

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАСУЛЕВА ТАХМИНА АБДУАЛИЕВНА

**ЭКЗОГЕН-КОНСТИТУЦИОНАЛ СЕМИЗЛИКДА ФЕРТИЛ ЁШДАГИ
АЁЛЛАРДА РЕПРОДУКТИВ ТИЗИМИ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Расулева Тахмина Абдуалиевна

Экзоген-конституционал семизликда фертил ёшдаги
аёлларда репродуктив тизими бузилишларининг
клиник-генетик жиҳатлари..... 3

Расулева Тахмина Абдуалиевна

Клинико-генетические аспекты нарушенной репродуктивной
системы женщин фертильного возраста с экзогенно-
конституциональным ожирением..... 25

Rasuleva Takhmina Abdaliyevna

Clinical and genetic aspects of reproductive disorders
of childbearing age women with exogenously
constitutional obesity..... 47

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ
List of published scientific works..... 50

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАСУЛЕВА ТАХМИНА АБДУАЛИЕВНА

**ЭКЗОГЕН-КОНСТИТУЦИОНАЛ СЕМИЗЛИКДА ФЕРТИЛ ЁШДАГИ
АЁЛЛАРДА РЕПРОДУКТИВ ТИЗИМИ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.PhD/Tib331 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Нажмутдинова Дилором Камартдиновна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Хайдарова Феруза Алимовна**
тиббиёт фанлари доктори

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда ортикча тана вазни ва семизлик организмда ёғларнинг меъёрдан ортик тўпланиши бўлиб, саломатлик учун катта хавф туғдирмоқда. Ҳаёт давомийлиги тана вазни бироз ошганда ўрта ҳисобда 3 – 5, яққол семизликда эса 15 йилгача қисқариши мумкин. Амалиётда ҳар уч ўлимнинг иккитаси танада ёғ алмашинуви бузилиши ва семизлик оқибатида келиб чиққан касалликлардан содир бўлади. Ортикча тана вазни ва семизлик кузатилаётган аҳоли сонининг кўпайиши барча ёшдагиларда учрамоқда ва фертил ёшдаги аёллар ҳам бундан мустасно эмас. Бутун Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотларига кўра, «... 2025 йилга келиб семизликнинг ер юзидаги аёллар орасида учрашини 50% гача кўпайиши кутилмоқда»¹.

Дунё бўйлаб кенг қамровли илмий текширишлар олиб борилиб семизликнинг репродуктив фаолиятга таъсири атрофлича муҳокама қилинмоқда. Бир қатор муаллифлар фикрича «...модда алмашинуви жараёнларининг ўзгариши жинсий фаолият бузилишининг турли шакллари пайдо бўлишига олиб келади»². Экзоген-конституционал семириш негизида репродуктив касалликларнинг ривожланиши ушбу муаммони чуқурроқ ўрганиш учун истиқболни очадиган генетик муаммолар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Кўп сонли генетик полиморфизмлар ва турли хил метаболик тизимларнинг ген мутациялари мавжуд бўлиб, улардан клиник нуқтаи назардан муҳим бўлгани лептин метаболизм генлари ҳисобланади. Унинг полиморфизмлари фертил ёшдаги аёлларда ортикча вазннинг ривожланишига таъсир қилади. Семириб кетиш репродуктив тизим касалликлари юзага келишининг асосий омилларидан бири сифатида қаралганлигини ҳисобга олиб, туғилишнинг пасайиши ва унинг патологик йўналишларини келтириб чиқариши эндокринологлар ҳамда гинекологлар олдида фертил ёшдаги аёлларда семизликни олдини олиш ва эрта ҳамда муқобил ташхислаш каби долзарб вазифаларни қўймоқда.

Мамлакатимизда тиббий ёрдам самарадорлигини, сифатини яхшилаш, ташхис қўйиш ва даволашда юқори технологияларни жорий этиш, соғлом турмуш тарзини сақлаш ҳамда касалликларнинг олдини олиш учун патронаж тизими ва диспансерлаштиришнинг самарали моделларини яратиш муҳим вазифа қилиб қўйилди. Ижтимоий ҳимоя ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, эндокрин касалликларни камайтиришда аҳолига ушбу йўналишда ёрдам кўрсатиш, ички секреция безлари касалликларини барвақт аниқлаш ва даволашнинг самарали усулларини жорий этишга алоҳида аҳамият берилмоқда. Шу муносабат билан республика аҳолиси учун ижтимоий ва тиббий хизмат сифатини ошириш, шунингдек, давлат муҳофазасига муҳтож аҳоли ўртасида турли касалликларнинг

¹ World Health Organization, 2018, General information about obesity

² Maredia H., Hawley N.L., 2018; Fichman V., Costa R.D., 2019

ривожланишига қарши кураш бўйича профилактика чораларини такомиллаштиришга эътибор қаратилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, 2019-йил 7-майдаги «2019-2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида»ги ПФ-4295-сонли Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор тадқиқотлар экзоген-конституционал семизлик туғиш ёшидаги аёллар орасида репродуктив касалликлар кенг тарқалишининг асосий сабабларидан бири эканлигини кўрсатди. N. Santoro ва B. Lasley (2004) томонидан олиб борилган кўп марказли когорт тадқиқотлари кўрсатилишича ортиқча вазнли аёлларда тартибсиз ҳайз цикллари статистик жиҳатдан сезиларли даражада кўп учрайди. Муаллифлар семириб кетиш сариқ тананинг фаолиятига салбий таъсир кўрсатишини қайд этиб ўтишган. Ортиқча вазнли аёлларда репродуктив тизим фаолияти бузилишининг тез-тез намоён бўлиши тухумдон поликистози синдромида кузатилиб, уларда ортиқча вазн ёки семиз аёлларнинг нисбати турли мамлакатларда ўзгариб туради (Fauser B. C. et al., 2012; Григорян О. Р., Андреева Е. Н., 2016). Кўпгина илмий изланишлар натижаси репродуктив тизим ва метаболизм ўртасидаги боғлиқликда нафақат тана вазнини тартибга солиш, балки эндокрин, репродуктив ва иммунитет тизимларини сақлашда ёғ тўқималарининг гормони – лептин муҳим ўрин тутишини кўрсатди. Эркалар ва аёлларда репродуктив фаолиятни меъёрида сақлаб қолиш учун лептин концентрацияси маълум бир ораликда бўлиши лозим. Чунки юқори ёки паст кўрсаткичлар гипоталамо-гипофизар-гонадал тизимнинг меъёрида ишлашига тўсқинлик қилади (Daghestani M. et al., 2019).

Эндокринологлар ва гинекологлар амалиётида семириб кетиш негизида репродуктив касалликлар келиб чиқиш муаммоси мавзусига бағишланган кўп сонли илмий изланишлар олиб борилишига қарамасдан генетик жиҳатдан кам ўрганилган. Репродуктив ёшдаги аёлларда семириб кетишнинг генетик белгиларини ўрганишга бағишланган айрим мақолалар мавжуд. Уларга кўра, LEPR гени борасида қатор тадқиқотлар олиб борилган. Масалан, илгари ўтказилган генетик тадқиқотлар метаболик синдром (МС), абдоминал семизлик, гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия, юқори қон

босими ва лептин даражасида LEPR (лептин рецепторлари) генида жойлашган SNP (ягона нуклеотид) нинг аҳамиятини кўрсатди. Баъзи муаллифлар Arg223Arg гомозигот генотиби ташувчилари жисмонан камроқ фаол, секинроқ энергия сарфлайдилар ва Gln223Gln генотиби ташувчиларидан (Кьюинтон ва бошқалар 2001, Буюк Британия) кўра қорин адипоцитларининг катта ҳажмга эга эканлигини таъкидлашади. Бироқ, адабиётларда юқоридагиларга карама - қарши маълумотлар ҳам келтирилган. Gottlieb ҳаммуаллифлар билан бирга (2009, Бразилия) Arg223 эмас 223Gln аллел гомо ва гетерозигота типда (генотип Gln223Gln ва Gln223Arg) ёғ, лептин миқдорини ва МС га мойилликни оширади деб ҳисоблайди. Юдачкин А.В ва ҳамкасблари томонидан рус аҳолиси орасидаги репродуктив ёшдаги аёлларда семизлик ва Arg223Gln полиморфизми лептин гени рецепторлари ўртасида боғлиқлик аниқлашмаган бўлса ҳам SNP LEPR инсулинрезистентликни келтириб чиқариши мумкин деб топилган.

Юқорида келтирилган далиллар, шунингдек, республикамызда яшовчи аёллар орасида ортиқча тана вазнга эга бўлганларнинг кўпайиши ва семириб кетиши шароитида репродуктив тизимнинг бузилиш ҳолатларининг тобора ўсиб бориши илмий ишнинг зарурияти ва мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий –тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент Тиббиёт Академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Касалликлар профилактикаси, дифференциал терапия усуллари ҳамда даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш, шунингдек, генетик полиморфизм таъсири асосидаги атроф-муҳит омилларининг нохуш таъсири ва бошқа детерминантлари» (2010-2016йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади экзоген-конституционал семизликда фертил ёшдаги аёлларда бузилган репродуктив тизимдаги ўзгаришларнинг клиник ва генетик жиҳатларини, прогностик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда генетик полиморфизмга боғлиқ равишда жинсий касалликларни ўз вақтида ташхислаш ёндашувларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

экзоген-конституционал семизлик мавжуд фертил ёшдаги аёлларда клиник-анамнестик, гормонал ва биокимёвий маълумотларни таҳлил қилиш;

экзоген-конституционал семизлик кузатилган этник келиб чиқиши ўзбек бўлган аёлларда лептин рецепторлари LEPR генининг Gln223Arg полиморфизмини баҳолаш;

генетик ва клиник-лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш;

генетик полиморфизмга асосланиб экзоген-конституционал семизлик билан туғиш ёшидаги аёлларда репродуктив бузилишларни эрта ташхислаш ва бошқариш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2012-2017 йилларда Республика аҳоли репродуктив саломатлиги маркази ва Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси поликлиника бўлимида репродуктив тизим томонидан турли хил касалликлар мавжуд бўлган экзоген-конституционал семизлик аниқланган 228 нафар аёллар танлаб олинган.

Тадқиқот предмети инсулин, лептин миқдорини аниқлаш ва ДНК ажратиш олиш мақсадида қон зардоби олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда клиник-биокимёвий, гормонал (қон зардоблари), инструментал (УЗД, радиологик – гипофиз МРТ си) ва статистик, шунингдек LEPR гени полиморфизмини аниқлаш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк марта экзоген – конституционал семизлик билан касалланган туғиш ёшидаги аёлларда LEPR лептин рецептори генининг Gln223Arg полиморфизми генотида GA гетерозигот тури репродуктив бузилишлар билан боғлиқлиги аниқланган;

биринчи марта этник келиб чиқиши ўзбек аёлларида LEPR лептин рецептори генининг Gln223Arg полиморфизмида мутант G-аллелнинг устунлиги экзоген семизликнинг ва туғиш ёшидаги аёлларда репродуктив касалликлар ривожланиши билан боғлиқлиги баҳоланган;

фертил ёшидаги аёллар орасида генетик профилнинг қиёсий таҳлили сақланиб қолган фертилик ва бепуштлиқ билан семириб кетиш негизида, мутант гомозигот GG -генотип бепуштлиқнинг ривожланишида прогностик омил эканлиги исботланган;

клиник ва генетик ўзгаришлар ўртасидаги коррелятив боғлиқлик асосида экзоген – конституционал семириш мавжуд бўлган фертил ёшидаги аёлларда репродуктив касалликларни прогнозловчи ва бошқарувчи кўрсаткичлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

тадқиқотлар асосида семизлик ва репродуктив касалликларнинг ривожланишини олдини олиш мақсадида қуйидаги хавф гуруҳлари: семизликнинг балоғатга етиш давридан, фаол репродуктив ёшдан, биринчи ҳомиладорлик давридан бошланиши, ҳамда она томонидан ирсиятнинг мавжудлиги аниқланган;

экзоген -конституционал семизлиги бўлган фертил ёшидаги аёлларда лептин рецептори генининг полиморфизми ўрганилган;

эндокринолог ва гинеколог - топ мутахассис шифокорлари учун LEPR лептин рецептори генининг Gln223Arg полиморфизм генотипини ташишни ҳисобга олган ҳолда экзоген – конституционал семизлик негизида репродуктив касалликларни эрта ташхислаш усуллари бўйича тавсиялар белгиланган;

экзоген-конституционал семизлиги бўлган туғиш ёшидаги аёлларда репродуктив касалликларнинг ривожланишини эрта аниқлаш ва прогноз қилиш алгоритми ишлаб чиқилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишда қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник-инструментал, эндокринологик, лаборатор, молекуляр-генетик усуллар ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги билан изоҳланади. Олинган маълумотларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланиши, хулосалар асосланганлиги ва уларнинг ишончлигини тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти туғиш ёшидаги аёлларда экзоген – конституционал семизликнинг патогенетик механизмларни, клиник ва генетик хусусиятларни ўрганилиши, репродуктив касалликлар билан боғлиқликни аниқланиши, шунингдек, бепуштликнинг ривожланишини башорат қилиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти экзоген – конституционал семизлик негизда репродуктив касалликларга чалинган туғиш ёшидаги аёлларни эрта ташхислаш ва даволашга замонавий ёндашувларни, семиришнинг ривожланишини олдини олиш бўйича профилактика чораларини такомиллаштириш, шунингдек, аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экзоген – конституционал семизлик билан туғиш ёшидаги аёллар репродуктив тизимининг клиник ва генетик жиҳатларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Репродуктив касалликларга чалинган туғиш ёшидаги аёлларда экзоген – конституционал семиришни даволашнинг замонавий ёндашувлари» мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигини 2019 йил 8 ноябрь 8н-р/469-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома репродуктив касалликлар билан экзоген – конституционал семиришни даволашни муқобиллаштириш имконини берган.

Экзоген – конституционал семизлик негизда репродуктив касалликларга чалинган туғиш ёшидаги аёлларни эрта ташхислаш ва прогнозлаш учун LEPR лептин рецептори генининг Gln223Arg полиморфизм генотиби билан боғлиқлигини ўрганиш асосида даволаш тадбирлари самарадорлигини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳар Шайхонтоҳур туман 48-оилавий поликлиникаси, Республика Ихтисослаштирилган Акушерлик ва Гинекология илмий-амалий маркази амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигини 2020 йил 5 ноябрь 8н-з/144-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши, эрта ташхислашни, касаллик кечишини башорат қилиш, ўз вақтида келиб чиқадиган асоратларни профилактикасини оптималлаштиришга, ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

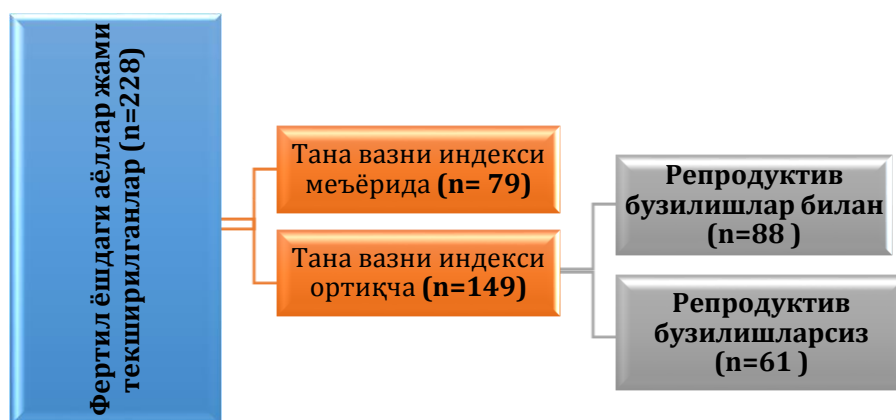
Тадқиқотнинг **кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи «**Адабиётлар шарҳи**» бобида экзоген – конституционал семизликнинг клиникаси, диагностикаси ва даволашнинг замонавий қарашлари, шунингдек, туғиш ёшидаги аёлларда унинг клиник-диагностик хусусиятлари таҳлил қилинган. Шу билан бирга, ўрганилаётган муаммо бўйича нафақат яқка тартибда ўтказилган балки кўп марказли тадқиқот натижаларидан ҳам фойдаланилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалларнинг тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари ақс эттирилган. Тадқиқот 2012 йилдан 2017 йилгача бўлган даврда ТГА 3-клиникасининг эндокринология бўлими ва Республика аҳоли репродуктив саломатлик маркази маслаҳат поликлиникаси базасида ўтказилган. Мазкур илмий иш репродуктив тизим томонидан турли хил касалликлар бўйича маслаҳат олиш учун мурожаат қилган 228 нафар аёлларнинг клиник-лаборатор, эндокринологик ва генетик кўрсаткичларини таҳлил қилишга асосланган. Тадқиқот дизайни – обсервацион кросс-секцион текшируви сифатида ўтказилган.

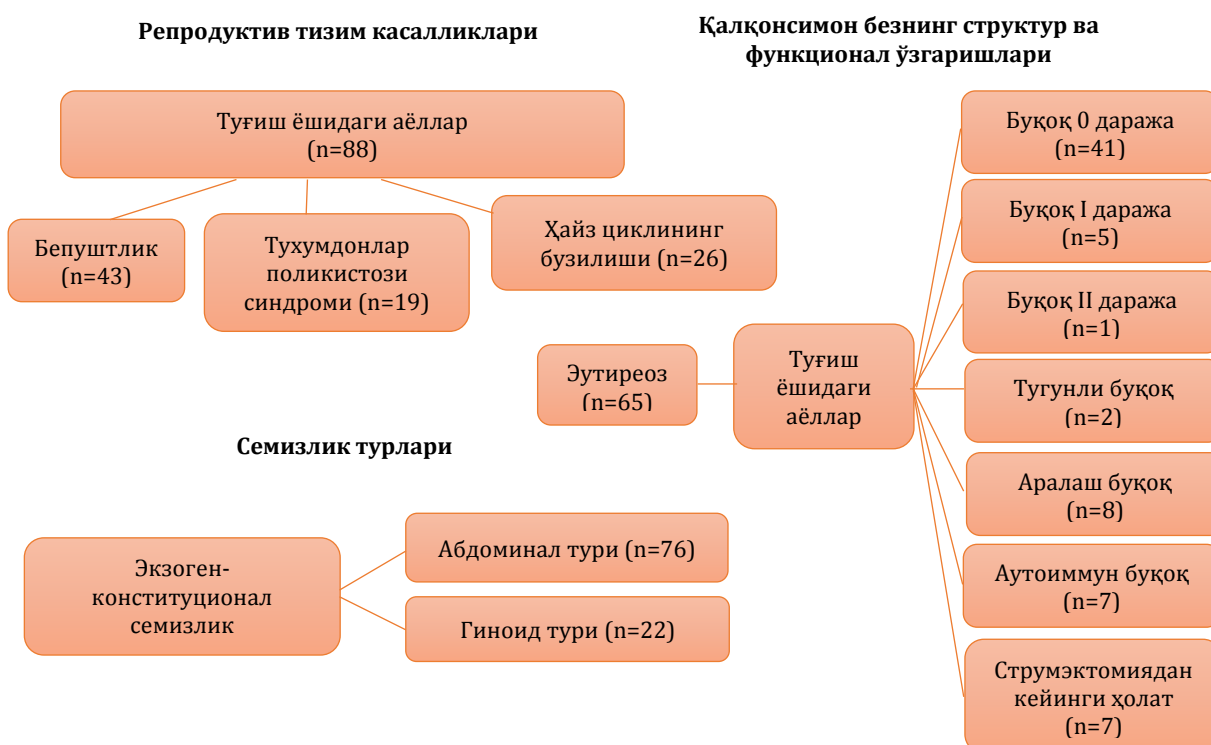
Текширилаётган беморлар асосий гуруҳларга тақсимланган (1-расм): асосий гуруҳни 149 нафар ортиқча тана вазни ва семизлик мавжуд бўлган аёллар, назорат гуруҳини эса клиник биокимёвий, гормонал ва генетик тадқиқотлар учун 33 нафар тана вазни индекси меъёрида бўлган соғлом аёллар ташкил этган, ҳамда фақат генетик тадқиқотлар учун яна 46 та шартли соғлом аёллардан қон зардоби олинган.

Асосий гуруҳ, ўз навбатида, репродуктив тизимда бузилишлар бўлган ортиқча ва тана вазни индекси юқори бўлган аёллар ҳамда репродуктив фаолиятида ўзгаришлар кузатилмаган ортиқча ваздли кичик гуруҳларга ажратилди.



1-расм. Асосий кузатув гуруҳига тақсимлаш

Экзоген – конституционал семизлик негизида фертил ёшдаги аёлларда ўрганилаётган касалликка кўра кичик гуруҳларга ажратиш қуйидагича бўлди (2-расм).



2-расм. Ўрганилаётган касалликларга қараб гуруҳларга ажратиш

Тадқиқотга киритилган барча аёллар репродуктив ёшда бўлиб, текшириш вақтида уларнинг ўртача ёши $28,7 \pm 0,4$ тенг эди. Бунда шаҳарда яшовчиларнинг улуши 79,7%, қишлоқ аҳолиси эса 20,3% ташкил этди. Ўртача тана вазни индекси $31,8 \pm 0,35$ кг / м² эди.

Тана вазни индекси ≥ 30 (98) бўлган туғиш ёшидаги аёллар семизлик турига қараб икки гуруҳга ажратилди, жумладан, 77,5 % (76 аёллар) қорин ва қолган 22,6 % (22) гиноид семизлик турини ташкил қилдилар.

Анамнез маълумотлари таҳлили асосида биринчи ҳайз (менархе) нинг бошланиши ўртача $12,9 \pm 0,09$ ёшга тўғри келди.

Тадқиқотга қўшиш мезонлари:

- ✓ туғиш ёшидаги аёллар (18-49 ёш);
- ✓ тадқиқот вақтида тана вазни индексини ≥ 25 юқорилиги;
- ✓ ўзбек миллатига мансуб аёллар.

Тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари:

- ✓ фертил ёш мезонларига мос келмайдиганлар (18 ёшдан кичик ва 49 ёшдан катта);
- ✓ ҳомиладор ва контрацептивлар ёки вазн даражасига таъсир этувчи бошқа дориларни қабул қилувчи аёллар;
- ✓ семизликни келиб чиқиши эндокрин (Кушинг синдроми, гипотирозидизм ва бошқалар) ёки гипоталамик касалликлар билан боғлиқ бўлган аёллар;
- ✓ онкологик ва жиддий соматик касалликларга чалинганлар;
- ✓ ўзбек миллатига мансуб бўлмаган ёки аралаш ўзбек миллатли аёллар.

Кузатувга олинганларнинг ўзбек миллатига мансублиги синчковлик билан анамнез йиғиш ёрдамида унинг оила аъзоларининг сўнгги уч авлоди ушбу миллатга тегишли эканлиги бемор билан суҳбатлашиш ёрдамида аниқланди.

Тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги хузуридаги молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялари бўлими ҳамда Гематология ва Қон Қуйиш Илмий-Тадқиқот институтида олиб борилди. Беморларнинг қон намуналарини тўплаш Республика аҳоли репродуктив саломатлик маркази ҳудудида ўтказилди. 3 мл миқдоридаги веноз қон 5 мл ли кутайнер (ЭДТА) га йиғилиб - 20°C да сақланди.

Тадқиқотлар 2012-2017 йилларда ортиқча вазн ва семизлиги бўлган туғиш ёшидаги аёллар орасида амалга оширилди. Тадқиқот учун муайян шахсларни танлашда уларнинг этник келиб чиқиши, жинси, ёши ҳисобга олинди.

Натижаларга статистик қайта ишлов беришда STATISTICA 6.0 Microsoft Excel компьютер дастуридан фойдаланилди. Тарқалганлик ҳақидаги маълумотлар тегишли ёш ва жинс гуруҳидаги шахслар сонига нисбатан фоизларда ўрганилди. Ўртача қийматлар Студент мезони билан ҳисоблаб чиқилди, ўртача хатолик $M \pm m$ деб белгиланди.

Диссертациянинг учинчи «**Шахсий тадқиқот натижалари**» боби уч кичик қисмдан иборат бўлиб, унда экзоген – конституционал семизлик мавжуд аёллардаги репродуктив тизим бузилишлари, гормонал ўзгаришлар, инсулинга резистентлик ва липид спектри таҳлили натижалари кетма-кетликда келтирилган. Ортиқча вазн ва семириб кетиш негизида репродуктив

касалликларга чалинганлар ва касаллиги бўлмаганларда гормонал ўзгаришлар ўрганилди ҳамда таҳлил қилинди.

Шуни қайд этиш керакки, репродуктив бузилишлар мавжуд гуруҳдаги аёллар орасида улар аниқланмаганларга нисбатан абдоминал семизлик бўлганлар сони кўпроқ учради. ($p < 0,001$).

1-жадвал

Асосий гуруҳдаги фертил ёшдаги аёлларда семизликнинг учраш сони

Семизлик тури	1чи гуруҳ (n=88)		2чи гуруҳ (n=61)		χ^2	P
	мутлақ	%	Мутлақ	%		
Абдоминал	82	93,2	45	73,8	8,4	<0,01
Гиноид	6	6,8	16	26,2	11,3	<0,001

Тана вазни ортиб бориши билан репродуктив касалликларнинг учраш сони ҳам ошиб бориши аниқланди. Репродуктив дисфункция кузатилган аёлларнинг 27,3% да ортиқча вазн, 43,2 % да эса семизликнинг биринчи даражаси қайд этилган бўлса, репродуктив касалликлари бўлмаган аёллар гуруҳида бу кўрсаткичлар бир оз фарқ қилиб ортиқча вазнлилар 44,3%, биринчи даражали семизлик аниқланганлар 42,6 1% ни ташкил қилди.

2-жадвал

Фертил ёшдаги аёлларда ортиқча вазн ва семизликнинг учраш сони

Тана вазни индекси даражаси	1чи гуруҳ (n=88)		2чи гуруҳ (n=61)		χ^2	P
	мутлақ	%	мутлақ	%		
25-29,9 /ортиқча вазн	24	27,3	27	44,3	2,8	<0,05
30-34,9/ семизлик 1-даража	38	43,2	26	42,6	0,5	>0,05
35-39,9/ семизлик 2-даража	21	23,8	7	11,5	0,1	<0,05
>40 / семизлик 3-даража	5	5,7	1	1,6	3,5	>0,05

Фертил ёшдаги аёлларда тана вазни индекси даражасидан қатъий назар репродуктив бузилишлар мавжуд гуруҳда ҳайз циклидаги ўзгаришларни рўйхатга олиш сони таҳлил қилинганда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар қайд этилмади ($p > 0,05$). Шу билан бирга, гипоменструал синдром каби касалликлар, биз ўрганган барча гуруҳларда бир хил даражада тез-тез учради. Уларнинг 42 тасидан 22 аёлда (52,4%) – олигоменорея, 12 аёлда (28,6%) – опсоменорея ва 8 аёлда (19%) – олигоопсоменорея каби цикл бузилишлари аниқланди.

Тана вазни индексига боғлиқ ҳолда репродуктив бузилишлар мавжуд фертил ёшдаги аёлларда бирламчи ва иккиламчи бепуштликнинг учраши

Репродуктив бузилишлар	Ортиқча тана вазни n=24		Семизлик 1 даража n=38		Семизлик 2 ва 3 даража n=26	
	мутлақ	%	мутлақ	%	мутлақ	%
Бирламчи бепуштлик	6	25	10	26,3	10	38,4*
Иккиламчи бепуштлик	5	20,8	9	23,7	3	11,5
Бепуштлик йўқ	13	54,2	19	50	13	50

Изоҳ: * - ортиқча тана вазнли фертил ёшдаги аёллар гуруҳига кўра фарқлар нисбати (*- P<0,05)

Тана вазни индекси даражасига қараб фертил ёшидаги аёлларда бирламчи ва иккиламчи бепуштликнинг тарқалишини ўрганиш таҳлили вазн ўсиши билан бирламчи бепуштлик ҳолатларининг кўпайиши кузатилганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, иккинчи ва учинчи даражали семизликдаги аёллар гуруҳи солиштирилганда, асосий бепуштлик ҳоллари ортиқча вазнли гуруҳга нисбатан 1,5 марта ($p<0,05$) юқорилиги аниқланди (3-жадвал).

Семизлик мавжуд бўлган фертил ёшдаги аёлларда репродуктив касалликлар ривожланишида турли омиллар таъсирини аниқлаш мақсадида ўтказган текширувларимизда 47% ҳолларда семизлик жинсий ривожланиш (менархе), 41% аёлларда эса биринчи ҳомиладорлик даврида кузатилиши аниқланди.

Шунингдек, асосий гуруҳ репродуктив касалликлар мавжудлиги ёки йўқлигига қараб кичик гуруҳларга ажратилди. Фертил ёшдаги аёлларнинг репродуктив бузилишлар мавжуд гуруҳида семизликнинг болалик ва балоғатга етиш даврида ривожланиши 64,7%, бузилишлар бўлмаган гуруҳида эса 51,7 % ҳолда кузатилиб, иккинчи гуруҳга нисбатан бу кўрсаткич 1,2 марта кўпроқ ($p<0,05$) бўлди. Ўрганилаётган барча аёллар орасида сўровнома ўтказиш ёрдамида тахминан 60% ҳолларда семиришнинг наслдан наслга ўтиши аниқланди.

Диссертациянинг «Фертил ёшдаги аёлларда кузатилган экзоген-конституционал семизликда пролактин, лептин ва инсулин даражасини таҳлил қилиш» мавзусидаги кичик бобида семизлик даражасига, репродуктив касалликлар, бепуштлик, тухумдонлар поликистози синдроми мавжудлигига қараб гормон кўрсаткичлари натижалари келтирилган (4-жадвал).

Семизлик мавжуд фертил ёшдаги аёлларда пролактин, лептин ва инсулин кўрсаткичлари

Гормонал кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи (n=33)	Семизлик 1 даража (n=64)	Семизлик 2 даража (n=28)	Семизлик 3 даража (n=6)
Пролактин (мМЕ/л)	181,6±13,49	384,1±32,36*	398,2±44,13*	582,3±56,2*^
Лептин (нг/мл)	6,0±0,37	24,5±0,74*	26,2±1,14*	40,5±2,3*^
Инсулин (мМЕ/мл)	7,4±0,39	27,1±0,70*	30,0±0,98*	44,3±2,5*^

Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан фарқлар (*- P<0,01), ^ - 1 даражали семизлик гуруҳига нисбатан фарқлар (^- P<0,05).

Биз аёлларнинг тана вазни индекси ошиши билан пролактин, лептин ва инсулин гормонларининг ўртача даражалари бевосита пропорционал ўсишини аниқладик. Гормонларнинг ўртача кўрсаткичлари бўйича статистик жиҳатдан сезиларли фарқ назорат гуруҳига (p<0,01) нисбатан барча таққослаш гуруҳларида кузатилди. Айниқса, 3-даражали семириш гуруҳидаги беморларда сезиларли ўсиш намоён бўлди. Уларда 1-даражали семизлиги бўлган аёллар гуруҳига нисбатан пролактин, лептин ва инсулиннинг ўртача даражаси деярли 1,5 марта (p<0,05) юқорилиги аниқланди.

Пролактиннинг ўртача кўрсаткичи репродуктив касалликларга чалинган аёлларда жинсий соҳада муаммолар бўлмаганларга нисбатан сезиларли даражада ошганлиги қайд этилди. Бундай ҳол оғир вазни гуруҳда ҳам, 1 ва 2-3 даражали семизлик гуруҳларида (p<0,01) ҳам кузатилди. Бу бизга репродуктив касалликлар ва айниқса бепуштлик ривожланиши учун асосий хавф гуруҳларидан бири ортиқча тана вазни ёки семизлик негизида пролактинни юқори даражада бўлиши дейишга асос бўлди.

Бепуштлик мавжуд фертил ёшдаги аёллар гуруҳида пролактин, лептин ва инсулин миқдори

Гормонал кўрсаткичлари	Бепуштлик йўқ (n=61)	Бирламчи бепуштлик (n=26)	Иккиламчи бепуштлик (n=17)
Пролактин (мМЕ/л)	263,6±26,23	430,7±47,18*	541,7±45,23*^
Лептин (нг/мл)	23,1±0,75	28,4±1,23*	27,7±1,53*
Инсулин (мМЕ/мл)	21,0±0,91	24,7±1,39	23,8±1,43

Изоҳ: * - бепуштлик йўқ гуруҳдаги фарқлар нисбати (* - P<0,01), ^ - бирламчи бепуштлик гуруҳдаги фарқлар нисбати (^ - P<0,05).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар семизликнинг салбий таъсири ҳамда пролактин, лептин ва инсулин каби гормонлар даражаси гипоталамус-

гипофиз тухумдонлар орқали репродуктив тизимга узатилишини яна бир бор тасдиқлади (5-жадвал).

Бепуштлик мавжудлигига қараб, юқори тана вазни индекси бўлган фертил ёшдаги аёлларда олинган маълумотларни таҳлил қилганда, пролактин, лептин ва инсулин гормонлари даражаси фертил ёшдаги аёллар гуруҳига ($p < 0,01$) нисбатан асосий ва иккинчи даражали бепуштлик гуруҳларида сезиларли даражада юқорилиги аниқланди. Бунда иккиламчи бепуштликда пролактин даражаси асосий бепуштлик гуруҳига нисбатан 1,3 марта ($p < 0,05$) юқорилиги қайд этилди.

Тухумдонлар поликистоз синдроми бўлган фертил ёшдаги аёлларда ушбу гормонлар кўрсаткичларининг таҳлил натижалари уларда пролактин, лептин ва инсулиннинг ўртача кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан ($p < 0,01$) анча юқори эканлигини кўрсатди.

Тиреоид гормонларини аниқлашда олинган натижаларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 2 ва 3 даражадаги семизлик мавжуд аёллар гуруҳида ТТГ ($p < 0,01$) нинг юқори меъёр даражаси аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ошганлиги кузатилди. 1, 2, 3 даражали семизлик бўлган барча ўрганилган гуруҳлардаги аёлларда назорат гуруҳига нисбатан тиреопероксидазага антитела (ТПО-антитела) статистик ишончли ортиши ($p < 0,01$) қайд этилди. 1-даражали семизлик гуруҳига нисбатан, унинг 3 даражасидаги аёлларда ТТГ ва ТПО-антитела ишончли ($p < 0,05$) юқори даражада кузатилди.

Репродуктив ўзгаришлар мавжудлигига қараб, қалқонсимон без гормонларини ўрганиш, улар мавжуд бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан ТТГ ва ТПО-антитела даражасида ишончли фарқ борлигини кўрсатди.

Гиперпролактинемия мавжуд аёллар гуруҳи назорат гуруҳи билан солиштирилганда биринчисида ТТГ нинг юқори даражада ишончли ($p < 0,01$) ошганлиги қайд этилди. Шунингдек, ТПО-антитела даражасининг ўртача кўрсаткичи гиперпролактинемия бўлган аёллар гуруҳида ($p < 0,01$) назорат ва пролактин ($p < 0,05$) меъёрида бўлганларда нисбатан ишончли юқорилиги аниқланди.

Диссертациянинг «**Экзоген - конституционал семизликда фертил ёшдаги аёлларнинг гормонал ҳолати**» қисмини таҳлили давомида репродуктив касалликлар, масалан, ҳайз цикли бузилишининг турли шакллари ва бепуштлик сони ортиши қайд қилинди. Шунингдек, семиз аёлларда қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши ўрганилди.

Назорат гуруҳига нисбатан репродуктив касалликлар мавжуд гуруҳда тестостерон ($p < 0,05$) ва дегидроэпиандростерон сульфат деярли 2 марта ($p < 0,01$), шунингдек, лютеинловчи гормон ($p < 0,01$) деярли 3 марта ошганлиги эътиборни қарайди. Дегидроэпиандростерон сульфат ва лютеинловчи гормонлар миқдори репродуктив касалликларга чалинган аёллар гуруҳида ($p < 0,05$) соғломларга нисбатан анча юқори эди.

Олинган маълумотлар таҳлил қилинганда юқоридаги гормонларнинг

ўсишига олиб келган сабабни мантиқан аниқлаш мумкин. Ушбу кўрсаткичлар б-жадвалда келтирилганидек кузатувдаги аёлларда тухумдонлар поликистози синдроми ташхиси мавжудлиги билан изоҳланади.

6-жадвал

Тухумдонлар поликистози синдроми мавжуд фертил ёшдаги аёлларда жинсий гормонлар миқдори

Гормонал кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи (n=33)	Тухумдонлар поликистоз синдроми мавжуд фертил ёшдаги аёллар (n=19)
Эстрадиол, нг/мл	61,9±6,2	64,2±7,5
Прогестерон, нг/мл	0,8±0,11	0,64±1,24
Тестостерон, нмоль/л	1,9±0,19	5,5±0,82*
Кортизол, нмоль/л	201,6±12,20	198,5±13,45
Лютеинловчи гормон, мМЕ/л	3,2±0,16	12,6±0,92*
Фолликул стимулловчи гормон, мМЕ/л	3,9±0,17	4,3±0,27
ДГЭА-С, мкмоль/мл	97,1±9,28	234,6±12,43*

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар ишончли (*- p<0,001).

6-жадвалдаги маълумотларнинг таҳлили натижасида тухумдонлар поликистоз синдроми бўлган аёллар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан тестостерон, лютеинловчи гормон ва дегидроэпиандростерон сульфат гормонлари даражаси статистик жиҳатдан 3 марта ортиқлиги аниқланди (p<0,001). Бошқа кўрсаткичлар бўйича кузатувдаги гуруҳларда ишончли фарқ қайд этилмади.

Диссертациянинг «**Экзоген – конституционал семизликда аёлларда липид спектри ва инсулинрезистентликнинг НОМА индекси бўйича таҳлили**» бобида ушбу гуруҳга кирувчи беморларда ўтказилган текширувлар баён этилиб, ортиқча вазн ва семизлик мавжуд аёлларда инсулинрезистентлик ва липид спектри кўрсаткичи натижалари келтирилган. Кўрсаткичлар таққосланганда семизлик даражаси ошиб бориши билан НОМА индексининг ҳам сезиларли ошиш томонга йўналиши мавжудлиги кузатилди.

Бунда вазни оғир аёллар гуруҳида НОМА индекси 5,0 бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан деярли 3 марта (p<0,001) юқори бўлса, семизликнинг 2 ва 3 даражалари мавжуд гуруҳда бу кўрсаткич 4 мартадан ортиқ (p < 0,001) фарқ қилди. Шунини таъкидлаш лозимки, барча гуруҳларда наҳорда қонда ўртача глюкоза миқдори меъёр даражасида бўлиб, гуруҳларда сезиларли фарқлар аниқланмади.

Таҳлиллар семизлик мавжуд беморларнинг барчасида НОМА индекси ва липид алмашинуви кўрсаткичлари сезиларли даражада ошганлиги аниқланиб,

бу репродуктив касалликларга чалинган аёллар гуруҳида яққол намоён бўлди.

Диссертациянинг «Экзоген – конституционал семизлик билан кечган репродуктив ёшдаги аёлларда Gln223Arg (rs 1137101) LEPR генетик кўрсаткичлар»га бағишланган тўртинчи бобида ирсий табиатли LEPR генотип полиморфизми характери ва генотипларни клиник-лаборатория кўрсаткичлар билан корреляцияси таҳлил қилинган.

7-жадвал

Gln223Arg полиморфизмини LEPR гени аллеллари ва генотиплар бўйича тақсимланиши

Аллеллар ва генотиплар	Асосий гуруҳда аниқланганлар сони	Назорат гуруҳида аниқланганлар сони	Жами
G аллел	149	41	190
A аллел	149	117	266
GG генотип	31	5	36
GA генотип	87	31	118
AA генотип	31	43	74
Жами	149	79	228

Ўрганилаётган полиморфизм бўйича бир ёки бир нечта генотипнинг ташувчисини чуқурроқ ўрганиш мақсадида биз қуйидаги ирсият моделларини яратдик.

LEPR гени Gln223Arg полиморфизми учун яратилган ирсият моделлари ва Харди-Вайнберг синамаси

8-жадвал

Ирсиятнинг умумий модели (тест χ^2 , df = 1)

Аллеллар	Ҳолатлар	Назорат		p	OR	
	n=149	n=79			аҳамиятли	95% CI
Аллел G	0.500	0.259	24.57	0.000	2.8537	1.8712-4.3519
Аллел A	0.500	0.741			0.3504	0.2298-0.5344

9-жадвал

Назорат учун Харди-Вайнберг синамаси (тест χ^2 , df = 1)

Генотиплар	Назорат	HWE	χ^2	p
	n=79			
Генотип G/G	0.063	0.067	0.035	0.9826
Генотип G/A	0.392	0.385		
Генотип A/A	0.545	0.548		

Ходисалар учун Харди-Вайнберг синамаси (тест χ^2 , $df = 1$) ҳолатлар учун

Генотиплар	Ҳолатлар	HWE	χ^2	p
	n=149			
Генотип G/G	0.208	0.250	4.195	0.1228
Генотип G/A	0.584	0.500		
Генотип A/A	0.208	0.250		

Юқорида келтирилган жадваллардан кўриниб турибдики, биз текширган ўзбек миллатига мансуб аёллар орасида LEPR генининг Gln223Arg полиморфизми, ортиқча вазни ва семизлик бўлган гуруҳда мутант аллел G ($\chi^2=24.57$, $p=0.0001$) A га нисбатан анча кўп қайд этилди.

Кохран - Армитаж синамаси бўйича кўшимча ирсият моделини қуришда аёлларнинг асосий гуруҳида гетерозигот ирсият тури деярли 2 марта кенг тарқалганлиги ($\chi^2=32.42$, $p=0.0001$) аниқланди.

1, 2 ва 3 даражадаги экзоген семизлик бўлган ($\chi^2=40.31$, $p=0.00$ ва $X^2=49.76$, $p=0.00$ навбати билан) алоҳида гуруҳда мутант G аллел ва гетерозигот GA нинг ўхшаш мойиллиги кузатилди.

Gln223Arg полиморфизмида семириб кетиш негизида репродуктив касалликларга чалинган аёллар гуруҳида мутант аллел G аллел A билан солиштириганда биринчиси кўпроқ қайд этилди ($\chi^2=25.06$, $p=0.0001$). Бу маълумот репродуктив тизимда ўзгаришлар бўлганда мутант G аллел ассоциациясининг мавжудлигини кўрсатади.

LEPR rs 1137101 генотиби ва полиморф аллелларнинг сони ва репродуктив бузилишларнинг мавжудлиги ўртасидаги ассоциациянинг ўзгаришларини таҳлил қилиш учун баҳолаш синамаси таққосланганда генотиплар орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар борлигини кўрсатди ва гетерозигот ирсият тури деярли 1,5 марта кўпроқ учради ($\chi^2 = 29.98$, $p = 0,0001$), аниқланди.

Шундай қилиб, ушбу маълумотлар семириш даражаси ортиб бориши билан аёлларда жинсий соҳадаги муаммолар сонининг кўпайиш ҳолати кузатилади деган хулосага келишга асос бўлди.

Репродуктив тизимда бузилишлар бўлмаган семизлик мавжуд аёллар гуруҳида гарчи таҳлил давомида аллел A кўп тарқалган бўлса-да, гетерозигот ирсийланувчи аллел GA кўпроқ учради ($\chi^2 = 22.58$, $p=0.0001$). Бу ҳолат беморларнинг ушбу гуруҳида юқори даражадаги семириб кетиш камроқ қайд этилиши билан тушунтирилади.

Ортиқча вазн ва семириб кетиш негизида бепуштлик (бирламчи ва иккиламчи) ва фертиллиқ сақланиб қолган аёллар гуруҳи ўртасидаги генетик профилнинг қиёсий таҳлили бепуштлик мавжуд гуруҳида гомозигот мутант GG ирсият тури сезиларли даражада кенг тарқалганлигини ($p<0,05$) кўрсатди.

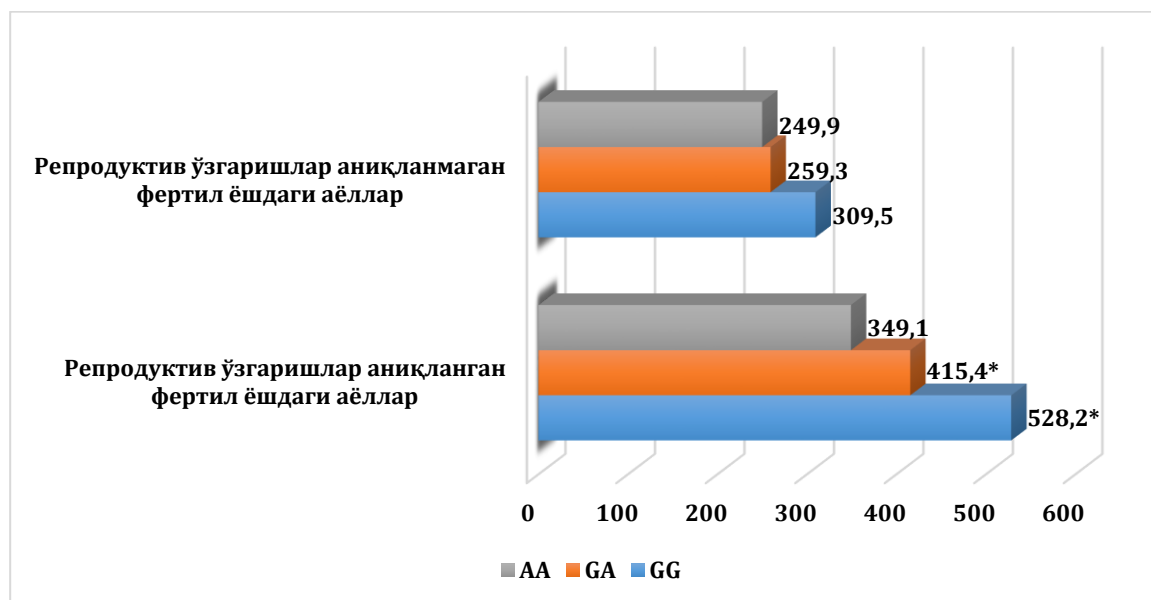
Шундай қилиб, бизнинг маълумотларимизга кўра семириб кетган ўзбек миллатига мансуб аёлларда мутант гомозигот GG генотипининг мавжудлиги бепуштликнинг ривожланишида муҳим омил бўлиши мумкин.

LEPR генининг Gln223Arg (rs 1137101) полиморфизмининг аллел шакллари ва генотипларини ўрганиш натижалари семириб кетган аёллар ва тухумдон поликистоз синдроми билан бирлаштирилганда ҳамда жадвалларда келтирилган назорат гуруҳларида, мутант G аллел ($\chi^2=10.17$, $p=0.006$) нинг ишончли устунлиги ва полиморф аллелларнинг сонига (Кохран - Армитаж тренд синамаси) қараб статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатди. Таққосланган генотиплар орасида GA ($\chi^2=14.10$, $p=0.001$) гетерозигот ирсият тури кенг тарқалганлиги аниқланди.

Шундай қилиб тухумдон поликистоз синдроми кўпроқ тана вазни индекси юқори бўлган аёлларда учраганлиги сабабли, унинг намоён бўлиши бевосита тана вазнининг ўсиши билан биргаликда кечади деб тахмин қилиш мумкин. Бироқ корреляцион таҳлилда ушбу полиморфизм ва тухумдон поликистоз синдроми орасида боғлиқлик аниқланмади.

Кейинчалик, тадқиқот натижаларига кўра, LEPR гени Gln223Arg нинг полиморфизмининг аллел шакллари ва генотиплари учраши ҳамда жадвалларда келтирилган назорат гуруҳида семириш негизида гиперпролактинемия бўлган аёлларда мутант G аллел ($\chi^2=26.50$, $p=0.0001$) нинг ишончли устунлиги, полиморф аллелларнинг сонига қараб (Кохран - Армитаж тренд синамаси) статистик жиҳатдан ишончли намоён бўлди. Таққосланган генотиплар орасидаги сезиларли фарқлар, гетерозигот ирсият тури GA ($\chi^2=31.06$, $p=0.0001$) да кўпроқ учради.

Олинган маълумотлар генотип G аллелининг мавжудлиги билан семириб кетиш негизидаги фертил ёшдаги аёлларда пролактиннинг юқори даражадаги ўзаро боғлиқлигини кўрсатади.



3-расм. LEPR генининг Gln223Arg полиморфизми генотиби (мМЕ/л) учрашига қараб репродуктив касалликларга чалинган ва улар бўлмаган гуруҳларда пролактиннинг ўртача даражаси кўрсаткичлари.

Бундан ташқари, текширилаётган гуруҳларда rs1137101 полиморфизмининг генотипига қараб пролактиннинг максимал ўртача

даражасини кузатиш алоҳида аҳамиятга эга бўлди (3-расм).

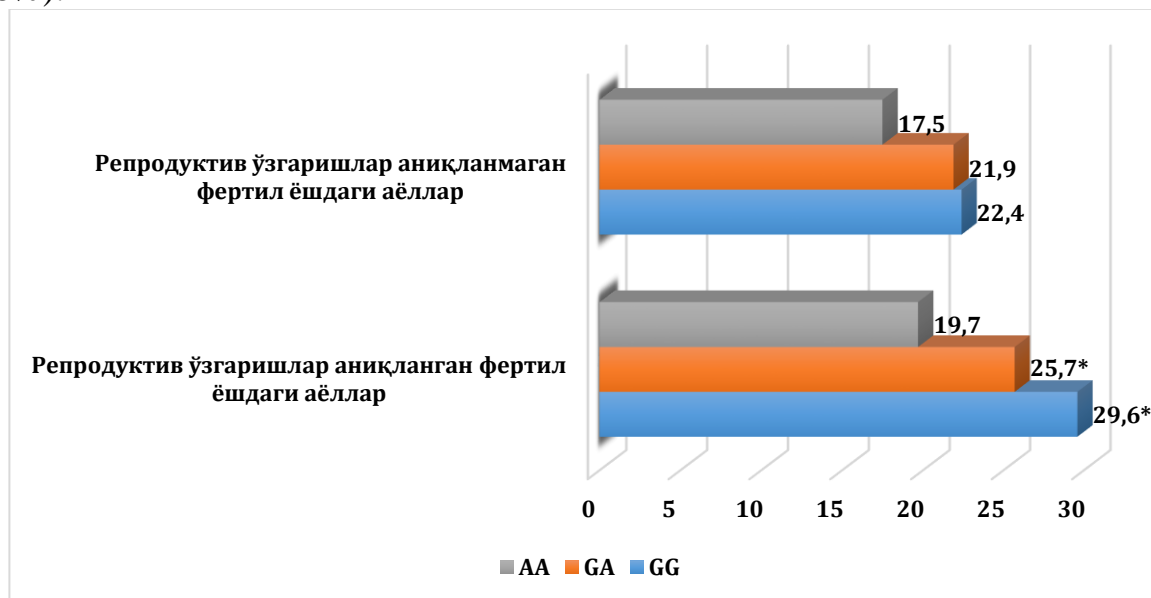
Диаграммада келтирилганидек барча гуруҳлардаги пролактиннинг ўртача кўрсаткичи меъёр доирасида бўлишига қарамадан, репродуктив касалликларга чалинган аёлларда GG мутант гомозигот генотиби гуруҳида энг юқори кўрсаткич кузатилган ($p < 0,01$).

Шундай қилиб, олинган таҳлил натижалари семизликда фертил ёшдаги аёлларда мутант GG генотиби полиморфизми билан боғлиқ жинсий касалликларда пролактин миқдорининг ошиши аниқланди.

Инсулин гормони даражаси бўйича олинган маълумотларга кўра, семиз аёлларда мутант гомозигот GG тури ирсиятининг мавжудлиги ва инсулинрезистентликнинг ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни кўрсатди.

Аёлларнинг генетик профили таҳлил қилинганда, семизлик негизида қонда лептин кўрсаткичига (≤ 25 нг/мл, $p < 0,001$) эга бўлган аёлларда, лептинни меъёрий даражасига ва ≥ 25 нг/мл қийматига эга бўлганларга ҳамда таққослаш гуруҳларига нисбатан Gln223arg полиморфизми гетерозигот GA ирсият турининг устунлиги қайд этилди. Шунингдек қонда лептин миқдори юқори (≥ 25 нг/мл) бўлган аёлларда назорат гуруҳдагиларга нисбатан GG генотипининг ўсиши кузатилди ($p < 0,01$). Таҳлил натижасида семизлик бўлган аёлларда мутант GG генотип полиморфизми ва пролактин ошиши репродуктив касалликлар кўп учрашига сабаб бўлиши аниқланди.

Олинган маълумотларга кўра инсулин даражаси юқори бўлган аёллар гуруҳида Gln223Arg полиморфизми гетерозигот GA ирсият турининг ишончли устунлигини кўрсатди. Гиперинсулинемия билан оғриган аёллар гуруҳида нормал инсулин даражаси бўлганларга нисбатан мутант GG – генотипининг (28% ҳолларда) статистик устунлиги ($p < 0,05$) кузатилди (15,8%).



4-расм. Лептин генининг Gln223Arg полиморфизми генотиби учрашига қараб репродуктив касалликларга чалинган ва улар бўлмаган гуруҳларда ўртача лептин кўрсаткичлари (нг/мл).

Изоҳ: * - гуруҳлар орасидаги фарқлар (** - $P < 0,01$)

Аёлларнинг наслий профили таҳлил қилинганда лептин кўрсаткичи меъёрида бўлган гуруҳдагилар ва $y \geq 25$ нг/мл бўлганларга нисбатан семизлик негизида лептин юқори бўлганларда GA гетерозигот типини Gln223Arg полиморфизмини устунлиги аниқланди ($P \leq 0,001$).

Кейин биз лептин рецепторлари ген Gln223Arg полиморфизми генотипига қараб асосий гуруҳлардаги аёлларда лептин ўртача даражасини таҳлил қилдик. Диаграммада келтирилганидек (4-расм) лептиннинг ўрта даражаси мутант гомозигот GG генотипи репродуктив касалликларга чалинган аёлларда ишончли юқорилиги қайд этилди ($p < 0,01$).

Шундай қилиб, семизлик мавжуд бўлган фертил ёшдаги аёллар қонида лептин даражасини ошиши билан G аллел генини бевосита пропорционал юқорилиги кузатилди. Ўрганиш мутант GG генотип ва ортиқча вазн ҳамда семизлик негизидаги фертил ёшдаги аёлларда репродуктив касалликлар ривожланиши билан лептин даражасини ошиши ўртасидаги муносабатларни кўрсатди.

Диссертациянинг «**Экзоген-конституционал семизлик негизида гормонал ва биокимёвий ўзгаришлар мавжуд фертил ёшдаги аёлларнинг генетик профили**» бобида фертил ёшдаги аёлларда НОМА кўрсаткичи ошишида генетик профилнинг тадқиқот натижалари келтирилди.

НОМА индекси юқори бўлган аёллар гуруҳида GA гетеротроп rs 1137101 LEPR гени рецепторининг наслдан ўтиши ($P = 0,001$) ишончли кўп учради. Ҳолбуки, НОМА индекси меъёрида бўлган гуруҳда, 54,5% ҳолларда гомозигот AA ирсият тури мавжуд эди.

Gln223Arg генетик полиморфизм билан экзоген – конституционал семизликнинг клиник белгилари орасидаги корреляцион таҳлил қуйидагиларни кўрсатди: репродуктив ўзгаришлар мавжуд бўлган аёлларда GG генотипи Gln223Arg полиморфизми ва инсулин даражаси билан ($R = 0,790$, $p < 0,001$) кучли мусбат, репродуктив ўзгаришлар аниқланмаганларда AA генотипи билан кучли салбий корреляция аниқланди.

Шундай қилиб, аёллар гуруҳи орасидаги тадқиқотлар семизликни болалик ва балоғатга етиш давридан бошланиши ҳамда семизликка наслий мойилликни мавжудлиги репродуктив ёшдаги аёлларда жинсий соҳада муаммолар пайдо бўлишида муҳим аҳамиятга эга бўлган омил эканлигини кўрсатди. Биз аниқлаган маълумотлар семизликнинг пролактин, лептин ва инсулин каби гормонлар миқдорини оширишини ҳамда гипоталамус-гипофиз-тухумдонларнинг репродуктив тизимига салбий таъсирини яна бир бор исботлайди. Бепуштлик билан текширилаётган аёлларда пролактиннинг юқори ўртача даражаси иккиламчи бепуштлик гуруҳида қайд этилди. Пролактин даражаси ҳамда иккиламчи бепуштлик ($P = 0,315$; $p < 0,0001$) ўртасида кучли мусбат корреляцион боғлиқлик мавжуд бўлиб, бу пролактин юқори бўлган ортиқча вазнли аёлларда бепуштлик ривожланишининг асосий хавф омилларидан бири сифатида қарашга асос бўлади.

Шуни таъкидлаш лозимки, ТТГ ва ТПО-антитела унча катта бўлмаган ўсишида тана вазни индексини ошиши кузатилади ва бу тиреоид

гормонларининг ёғ тўқимаси билан ўзаро таъсирининг мавжудлигини тасдиқлайди. Бу жараён бир томонлама бўлмай, олинган маълумотлар гиперпролактинемия мавжуд фертил ёшдаги аёлларда ТПО-антитела миқдори баландлигини ($34,2 \pm 1,16$ мм/мл) кўрсатди. Тадқиқот ортиқча тана вазни ва семиз аёлларнинг барчасида НОМА индекси ва липид алмашинуви кўрсаткичлари сезиларли даражада ошганлигини қайд этилди ва бу айниқса репродуктив касалликларга чалинган аёллар гуруҳида аниқ кузатилди.

Генетик таҳлиллар лептин рецептори LEPR генининг Gln223Arg полиморфизми гетерозигот тури бўйича наслдан наслга ўтишини кўрсатиб берди. Gln223Arg полиморфизмининг мутант GG генотиби семизликнинг ривожланиши билан бир қаторда репродуктив тизимдаги ўзгаришлар, хусусан, бепуштлик билан ассоцирланганлиги қайд этилди.

Олинган натижалар асосида экзоген – конституционал семизлик билан туғиш ёшидаги аёлларда репродуктив бузилишларни эрта ташхислаш ва прогноз қилиш алгоритми ишлаб чиқилган.

ХУЛОСА

«Экзоген – конституционал семизликда фертил ёшдаги аёлларда репродуктив тизими бузилишларининг клиник-генетик жиҳатлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Абдоминал семизлик билан туғиш ёшидаги аёлларнинг сони репродуктив касалликларга чалинган гуруҳида 93,2% ва репродуктив соғлом гуруҳида эса 73,8% ни ташкил этган. Семизлик ва репродуктив касалликларга чалинган аёлларининг 48% ида ҳайз цикли бузилиши гипоменструал синдром кўринишида (олигоменорея, олигоопсоменорея ва опсоменорея) кузатилган, 49% аёлларда эса бепуштлик (бирламчи, иккиламчи) қайд этилган.

2. Репродуктив касалликларга чалинган аёллар гуруҳида ўрганганларнинг 74% ида она тарафдан семизлик бўйича ирстияти аниқланган, 48% холларда балоғат ёшига етганида (менархе) семизликнинг ривожланиш ассоциацияси устунлиги, 35% холларда тана вазнининг ошиши биринчи ҳомиладорлик бошидан ва 17% ида болалик давридан семириб кетганлиги қайд этилган.

3. Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш давомида экзоген – конституционал семизлик негизида иккиламчи бепуштлик келиб чиққан аёллар қонида пролактин, лептин ва тиреопероксидазага антитаначалар, тухумдон поликистози синдроми аниқланган аёлларда эса тестостерон, лютеинловчи гормон, дегидроэпиандростерон, пролактин, инсулин ва лептин гормонларнинг миқдори ишончли ($p < 0,01$) юқори бўлиши кузатилган.

4. Тадқиқот гуруҳларида LEPR лептин рецепторлари генининг Gln223Arg полиморфизми учун аддитив ирсий модели тузилганда семизлик бор гуруҳидаги аёлларда гетерозиготли наслийлик деярли 2 марта ($\chi^2=32.42$, $p=0.0001$) кўпроқ учрагани аниқланган. Семизлик ва репродуктив касалликларга чалинган аёлларнинг гуруҳида, қуйидаги полиморфизмининг

мутант G аллели A аллелга нисбатан ишончли кўп маротаба қайд этилган ($\chi^2=25.06$, $p=0.0001$). Олинган натижалар репродуктив касалликларга чалинган аёллар гуруҳида LEPR лептин рецепторлари генининг Gln223Arg полиморф локусининг G-аллелининг прогностик аҳамияти тасдиқланган.

5. Тадқиқот натижаларига кўра, LEPR лептин рецепторлари генининг Gln223Arg полиморфизми GG генотиби аёлларда бепуштлик ривожланишига олиб келувчи омил эканлиги аниқланди. Фертиллиги сақланган ва бепуштлиги бор ҳамда семизликка чалинган туғиш ёшидаги аёлларнинг орасида генетик профилнинг қиёсий таҳлили, бепуштлиги бор аёлларнинг гуруҳида гомозиготли мутант GG генотиби ишончли равишда тез тез қайд қилиниши кўрсатилди ($p<0,05$).

6. Лептин LEPR рецепторлари генининг Gln223Arg полиморфизми ва инсулин даражасининг ошиши ($r=0,790$, $p<0,001$) ўртасида кучли корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бундан ташқари, ушбу полиморфизм учун GG генотипининг наслдан ўтиши лептин даражасига ($r=0,554$, $p<0,01$) ўрта кучли корреляцион боғлиқлигини кўрсатди. Шу билан бирга, тадқиқот AA генотиби полиморфизми ва тана вазни индекси ($r=-0,393$, $p=0,0001$) ва инсулин даражаси ($r=-0,299$, $p=0,0001$) ўртасида кучли манфий, лептин даражаси ($r=-0,402$, $p<0,01$) ва НОМА индекси ($r=-0,228$, $p<0,005$) орасида эса ўрта кучли манфий боғлиқлик борлигини кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

РАСУЛЕВА ТАХМИНА АБДУАЛИЕВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕННОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО
ВОЗРАСТА С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ**

14.00.03-Эндокринология

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

Ташкент-2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.PhD/Tib331

Диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Нажмутдинова Дилором Камардиновна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Хайдарова Феруза Алимовна доктор медицинских наук Ешимбетова Гулсара Закировна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 год.
(реестр протоколы рассылки № ____ от « ____ » _____ 2020 г.).

А. Г. Гадаев
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

С.И. Исмаилов
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день избыточный вес и ожирение является результатом чрезмерного накопления жира в организме, представляющее риск для здоровья. Ожирение значительно уменьшает продолжительность жизни в среднем от 3-5 лет при небольшом избытке веса, до 15 лет при выраженном ожирении. Практически в двух случаях из трех смерть человека наступает от заболевания, связанного с нарушением жирового обмена и ожирением. Увеличение количества людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения, «... к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50%»¹.

Во всём мире выполняются научные исследования и широко обсуждается влияние ожирения на фертильность, так по мнению некоторых авторов «...изменение обменных процессов приводит к возникновению различных форм нарушений половой сферы как с момента становления менструальной функции, так и в активном репродуктивном возрасте»². Развитие репродуктивных нарушений на фоне экзогенно-конституционального ожирения может быть связано с генетическими проблемами, которые открывают перспективу для более глубокого изучения данной проблемы. Ожирение передается по наследству и возникает в результате взаимодействия множества генов и факторов окружающей среды. Среди исследований по всему миру в направлении выявления генетических рисков и идентификации генетических маркеров болезней образа жизни, особенно таких метаболических расстройств, как ожирение, показали связь между большим количеством полиморфизмов и мутаций генов. Учитывая тот факт, что ожирение может считаться одним из решающих факторов в развитии проблем в половой сфере, которые могут привести к нарушению фертильности остается актуальной задача профилактики и правильной диагностики ожирения у женщин фертильного возраста как для врачей эндокринологов, так и для врачей гинекологов.

В нашей стране поставлена важная задача по улучшению эффективности, качества медицинской помощи, внедрению высоких технологий в диагностику и лечение, созданию эффективных моделей патронажной системы и диспансеризации для поддержания здорового образа жизни и профилактики заболеваний. Особое внимание уделяется совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе оказания эндокринологической помощи населению в снижении эндокринологических заболеваний, раннему выявлению эндокринных заболеваний и внедрению эффективных методов лечения. В связи с этим особое внимание уделяется повышению качества социальных и медицинских услуг для населения

¹ World Health Organization, 2018, General information about obesity

² Maredia H., Hawley N.L., 2018; Fichman V., Costa R.D., 2019

республики, а также, усовершенствованию профилактических мер по развитию различных заболеваний среди населения, которые нуждаются в государственной защите.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 7 мая 2019 года № УП-4295 «Об утверждении Национальной программы совершенствования эндокринологической помощи населению Республики Узбекистан на 2019-2021 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на период 2017-2021 гг.», а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология»

Степень изученности проблемы. Многочисленные исследования показали, что экзогенно-конституциональное ожирение является частой причиной репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста. В одном из широкомасштабных исследований, которое было проведено N. Santoro и B. Lasley (2004), было выявлено, что у женщин с избыточной массой тела достоверно чаще выявляли нарушения менструального цикла, в связи с чем авторы предположили, «...что ожирение негативно влияет на функцию желтого тела». Одним из частых проявлений нарушения в репродуктивной сфере у женщин с ожирением является СПКЯ, и количество женщин фертильного возраста с избыточной массой тела среди пациенток с этим синдромом разнятся в разных странах мира (Fauser В. С. et al., 2012; Григорян О. Р., Андреева Е. Н., 2016). В результате многочисленных исследований было показано, что связующим звеном между репродукцией и метаболизмом является гормон жировой ткани лептин, который участвует не только в регулировании массы тела, но также играет важную роль в поддержании эндокринной, репродуктивной и иммунной систем. Лептин - это белковый гормон адипоцитов, который не только передает сигнал о количестве запасов энергии в центральную нервную систему, но также играет важную роль в регулировании нейроэндокринной функции, и для поддержания репродуктивной системы необходимо постоянно определенное количество концентрации лептина в крови. Вследствие изменения пороговых значений гормона, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось может начать неправильное функционирование (Daghestani M. et al., 2019).

Проблема репродуктивных нарушений на фоне ожирения в практике эндокринологов и гинекологов остается актуальной несмотря на большое

количество работ по этой теме, генетический аспект данной проблемы малоизучен. Имеются единичные статьи, посвященные исследованиям генетических маркеров ожирения у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы имеются ряд исследований гена LEPR, например, есть авторы, которые показали, что люди у которых выявили носительство генотипа AA, уступают по физической активности, имеют более сниженный метаболизм, чем носители генотипа Gln223Gln (Кьюинтон и соавторы 2001, Великобритания). Однако, имеются и противоречивые данные, так Gottlieb с соавторами (2009, Бразилия) считают, что не Arg223, а 223Gln аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии (генотипы Gln223Gln и Gln223Arg) обуславливают повышение жира, лептина и соответственно предрасположенность к МС. Недавно Юдочкин А.В. (2013, Россия) и коллеги не нашли связи между полиморфизмом Arg223Gln гена рецептора лептина и ожирением в российской популяции у женщин репродуктивного возраста, но выявили, что SNP LEPR обуславливает инсулинрезистентность.

Вышеизложенные факты, а также учет того, что в нашей республике идет прирост избыточного веса среди женского населения и учащения случаев нарушения репродуктивной системы на фоне ожирения, определило необходимость и целесообразность выполняемой диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Разработка новых методов профилактики заболеваний, дифференциальной терапии и лечения, а также побочных эффектов и других детерминант факторов окружающей среды на основе генетического полиморфизма» (2010-2016 гг.).

Цель исследования: изучить клинико-генетические аспекты нарушенной репродуктивной системы у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и разработать подходы к своевременной диагностике половых нарушений в зависимости от генетического полиморфизма с учетом прогностических параметров.

Задачи исследования:

проанализировать клинико-anamnestические, гормональные и биохимические данные у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением;

оценить полиморфизм Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR у женщин узбекской этнической принадлежности с экзогенно-конституциональным ожирением;

оценить корреляционную связь между генетическими и клинико-лабораторными параметрами;

разработать алгоритм ранней диагностики и прогноза репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением в зависимости от генетического полиморфизма.

Объектом исследования являются 228 обследованных женщин с экзогенно-конституциональным ожирением с различными нарушениями со стороны репродуктивной системы, которые были отобраны в исследование на территории Республиканского центра репродуктивного здоровья населения и поликлиники многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в период с 2012 по 2017 гг.

Предмет исследования: сыворотка крови для оценки уровня инсулина, лептина и выделения ДНК для проведения генетического анализа.

Методы исследований. В диссертации применены клиничко-биохимические методы исследования, гормональные исследования (сыворотки крови), инструментальные (УЗД, рентгенологические – МРТ гипофиза) и статистические методики, а также определение полиморфизмов гена LEPR.

Научная новизна:

впервые определен генотип полиморфизма Gln223Arg гена LEPR рецептора и установлено наследование по гетерозиготному типу у женщин узбекской этнической принадлежности с нарушениями в репродуктивной системе на фоне экзогенно-конституционального ожирения;

впервые у женщин узбекской этнической принадлежности выявлено, что преобладание носительства мутантного G-аллеля по полиморфизму Arg223Gln (rs 1137101) гена рецептора лептина LEPR ассоциировано с развитием экзогенного ожирения, а также с наличием репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста;

показано что при сравнительном анализе генетического профиля среди женщин фертильного возраста на фоне ожирения с сохраненной фертильностью и бесплодием, мутантный гомозиготный GG-генотип является прогностическим фактором в развитии бесплодия;

на основании коррелятивной связи между клиничко-генетическими аспектами разработаны параметры диагностики, ведения и определения прогноза развития репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основании полученных данных, с целью прогноза и профилактики ожирения и развития репродуктивных нарушений, наряду с общеизвестными, определены такие факторы риска как: наличие наследственности по материнской линии, раннее начало ожирения как с периода полового созревания, так и в активном репродуктивном возрасте с периода первой беременности;

определен генетический полиморфизм гена рецептора лептина у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением;

рекомендованы методы диагностики репродуктивных нарушений у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением с учетом носительства генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR для врачей узких специальностей—эндокринологов и гинекологов;

разработаны методы раннего выявления и прогнозирования развития репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Достоверность результатов исследования: достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов; достаточным объемом выборки больных; достоверность результатов подтверждена примененными в исследовании современными, взаимодополняющими клиническими, эндокринологическими, генетическими и статистическими методами. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключения подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов. Научная значимость результатов исследования состоит из изучения патогенетических механизмов, клинико-генетических особенностей, выявления связи между клиническими и генетическими данными, а также прогнозирования развития экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста.

Практическая значимость результатов исследования состоит из улучшения подходов к ранней диагностике и ведению женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения, усовершенствование профилактических мер по развитию ожирения, а также улучшения качества жизни женщин.

Внедрение полученных результатов. На основании научных результатов, полученных при изучении клинико-генетических аспектов репродуктивной системы женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением:

утверждена методическая рекомендация «Современные подходы к терапии экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/469 от 8 ноября 2019 г.). Данная методическая рекомендация позволила оптимизировать эффективность лечения экзогенно-конституционального ожирения с репродуктивными нарушениями.

Полученные научные результаты по оптимизации эффективности лечебных мероприятий на основе изучения ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR с целью ранней диагностики и прогноза женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения были внедрены в медицинскую практику, в том числе в семейную поликлинику №48 Шайхантахурского района города Ташкент, Республиканский специализированный научно-практический центр Акушерства и гинекологии (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-з / 144 от 5 ноября 2020 г.). Внедрение результатов на практике позволило оптимизировать раннюю диагностику, прогноз, своевременную профилактику осложнений, а также

улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечебных мероприятий.

Апробация результатов исследования: результаты данного исследования были обсуждены на 1 международной и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования: По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 6 – в виде статей в журналах, 3 из которых в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и значение, востребованность темы диссертации, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**» проанализированы современные аспекты клиники, диагностики, лечения экзогенно-конституционального ожирения, а также его клинко-диагностические особенности у женщин фертильного возраста. При этом использованы результаты трайловых и многоцентровых исследований по изучаемой проблеме.

Вторая глава диссертации – «**Материал и методы исследования**» - отражает характеристику клинического материала и примененные методы исследования.

Исследование проводилось на базе консультативной поликлиники и отделения Эндокринологии клиники ТМА №3 и Республиканского центра репродуктивного здоровья населения в период с 2012 по 2017 гг.

В основу работы положен анализ клинко-лабораторных, эндокринологических и генетических показателей 228 женщин фертильного возраста (ЖФВ), обратившихся на консультацию по поводу различных нарушений со стороны репродуктивной системы.

Дизайн исследования – обсервационное кросс-секционное исследование.

Распределение на группы наблюдения: в ходе исследования были созданы 2 группы (рис. 1): основную группу составили 149 женщины с избыточным весом и ожирением и а также контрольную группу составили 33 условно здоровые женщины с нормальным ИМТ для клинко-биохимических, гормональных и генетических исследований, и дополнительно, был сделан

забор крови у ещё 46 условно здоровых женщин для исключительно генетического исследования.

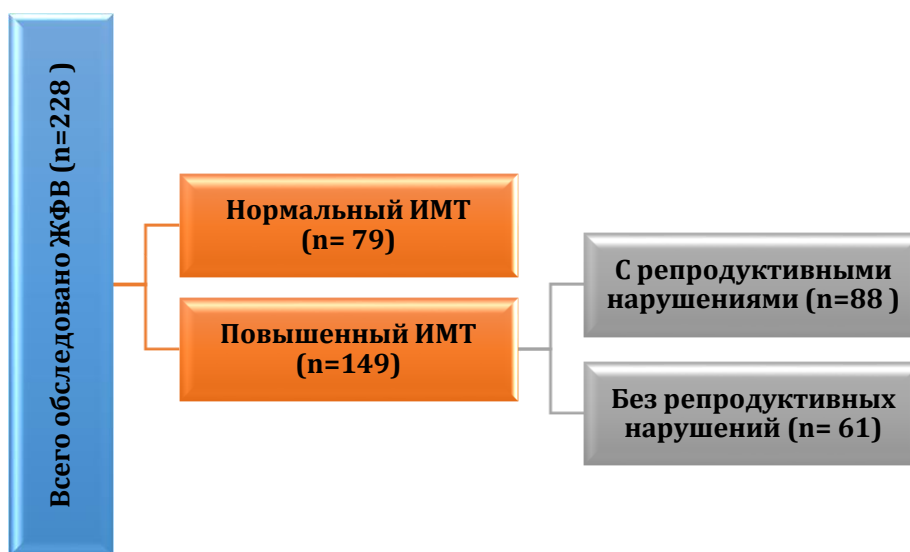


Рис. 1 Распределение на основные группы наблюдения

Основная группа, в свою очередь, была разделена на группу пациенток с репродуктивными нарушениями на фоне повышенного ИМТ, и с избыточным весом и ожирением без нарушений в репродуктивной сфере.

Распределение на подгруппы в зависимости от изучаемой патологии на фоне экзогенно-конституционального ожирения было следующим (рис. 2)

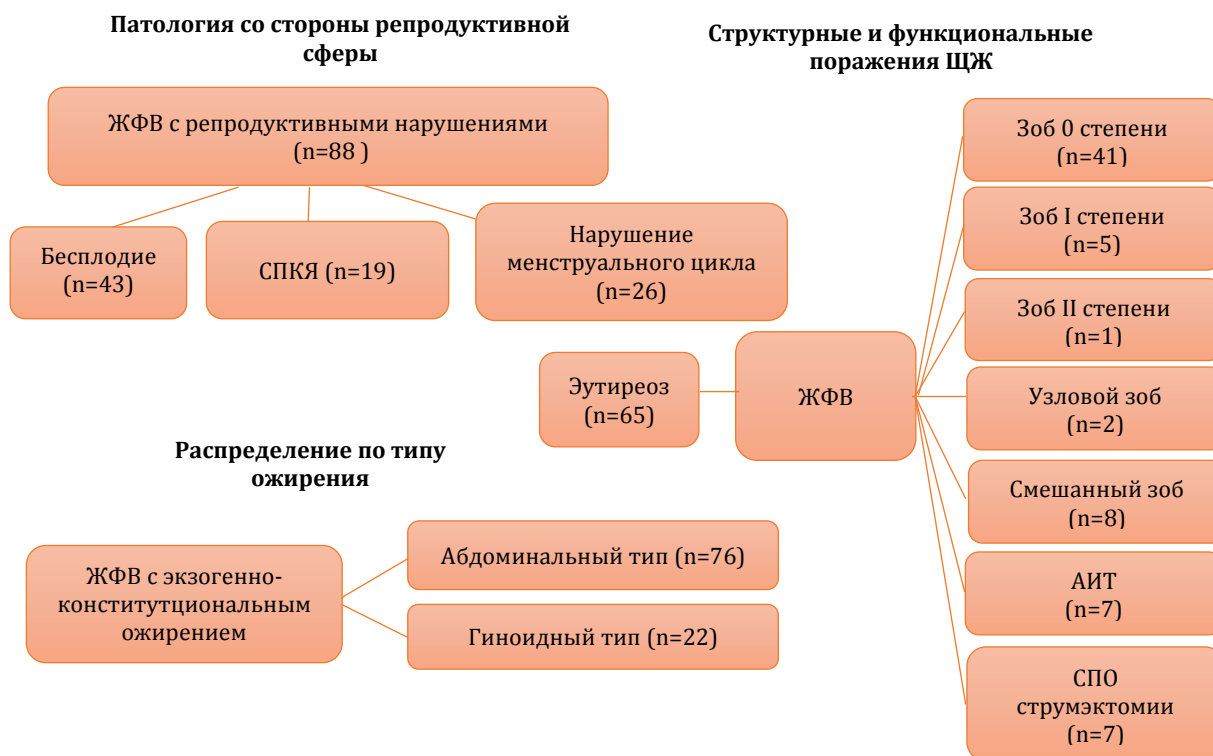


Рис. 2 Распределение на группы в зависимости от изучаемой патологии

Все женщины, вошедшие в исследование, были репродуктивного

возраста. Средний возраст обследованных на момент осмотра составил $28,7 \pm 0,4$ лет. Доля женщин городского населения составила 79,7% (145 женщин из 182), сельского населения - 20,3% (37 женщин). Средний индекс массы тела составил $31,8 \pm 0,35$ кг/м². Женщины фертильного возраста с ИМТ ≥ 30 (98 женщин), были подразделены в зависимости от типа ожирения, из них 77,5 % (76 женщин) составили абдоминальный тип, и остальные 22,6 % (22 женщины) вошли в группу с гиноидным типом ожирения.

Анализируя полученные нами анамнестические данные, было выявлено, что начало первой менструации (менархе) приходился в среднем на $12,9 \pm 0,09$ летний возраст.

Критерии включения в исследование:

- ✓ Женщины фертильного возраста (18-49 лет).
- ✓ Повышенный ИМТ ≥ 25 на момент обследования.
- ✓ Узбекской национальности.

Критерии исключения:

- ✓ Возраст, не соответствующий критериям фертильности (младше 18 лет и старше 49 лет);
- ✓ Беременные. Женщины принимающие контрацептивы, или другие лекарственные средства, влияющих на уровень веса.
- ✓ Ожирение эндокринного генеза (синдром Кушинга, гипотиреоз и др.), гипоталамическое.
- ✓ Женщины с сопутствующей онкопатологией, тяжелыми соматическими заболеваниями
- ✓ Женщины неузбекской или смешанной с узбекской национальности.

Принадлежность к узбекской национальности определялась анамнестическим методом, путем собеседования с пациентом, подтвердившим принадлежность членов его семьи к данной национальности в трех последних поколениях.

Исследования проводились в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан Научно-Исследовательского Института Гематологии и переливания крови. Сбор образцов крови у больных проводился на территории Республиканского центра репродуктивного здоровья населения. Венозная кровь в количестве 3 мл была отобрана вакутайнер 5 мл (ЭДТА) и хранится в -20°C .

Исследования проводились на основе выборки женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением в 2012-2017 гг. При отборе конкретных лиц учитывали их этническую принадлежность, пол, возраст.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0 Microsoft Excel. Данные по распространенности представлены в виде процентов к числу лиц соответствующей возрастной и половой группы. Средние значения вычислялись по методу Стьюдента с определением среднестатистической ошибки приведены как $M \pm m$.

В третьей главе диссертации «Результаты собственных исследований», состоящей из трех подглав, последовательно приводятся результаты частоты регистрации нарушений репродуктивной сферы, анализ гормональных исследований, инсулинорезистентности и липидного профиля у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением. Изучены гормональные нарушения у пациентов с и без репродуктивных нарушений на фоне избыточного веса и ожирения (О).

Таблица 1

Частота регистрации типа ожирения у женщин фертильного возраста в основных группах

Тип ожирения	1ая группа с РН (n=88)		2ая группа без РН (n=61)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Абдоминальный	82	93,2	45	73,8	8,4	<0,01
Гиноидный	6	6,8	16	26,2	11,3	<0,001

Следует отметить, что в группе с репродуктивными нарушениями(РН) абдоминальный тип достоверно превышал относительно группы без репродуктивных нарушений в 1,8 раза ($p<0,001$).

Таблица 2

Частота регистрации избыточного веса и ожирения у ЖФВ

Уровень ИМТ	1ая группа с РН (n=88)		2ая группа без РН (n=61)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
ИМТ 25-29,9 /Изб вес	24	27,3	27	44,3	2,8	<0,05
ИМТ 30-34,9/ О 1ст	38	43,2	26	42,6	0,5	>0,05
ИМТ 35-39,9/ О 2ст	21	23,8	7	11,5	0,1	<0,05
ИМТ >40 / О 3ст	5	5,7	1	1,6	3,5	>0,05

Нами установлено, что по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к увеличению числа женщин с проблемами в половой сфере, так если в группе с репродуктивными нарушениями количество женщин с избыточным весом составило 27,3%, то количество женщин с ожирением первой степени составило 43,2%, тогда как в группе без репродуктивных нарушений эти показатели немного различаются 44,3% с избыточным весом и 42,6% с ожирением 1 степени соответственно.

При анализе частоты регистрации нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста в группе с РН в зависимости от уровня ИМТ не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$). Вместе с тем, такие нарушения, как гипоменструальный синдром встречался одинаково

чаще во всех наблюдаемых нами группах. Было выявлено, что в группе женщин с гипоменструальным синдромом (42 женщины) встречались такие нарушения цикла как: олигоменорея – 22 женщины (52,4%), опсоменорея – 12 женщин (28,6%) и олигоопсоменорея – 8 женщин (19%).

Таблица 3

Частота регистрации первичного и вторичного бесплодия в группе ЖФВ с РН в зависимости от уровня ИМТ

Репродуктивные нарушения	Избыточная масса тела n=24		Ожирение 1ст n=38		Ожирение 2,3ст n=26	
	абс	%	абс	%	абс	%
Бесплодие 1	6	25	10	26,3	10	38,4*
Бесплодие 2	5	20,8	9	23,7	3	11,5
Бесплодие отсутствует	13	54,2	19	50	13	50

Примечание: * - различия относительно данных группы ЖФВ с избыточной массой тела (*- P<0,05)

Анализ изучения частоты встречаемости первичного и вторичного бесплодия у женщин фертильного возраста в зависимости от уровня ИМТ показал, что по мере нарастания ИМТ отмечается учащения случаев первичного бесплодия. Так если сравнить, в группе женщин с ожирением второй и третьей степени, случаи первичного бесплодия достоверно превышают в 1,5 раза ($p<0,05$), относительно группы с избыточной массой тела.

С целью выявления влияния различных факторов на развитие репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с ожирением, нами было установлено, что у исследуемых нами женщин фертильного возраста, в 47% случаев начало ожирения приходилось на период полового созревания (менархе), а у 41% женщин на период первой беременности. Также было показано, что при разделении основной группы по подгруппам в зависимости от наличия или отсутствия репродуктивных нарушений, наблюдается тенденция к статистически значимому увеличению частоты встречаемости начало ожирения с детства и периода полового созревания (64,7%) в группе ЖФВ с РН, относительно группы сравнения ЖФВ без РН (51,7%) в более чем 1,2 раза ($p<0,05$). Путем проведения опроса всех исследуемых нами женщин, было выявлено, что почти в 60 % случаев имелась наследственность ожирения по материнской линии.

В подглаве диссертации «Анализ показателей уровня пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением» последовательно приводятся результаты уровней гормонов, в зависимости от степени ожирения, наличия репродуктивных нарушений, бесплодия, СПКЯ.

Таблица 4

**Уровень пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного
возраста с ожирением**

Показатели гормонов	Контрольная группа (n=33)	Ожирение 1ст (n=64)	Ожирение 2ст (n=28)	Ожирение 3ст (n=6)
Пролактин (мМЕ/л)	181,6±13,49	384,1±32,36*	398,2±44,13*	582,3±56,2*^
Лептин (нг/мл)	6,0±0,37	24,5±0,74*	26,2±1,14*	40,5±2,3*^
Инсулин (мМЕ/мл)	7,4±0,39	27,1±0,70*	30,0±0,98*	44,3±2,5*^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*- P<0,01),
^ - различия относительно данных группы ожирения 1 степени значимы (^- P<0,05).

Нами установлено, что у женщин прослеживается прямо пропорциональное увеличение средних уровней гормонов пролактина, лептина и инсулина с ростом ИМТ. Статистически значимая разница средних показателей гормонов прослеживается во всех группах сравнения относительно группы контроля (p<0,01). Достоверное увеличение демонстрируется в группе ожирения 3 степени, где показано, что в сравнении с группой женщин ожирения 1 степени, средние уровни пролактина, лептина и инсулина были выше почти в 1,5 раза (p<0,05).

Было установлено, что средний уровень пролактина был достоверно повышен у женщин с репродуктивными нарушениями в сравнении с женщинами у которых, не наблюдались проблем в половой сфере, как в группе с избыточной массой тела, так и в группах ожирения первой, и 2-3-й степени (p<0,01). Это позволяет считать женщин с повышенным уровнем пролактина на фоне избыточного веса или ожирения одной из основных групп риска на развитие репродуктивных нарушений, и в частности бесплодия.

Таблица 5

**Уровень пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного
возраста с бесплодием**

Показатели гормонов	Бесплодие отсутствует (n=61)	Бесплодие 1 (n=26)	Бесплодие 2 (n=17)
Пролактин (мМЕ/л)	263,6±26,23	430,7±47,18*	541,7±45,23*^
Лептин (нг/мл)	23,1±0,75	28,4±1,23*	27,7±1,53*
Инсулин (мМЕ/мл)	21,0±0,91	24,7±1,39	23,8±1,43

Примечание: * - различия относительно данных группы бесплодие отсутствует значимы (*- P<0,01), ^ - различия относительно данных группы бесплодие 1 значимы (^- P<0,05).

Таким образом, полученные нами данные еще раз показывают об отрицательном влиянии ожирения, а также повышение уровней таких гормонов как пролактин, лептин и инсулин на репродуктивную систему в оси

гипоталамус-гипофиз-яичники.

При анализе данных у женщин фертильного возраста с повышенным ИМТ в зависимости от наличия бесплодия, уровни гормонов пролактина, лептина и инсулина достоверно были выше в группах первичного и вторичного бесплодия по сравнению с группой фертильных женщин ($p < 0,01$), и при вторичном бесплодии уровень пролактина достоверно был выше в 1,3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой первичного бесплодия.

В ходе анализа полученных результатов уровня данных гормонов у женщин фертильного возраста с СПКЯ, было выявлено, что средние показатели пролактина, лептина и инсулина в группе ЖФВ с СПКЯ достоверно были выше по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Проведенный нами анализ полученных результатов по уровню гормонов щитовидной железы показал, что в группе женщин с ожирением 2 и 3 степени наблюдается достоверно высоко нормальный уровень ТТГ ($p < 0,01$), в сравнении с группой контроля. Во всех исследуемых группах женщин с ожирением 1, 2, 3 степени отмечается статистически значимое повышение среднего уровня А-ТПО по сравнению с контролем ($p < 0,01$), а при сравнении относительно группы ожирения 1 степени, мы наблюдали достоверно высокие уровни ТТГ и А-ТПО в группе женщин с ожирением 3 степени ($p < 0,05$).

При исследовании гормонов щитовидной железы в зависимости от наличия РН, данные показали, что имеется четкое достоверное различие в группе с репродуктивными нарушениями по уровню гормона антител А-ТПО, относительно группы контроля и группы без репродуктивных нарушений.

В подглаве диссертации- «Гормональный статус женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением» выполнен анализ частоты регистрации нарушений репродуктивной сферы, таких как различные нарушения менструального цикла, и как следствие бесплодия. А также проведен анализ нарушений со стороны щитовидной железы у женщин с ожирением.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе с репродуктивными нарушениями относительно группы контроля имеется достоверное повышение тестостерона ($p < 0,05$) и ДЭАС почти в 2 раза ($p < 0,01$), а также лютеинизирующего гормона ($p < 0,01$) почти в 3 раза, несмотря на то, что средние показатели гормонов оставались в пределах нормы. Гормоны ДЭАС и ЛГ также достоверно были выше в группе женщин с репродуктивными нарушениями по отношению к группе женщин без таковых ($p < 0,05$).

При анализе полученных нами данных, логично было посмотреть, с чем связано увеличение выше указанных гормонов. Эти показатели объясняются наличием диагноза СПКЯ у обследуемых женщин, которые показаны в таблице 6. Анализ данных в таблице показал, что уровень гормонов тестостерона, ЛГ и ДЭАС были статистически значимо выше ($p < 0,001$) в группе женщин с СПКЯ более чем в 3 раза по сравнению с группой контроля. По остальным показателям существенных различий в группах наблюдения выявлено не было (табл. 6).

Таблица 6

Уровень половых гормонов у женщин фертильного возраста с СПКЯ

Показатели гормонов	Группа контроля (n=33)	ЖФВ с СПКЯ (n=19)
Эстрадиол, нг/мл	61,9±6,20	64,2±7,5
Прогестерон, нг/мл	0,8±0,11	0,64±1,24
Тестостерон, нмоль/л	1,9±0,19	5,5±0,82*
Кортизол, нмоль/л	201,6±12,20	198,5±13,45
ЛГ, мМЕ/л	3,2±0,16	12,6±0,92*
ФСГ, мМЕ/л	3,9±0,17	4,3±0,27
ДЭАС, мкмоль/мл	97,1±9,28	234,6±12,43*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,001$).

В подглаве диссертации- «Анализ инсулинорезистентности по индексу НОМА и липидный профиль у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением» приводятся результаты исследования этой группы больных, в которой описаны данные показателей инсулинорезистентности и липидного профиля у женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением. При сравнении показателей, по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к достоверному увеличению НОМА индекса. Так, если в группе женщин с избыточным весом индекс НОМА составил 5,0 и достоверно превышал почти в 3 раза ($p < 0,001$) относительно контроля, то в группе с ожирением 2-й и 3-й степенями данный показатель был увеличен на более чем в 4 раза ($p < 0,001$). При этом нужно отметить, что средний уровень глюкозы натощак во всех группах был в пределах нормы, и не было выявлено достоверных различий.

Следовательно, у всех нами обследуемых больных женщин с ожирением достоверно были увеличены показатели НОМА индекса и липидного обмена, и что примечательно, эти отклонения особенно четко прослеживались в группе женщин с репродуктивными нарушениями.

В четвертой главе диссертации – «Генетические показатели Gln223Arg (rs 1137101) LEPR у женщин репродуктивного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением», состоящей из 4 подглав анализируется характер наследования генотипов полиморфизма гена LEPR и корреляция генотипов с клинико-лабораторными показателями. В данной главе диссертации, были описаны результаты нашего исследования по изучению взаимосвязи между генетическими показателями и клинико-лабораторными данными женщин с избыточным весом и экзогенно-конституциональным ожирением. В таблице 7 представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR.

Таблица 7

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму Gln223Arg гена LEPR

Аллели и генотипы	Случаи	Контроли	Всего
Аллель G	149	41	190
Аллель A	149	117	266
Генотип GG	31	5	36
Генотип GA	87	31	118
Генотип AA	31	43	74
Всего	149	79	228

Для более глубокого изучения носительства того или иного генотипа по изучаемому полиморфизму нами были построены следующие модели наследования.

Модели наследования и Тест Харди-Вайнберга для полиморфизма Gln223Arg гена LEPR

Таблица 8

Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=149	n=79			знач.	95% CI
Аллель G	0.500	0.259	24.57	0.000	2.8537	1.8712-4.3519
Аллель A	0.500	0.741			0.3504	0.2298-0.5344

Таблица 9

Тест Харди-Вайнберга для контролей (тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Контроли	HWE	χ^2	p
	n=79			
Генотип G/G	0.063	0.067	0.035	0.9826
Генотип G/A	0.392	0.385		
Генотип A/A	0.545	0.548		

Таблица 10

Тест Харди-Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n=149			
Генотип G/G	0.208	0.250	4.195	0.1228
Генотип G/A	0.584	0.500		
Генотип A/A	0.208	0.250		

Как видно из вышеприведенных нами таблиц среди обследованных нами женщин узбекской национальности по полиморфизму Gln223Arg гена LEPR в группе с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще регистрировался мутантный аллель G ($\chi^2=24.57$, $p=0.0001$) по сравнению с аллелем A.

При построении аддитивной модели наследования по тесту Кохрана-Армитаджа в основной группе женщин почти в 2 раза чаще встречается гетерозиготный тип наследования ($\chi^2=32.42$, $p=0.0001$). Аналогичная тенденция превалирования мутантного G аллеля и гетерозигот GA наблюдалась нами в отдельной группе с экзогенным ожирением 1, 2 и 3 степени ($\chi^2=40.31$, $p=0.001$ и $\chi^2=49.76$, $p=0.001$ соответственно).

В группе женщин с репродуктивными нарушениями на фоне ожирения по полиморфизму Gln223Arg достоверно чаще регистрировался мутантный аллель G по сравнению с A аллелем ($\chi^2=25.06$, $p=0.0001$). Данный факт, может свидетельствовать о наличии ассоциации мутантного G аллеля с нарушениями в репродуктивной системе. Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом LEPR rs 1137101 и наличием репродуктивных нарушений, в зависимости от числа полиморфных аллелей показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами, так почти в 1,5 раза чаще встречается гетерозиготный тип наследования ($\chi^2 = 29.98$, $p = 0,0001$).

Таким образом, данная тенденция, дает нам основание сделать заключение, что по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к увеличению числа женщин с проблемами в половой сфере.

В группе женщин с ожирением без нарушений в репродуктивной сфере также чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=22.58$, $p=0.000$), хотя при аллельном анализе чаще регистрировался аллель A, это объясняется тем, что у данной группы пациенток, в меньшей степени диагностировано ожирение высоких степеней.

Сравнительный анализ генетического профиля между группами женщин с бесплодием (первичное и вторичное) и сохраненной фертильностью на фоне избыточного веса и ожирения показал, что в группе с бесплодием достоверно чаще встречался гомозиготный мутантный GG тип наследования ($p<0,05$).

Таким образом, наши данные показывают, что наличие мутантного гомозиготного GG генотипа у женщин узбекской национальности с ожирением, может являться предиктором в развитии бесплодия.

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма Gln223Arg (rs 1137101) гена LEPR в выборке женщин с ожирением, сочетанным с СПКЯ и контрольной выборке представленные в таблицах, показывают, что в группе с СПКЯ наблюдалось достоверное преобладание мутантного G аллеля ($\chi^2=10.17$, $p=0.006$), а также в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитажа) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами, так чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=14.10$, $p=0.001$).

Таким образом, учитывая тот факт, что СПКЯ встречался у женщин с более высоким ИМТ, можно предположить, что проявление СПКЯ прямо пропорционально увеличению массы тела. Однако при коррелятивном анализе, ассоциации между данным полиморфизмом и СПКЯ не наблюдалось.

Далее анализ по результатам исследования показал, что частота аллельных вариантов и генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR в выборке женщин с гиперпролактинемией на фоне ожирения, и контрольной выборке представленные в таблицах, показывают, что в группе с гиперпролактинемией наблюдалось достоверное преобладание мутантного G аллеля ($\chi^2=26.50$, $p=0.0001$), а также в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитаж) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами, чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=31.06$, $p=0.0001$).

Следовательно, полученные данные показывают наличие взаимосвязи повышенного уровня пролактина у женщин фертильного возраста на фоне ожирения с наличием G аллеля в генотипе.

Далее, было интересно проследить максимальный средний уровень пролактина в зависимости от генотипа полиморфизма rs1137101 в обследуемых группах (рис.3).

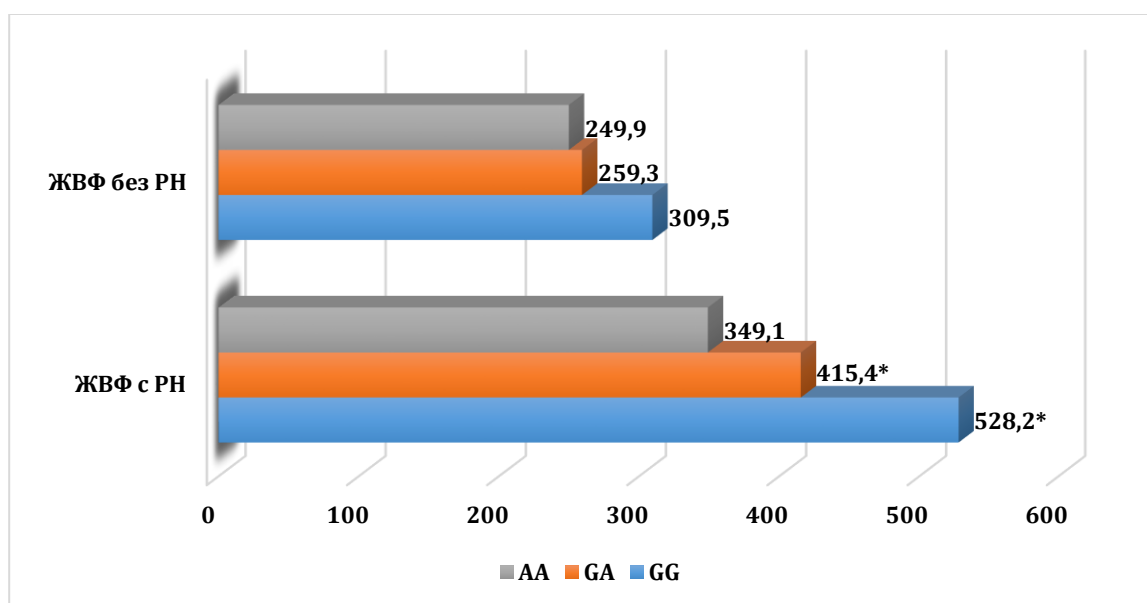


Рис. 3 Показатели среднего уровня пролактина в группах с репродуктивными нарушениями и без таковых, в зависимости от генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR (мМЕ/л)

Примечание: * - различия относительно данных групп значимы (** - $P<0,01$)

Как видно из диаграммы, несмотря на то что средний уровень пролактина во всех группах был в пределах нормативных показателей, тем не менее нужно отметить, что самый высокий показатель наблюдался в группе мутантного гомозиготного генотипа GG у женщин с репродуктивными нарушениями ($p<0,01$).

Таким образом, сделанный анализ показывает, что при наличии у

женщины с ожирением мутантного GG генотипа исследуемого полиморфизма наблюдается повышение уровня пролактина с сопутствующими репродуктивными нарушениями.

Полученные данные по уровню гормона инсулина показывают, что имеется связь между наличием мутантного гомозиготного GG типа наследования у женщин с ожирением и развитием инсулинорезистентности.

При анализе генетического профиля женщин, было установлено, что у женщин с повышенным уровнем лептина в крови на фоне ожирения демонстрируется преобладание гетерозиготного GA типа наследования по полиморфизму Gln223Arg в группе женщин с уровнем лептина при значении ≤ 25 нг/мл ($p < 0,001$), по отношению к группам сравнения с нормальным уровнем лептина и с уровнем лептина со значением ≥ 25 нг/мл. Также, в группе женщин с повышенным уровнем лептина со значением ≥ 25 нг/мл было выявлено статистически значимое увеличение GG генотипа относительно групп сравнения ($p < 0,01$).

Далее мы проанализировали средний уровень лептина у женщин в основных группах в зависимости от генотипа полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина (рис. 4).

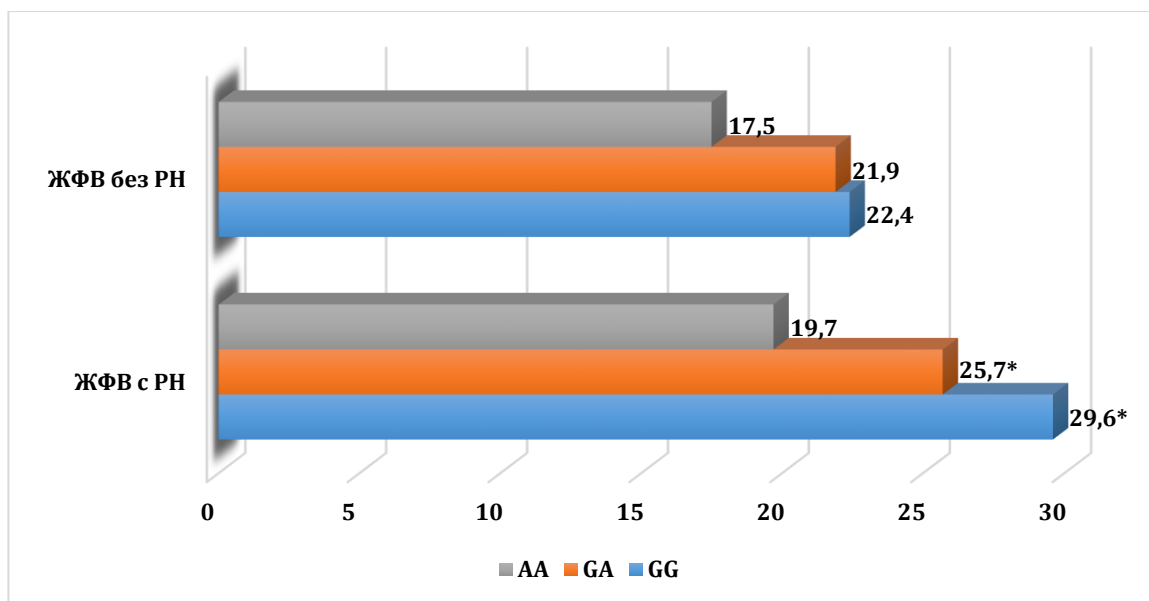


Рис. 4 Показатели среднего уровня Лептина в группах с репродуктивными нарушениями и без таковых, в зависимости от генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR (нг/мл)

Примечание: * - различия относительно данных групп значимы (** - $P < 0,01$)

Как видно из представленной диаграммы, наблюдается достоверное преобладание среднего уровня лептина в группе мутантного гомозиготного генотипа GG у женщин с репродуктивными нарушениями ($p < 0,01$).

Таким образом, было показано, что при увеличении уровня лептина в крови у женщин фертильного возраста с ожирением, наблюдается прямо пропорциональное преобладание встречаемости аллеля G. Также, в ходе исследования показана взаимосвязь между повышением уровня лептина в

группе женщин с мутантным GG генотипом и развитием репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста на фоне избыточного веса и ожирения.

В подглаве «Генетический профиль женщин фертильного возраста с гормональными и биохимическими нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения» приводятся результаты исследования генетический профиль у женщин фертильного возраста с повышенным уровнем НОМА.

В группе женщин с повышенном уровнем индекс НОМА достоверно чаще встречался гетерозиготный GA тип наследования ($p=0,0001$) по полиморфизму rs 1137101 гена LEPR рецептора. Тогда как, в группе с нормальным уровнем индекса НОМА, в 54,5% случаев встречался гомозиготный AA тип наследования.

При проведении корреляционного анализа клинических симптомов экзогенно-конституционального ожирения с генетическими полиморфизмом Gln223Arg нами получены следующие результаты: сильная положительная корреляционная связь полиморфизма Gln223Arg по GG генотипу выявлена в сравнении с уровнем инсулина ($R=0,790$, $p<0,001$), в группе женщин с репродуктивными нарушениями, и сильно отрицательная связь с AA генотипом в группе женщин без репродуктивных нарушений.

Таким образом, среди обследованных нами женщин было показано, что манифест ожирения, а в частности начало ожирения с детства и полового созревания, а также наличие наследственности по ожирению имеет немаловажное значение в возникновении проблем в половой сфере у женщин в репродуктивном возрасте. Полученные нами данные еще раз показывают об отрицательном влиянии ожирения, а также повышение уровней таких гормонов как пролактин, лептин и инсулин на репродуктивную систему в оси гипоталамус-гипофиз-яичники. У обследуемых женщин с бесплодием достоверно самый высокий средний уровень пролактина был зафиксирован в группе вторичного бесплодия и наблюдалась сильная положительная коррелятивная связь между уровнем пролактина и вторичным бесплодием ($R=0,315$; $p < 0,0001$), что позволяет считать женщин с повышенным уровнем пролактина на фоне прибавки массы тела, одной из основных групп риска на развитие бесплодия.

Нужно отметить, что при небольшом увеличении уровня ТТГ и А-ТПО наблюдается рост ИМТ, и это доказывает наличие взаимодействия тиреоидных гормонов с жировой тканью, процесс которого не является односторонним, также полученные нами данные показывают, что у женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией наблюдается высокий уровень А-ТПО ($34,2 \pm 1,16$ мМЕ/мл), то есть признаки аутоиммунного тиреоидита, что свидетельствует о значимом влиянии активного воспалительного процесса в ткани щитовидной железы на уровень пролактина в крови.

Исследование показало, что у всех обследуемых женщин с ожирением достоверно были увеличены показатели НОМА индекса и липидного обмена,

и что примечательно, эти отклонения особенно четко прослеживались в группе женщин с репродуктивными нарушениями. Генетический анализ полиморфизма Gln223Arg гена LEPR показал наследие по гетерозиготному типу. Мутантный GG тип полиморфизма Gln223Arg ассоциирован с развитием ожирения, а также с нарушениями в репродуктивной система, в частности с развитием бесплодия.

Полученные результаты дают основание разработать алгоритм ранней диагностики и прогноза репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования по диссертации на тему: «Клинико-генетические аспекты нарушенной репродуктивной системы женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением» на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам могут быть сделаны следующие выводы:

1. Количество исследуемых женщин фертильного возраста с абдоминальным типом ожирения, составило 93,2% в группе с репродуктивными нарушениями и 73,8% в группе без таковых. В группе женщин с репродуктивными нарушениями на фоне ожирения были характерны нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома - 48% (олигоменорея, олигоопсоменорея и опсоменорея), у 49% женщин встречалось бесплодие (первичное, вторичное).

2. В группе женщин с репродуктивными нарушениями у 74% исследуемых имелась наследственность ожирения по материнской линии, в 48% случаев преобладала ассоциация начало ожирения в период полового развития (менархе), в 35% случаев прибавка массы тела начиналась от начало первой беременности, и в 17 % случаев имело место развитие ожирения с детства.

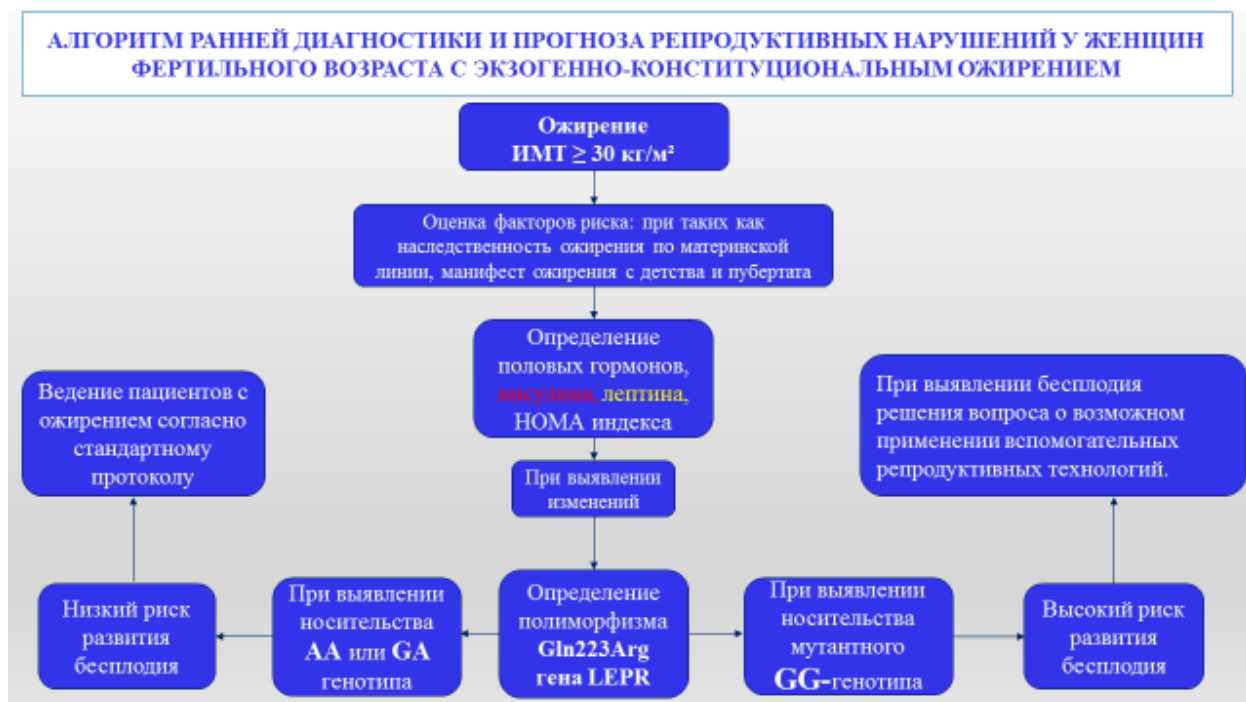
3. Исследование показало, что на фоне экзогенно-конституционального ожирения, было выявлено достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня пролактина, лептина и А-ТПО в группе женщин с вторичным бесплодием, а также тестостерона, ЛГ, ДЭАС, пролактина, инсулина и лептина при СПКЯ.

4. При построении аддитивной модели наследования по полиморфизму Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR у женщин в группе с ожирением почти в 2 раза чаще встречается гетерозиготный тип наследования ($\chi^2=32.42$, $p=0.0001$). В группе с репродуктивными нарушениями на фоне ожирения, по данному полиморфизму достоверно чаще регистрировался мутантный аллель G по сравнению с A аллелем ($\chi^2=25.06$, $p=0.0001$). Полученные результаты показали прогностическое значение G-аллеля полиморфного локуса Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR в группе женщин с нарушениями в репродуктивной сфере.

5. По результатам исследования было показано, что GG-генотип полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR является

предиктором в развитии бесплодия. Сравнительный анализ генетического профиля среди женщин фертильного возраста на фоне ожирения с сохраненной фертильностью и бесплодием показал, что в группе с бесплодием достоверно чаще встречался гомозиготный мутантный GG тип наследования ($p < 0,05$).

6. Выявлена сильная корреляционная связь между полиморфизмом Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR и повышением уровня инсулина ($r = 0,790$, $p < 0,001$). Наследование GG генотипа по данному полиморфизму показало корреляционную связь средней силы с уровнем лептина ($r = 0,554$, $p < 0,01$). Прослеживалась сильная отрицательная корреляционная связь между исследуемым полиморфизмом при наследовании AA генотипа с ИМТ ($r = -0,393$, $p = 0,0001$), с уровнем инсулина ($r = -0,299$, $p = 0,0001$), а средняя отрицательная связь была прослежена с уровнем лептина ($r = -0,402$, $p < 0,01$), и НОМА индексом ($r = -0,228$, $p < 0,005$).



**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE
DOCTOR OF SCIENCES DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RASULEVA TAKHMINA ABDUALIYEVNA

**CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF REPRODUCTIVE DISORDERS
OF CHILDBEARING AGE WOMEN WITH EXOGENOUSLY
CONSTITUTIONAL OBESITY**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2017.3.PhD/Tib331

The dissertation was prepared at Tashkent Medical Academy

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Information educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Supervisor: **Najmutdinova Dilorom Kamaritdinovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official Opponents: **Khaydarova Feruza Alimovna**
Doctor of Medical Sciences

Eshimbetova Gulsara Zakirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will be held on _____ «____» 2020 at _____ at the session of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at The Tashkent medical academy. Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Tel./fax: (+99878)150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru.

The doctoral dissertation is available at the Information Resource Centre of The Tashkent medical academy. (registered No. ____), Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Tel./fax: (+99878) 150-78-25).

Abstract of the dissertation submitted on «____» _____ 2020.

(Registry protocol № _____ of «____» _____ 2020).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation PhD)

The aim of the research to study the clinical and genetic aspects of the impaired reproductive system in women of fertile age with exogenous constitutional obesity and to develop approaches to the timely diagnosis of sexual disorders depending on genetic polymorphism, taking into account prognostic parameters.

The object of the study are 228 examined women with exogenous constitutional obesity, with various disorders of the reproductive system.

Scientific novelty: the genotype of the Gln223Arg polymorphism of the LEPR receptor gene was determined for the first time, and heterozygous inheritance has been establishing in women of Uzbek ethnicity with disorders in the reproductive system against the background of exogenous constitutional obesity;

it was shown that in a comparative analysis of the genetic profile among women of fertile age against the background of obesity with preserved fertility and infertility, the mutant homozygous GG genotype is a prognostic factor in the development of infertility ($p < 0.05$).

on the basis of the correlation between the clinical and genetic aspects, the parameters of diagnosis, management and determination of the prognosis of the development of reproductive disorders in women of fertile age with exogenous constitutional obesity have been developed.

Implementation of the research results. : Based on scientific results obtained in the study of the clinical and genetic aspects of the reproductive system of women of fertile age with exogenous constitutional obesity:

The Ministry of Health approved the methodological recommendation "Modern approaches to the treatment of exogenous constitutional obesity in women of fertile age with reproductive disorders" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 nr / 469 dated November 8, 2019).

The obtained scientific results of the thesis were introduced into the practice of the family polyclinic No. 48 of the Shaykhantakhur district of Tashkent city, the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 144 dated November 5, 2020).

The structure and volume of the dissertation: it consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Нажмутдинова Д.К., Расулева Т.А. Вопросы репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста с ожирением. // Медицинский журнал Узбекистана – 2014 - №4. С. 76-82. (14.00.00; №8).

2. Najmutdinova D.K., Rasuleva T.A., Adkhamova N.P. Interrelation of the values of prolactin and obesity degree in women with disorders of reproductive health. // European Science Review. Austria, Vienna. July-August – 2015. P. 91-93. (14.00.00; №19).

3. Нажмутдинова Д.К., Расулева Т.А. Содержание лептина и инсулина в крови при различных типах ожирения у женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями. // Журнал теоретической и клинической медицины – 2017 - № 5. С. 145-148. (14.00.00; №3).

4. Нажмутдинова Д.К., Расулева Т.А. Взаимосвязь гиперлептинемии, инсулинорезистентности и репродуктивных нарушений у женщин с избыточным весом и ожирением // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья – 2019 №1-2. С. 4-7. (14.00.00; №14).

5. Rasuleva T.A., Najmutdinova D.K. Distribution of alleles of LEPR (Arg223Gln) gene polymorphism under overweight and obesity in women of fertile age. // Journal of research in health science № 1, January-February 2019. P. 117-121. ((23) Scientific Journal Impact Factor).

6. Rasuleva T.A., Najmutdinova D.K., Adkhamova N.P. The influence of the Gln223Arg polymorphism of leptin receptor gene on the anthropometric and hormonal parameters of obese reproductive age women. // International journal of pharmaceutical research Apr-Jun 2020 | Vol 12| Issue 2. P. 195-202. ((3) Scopus).

II бўлим (II часть; II part)

7. Нажмутдинова Д.К., Урунбаева Д.А., Садыкова Н.Г., Баймухамедова Х.К., Расулева Т.А. Изучение клинических особенностей и репродуктивных нарушений у женщин с ожирением. // Тезисы Республиканской научно-практической конференции: «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения», Ташкент 2013. С. 144-146.

8. Нажмутдинова Д.К., Каттаходжаева М.Х., Расулева Т.А. Клинико-биохимическая характеристика женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья - 2013- №3-В С. 121-122.

9. Нажмутдинова Д.К., Каттаходжаева М.Х., Расулева Т.А. Роль инсулинорезистентности при нарушении репродуктивного здоровья женщин с ожирением. // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия. Россия, г. Новосибирск – 2015 – №14. С. 158-160.

10. Нажмутдинова Д.К., Расулева Т.А. Повышение пролактина в зависимости от степени ожирения у женщин с репродуктивными нарушениями // XV Международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы современной науки» Сборник статей. Москва. – 2017 - №15. С. 31-34.

11. Rasuleva T.A., Najmutdinova D.K. LEPR p.Q223R polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Uzbek obese women of childbearing age. // 18 World congress of Gynecological Endocrinology. – Italy. – 2018. (Participant of the oral presentation session).

12. Rasuleva T.A. Study of the association between alimentary obesity and polymorphism of leptin receptor gene Gln223Arg in female of reproductive age. // Вестник ТМА Специальный выпуск посвященный дню молодых учёных. Ташкент. – 2019. С. 53.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.



Разрешено к печати: 04 декабря 2020 года
Объем – 2,56 уч. изд. л. Тираж – 00. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0СИГ -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru