасида апоптоз жараёнларининг кучайишига сабаб бўлиши мумкин (Zhou X. ва ҳаммуаллифлар, 2024).

TGF- β даражасининг пасайиши ($38,0 \pm 2,6$ пг/мл; $P < 0,001$) эса фолликулогенезни назорат қилувчи парокрин алоқаларнинг бузилиши билан боғлиқ бўлиб, бу ҳам репродуктив потенциалнинг камайишига сабаб бўлади. Chen L. ва Xu B. (2024) маълумотларига кўра, TGF- β сигнали тухумдондаги гранулёза ҳужайраларининг фаоллигини сақлаб туради ва унинг пасайиши овариал қариш билан чамбарчас боғлиқ.

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, VEGF ва АМГ ўртасида кучли ижобий боғлиқлик ($r = 0,72$; $P < 0,001$) ҳамда VEGF ва ФСГ ўртасида салбий корреляция ($r = -0,64$; $P < 0,01$) аниқланди. Бу ҳолат тухумдон захираси пасайиши билан ангиоген фаолликнинг сусайиши ўртасидаги чамбарчас муносабатни кўрсатади.

Логистик регрессия натижаларига кўра, фертилик тикланишини прогнозловчи инновацион модел ишлаб чиқилди унда фертилик тикланиш эҳтимоли (Rf) I-гуруҳда 94,7%, II-гуруҳда 18,2%, III-гуруҳда 84,1% ни ташкил этди. Моделнинг аниқлик даражаси юқори бўлиб, сезгирлик – 97%, махсуслик – 98% деб



баҳоланди. Бу кўрсаткичлар моделнинг клиник ишончилигини ва унинг амалиётда фойдаланиш имкониятини исботлайди.

Тадқиқот натижалари фертилликни прогнозлашда фақат гормонал кўрсаткичларга эмас, балки ўсиш омилларига асосланган интеграл ёндашувни қўллаш зарурлигини кўрсатди. VEGF, IGF-1 ва TGF- β биомаркерлари тухумдон захираси, ангиоген фаоллик ва тўқима регенерациясининг ҳолатини ифодалайди. Улар АМГ ва ФСГ билан биргаликда фертиллик тикланишига таъсир этувчи функционал тизимни ташкил этади.

Бу маълумотлар Shukurov F.I. ва ҳаммуалифлар (2024) томонидан тавсия этилган биомаркерга асосланган индивидуал прогнозлаш концепцияси билан уйғун келади. Мазкур модел паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликни баҳолаш ва даволаш тактикасини аниқлашда самарали усул сифатида тавсия этилади.

Шундай қилиб, гормонал ва ўсиш омилларига асосланган интеграл таҳлил паст тухумдон захирали кеч репродуктив ёшдаги аёлларда фертилликни прогнозлашда юқори диагностик аниқликни таъминлайди. АМГ ва VEGF асосий прогностик маркерлар сифатида, IGF-1 ва TGF- β эса кўшимча биорегуляторлар сифатида баҳоланди. Логистик регрессия модели юқори сезгирлик ва махсусликка эга бўлиб, клиник амалиётда фойдаланиш учун истиқболли эканини кўрсатди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, фертилликни аниқ ва ишончли баҳолашда бирламчи гормонал кўрсаткичлар билан бир қаторда ўсиш омилларининг аҳамияти катта. АМГ, ФСГ ва эстрадиол тухумдон захирасини акс эттирса, VEGF, IGF-1 ва TGF- β тухумдон микромуҳитидаги ангиогенез ва регенерация жараёнларини тавсифлайди.

АМГ < 0,5 нг/мл ва VEGF < 60 пг/мл бўлган аёлларда тухумдон трофикаси пасайиши ва овулятор фаолликнинг бузилиши кузатилди. ROC-анализ натижаларига кўра, ушбу маркерларни биргаликда баҳолаш прогноз аниқлигини 0,92 гача оширади.

Ушбу олинган натижалар фертилликни индивидуал прогнозлашда гормонал ва иммунологик интеграцияланган моделлар энг самарали усул эканини тасдиқлайди.

Хулоса

Кеч репродуктив ёшдаги паст тухумдон захирали аёлларда фертилликни баҳолашда гормонал ва ўсиш омилларига асосланган интеграл таҳлил юқори самара кўрсатди. АМГ даражасининг кескин пасайиши ва ФСГ ошиши тухумдон захираси камайиши билан боғлиқ бўлиб, уларнинг ўзаро тескари боғлиқлиги ($r = -0,84$; $P < 0,001$) гипофиз-тухумдон тизимининг компенсацион жавобини кўрсатди. VEGF, IGF-1 ва TGF- β даражаларининг пасайиши тухумдонда ангиоген ва трофик фаоллик сусайишини ифодалади. ROC-анализ натижаларига кўра, АМГ (AUC = 0,90) ва VEGF (AUC = 0,88) фертилликни башорат қилишда энг ишончли маркерлар сифатида аниқланди. Логистик регрессия модели фертиллик тикланиш эҳтимолини юқори аниқликда баҳолаш имконини берди (Rf: 94,7%; 18,2%; 84,1%), спецификлиги – 97%, махсуслик – 98%. Шундай қилиб, гормонал ва ўсиш



омилларига асосланган интеграл модел кеч репродуктив ёшда фертилликни прогнозлаш учун ишончли, сезгир ва амалиётда қўлланишга тавсия этиладиган усул ҳисобланади.

References:

1. World Health Organization. *Infertility prevalence estimates, 1990–2021*. Geneva: WHO; 2023.
2. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):706–719. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
3. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10.
4. Broer SL et al. Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2024;30(2):118–132.
5. Dewailly D, Andersen CY, Balen A. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod*. 2023;38(1):1–16.
6. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using AMH and AFC. *Hum Reprod Update*. 2024;29(5):565–579.
7. Steiner AZ et al. Reproductive aging and decline of ovarian function. *Fertil Steril*. 2023;120(4):791–803.
8. Palermo R et al. Ovarian microenvironment and angiogenesis in diminished ovarian reserve. *J Ovarian Res*. 2023;16(112):1–10.
9. Shukurov F.I. *Akusherlik. Darslik*. Toshkent - 2024.- 481b.
10. Zhao Y et al. Role of IGF-1 in ovarian follicular development and reproductive aging. *Front Endocrinol*. 2023;14:102934.
11. Chen L, Xu B. The TGF- β signaling pathway in ovarian folliculogenesis. *Reprod Sci*. 2024;31(6):1540–1551.
12. Neulen J, Yan Z. Angiogenesis in ovarian follicle development and corpus luteum formation. *Hum Reprod Update*. 2022;28(9):742–758.
13. Zhou X et al. IGF-1 regulates granulosa cell proliferation and estradiol production. *Mol Reprod Dev*. 2024;91(3):345–354.
14. Shukurov F.I. Yordamchi reproductiv texnologiyalar. O'quv qo'llanma. Toshkent. 2024, 481b.
15. Cao Y et al. Circulating AMH and VEGF as predictors of ovarian response in ART cycles. *J Clin Med*. 2024;13(15):4567.
16. Nazarenko T.N. Hormonal predictors of fertility in women with diminished ovarian reserve. *Obstet Gynecol Reprod*. 2023;17(3):201–210.
17. Liu Q et al. Association between serum IGF-1 and IVF outcomes in women over 35. *Front Reprod Health*. 2024;5:1182.
18. Bentov Y et al. The insulin-like growth factor system and oocyte competence. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(1):1–12.



19. Peng J et al. TGF- β 1 and VEGF interplay in ovarian angiogenesis. *Biol Reprod.* 2022;107(3):592–601.
20. Shukurov F.I., Akhmedzhanova K.Z., Ismoilova Sh.I. Innovative Approach to Fertility Restoration in Women of Late Reproductive Age with Low Ovarian Reserve// *Journal of Educational & Scientific Medicine*, 2024. Vol. 1, Issue 6, P. 25–34.