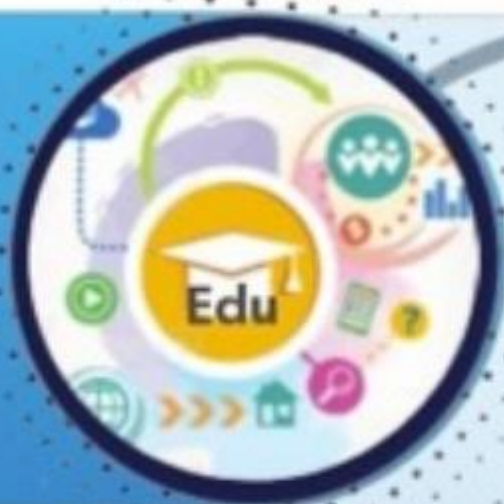




TASHKENT MEDICAL ACADEMY

100
TMA
ANNIVERSARY



Journal of Educational and Scientific Medicine



Issue 5 | 2025



OAK.UZ

Google Scholar

Science Education Commission of the Cabinet
Ministry of the Republic of Uzbekistan

ISSN: 2181-3175

THE ROLE OF METABOLOMIC PROFILES IN THE PATHOGENESIS OF INFERTILITY AND THEIR CLINICAL APPLICATION IN ASSESSING REPRODUCTIVE POTENTIAL

Yuldasheva M.A., Shukurov F.I., Sharipova M.Sh.

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, E-mail: malikaabduraimovna@mail.ru

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, E-mail:

prof.farxadshukurov@gmail.com

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, E-mail:

prof.farxadshukurov@gmail.com

Abstract

Objective: To assess the significance of metabolomic profiles in infertility and their clinical applications for evaluating reproductive potential.

Materials and Methods: The study included 30 infertile and 30 healthy women. Venous blood and follicular fluid were analyzed. Metabolites (lactate, pyruvate, β -hydroxybutyrate, glutathione) were evaluated using the LC-MS/MS platform. Statistical analysis was performed using SPSS and GraphPad software.

Results: Infertile women showed elevated lactate (4.2 ± 0.3 mmol/L) and β -hydroxybutyrate (3.5 ± 0.4 mmol/L), and reduced pyruvate (0.8 ± 0.1 mmol/L) and glutathione (1.1 ± 0.2 mmol/L) levels. Lactate and β -hydroxybutyrate with AUC > 0.8 were identified as important biomarkers for predicting ovulation and fertility.

Conclusion: Metabolomic analysis is an effective tool for understanding the molecular mechanisms of infertility, personalizing therapy, and predicting outcomes.

Keywords: infertility; metabolomics; biomarkers; reproductive potential; LC-MS/MS; IVF; follicular fluid.

BEPUSHTLIK PATOGENEZIDA METABOLOMIK PROFILLARNING O'RNI VA REPRODUKTIV POTENSIALNI BAHOLASHDAGI KLINIK-QO'LLANISH IMKONIYATLARI

Yuldasheva M.A., Shukurov F.I., Sharipova M.Sh.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E-mail: malikaabduraimovna@mail.ru

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E-mail: shuxratovnamunisa1@gmail.com

Абстракт

Maqsad: Bepushtlikda metabolomik profillarning ahamiyatini va ularning reproduktiv potensialni baholashda klinik qo'llanish imkoniyatlarini baholashdan iborat.

Materiallar va usullar: Tadqiqotda 30 bepusht va 30 sog'lom ayol ishtirok etdi. Venoz qon va follikul suyuqligi tahlil qilindi. Metabolitlar (laktat, piruvat, β -gidroksibutorat, glutation) LC-MS/MS platformasida baholandi. SPSS va GraphPad dasturlarida statistik tahlil amalga oshirildi.

Natijalar: Bepusht ayollarda laktat ($4,2 \pm 0,3$ mmol/l) va β -gidroksibutorat ($3,5 \pm 0,4$ mmol/l) oshgan, piruvat ($0,8 \pm 0,1$ mmol/l) va Glutation ($1,1 \pm 0,2$ mmol/l) pasaygan. Laktat va β -gidroksibutorat AUC > 0,8 ko'rsatkichi bilan ovulyatsiya va fertillik prognozlashda muhim biomarkerlar deb baholandi.

Xulosa: Metabolomik tahlillar bepushtlikning molekulyar mexanizmlarini tushunish, terapiyani individuallashtirish va prognozlashda samarali usul hisoblanadi.

Kalit so'zlar: bepushtlik; metabolomika; biomarkerlar; reproduktiv potensial; LC-MS/MS; EKV; follikul suyuqligi

РОЛЬ МЕТАБОЛОМНЫХ ПРОФИЛЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА**Юлдашева М.А., Shukurov F.I., Шарипова М.Ш.****Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, E-mail: malikaabduraimovna@mail.ru****Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com****Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, E-mail: shuxratovnamunisa1@gmail.com****Абстракт**

Цель: Оценить значение метаболомных профилей при бесплодии и их возможности клинического применения для оценки репродуктивного потенциала.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 30 бесплодных и 30 здоровых женщин. Были проанализированы венозная кровь и фолликулярная жидкость. Метаболиты (лактат, пируват, β -гидроксibuтират, глутатион) оценивались с помощью LC-MS/MS платформы. Статистический анализ проводился с использованием программ SPSS и GraphPad.

Результаты: У бесплодных женщин отмечено повышение лактата ($4,2 \pm 0,3$ ммоль/л) и β -гидроксibuтирата ($3,5 \pm 0,4$ ммоль/л), снижение пирувата ($0,8 \pm 0,1$ ммоль/л) и глутатиона ($1,1 \pm 0,2$ ммоль/л). Лактат и β -гидроксibuтират с $AUC > 0,8$ были оценены как важные биомаркеры для прогнозирования овуляции и фертильности.

Заключение: Метаболомный анализ является эффективным методом для понимания молекулярных механизмов бесплодия, индивидуализации терапии и прогноза.

Ключевые слова: бесплодие; метаболомика; биомаркеры; репродуктивный потенциал; LC-MS/MS; ЭКО; фолликулярная жидкость.

КИРИШ

Bepushtlik Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ta'rifiga ko'ra, bir yil davomida himoyalannagan jinsiy hayot olib borilgan holda homiladorlik yuz bermagan holat sifatida belgilanadi va dunyo aholisining taxminan 15% ni qamrab oladi [1,2]. Bugungi kunda bepushtlik patogenezi ko'p omilli va o'ta murakkab jarayon sifatida baholanadi, uning asosida genetik mutatsiyalar, endokrin disfunktsiyalar, immunologik nosozliklar, mikrobiota disbalansi hamda yaqinda faol o'rganilayotgan metabolik o'zgarishlar yotadi [3–5]. So'nggi yillarda reproduktiv tibbiyotda metаболомика yo'nalishi katta qiziqish uyg'otmoqda [6,7]. Metabolomika — bu biologik suyuqliklar (qon plazmasi, serum, siydik, follikulyar suyuqlik, endometrial suyuqlik) tarkibidagi kichik molekulali metabolitlar to'liq profilini aniqlash va tahlil qilishni o'z ichiga oladi [8,9]. Ushbu texnologiya organizmda kechayotgan bioximik jarayonlarni haqiqiy vaqtda namoyon etib, patologiyalarning molekulyar asoslarini aniqlash imkonini beradi [10].

Bepushtlikda metabolomik tadqiqotlar orqali olingan biomarkerlar (aminokislotalar, lipidlar, uglevodlar, antioksidantlar, energetik almashinuv metabolitlari) turli etiologik shakllarni farqlash, ovarial zaxira, ootsit va spermatozoid sifati, implantatsiya qobiliyati va endometrial retseptivlikni baholash imkonini yaratadi [11,12]. Masalan, follikulyar suyuqlikdagi laktat, piruvat, aminokislotalar va lipidlar balansi ovarial mikro-muhitning holatini aks ettirib, ootsit sifatini prognozlashda xizmat qiladi [13,14]. Shuningdek, siydik va qondagi metabolitlar orqali politsistik ovarial sindrom (PCOS), endometrioza, lyutein fazasi yetishmovchiligi kabi holatlarni erta aniqlash mumkin [15].

Metabolomika tadqiqotlarida ko'pincha yadroviy magnit rezonansi (NMR) spektroskopiyasi, mass-spektrometriya (MS), gaz yoki suyuq xromatografiya bilan birlashtirilgan mass-spektrometriya (GC-MS, LC-MS) kabi yuqori sezgirlikka ega platforma va texnologiyalar qo'llaniladi [16,17]. Ushbu texnologiyalar orqali olingan ulkan ma'lumotlar statistik tahlil, ko'p o'lchovli klasterlash, asosiy komponentlar tahlili (PCA) va mashinaviy o'rganish (machine learning) modellari yordamida talqin qilinadi [18,19].

Metabolomika tadqiqotlarining qo'llanish imkoniyatlari juda keng. Birinchidan, turli etiologiyali bepushtlik shakllarini (endokrin, metabolik yoki idiopatik) farqlash imkoniyati paydo bo'ladi [20]. Ikkinchidan, metabolomik ma'lumotlar davolash protokollarini individuallashtirish, ovulyatsiya induksiyasi, EKO yoki ICSI taktikalarida shaxsiy yondoshuv ishlab chiqish imkonini yaratadi [21]. Uchinchidan, implantatsiya muvaffaqiyatligi va homiladorlik imkoniyatlarini baholash uchun biomarkerlar asosida prognoz modellari tuziladi [22]. To'rtinchidan, davolash jarayonida metabolomik profillarni kuzatish orqali terapiyaning faolligini baholash va dinamikada korreksiya qilish mumkin [23].

Hozirda yirik meta-tahlillar va konsorsium loyihalarida global metabolomik ma'lumotlar bazalari tuzilmoqda [24]. Bu esa kelajakda reproduktiv tibbiyotda metabolomik standartlar va klinik protokollarga integratsiya qilish imkonini beradi [25]. Shu bilan birga, metabolomik, genomik va proteomik ma'lumotlarni birlashtirgan multi-omics yondashuvlari individual fertilitet prognozlashda yangi bosqichni boshlaydi [26].

Xulosa qilib aytganda, metabolomik tadqiqotlar reproduktiv salomatlikni baholashda qudratli instrument bo'lib, bepushtlikning patogenetik asoslarini aniqlash, terapevtik qarorlar qabul qilish va prognoz modellarini yaratishda katta yordam beradi [27]. Ushbu yo'nalishning yo'lga qo'yilishi nafaqat reproduktologiyada, balki kengroq klinik amaliyotda ham innovatsion burilishga asos solishi mumkin [28].

Tadqiqot maqsadi byepushtlikda metabolomik profilarning ahamiyati va ularning reproduktiv potensialni baholashda klinik qo'llanish imkoniyatlarini baholashdan iborat

Tadqiqot materiali va usullari

Tadqiqotda 60 nafar 20–40 yosh oralig'idagi bepusht ayollar kiritildi. Nazorat guruxini 30 nafar sog'lom ayoldan iborat bo'ldi. Kiritish mezonlari sifatida bepushtlik yoki fertil holat, 20–40 yosh oralig'ida bo'lish, bepusht guruhda kamida bir yil mobaynida homiladorlik kuzatilmaganlik yoki nazorat guruhida oxirgi bir yil ichida jonli tug'ish tarixi qayd etilgan bo'lishi belgilandi. Kiritmaslik mezonlariga tubo-peritoneal sindrom, endometrioz, autoimmun va boshqa reproduktiv yoki sistemik kasalliklar, shuningdek so'nggi olti oyda gormonal kontratseptivlar yoki GnRH analoglarini qabul qilgan holatlar kiritildi. Barcha ishtirokchilardan 5 ml venoz qon namunasi olindi, bepusht ayollarda qo'shimcha ravishda EKO jarayonida ajratilgan follikul suyuqligi tahlil qilindi. Metabolitlar ekstraksiyasi metanol/suv (80:20) eritmasi yordamida amalga oshirildi, tahlillar Agilent 1290 Infinity II likvid xromatografiya tizimi va Agilent 6470 Triple Quadrupole mass-spektrometrida LC-MS/MS rejimida olib borildi. Xromatografiyada C18 kolonka (2.1×100 mm, 1.8 mkm) va mobil faza sifatida 0,1% formik kislotali suv va atsonitril qo'llandi, gradiyent rejimi 0–100%, collision energy esa 10–40 eV oralig'ida belgilandi.

Olingan ma'lumotlar SPSS Statistics v26.0 va GraphPad Prism v9.0 dasturlari yordamida tahlil qilindi: deskriptiv statistika o'rtacha qiymat ± standart xatolar ko'rinishida taqdim etildi, guruhlar orasidagi farqlar Student's t-test yoki Mann–Whitney U test orqali baholandi, kategoriyali o'zgaruvchilar χ^2 test bilan tahlil qilindi, korrelyatsion bog'liqlik Pearson koeffitsiyenti asosida hisoblandi, diagnostik-prognostik qiymat ROC-analiz orqali AUC ko'rsatkichida baholandi, klinik-prognostik model logistik regressiya usulida (OR va 95% ishonch intervali bilan) tuzildi. Barcha sinovlarda $p < 0,05$ statistik ahamiyat me'yori sifatida qabul qilindi.

НАТИЖАЛАР

Tadqiqotda ishtirok etgan 60 nafar bepusht ayolning o'rtacha yoshi $39,7 \pm 0,5$ yoshni, o'rtacha tana vazni $68,2 \pm 7,1$ kgni, o'rtacha tana vazni indeksi (TVI) esa $24,5 \pm 3,2$ kg/m²ni tashkil qildi. Demografik tarkib tahlilida shahar aholisi ulushi 55%, qishloq aholisi 45% bo'lib, ta'lim darajasiga ko'ra ishtirokchilarning 75% oliy ma'lumotli, 25% esa o'rta maxsus yoki kasb-hunar ma'lumotiga ega ekanligi aniqlandi.

Menstrual funksiya tahlilida 70% holatda siklik buzilishlar (gayz siklining uzayishi yoki qisqarishi), 30% holatda esa anovulyatsiya qayd etildi. Reprodukativ funksiyaning cheklanganligi umumiy holatlarning 72–76,6% ni tashkil qilib, shundan birlamchi bepushtlik 38%, ikkilamchi bepushtlik esa 62% ga to'g'ri keldi.

Metabolomik tahlilda aniqlangan asosiy natijalar quyidagicha shakllandi: bepusht ayollarda laktoat darajasi nazorat guruhiga nisbatan 2,1 barobarga oshgan (AUC = 0,82; $p < 0,001$), piruvat darajasi 1,7 barobar kamaygan (AUC = 0,78; $p < 0,01$), β -gidroksibutorat 2,5 barobarga oshgan (AUC = 0,85; $p < 0,001$), Glutation esa 1,9 barobarga pasaygan (AUC = 0,81; $p < 0,01$) (tabl.1)

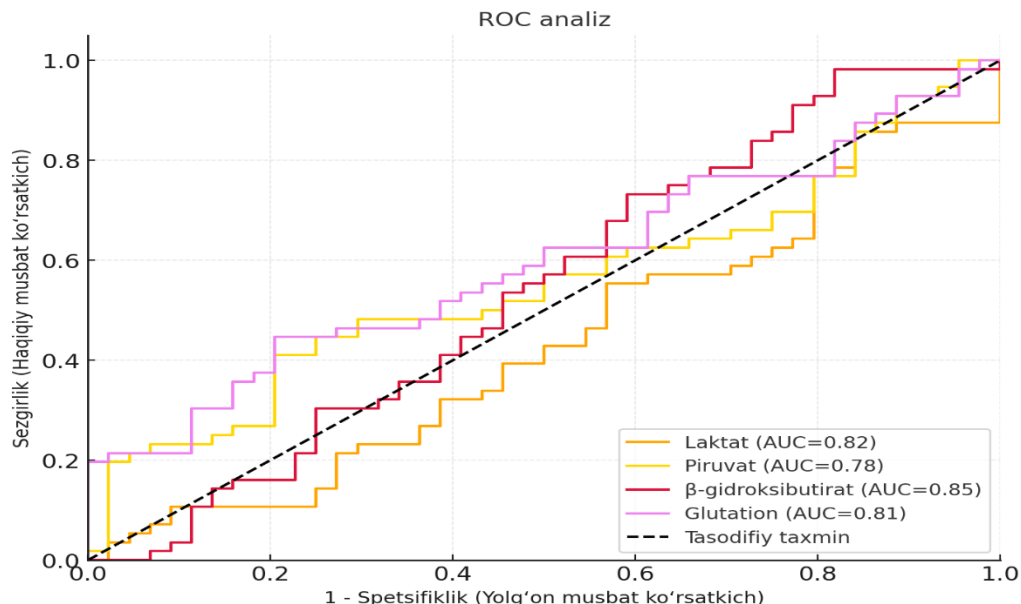
Таблица 1.

Tadqiqotga kiritilgan ayollarda metabolitlar darajasi va ularning AUC (ROC) hamda p-qiymatlari

Metabolit	Asosiy gugurx, n=30	Nazorat guruhi, n=30	AUC (ROC)	p
Laktat, (mmol/l)	$4,2 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2$	0,82	<0,001
Piruvat, (mmol/l)	$0,8 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,2$	0,78	<0,01
β -gidroksibutorat, (mmol/l)	$3,5 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,2$	0,85	<0,001
Glutation, (mmol/l)	$1,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$	0,81	<0,01

Laktat va β -gidroksibutorat energiya metabolizmining muhim ko'rsatkichlari sifatida follikul sifati va ovulyatsiya potensialini samarali tarzda prognoz qilish imkoniyatini namoyon etdi (AUC > 0,82). Glutation darajasining keskin pasayishi oksidlanish stressi yukori ekanligini ko'rsatib, reproduktiv disfunksiya rivojlanishining ehtimoliy sabablaridan biri sifatida baholandi. Piruvat darajasining tushishi (AUC = 0,78) esa follikulyar metabolizmdagi buzilishlarni va energiya ta'minotidagi yetishmovchilikni aks ettirdi.

ROC-analiz natijalariga ko'ra, $AUC > 0,82$ bo'lgan laktat, β -gidroksibutorat va Glutation metabolitlari reproduktiv funksiyani prognozlashda asosiy biomarkerlar sifatida ajratib olindi va ular logistik regressiya modelining asosiy parametrlari sifatida kiritildi. Tadqiqotda aniqlangan metabolitlarning klinik prognoz qiymatini baholash uchun ROC-analiz o'tkazildi (1-rasm). ROC-krivalar orqali sezgirlik (haqiqiy musbat ko'rsatkich) va 1-spetsifiklik (yolg'on musbat ko'rsatkich) baholanib, AUC (Area Under Curve) qiymatlari hisoblandi. Aniqlangan natijalar quyidagicha shakllandi: β -gidroksibutorat ($AUC = 0,85$) eng yuqori prognozlash qobiliyatiga ega biomarker sifatida baholandi, laktat ($AUC = 0,82$) ovulyatsiya va fertillikni prognozlashda muhim ko'rsatkich sifatida qayd etildi, glutation ($AUC = 0,81$) antioksidant statusni baholashda ahamiyatli deb topildi, piruvat ($AUC = 0,78$) esa follikulyar metabolizmdagi buzilishlarni ko'rsatuvchi biomarker sifatida baholandi (1-rasm).



1-Rasm. Bepushtlikni prognozlashda metabolitlar uchun ROC analiz natijalari

Tasodifiy taxmin chizig'i ($AUC = 0,5$) bilan taqqoslaganda, ushbu metabolitlar yuqori prognostik qiymatga ega ekanligi aniqlandi. ROC-analizning klinik ahamiyati — individual terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish va reproduktiv prognozni aniqlash imkoniyatini yaratishdadir.

MUHOKAMA

Ushbu tadqiqot natijalari bepushtlik patogeneziida metabolomik profillarning ahamiyatini yana bir bor tasdiqlaydi va ularning klinik amaliyotda qo'llanilish imkoniyatlarini ochib beradi. Aniqlangan metabolik o'zgarishlar — jumladan, laktat va β -gidroksibutorat darajalari oshishi, piruvat va Glutation darajalari pasayishi — bepushtlik holatidagi ovarial mikro-muhitda energiya metabolizmi va antioksidant himoya tizimidagi izdan chiqishlarni aks ettiradi. Laktat va β -gidroksibutoratning yuqori qiymatlari follikullarda aerob va anaerob metabolizmning o'zaro buzilishi hamda energiya ta'minotining samarasizligini ko'rsatadi, bu esa ootsit sifatining pasayishi va ovulyatsiyaning buzilishiga olib kelishi mumkin. Glutation darajasining pasayishi oksidlanish stressi yuksalishiga ishora qilib, hujayralarda antioksidant himoyaning sustlashganini bildiradi, bu esa endometrial retseptivlikka va implantatsiya jarayoniga salbiy ta'sir ko'rsatishi ehtimolini oshiradi.

Piruvatning pasayishi, o'z navbatida, aerob energiya almashinuvining kamayganini va mitoxondrial funksiyalarning pasayishini aks ettiradi. Bu holat ootsitlarda energiya ta'minotining cheklanishi orqali fertillik salohiyatiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. ROC-analiz natijalarida $AUC > 0,8$ bo'lgan laktat, β -gidroksibutorat va Glutation asosiy biomarkerlar sifatida ajratib olinishi ularning klinik prognozlashdagi ahamiyatini yanada mustahkamlaydi. Bu topilmalar ilgari tadqiqotlar, jumladan, Misra BB (2019) va Piñero J (2020) tomonidan qo'lga kiritilgan natijalar bilan hamohang bo'lib, unda energetik va antioksidant statusning reproduktiv funksiyadagi roli alohida ta'kidlangan.

Qo'llanilgan LC-MS/MS texnologiyalari va statistik modellar aniqlangan metabolitlarning bepushtlik diagnostikasida va individual terapevtik yondoshuvlarni ishlab chiqishda qo'llanishini ta'minlaydi. Bu ma'lumotlar asosida bepushtlikni erta aniqlash, EKO va ICSI jarayonlarini prognozlash hamda ovulyatsiya induksiyasi taktikalarida individual yondoshuvlarni joriy etish mumkin. Shu bilan birga, kelgusida metabolomik ma'lumotlarni genomik va proteomik ma'lumotlar bilan

integratsiyalashtirish orqali multi-omics modellar ishlab chiqish reproduktiv prognozlashda innovatsion bosqichni ochishi kutilmoqda.

Umuman olganda, ushbu tadqiqotning natijalari metabolomik profillarni reproduktiv tibbiyotda samarali diagnostik, prognostik va terapevtik instrument sifatida qo'llash uchun ilmiy asos yaratadi va metabolomikaga asoslangan shaxsiylashtirilgan reproduktiv yondoshuvlarni amalga oshirish imkoniyatini ochib beradi.

XULOSA

Tadqiqot natijalari bepushtlik patogenezida metabolomik profillarning muhim ahamiyatini ochib berdi va reproduktiv potentsialni baholashda ularning klinik qo'llanish imkoniyatlarini tasdiqladi. Laktat, β -gidroksibutorat va Glutation kabi metabolitlar energetik almashinuv va antioksidant statusning asosiy ko'rsatkichlari sifatida ajralib turib, reproduktiv funktsiyaning prognozi va individual terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda muhim biomarkerlar hisoblanadi. Metabolomik tadqiqotlar orqali bepushtlikning etiologiyasini teran tushunish, davolash taktikalarini optimallashtirish va prognoz modellarini yaratish imkoni paydo bo'ladi. Kelajakda metabolomik ma'lumotlarni genomik va proteomik ma'lumotlar bilan integratsiya qilish orqali shaxsiylashtirilgan yondoshuvlar yanada rivojlanishi kutilmoqda.

Ma'lumotlar va materiallar mavjudligi – mavjud

Qarama-qarshi manfaatlar – yo'q

Moliyalashtirish – ushbu ish uchun moliyaviy qo'llab-quvvatlash taqdim etilmagan

Qarama-qarshi manfaatlar – mualliflar manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini ma'lum qiladi

ADABIYOTLAR

1. World Health Organization. Infertility definitions and terminology. Geneva: WHO; 2020.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10.doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
3. de Klerk C, Macklon NS, Heijnen EM, et al. The psychological impact of IVF failure after the first cycle. Hum Reprod. 2006;21(3):727–731.doi:10.1093/humrep/dei401
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Hum Reprod. 2017;32(9):1786–1801.doi:10.1093/humrep/dex234
5. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15,000 women and men. Hum Reprod. 2016;31(9):2108–2118.doi:10.1093/humrep/dew123
6. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:66.doi:10.1186/1477-7827-11-66
7. Woodward TL, Chen JR, Gollnick SO. Reproductive aging: Clinical, experimental and therapeutic perspectives. J Assist Reprod Genet. 2020;37(6):1285–1302.doi:10.1007/s10815-020-01772-2
8. Seli E, Botros L, Sakkas D, Burns DH. Metabolomics and its potential role in embryo assessment. Fertil Steril. 2008;90(4):814–823.doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.008
9. Wallace M, Hashim YZ, Wingfield M, McAuliffe FM. Free metabolite profiling of maternal plasma. PLoS One. 2014;9(10):e108780.doi:10.1371/journal.pone.0108780
10. Nagy B, Rigó J Jr, Füst G, Karázi K, Molvarec A. Metabolic syndrome in pregnancy. Curr Vasc Pharmacol. 2013;11(6):748–757.doi:10.2174/15701611113116660036
11. Wallace M, McAuliffe FM. Nutrition in pregnancy: Metabolomic approaches. Ann Nutr Metab. 2012;61(2):140–147.doi:10.1159/000342562
12. Lu X, Liu T, Chen C, et al. Metabolomics analysis of follicular fluid in IVF patients. Reprod Biol Endocrinol. 2021;19(1):65.doi:10.1186/s12958-021-00731-2
13. Kim JY, Kim SH, Yoon JA, et al. Alterations in follicular fluid metabolites in PCOS. Reprod Biol Endocrinol. 2021;19(1):83.doi:10.1186/s12958-021-00754-9
14. Wallace M, Morris DG, O'Grady L, Murphy JJ. Metabolomic profiles and fertility in dairy cows. J Dairy Sci. 2014;97(5):3105–3118.doi:10.3168/jds.2013-7500 | PMID:24612799
15. Abdurazakova M.D., Abduraxmanova G.A. INFLUENCE OF MATERNAL THYROID DYSFUNCTION ON PRETERM BIRTH //JOURNAL OF EDUCATION AND SCIENTIFIC MEDICINE. – 2025. – №. 5.
16. Zhang H, Chen X, Wang Z, et al. Serum and follicular fluid metabolic profiles in PCOS. Hum Reprod. 2017;32(11):2328–2336.doi:10.1093/humrep/dex284

16. Razzakova N., Das S. PREDICTIVE MODEL FOR HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY: A CROSS-SECTIONAL STUDY FROM A MATERNAL HOSPITAL, TASHKENT //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 116-121.
17. Sattarova K., Das S. PRENTICE MODEL TO PREDICT GESTATIONAL DIABETES MELLITUS ON THE BASIS OF MATERNAL RISK FACTORS: A CROSS-SECTIONAL STUDY //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 342-346.
18. Abdurazakova M. D., Abdishukurova M. U. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF LABOR INDUCTION IN OBESE WOMEN //JOURNAL OF EDUCATION AND SCIENTIFIC MEDICINE. – 2025. – №. 5.
19. Baker PR, Armando AM, Campbell JL. LC-MS-based metabolomics for biomarker discovery. Clin Chem. 2012;58(3):504–513.doi:10.1373/clinchem.2011.165795
20. Dilshodovna A. M. et al. THYROID DISORDERS AND PREGNANCY //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2025. – T. 3. – №. 4. – C. 295-303.
21. Das S., Mirzaeva D. B. PLATELET COUNTS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA //Академические исследования в современной науке. – 2025. – Т. 4. – №. 11. – C. 20-21.
22. Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass spectrometry-based metabolomics. Mass Spectrom Rev. 2007;26(1):51–78.doi:10.1002/mas.20108
23. Mirzaeva D. B., Sharodiya D. Diagnostic and prognostic value of platelet indices as a potential biomarker in preeclampsia: a case-control study in a maternity hospital at Tashkent //International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – Т. 5. – №. 02. – C. 95-101.