

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БОБОҚУЛОВА САРВАРА БАХТИЁР ҚИЗИ

АЁЛЛАРДА ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ ТУФАЙЛИ КЕЛИБ ЧИҚҚАН
РЕПРОДУКТИВ БУЗИЛИШЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ ВА
ДАВОЛАШДА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШУВ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

Бухоро – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)

Бобокулова Сарвара Бахтиёр кизи

Аёлларда гиперандрогения туфайли келиб чиққан репродуктив бузилишларнинг олдини олиш ва даволашда дифференциал ёндашув 5

Бобокулова Сарвара Бахтиёр кизи

Дифференцированный подход к профилактике и лечению нарушений репродуктивной функции у женщин, обусловленной гиперандрогенией 27

Bobokulova Sarvara Bakhtiyor kizi

Differentiated approach to the prevention and treatment of reproductive disorders in women caused by hyperandrogenism 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 55

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БОБОҚУЛОВА САРВАРА БАХТИЁР ҚИЗИ

АЁЛЛАРДА ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ ТУФАЙЛИ КЕЛИБ ЧИҚҚАН
РЕПРОДУКТИВ БУЗИЛИШЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ ВА
ДАВОЛАШДА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШУВ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

Бухоро – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.PhD/Tib.2043 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ашурова Нигора Гафуровна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Абдуллаева Лағия Мирзатуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Исанбаева Ландыш Мухамедзакиевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Н.И. Пирогов номидаги Россия Миллий илмий-текшириш тиббиёт Университети

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Навоий шохкўчаси, 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Навоий шох кўчаси 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.Т. Ходжиева

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

Н.Ш.Ахмедова

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

Г.А. Ихтиярова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати. Дунё олимлари томонидан репродуктив тизим фаолиятининг бузилиши кўп ҳолларда гиперандрогения билан боғлиқлиги исботланган. Нейроэндокрин тизим бутун организмнинг меъёр доирасида фаолият кўрсатишини бошқариши ҳамда ички муҳит барқарорлигини таъминлашда муҳимлиги билан бирга аёл репродуктив потенциални намоён қилишда беқиёс аҳамият касб этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, "... бепуштлиқ ҳеч кимни четлаб ўтмаган ва аҳолининг барча қатламларини жалб қилган. Бепуштлиқдан азият чекадиган инсонларнинг кўплиги уни даволаш имкониятларини кенгайтириш чора тадбирларини ишлаб чиқиш ҳамда унинг илмий изланишлар ва соғлиқни сақлаш тизимида бундан буён иккинчи режага туширмаслик заруриятини тақозо қилади..."¹.

Жаҳон миқёсида 60-70 % ҳолларда гиперандрогения метаболик синдром билан бирга учраб, касаллик кечишини мураккаблаштиради ва фертиллиқни тиклашда алоҳида ёндашувни талаб этади. Ушбу эндокринопатиялар билан репродуктив ёш аёлларининг 10-15% и азият чекади. Репродуктив функция тикланишининг қийинлиги ушбу патология патогенезининг мураккаблиги ва кўп омилли эканлиги билан изоҳланади. Гиперандрогения замиридаги ҳомиладорликларнинг 20-70% и аксарият ҳолларда гестациянинг биринчи триместрида ўз-ўзидан бола ташлаш билан яқунланади. Гиперандрогения тухумдон ва буйрак усти беги патологиялари оқибатида келиб чиқиб, репродуктив ёш аёлларида ҳайз цикли ва репродуктив функция бузилишларининг энг кўп сабабларидан биридир. Узок давом этган гиперандрогения метаболик бузилишларни янада оғирлаштиради, шунингдек, кичик чанок аъзолари онкологик касалликлари ва 2-тип қандли диабет ҳавфини 7 бараварга, миокард инфарктини 8,5 бараварга, артериал гипертензия ҳавфини 4-5 мартага кўпайтириб, ушбу беморлар ҳаёт сифати ва давомийлигига ўз салбий таъсирини кўрсатади².

Бугунги кунда мамлакатимизда аёл организми нейроэндокрин функцияси бузилишлари асосида кўпинча генетик омиллар ётишини ҳисобга олиб, айни популяцияга мос у ёки бу этник хусусиятларни аниқлашга уриниш ҳоллари кўпроқ учрамоқда. Гиперандрогениянинг ривожланишида генетик омиллардан бири СҮР21А2 гени бўлиб, у аёл организмида буйрак усти беги гормонал функциясининг амалга ошиши учун масъул 21 гидроксилаза ферментининг экспрессиясига жавобгардир. Кўпгина илмий тадқиқотларда исботланишича, 21 гидроксилаза танқислиги ўз навбатида гиперандрогенияга ва у билан боғлиқ клиник кўринишларининг намоён бўлишига олиб келади. Юқорида саналган ўзгаришлар ва андроген гормонлари секрециясининг ошиши генетик полиморфизм характериға, шунингдек аёл организмнинг индивидуал сезувчанлигига боғлиқдир. Шу муносабат билан, гиперандрогениянинг дифференциал диагностикаси ва патогенетик асосланган

¹ World Health Organization. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO.2023.

² Амираслонова М.М., Кузнецова И.В. Дефицит 21-гидроксилазы и ферильность. *Медицинский алфавит*. №4. (2020):16-23 doi:10.33667/2078-5631-2020-4-16-26

давоси аёлда репродуктив потенциалнинг бузилиши билан боғлиқ ножўя асоратларни олдини олишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Кейинги йилларда мамлакатимиз ҳукумати томонидан аёллар, айниқса фаол репродуктив ёшдаги аёллар репродуктив саломатлигини сақлаш ва мустаҳкамлашга алоҳида эътибор берилаяпти. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ- 4513- сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламни янада кенгайтириш тўғрисида»³ги қарорига мувофиқ Ўзбекистон Республикасининг соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг 2019-2025 йилларга мўлжалланган Концепциясида репродуктив ёшдаги аёллар саломатлигини сақлаш борасида бир қанча вазифалар кўзда тутилган. Шу билан бирга бу борада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорларида белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон миқёсида ҳозирга қадар олиб борилган илмий-тадқиқотлардан олинган натижалар гиперандрогениянинг (ГА) ривожланишида организм инсулин резистентлиги, D витамини танқислиги, шунингдек, бу ҳолатлар замирида тухумдон функциясининг хусусиятлари илмий адабиётларда етарлича ёритилган (Irani M., et.al., 2014; Azziz R.,2017; Sharma A., 2021). Чет эл олимлари Rebecca L., Simon Spedding, (2019) илмий тадқиқотлари асосида D витамини рецепторлари тухумдонларда, эндометрий ва плацентада топилган ҳамда D витаминининг репродуктив функцияда муҳим рол ўйнаши исботланган. D витамини дефицити калций регуляциясини бузиб, фолликулалар ривожланишининг тўхташига олиб келади, бу эса аёлда ҳайз ва репродуктив функциянинг издан чиқишига сабаб бўлади.

ГА нинг эрта диагностикасида генетик омилларнинг ҳам диагностик, ҳам прогностик ролини ўрганиш, айниқса ноклассик турдаги буйрак усти бези пўстлоғи туғма гиперплезиясини (НБТГ) аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. НБТГ да фертилликнинг камайиши ва ҳомила кўтаролмаслик каби асоратлар учраганлиги ҳамда ушбу касалликнинг даволаш самарадорлигининг пастлиги

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПФ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламни янада кенгайтириш тўғрисида»ги Қарори // www.lex.uz.

ҳозиргача долзарб муммолигича қолмоқда (Доброхотова Ю.Э., 2017; Хабаров С.В., ва б.к., 2020).

Репродуктив ёшдаги аёлларнинг бештадан биттасида учрайдиган тухумдонлар поликистози синдроми (ТПКС) нинг аксарият ҳолларда ГА билан боғлиқлиги исботланган. ГА туфайли келиб чиққан ТПКС патогенезида Простата Специфик Антиген иммунологик омилининг янги маркёр сифатидаги роли, С – реактив оксилнинг прогностик аҳамияти, ўсмирлик даврида овариал генезли ГА нинг ўзига хос клиник хусусиятлари ўрганилган (Ҳайдарова Ф.А., 2017; Иргашева С.Ў., 2018; Матризаева Г.Д., 2018).

Гиперандрогения синдромининг ривожланиш манбасини аниқлаш юқорида келтирилган генетик омиллар ва D витамини танқислигининг аҳамияти ва унинг тухумдонлар гормонал функцияси билан ўзаро корреляциясини ўрганишни давом эттиришни тақозо қилади. Бугунги кунда Ўзбекистон Республикасида бу синдром кам ўрганилган бўлиб, ўзбек популяцияси аёлларида ГА ривожланишига олиб келадиган асосий сабаблар аниқ кўрсатилмаган. ГА нинг турли шакллари учун ташхис қўйишнинг аниқ мезонлари, ягона текшириш алгоритми ва дифференциал терапия усуллари ишлаб чиқилмаган. Шу муносабат билан ГА диагностикасида бир қанча камчиликлар ва даволаш тактикасида хатоликлар юзага келади. ГА ривожланишида генетик омилларнинг ва D витаминининг роли ҳамда уларнинг гормонлар билан ўзаро боғлиқлиги кам ўрганилган бўлиб, яна қўшимча изланишларни тақозо этади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Ушбу диссертация иши Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида (06.2022 PhD 147) “COVID - 19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳоли саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларини ишлаб чиқиш (2022–2026 йй.)” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Гиперандрогения туфайли келиб чиққан аёллар репродуктив функциясининг бузилишларида масъул стероид гормонлар, D витамини етишмовчилиги ва генетик омилларнинг аҳамиятини ўрганиш орқали диагностика ва даволашга дифференциал ёндашувни танлаш ҳамда олдини олиш чораларини такомиллаштириш.

Тадқиқот вазифалари:

гиперандрогения синдроми бўлган аёлларда репродуктив функциянинг бузилиш ҳолатларининг учраши, клиник хусусиятларини аниқлаш ва таҳлил қилиш;

гиперандрогения синдроми башоратлашда клиник ва гормонал кўрсаткичларнинг диагностик самарадорлигини баҳолаш;

ўзбек популяциясига хос гиперандрогенизм ривожланишини индуцирловчи генетик маркёрларни аниқлаш ёрдамида адренал ҳамда тухумдонга алоқадор гиперандрогенияни дифференциациялаш методикаларини такомиллаштириш;

гиперандрогения синдромини дифференциал ташхислаш, адекват даволаш ва профилактика чора-тадбирлари алгоритминини ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ проспектив текширувларни ўтказиш учун репродуктив ёшдаги 158 нафар аёллар ўрганилган. Проспектив текширув учун гиперандрогенияси бўлган 126 нафар аёллар танлаб олинган. Текширувлар натижаларига асосланган ҳолатда текширувдаги аёллар майда гуруҳларга бўлинган. Назорат гуруҳи соғлом яъни репродуктив дисфункциялар бўлмаган 32 нафар аёллар олинган. Тадқиқот Вилоят аҳоли репродуктив саломатлик марказида олиб борилган.

Тадқиқотнинг предмети Қон зардобдаги гормонлар миқдори ўзгаришларини, D витамини концентрацияси ҳолатини ўрганиш ва генетик таҳлил учун аёллардан олинган қон намуналари, ультратовуш текшируви (фолликулометрия) натижаларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник-лаборатор, функционал-диагностик текширувлар (УТТ текшириш), гормонал, молекуляр-генетик, статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

репродуктив ёшдаги аёлларда гиперандрогения синдроми ривожланишида гормонал фон (ФСГ, ЛГ, Пролактин, ТТГ, Т4 эркин фракцияси, умумий тестостерон, тестостерон эркин фракцияси, ДГЭАС, 17-ОН прогестерон) ва 25 (ОН) D витамини дефицитининг патогенетик таъсир ахамияти ўрганилди. Шу орқали D витамини танқислиги гиперандрогения ривожланиш хавфини 2,1 мартага ошириши ҳамда гиперандрогенизм келиб чиқишида прогностик самарадорлиги жуда яхши даражада ($AUC=0,83$) эканлиги ҳисобланган;

ТМИ кўрсаткичлари билан масъул стероид гормонлар ва D витамини миқдорлари ўзаро корреляция қилинди ва семизлик ва гиперандрогения ривожланиши орасида мусбат боғлиқлик аниқланди, ТМИ боғлиқ равишда гиперандрогенизмга хос маркерлар ЛГ/ФСГ нисбатини бузилишига боғлиқ бўлмаган тарзда, мустақил ривожланиши мумкинлиги тасдиқланган;

гиперандрогенизмни ривожланиш генезини аниқлаш ва патогенетик асосланган терапияни тасдиқлаш мақсадида CYP21A2 генининг секвенирлаш молекуляр - генетик таҳлили ўтказилди ва аниқланган полиморфизм типидagi мутацияларнинг клиник белгилар ҳамда биокимёвий маркерлар билан ўзаро ассоциацияси ўрганилган. Бунда ўзбек популяциясида 655 A/C>G ва rs9378252 полиморфизмлари мустақил ҳолда 21-гидроксилаза дефицитини ривожлантириш орқали ноклассик туғма адренал гиперплазияга олиб келиши ва гиперандрогенизм ривожлантириши исботланган;

гиперандрогения синдромида репродуктив функция бузилишларига қараб, ривожланиш генезини ҳисобга олган ҳолда, патогенетик асосланган комплекс даволаш чора-тадбирлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гиперандрогения синдромини башорат қилишда, диагностикасида клиник ва лаборатор текширув стандарти ишлаб чиқилди ва амалиётга тадбиқ этилган;

D витамини танқислигининг гиперандрогения ривожланишидаги роли ўрганилди ва ушбу синдром диагностикасида қон зардобиди 25(OH) D микдорини аниқлаш текширув босқичларига киритиш бўйича услубий тавсиялар ишлаб чиқилган;

гиперандрогения ривожланиш генезини дифференциал диагностикалашда 17-OH прогестерон ва ДГЭАС маркерлари юқори бўлган аёлларда СYP21A2 молекуляр-генетик таҳлилига юбориш амалиётга тадбиқ этилган;

гиперандрогенизм бўлган аёлларда буйрак усти беши туғма дисфункциясига гумон қилинганда глюкокортикоидларни тавсия этиш, молекуляр-генетик таҳлил натижаларидан сўнг жорий қилиниши амалиётга тадбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва замонавий усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, танланган материалнинг етарли миқдордалиги, умумклиник, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги ва натижаларнинг ишончилиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гиперандрогениянинг патогенетик манбасини маъсул гормонлар ва молекуляр генетик омиллар текширувини қўллаш орқали дифференциал ташхислаш даво самарадорлигини ошириши ва репродуктив йўқотишларни эрта ташхислаш ва прогнозлаш, шунингдек комплекс даво чораларини ишлаб чиқишда ва аёллар организмни ўрганишга доир акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга салмоқли ҳисса қўшади. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар, ишлаб чиқилган илмий хулосалар репродуктив ёшда гиперандрогения билан азият чекадиган аёлларда ушбу ҳолат ва унинг асоратларини комплекс даволаш чораларини амалга оширишда, шунингдек, репродуктив функция бузилишларининг хавфли омилларини эрта ташхислаш, биокимёвий ва генетик маркерлар аниқланган аёлларда предгравидар тайёргарлик ўтказиш, гиперандрогенияга боғлиқ ўзгаришларни бартараф этишни такомиллаштирилган алгоритм бўйича олиб бориш, ўз вақтида комплекс даво чораларини ўтказиш, даволаш самарадорлигини оширган ва ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Репродуктив ёшда гиперандрогенияни аниқлаш ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Гиперандрогения синдромининг ривожланишида гормонал ва генетик омиллар, шунингдек D витамини танқислиги ролини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Гиперандрогения синдромида клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг

диагностик мезонларини оптималлаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 августдаги 8н-д/914-сон маълумотномаси); Ушбу тавсияномада гиперандрогения ва унинг репродуктив бузилишлар билан асоратланишни эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, лаборатор ташхислашнинг оптимал вариантларини яратишга хизмат қилган;

Тадқиқот давомида ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш борасида олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро шаҳридаги 1-сонли оилавий поликлиникаси ва Вилоят перинатал маркази, амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 7 октябрьдаги 8н-з/536-сон хулосаси). Амалиётга татбиқ этилган натижалар гиперандрогения ва унинг асоратларини даволаш ва ташхислаш сифатини яхшилаш, касалликнинг асоратлари частотаси ҳамда аёллар ўлимини қисқартиш, даволаш харажатларини камайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 148 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

Кириш қисмида тадқиқот ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Аёллардаги гиперандрогения муаммосига замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шунингдек, аёлларда репродуктив тизим билан боғлиқ муммолар гинекологик касалликлар структурасида сезиларли улушни ташкил этиши, Гипоталамус-гипофиз-тухумдон-буйрак усти беги системасининг жиддий бузилишларидан бири гиперандрогения бўлиб, бу ҳолат деярли ҳар доим бепуштлик, ҳайз цикли бузилишлари, гирсутизм, ҳомила кўтаролмаслик ва

метаболик жараёнларнинг бузилиши билан намоён бўлиши ҳақида сўз боради. Аёлларда гиперандрогенизм ҳолатида юзага келадиган клиник белгилар ва уларнинг ривожланиш механизми, замонавий диагностика усуллари, даволашнинг замонавий жиҳатлари, олдини олишга қаратилган чоратadbирларни талқин қилишга бағишланган сўнгги йиллар илмий натижалари маҳаллий ва хорижий муаллифлар тадқиқот натижалари мисолида батафсил шарҳланган. Бу муаммоларни эрта аниқлаш, асоратларни башоратлаш, ўз вақтида ва мукамал даволаш ҳамда олдини олиш тадбирларини қўллаш орқали фертил ёшдаги аёлларнинг жамият ҳаётида фаол иштирокини таъминлаш, оилада бепуштлик муаммосини камайтириш, ҳаёт сифати кўрсаткичини оширишга эришилади.

Диссертациянинг «**Гиперандрогения синдроми кузатилган беморларда тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширув материаллари умумий тавсифи келтирилган, текширув усуллари тўлиқ ёритилган.

Илмий тадқиқот ўтказиш учун Бухоро вилоятида 2020-2022 йилларда гинекологик анамнезида гиперандрогения синдроми бўлган ва бепуштлик, ҳайз циклининг бузилиши, одатий бола ташлаш асоратлари, ҳамда дерматопатия белгилари билан мурожаат қилган 126 нафар аёл жалб қилиниб, чуқур ўрганиш ўтказилди. Аёлларни кузатиш дастлабки босқичларидан бошлаб, 12 ой давомида амалга оширилди. Илмий тадқиқотда, асосий гуруҳ сифатида 126 нафар аёл беморлар ва 32 нафар репродуктив функция бузилишлари бўлмаган репродуктив ёшдаги аёллар киритилди. Беморларни маслаҳатлаш Вилоят эндокринология диспансери эндокринолог шифокори билан ҳамкорликда олиб борилган. Қўйилган мақсад ва вазифаларга мос ҳолда қуйидаги тадқиқот дастури ишлаб чиқилди: Анкета-сўров усули; Ферриман-Галлвей шкаласи ёрдамида гирсутизм даражалари баҳоланди; Хемилюминесцент иммуно-анализаторидан фойдаланиб қон зардобидида ФСГ, ЛГ, Пролактин, ТТГ, Т4 эркин фракцияси, умумий тестостерон, эркин тестостерон фракция, ДГЭАС-С, 17-ОН прогестерон ва 25-ОН D миқдорлари ўрганилди; Фолликулометрия (УТТ-мониторинги); Молекулар - генетик текшируви – СҮР21А2 генида секвенирлаш текшируви амалга оширилди.

Беморларни тадқиқотга киритиш мезонлари: фақат репродуктив ёшдаги аёллар; бепуштликка хос белгилар кузатилган аёллар; ҳайз бузилиши мавжуд аёллар; акне, қора акантоз, себорея, алопеция каби дерматологик бузилишлардан камида биттаси мавжуд бўлган аёллар; семизлик ва ортикча вазн мавжуд бўлган аёллар; анамнезида кечиккан менархе бўлган аёллар; гирсутизм белгилари мавжуд аёллар; анамнезида бир ёки одатий бола ташлаш билан шикоят қилган аёллар танлаб олинди. Барча маълумотлар махсус тузилган сўровномага киритилди, сўнгра олинган маълумотлар математик тарзда қайта ишланди. Улар қуйидаги ёш тоифаларига ажратилди: Асосий гуруҳларда 20 ёшгача бўлган беморлар сони 9 (7,1%) тани, 21-26 ёшдаги беморлар сони эса 52 (41,3%) тани, 27–34 ёшдаги беморлар сони 41 (32,5%) тани ва 35 ва ундан юқори ёшдаги беморлар сони эса 24 (19%) тани ташкил этди. Назорат гуруҳида, 20 ёшгача бўлган текширилувчилар сони 3 (9,4%) тани, 21-26 ёшдаги беморлар сони эса 12 (37,5%) тани, 27–34 ёшдаги беморлар

сони 12 (37,5%) тани ва 35 ва ундан юқори ёшдаги беморлар сони эса 5 (15,6%) тани ташкил этди.

Тадқиқот давомида, беморларда олиб борилган анамнестик ва объектив текширувга кўра, асосий ва назорат гуруҳида ёндош касалликлар фоизи аниқланган ва бунга кўра, асосий гуруҳда камқонлик ва юрак қон-томир касалликлари энг кўп улушни эгаллаган (мос равишда 44,4% ва 25%). Тана масса индекси (ТМИ) натижаларига кўра, асосий гуруҳда ортиқча тана вазни ва семизликнинг турли даражалари бўлган аёллар 67,4% ни ташкил этган.

1-жадвал

Асосий гуруҳ беморларда репродуктив салоҳиятга оид натижалар

	Бепуштлиқ		Хомиладорлик сони				Бола ташлаш		Аборт %
	Бирламчи %	Иккиламчи %	1 %	2 %	3 %	4≤ %	Эрта муддатда %	Кечки муддатда %	
Асосий гуруҳ	25,4*	37,3*	16,7	23	24	4,7	10,3	15*	16,7
Назорат гуруҳи	0,0	0,0	31,2	34	22	0	3,1	0,0	6,25

Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$.

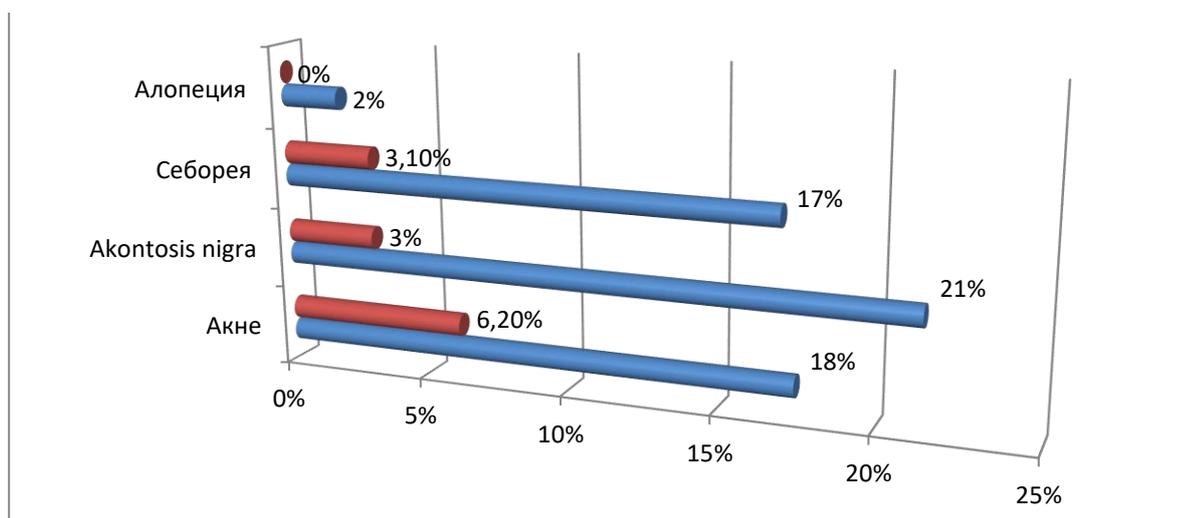
1- жадвалда келтирилганидек асосий гуруҳдаги беморларда репродуктив салоҳиятга оид тўпланган анамнез натижасига кўра, 25,4% (n=32) беморларда бирламчи бепуштлиқ, 37,3% (n=47) беморларда эса иккиламчи бепуштлиқ аниқланган (назорат гуруҳида бу белгилар аниқланмади).

Диссертациянинг «Гиперандрогенизм мавжуд аёлларда клиник ва биокимёвий ўзгаришлар ва уларнинг ўзаро ассоциацияси» деб номланган учинчи бобида гиперандрогенемия аниқланган аёлларда клиник белгиларни хусусияти ва кечиши кузатилган. Биз олиб борган тадқиқот давомида аниқланган клиник белгилардан, хусусан ҳайз цикли ўзгаришлари қуйидаги частотада аниқланди. Олиб борилган тадқиқот натижасига кўра, гиперандрогенемизм мавжуд беморларда ҳайз циклига оид ўзгаришлар носпецифик кўринишда бўлиб (зеро, деярли ҳар учтадан битта беморда бундай ўзгариш кузатилмади), энг кенг тарқалган белгилар жумласига, опсоменорея ($p < 0,05$), олигоменорея ($p < 0,05$) ва иккиламчи аменорея ($p < 0,05$) киритилди.

Шунингдек, гиперандрогения мавжуд беморларда (n=126) терига оид ўзгаришлардан, акне – 17,5% (n=22), акантозис нигра – 21,4% (n=27), себорея – 16,7% (n=21), алопеция – 1,6% (n=2) аниқланган бўлса, қолган беморларда 10,4% (n=13) бундай ўзгаришлар топилмади (1-расм).

Шу билан бирга, асосий гуруҳдаги беморларда гирсутизм Ферриман-Галлвей шкаласи бўйича баҳоланди. Бунда асосий гуруҳ текширилувчиларининг 75,4% да гирсутизмнинг турли даражалари аниқланди. Шунга кўра, гирсутизм гиперандрогения ҳақида хулоса чиқаришга ишонарли клиник белгилардан бири эканлигини, бизнинг тадқиқот натижалари ҳам тасдиқлади.

Тадқиқот давомида, асосий гуруҳдаги барча беморларда (n=126) ва солиштирув мақсадида танлаб олинган шартли соғлом аёлларда (n=32) гиперандрогения келиб чиқиш патогенезини тушуниш мақсадида гормонал статуси аниқланди.



1-расм. Гиперандрогения мавжуд аёлларда териға оид ўзгаришлар натижаси.

2-жадвалда келтирилганидек, асосий гуруҳ беморларида ФСГ миқдори назорат гуруҳига нисбатан 5,5% га ($p > 0,05$) камайганлиги аниқланган бўлса, ЛГ концентрацияси беморларда назорат гуруҳидан деярли 1,6 марта юқорилиги ($p < 0,001$) маълум бўлди. Шунга кўра, ЛГ ва ФСГ нисбати ҳисобланганида, бу кўрсаткич асосий гуруҳда 2,45 ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса 1,3 ни ташкил этди ва бу натижалар ўртасидаги фарқ статистик ишончли ($p < 0,01$) эканлиги тасдиқланди.

2-жадвал

Гиперандрогения мавжуд ва шартли соғлом аёлларда баъзи биокимёвий кўрсаткичлар фарқи

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	Референт кўрсаткич
Фолликула стимуловчи гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	6,9±0,35	7,3±0,65	3,2-15
Лютеинловчи гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	12,15±0,67** *	7,675±0,68	1,2-12,5
ЛГ/ФСГ	2,24±0,14**	1,34±0,12	<2
Умумий тестостерон, (нмоль/л)	3,8±0,28***	1,1±0,078	0,29-1,67
Эркин тестостерон (пг\мл)	2,64±0,1*	1,87±0,36	0,1-4,2
Дегидроэпиандростерон-сулфат (ДГЭАС) (мг\дл)	376,5±13,6** *	220,4±16,36	23-266
17-ОН прогестерон, (нмоль/л)	5,15±0,3**	2,74±0,38	1,24-8,24
Тиреотроп гормон (ТТГ) (мЕд/мл)	2,4±0,12	2,49±0,23	0,3-4,5
Т4 эркин (нг\мл)	11,34±0,28	12,1±0,55	8,9-17,2
Пролактин (мЕд/мл)	295,8±12,7*	254,5±10,6	66-490
25-(ОН) D (нг\мл)	22,9±2,37**	33,24±1,78	30-60

Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; ** - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,01$; *** - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,001$

Шунингдек, андрогенлар концентрацияси хусусан, умумий тестостерон миқдори асосий гуруҳда назорат гуруҳидан 3,54 марта юқорилиги ($p<0,001$) тасдиқланган бўлса, эркин тестостерон ва дегидроэпиандростеронсульфат (ДГЭАС) миқдорлари, мос равишда 1,41 ($p<0,01$) ва 1,71 ($p<0,001$) марта асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги аниқланган.

Жадвалда кўрсатилганидек, пролактин миқдори бўйича асосий гуруҳ назорат гуруҳидан 1,16 марта устунлиги ($p<0,05$), 25-(ОН) D миқдори бўйича эса 1,45 марта камлиги ($p<0,01$) аниқланган.

ЛГ/ФСГ нисбати ошиши, 25(ОН)D витамини дефицити ва пролактин концентрациясини кўпайиши каби гиперандрогенияни индуцирловчи факторларни, татқиқодимиз давомида прогностик аҳамиятини аниқлаш мақсадида, сезгирлик (SE), махсуслик (SP), диагностик самарадорлик (AUC) ва патогенетик аҳамиятини аниқлаш мақсадида хавф омили (OR) каби кўрсаткичларга текширилган.

3-жадвал

Баъзи биокимёвий маркерларнинг аёлларда гиперандрогения ривожланишида прогностик аҳамияти

Кўрсаткичлар	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
Абнормал ЛГ/ФСГ нисбати	0,65	0,90	0,70	1,6	1,32-1,937	<0,01
25(ОН)D	0,88	0,63	0,83	2,1	1,43-3,1	<0,01
Пролактин	0,63	0,69	0,63	1,31	1,098-1,57	<0,01

3-жадвалда келтирилганидек, ЛГ/ФСГ нисбатини абберант равишда ошиши, гиперандрогенияни прогностлашдаги сифати яхши даражада ($AUC=0,70$) эканлиги маълум бўлди. Бошқа томондан, ЛГ/ФСГ нисбатини абнормал равишда ошишини гиперандрогения ривожланишидаги патогенетик аҳамиятини – индуцирловчи эканлигини хавф омили кўрсаткичи хам тасдиқлади. Унга кўра, тадқиқотда, абберант ЛГ/ФСГ нисбати хавф омили гиперандрогения ривожланиш хавфини 60% га (95%CI: 1,32-1,937; $p<0,05$) ошириши аниқланган.

Шунингдек, семизлик ва ортикча вазн хам аёлларда гиперандрогения ривожланишида, яна бир индуцирловчи факторлиги хисобга олиниб барча биокимёвий натижалар, тана массаси индексига боғлиқ равишда текширилди. 4-жадвалда келтирилганидек, тана массаси индексига умумий ва эркин тестостерон каби маркерлар тўғри пропорционал равишда боғлиқлиги аниқланган бўлса, ЛГ/ФСГ, 17-ОН прогестерон ва 25-гидроксикальциферол маркерларини эса тескари боғлиқлиги топилди. Бошқа кўрсаткичларда эса ТМИ боғлиқ равишда периодик ўзгаришлар аниқланмади.

Қизиғи шуки, бу келтирилган натижаларда тана массасига боғлиқ равишда умумий ва эркин тестостерон миқдорини ошиши кузатилган бўлса ЛГ/ФСГ нисбатини камайганлиги кузатилди. Бу ҳолатда, семизлик индуцирлаган гиперандрогенизм ривожланиши, ТМИ ошгани сари ЛГ/ФСГ нисбатини бузилишига боғлиқ бўлмаган тарзда, мустақил ривожланиши эхтимолини ошириши мумкин.

Гиперандрогения мавжуд асосий гурух (n=126) аёлларида ва шартли соғлом (n=32) гурух текширилувчиларда тўртта УТТ маркерлари, хусусан бачадон ўлчамлари, М-Эхо кўрсаткичларини хайз циклига монанд ўзгариши, тухумдон ўлчамлари ва фолликуляр резерв маркерлари текшириб ўтилди ва бу маркерларни гиперандрогения ҳолати билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди. Бачадон гипоплазия ҳолати асосий гуруҳда 14 та (11%) беморларда аниқланди, назорат гуруҳида эса атиги 1 та (3%) текширилувчида топилди ($p > 0,05$; $\chi^2 = 1,89$). Шундан келиб чиқиб, гиперандрогения мавжуд аёлларда УТТ бачадон ўлчами маркери ва гиперандрогения орасида статистик ишончли ўзаро ассоциация мавжуд эмас деб ҳулоса чиқарилди (2-расм, А).

4-жадвал

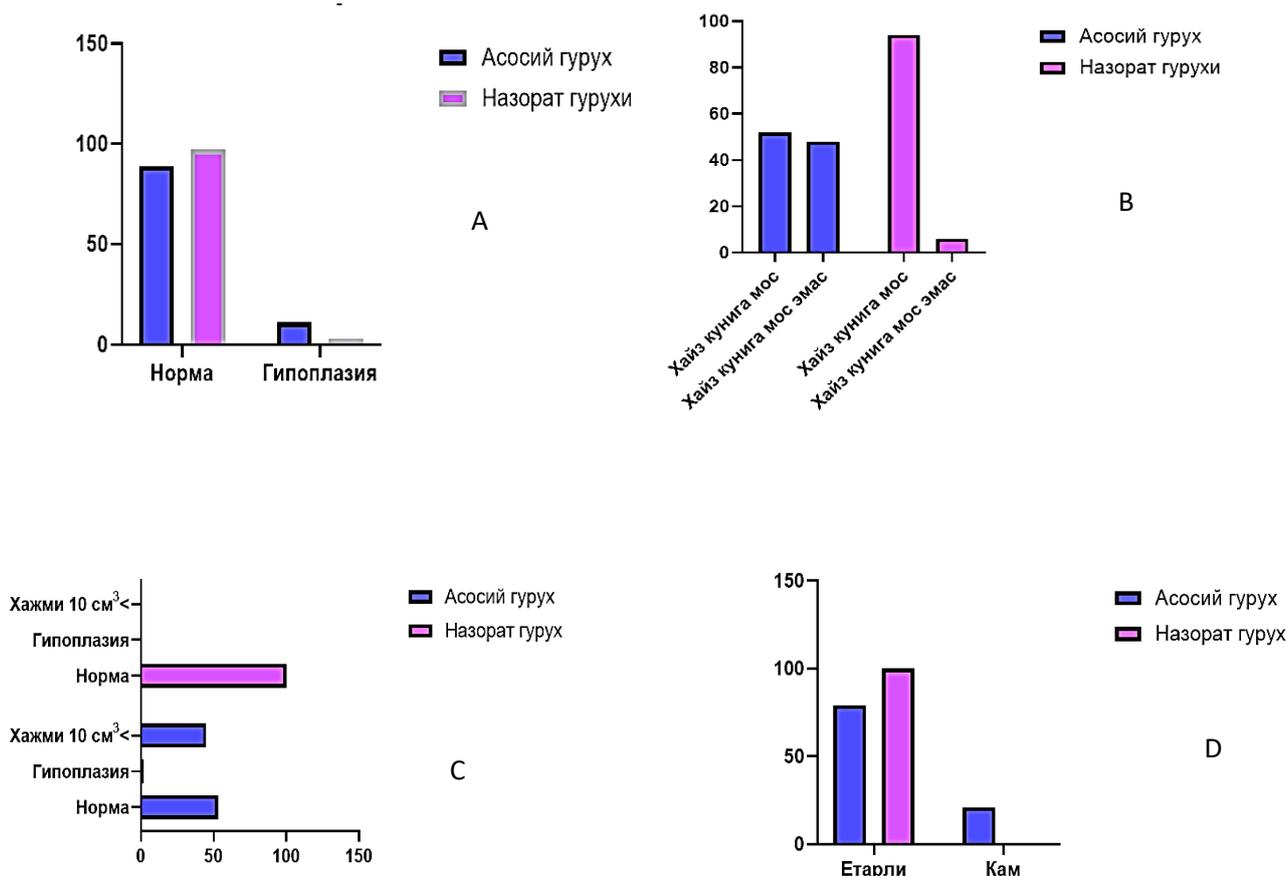
Турли ТМИ эга беморларда ва назорат гуруҳида гормонал кўрсаткичлар натижалари

Кўрсаткичлар	25-29,9 n=49	30-34,9 n=32	35-39,9 n=5	Назорат гуруҳи
Фолликула стимулловчи гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	6,7±0,5	7,45±0,73	5,4±0,80	7,3±0,65
Лютеинловчи гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	13,7±1,1 ^a	12,2±1,6 ^a	7,62±1,5 ^{bc}	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	2,48±0,23 ^a	2,24±0,21 ^a	1,5±0,4 ^b	1,34±0,12
Умумий тестостерон, (нмоль/л)	3,3±0,36 ^a	4,5±0,39 ^{ab}	5,6±0,8 ^{ab}	1,1±0,078
Эркин тестостерон (нг/мл)	2,46±0,15 ^a	2,77±0,2 ^a	3,32±0,25 ^{ab}	1,87±0,36
Дегидроэпиандростерон-сулфат (ДГЭАС) (мг/дл)	379,3±21,2 ^a	354,23±30,1 ^a	376,53±33,3 ^a	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, (нмоль/л)	5,5±0,4 ^a	4±0,5 ^{ab}	3,8±0,6 ^b	2,74±0,38
Тиреотроп гормон (ТТГ) (мЕд/мл)	2,55±0,21	2,4±0,26	2,4±0,26	2,49±0,23
Т4 эркин (нг/мл)	11,7±0,4	11,7±0,53	12,3±0,93	12,1±0,55
Пролактин (мЕд/мл)	315,2±23,7 ^a	287,9±22,7 ^a	293,24±26,6 ^a	254,5±10,6
25-(ОН) D (нг/мл)	24,4±1,4 ^a	21,74±1,5 ^a	19,2±1,9 ^{ab}	33,24±1,78

Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – ортиқча вазн вакиллари умумий натижасига нисбатан – $p < 0,05$; c – семизлик билан касалланган беморлар умумий натижасига нисбатан – $p < 0,05$.

Шунингдек, асосий гуруҳдаги 61 (48%) аёлларда М-Эхо хайз кунига мос келмаслиги қайд қилинди ($p < 0,001$; $\chi^2 = 18,9$). Бу эса, М-Эхо кўрсаткичларини хайз кунига номутаносиблиги маркери гиперандрогения мавжуд беморларда ишончли маркер эканлигини билдиради (2-расм, В). Бундан ташқари, тухумдон ўлчамларини натижаларига кўра, назорат гуруҳидаги барча аёлларда (n=32; 100%) тухумдон ўлчами нормал

кўрсаткични ташкил этди, асосий гуруҳда эса 66 та беморларда тухумдон ўлчамлари нормал кўрсаткичдалиги, 3 та (2%) беморларда гипоплазия мавжудлиги ва 57 та (45%) беморларда тухумдон ҳажми 10 см^3 дан юқорилиги аниқланди ($p < 0,001$; $\chi^2 = 24,57$). Бу эса, гиперандрогения ҳолати ва тухумдон ўлчамлари ўзгариши орасида ишончли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади (2-расм, С). Асосий ва назорат гуруҳида антрал фолликулалар ёки тухумдон резерви натижалари таҳлил қилинганида, антрал фолликулалар сони нормал кўрсаткични ташкил этган асосий гуруҳдаги беморлар 100 (79%) ни, фолликуляр резерв камайган беморлар сони 26 (21%) тани ташкил этди ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,9$. 2-расм, D).



2-расм. Тадқиқот давомида асосий ва назорат гуруҳи УТТ таҳлили натижалари.

Диссертациянинг “Аёлларда гиперандрогенемизм дифференциал диагностикасида генетик маркерларлар – CYP21A2 генининг ахамияти» бўлимида қайд этилган гуруҳларда гиперандрогенемизм мавжуд беморларда CYP21A2 гени секвенирлаш текшируви натижалари қиёсий жиҳатдан баҳоланиб, натижалари батафсил баён этилган.

Тадқиқотда амалга оширилган CYP21A2 гени секвенирлаш натижасига кўра, асосий гуруҳда делеция, транслокация, микро- ва макроконверсия каби экспрессияланувчи фермент конформациясига кучли таъсир этувчи мутация турлари аниқланмади, бошқа томондан ягона нуклеотид полиморфизми (SNP)

типидаги полиморфизмлар натижаларини аллел ва генотипларга тақсимланиш асосий ва назорат гуруҳида аниқланди.

5-жадвалга асосан, асосий ва назорат гуруҳида аниқланган полиморфизмлар натижасини аллеллар бўйича тақсимланиши популяция даражасида ўринли эканлигини текшириш мақсадади Харди-Вайнберг қонуни асосида текширилди. Ва бунга кўра, барча аниқланган полиморфизмлар бўйича кутилган ёки эмпирик натижалар кузатилаётган ёки теоретик натижаларга нисбатан ишончли оғиш аниқланмади ($\chi^2 < 3,85$; $P > 0,05$). Бу эса, тадқиқот давомида олинган натижалар Харди-Вайнберг қонунига бўйсинишини кўрсатади.

5-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳида СҮР21А2 гени секвенирлаш текшируви натижасида аниқланган полиморфизмларни аллел ва генотип бўйича тақсимланиши

	Асосий гуруҳ					Назорат гуруҳи				
	Аллеллар		Генотипларлар			Аллеллар		Генотиплар		
	Ёввойи тури (%)	Минор тури (%)	Гомозигот ёввойи (%)	Гетерозигот (%)	Гомозигот ноёввойи (%)	Ёввойи тури (%)	Минор тури (%)	Гомозигот ёввойи (%)	Гетерозигот (%)	Гомозигот ноёввойи (%)
683 G>A	92,0	8,0	77	12,7	1,6	90,0	10,0	80	20	0
rs937 8252	89,7	10,3	80,2	19	0,8	98,4	1,6	96,875	3,125	0
rs6468	82,8	7,2	86,5	12,7	0,8	95,3	4,7	90,625	9,375	0
rs6477	94,4	5,6	89,6	9,5	0,8	95,32	4,68	90,625	9,375	0
655 A/C>G	96,03	3,97	92	7,9	0,0	100	0	100	0	0
1389 T>A	96,43	3,57	92,9	7,1	0	96,8	3,2	93,75	6,25	0
2578 C>T	98,4	1,6	96,83	3,17	0	100	0	100	0	0
999 A>T	97,6	2,4	95,2	4,8	0	100	0	100	0	0
2108 C>T	99,6	0,4	99,2	0,8	0	100	0	100	0	0

Юқорида келтирилганидек, СҮР21А2 генида турли хил полиморфизм минор аллелларни биргаликда келиши аёлларда нокласслик турдаги адурнал гиперплазия келиб чиқиши орқали гиперандрогенизм ривожланиши хавфини сезиларли оширади. Шу сабабли, секвенирлаш натижасига кўра асосий гуруҳдаги баъзи беморларда комбинирланган мутацияларни гетерозигот формасида учраш частотаси таҳлил қилиниб комбинирланган хилдаги минор аллеллар таъсири ҳисоблаб чиқилди. Натижада, ўзида икки хил минор аллел тутган беморлар 18,3% (n=23) эканлиги, ўзида уч хил минор аллел тутган беморлар эса 2,4% (n=5) эканлиги аниқланди.

Шунингдек, СҮР21А2 гени секвенирлаш натижалари таҳлил қилиниб, асосий ва назорат гуруҳларида мутант аллел мавжуд текширилувчиларда турли полиморфизмларни патогенетик ахамияти текширилди. Хусусан,

CYP21A2 гени rs9378252 (H62L) полиморфизми текшириш натижаси интерпретацияси қилинганда, ёввойи аллел назорат гуруҳида, минор аллел эса асосий гуруҳида ишончли тарзда юқорилиги хи-квадрат кўрсаткичи тасдиқлади ($\chi^2=5$; $P=0,026$; нисбий хавф омили – RR бўйича мос равишда, $RR=0,8$; 95%CI: 0,74-0,894 ва $RR=1,23$; 95%CI: 1,23-1,36). Шунга ўхшаш тарзда, генотиплар кўрсатган натижасига кўра, ёввойи гомозигот – AA генотиби касаллик ривожланишини 21% га камайтириш (95%CI: 0,79-1,078; $\chi^2>3,85$; $P<0,05$) орқали протектив, гетерозигот – AT ва ноёввойи гомозигот – T/T генотиплар эса касаллик ривожланиш хавфини, мос равишда 25% ва 26% га (мос равишда, $RR=1,25$; 95%CI: 1,11-1,42 $\chi^2>3,85$; $P<0,05$, $RR=1,26$; 95%CI: 1,16-1,36; $\chi^2<3,85$; $P>0,05$) ошириши аниқланди.

6-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳида CYP21A2 гени rs9378252 (H62L) полиморфизмини тақсимланиши ва патогенетик аҳамияти

Аллеллар ва генотиплар	Аллел ва генотиплар миқдори				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ							
	n	%	n	%						
A	226	89,7	63	98,4	5	0,026	0,8	0,74-0,894	0,14	0,018-1,037
T	26	10,3	1	1,6	5	0,026	1,23	1,12-1,36	7,25	0,965-54,46
A/A	101	80,2	31	96,9	5,2	0,02	0,79	0,70-0,899	0,13	0,017-1,00
A/T	24	19	1	3,1	4,8	0,028	1,25	1,11-1,42	7,3	0,948-56,12
T/T	1	0,8	0	0	0,25	0,614	1,26	1,16-1,36	0	0

Шундай қилиб, CYP21A2 гени секвенирлаш натижасига кўра, аниқланган барча полиморфизм типидagi мутация турлари орасидан фақат rs9378252 полиморфизми минор аллелли ҳамда гетерозигот генотиплари билан гиперандрогенизм ривожланиши ўртасида статистик ишончли мусбат боғланиш мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, 653 G>A, rs6477 ва 1389 T>A полиморфизмларида эса бундай боғланиш мавжуд эмаслиги тасдиқланди. Шунингдек, 2578 C>T, 655 A/C>G, 999 A>T ва 2108 C>T полиморфизмлари бўйича мутант аллеллар фақат асосий гуруҳ беморларида аниқланди.

Бундан ташқари, тадқиқот давомида CYP21A2 гени турли хил полиморфизмлар аниқланган беморларда фенотипик ўзгаришлар кўрсаткичлари текширилди ва шу орқали генотипик-фенотипик корреляцияси тузилди. Хусусан, 7-жадвалда уч карра ва икки карра минор аллел тутувчи беморларда биокимёвий кўрсаткичлар ўзгариши ва турли полиморфизмларни беморлар фенотиби (биокимёвий кўрсаткичлари)га ўзаро синтропик таъсири аниқланди. 7-жадвалда келтирилганидек, CYP21A2 генида аниқланган полиморфизмлар бўйича уч ва икки карра ноёввойи турдаги аллеллар аниқланган беморларда ЛГ/ФСГ нисбати кўрсаткичи CYP21A2 генида мутант аллел мавжуд бўлмаган беморлар кўрсаткичига нисбатан, мос равишда 2,52 ($p<0,05$) ва 1,75 ($p>0,05$) марта камлиги; умумий тестостерон миқдорини деярли тенглигини ($p>0,05$); эркин тестостерон миқдорини эса, мос равишда

1,06 ($p>0,05$) ва 1,13 ($p>0,05$) марта камлиги, ДГЭАС миқдорини мос равишда 1,43 ($p<0,05$) ва 1,20 ($p<0,05$) марта юқорилигини; 17-ОН прогестерон миқдорини, мос равишда 2,37 ($p<0,05$) ва 1,82 ($p<0,05$) марта юқорилигини; пролактин миқдорини, мос равишда 1,11 ($p>0,05$) марта кўплиги ва 1,07 ($p>0,05$) марта камлиги; 25-ОН кальциферол миқдорини эса, мос равишда 1,05 ($p>0,05$) ва 1,15 ($p<0,05$) марта юқорилиги аниқланди.

7-жадвал

СҮР21А2 генида уч ва икки карра полиморфизм аниқланган беморлар ва СҮР21А2 генида мутант аллел аниқланмаган беморлар ҳамда назорат гуруҳи биокимёвий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Уч карра полиморфизм n=5	Икки карра полиморфизм n=23	Ёввойи тури n=56	Назорат гуруҳи n=32
Фолликула стимулловчи гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	6,55±0,98	7,57±1,02	6,67±0,58	7,3±0,65
Лютеинловчи гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	5,98±1,08 ^b	10,38±2,31	14,1±0,88 ^a	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	1,1±0,20 ^b	1,59±0,88	2,78±0,25 ^a	1,34±0,12
Умумий тестостерон, (нмоль/л)	4,4±0,64 ^a	4,2±1,11 ^a	4,11±0,48 ^a	1,1±0,078
Эркин тестостерон (пг/мл)	2,73±0,35	2,25±0,34	2,88±0,13 ^a	1,87±0,36
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) (мг/дл)	464,22±21,9 ^{ab}	390±39,2 ^a	323,75±17,7 ^a	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, (нмоль/л)	7,75±1,87 ^{ab}	5,94±2,68 ^a	3,27±0,375 ^a	2,74±0,38
Пролактин (мЕд/мл)	320,8±37,5 ^a	268,97±24,75 ^a	288,1±23,1 ^a	254,5±10,6
25-(ОН) D (нг/мл)	21,77±2,16 ^a	24±1,45 ^{ab}	20,8±1,07 ^a	33,24±1,78

Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p<0,05$; b – Мутант аллел мавжуд бўлмаган беморлар – $p<0,05$; c - икки карра полиморфизм аллеллари мавжуд беморлар натижаларига нисбатан – $p<0,05$.

Бунтан ташқари, СҮР21А2 генида уч ва икки карра мутация мавжуд беморлар ва назорат гуруҳи натижаларига кўра, СҮР21А2 генида мутация аниқланмаган беморларга нисбатан ЛГ/ФСГ ва эркин тестостерон кўрсаткичларини ўзаро статистик ахамиятли фарқи йўқолди ($p>0,05$).

Бундан ташқари, тадқиқот давомида СҮР21А2 гени турли хил полиморфизмлар аниқланган беморларда фақат бир турдаги полиморфизмга хос мутант аллел тутган беморларда, биокимёвий ўзгаришларни таққослаб кўрилди, шу орқали бир турдаги полиморфизм мустақил ҳолда гиперандрогенияни индуцирловчи ахамияти текширилди.

8-жадвалда келтирилганидек, СҮР21А2 генида 655А/С>G полиморфизми мавжуд беморлар ва шу генда умуман минокор аллел учрамаган беморлар нисбатан биокимёвий кўрсаткичлардан ФСГ 1,38 марта кўплиги ($p<0,05$), ЛГ 1,56 марта камлиги ($p<0,05$), ЛГ /ФСГ нисбати 2,65 марта камлиги ($p<0,05$), умумий тестостерон деярли тенглиги ($p>0,05$), эркин тестостерон 1,3 марта камлиги ($p>0,05$), ДГЭАС 1,5 марта кўплиги ($p<0,05$), 17-ОН прогестерон 2,38 марта кўплиги ($p<0,05$), пролактин 1,04 марта кўплиги ($p>0,05$) ва 25-гидроксикальциферол 1,23 марта кўплиги ($p<0,05$) аниқланди. Шуниси қизиқки, келтирилган минокор аллели мавжуд беморларда назорат гуруҳига нисбатан, мутациялар мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан ЛГ, ФСГ/ЛГ ва эркин тестостерон кўрсаткичлари солиштирилганида статистик ишончли фарқ топилмади.

Шунингдек, адренал гиперандрогенизмга хос ишончли биомаркерлар ҳисобланган ДГЭАС ва 17-ОН прогестерон кўрсаткичлари, фақат rs9378252 полиморфизми мутант аллели тутган беморларда назорат гуруҳи ва СҮР21А2 генида мутант аллел аниқланмаган беморларга нисбатан ишончли ошганлиги аниқланди. Унга кўра, rs9378252 полиморфизми мутант аллели (Т) мавжуд беморларда ДГЭАС ва 17-ОН прогестерон кўрсаткичлари, мутация аниқланмаган беморларга нисбатан, мос равишда 1,26 ($p<0,05$) ва 1,52 ($p<0,05$) (назорат гуруҳига нисбатан эса, мос равишда 1,86 ($p<0,05$) ва 1,82 ($p<0,05$)) марта юқорилиги аниқланди. Шунингдек, аниқланган бошқа хил полиморфизмлардан фарқли равишда rs9378252 полиморфизми аниқланган беморларда СҮР21А2 генида мутант аллел аниқланмаган беморларга нисбатан, ЛГ/ФСГ нисбатини, мос равишда 1,75 ($p<0,05$) марта, умумий тестостерон миқдорини 1,78 ($p<0,05$) марта камайганлиги аниқланди. Келтириб ўтилган ўзгаришлар, жадвалда келтирилган бошқа хил полиморфизмларда статистик ахамиятли бўлмади, шу сабабли rs9378252 полиморфизми гетерозигот ҳолатида ҳам мустақил ҳолда адренал гиперандрогенизм келтириб чиқариши мумкинлиги, СҮР21А2 гени 683 G>А, rs6468 ва 1389 Т>А полиморфизмлари эса гетерозигот ҳолатида, мустақил ҳолда бундай хусусиятга эга эмаслиги маълум бўлди.

Диссертациянинг бешинчи боби «**Аёлларда гиперандрогенизмни коррекциялаш йўллари**ни такомиллаштириш» деб номланиб, тадқиқот давомида амалга оширилган специфик даволаш амалиёти самарадорлиги клиник, биокимёвий ва УЗИ ўзгаришлари натижалари келтирилди. Гиперандрогения мавжуд аёлларда уларнинг шикоятлари яъни қайси турдаги бузилишлар бўлишига қараб уни коррекциялаш усуллари ишлаб чиқилди. Бунда ҳайз циклида ўзгаришлар бўлган аёлларда антиандроген терапия мақсадида дроспиренон сақлаган аралаш орал контрацептивлар (АОК) танлаб олинди ва клиник-лаборатор белгиларнинг ўзгаришига қараб 3 ойдан 6 ойгача бўлган муддатда берилди.

**СҮР21А2 генида аниқланган турли хил ягона нуклеотид полиморфизмларида биокимёвий кўрсаткичлар
натижалари**

Кўрсаткичлар	rs9378252 n=12	655A/C>G n=10	1389 T>A n=6	683 G>A n=5	rs6468 n=5	Мутант аллел мавжуд бўлмаган беморлар n=56	Назорат гурухи n=32
Фолликула стимулловчи гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	7,13±1,36	9,19±1,27 ^b	4,5±0,87 ^a	7,66±1,7	7,92±1,26	6,67±0,58	7,3±0,65
Лютеинловчи гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	10,125±2,3 ^{ab}	9,053±1,46 ^b	14,4±4	12,6±2,1	13,4±0,78 ^a	14,1±0,88 ^a	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	1,59±0,53 ^b	1,05±0,18 ^b	2,2±0,7	2,1±0,4	2,07±0,45	2,78±0,25 ^a	1,34±0,12
Умумий тестостерон, (нмоль\л)	2,3±0,46 ^{ab}	4,02±0,86 ^a	4,5±1,3 ^a	4,2±0,24 ^a	3,48±0,39 ^a	4,11±0,48 ^a	1,1±0,078
Эркин тестостерон (пг\мл)	2,81±0,36 ^a	2,2±0,39	2,56±0,79	2,5±0,34	2,38±0,42	2,88±0,13 ^a	1,87±0,36
Дегидроэпиандростерон- сульфат (ДГЭАС) (мг\дл)	409,2±19,1 ^{ab}	487,41±26,9 ^{ab}	313±21 ^a	324,8±12 ^a	347±23,6 ^a	323,75±17 ^a	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, (нмоль\л)	4,99±0,36 ^{abc}	9,2±0,29 ^{ab}	4,07±0,7 ^a	3,71±0,75	2,72±0,57	3,27±0,375 ^a	2,74±0,38
Пролактин (мЕд/мл)	308,6±46,2	300,5±39 ^a	235±8,97	341,6±26,5 ^a	285,3±40	288,1±23,1 ^a	254,5±10,6
25-(ОН) D (нг\мл)	24,2±1,63 ^{ab}	26,92±1,9 ^{ab}	18,65±1,46 ^a	25±2,2 ^{ab}	18,5±1,12 ^a	20,8±1,07 ^a	33,24±1,78

Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – мутант аллел мавжуд бўлмаган беморлар натижаларига нисбатан – $p < 0,05$.

Гиперандрогениянинг энг кўп тарқалган асоратларидан бири бепуштликини даволашда биринчи босқичда қон зардобидаги гормонлар миқдорини нормаллаштириш мақсадида антиандроген терапия олиб борилди. Бунда дроспиренон сақлаган АОК+метафолин билан комплекс ҳолатда чиқарилган таблеткалар танланди. Метофолин бу организмни ҳомиладорликка тайёрлаб, ҳомилада нерв найчасида юзага келиши мумкин бўлган нуқсонларни камайтиради. У фолат кислотасига нисбатан биологик актив бўлиб, организмда яхши сўрилади. Даводан сўнг ановуляция кузатилган беморларда овуляция индукцияси ўтказилди. Дерматологик ўзгаришлари бўлган беморларда хлормадион ацетат сақлаган АОКлар тавсия этилди. Хлормадион ацетат бошқа антиандрогенларга нисбатан ўзининг локал антиандрогенлик хусусияти билан устунлик қилади. Секвенирлаш анализи ва фенотипик ўзгаришларни ҳисобга олиб беморларда 21-гидроксилаза дефицити ривожланган фақат ноклассик турдаги адренал гиперплазия аниқланганини эътиборга олиб, буйрак усти безига оид глюкокортикоид ва минералокортикоид ўринбосарлари ишлатилмади, зеро беморларда классик турдаги адренал гиперплазия мавжудлигига ишора этувчи клиник белгилар ва генетик/биокимёвий маркерлар топилмади. Ноклассик турдаги адренал гиперплазия аниқланган ва бепуштлиги бўлган ҳамда анамнезида ҳомила кўтаролмаслик бўлган аёлларга глюкокортикоидлар схема бўйича берилди. Шунингдек, 25-(ОН)D дефицити гиперандрогения ривожланишида муҳим хавф омили эканлигини ҳисобга олиб, D витамини танқислигида беморларга D-вит ламира 50.000 МЕ дозада ҳафтада бир марта 2 ой ва етишмовчилик ҳолатида шу дозада бир ойга берилди.

Клиник ва биокимёвий текширувлардан олинган натижалар бўйича специфик даво амалиётларидан сўнг (даволаш амалиёти 3 ойдан 6 ойгача давом этди), барча беморларда қайта текширув амалга оширилди. Даволаш амалиёти самарадорлиги клиник кўрсаткичларига қараб таҳлил қилинганида, хусусан, ҳайз ўзгаришлар бўйича иккиламчи аменорея, опсоменорея, олигоменорея каби клиник белгиларнинг учраш частотасини статистик ишончли камайганлиги аниқланди (мос равишда, 13% дан 0%гача ($p<0,05$); 28% дан 3,2%гача ($p<0,05$); 28% дан 11%гача ($p<0,05$)). Ва шу орқали асосий гуруҳ беморларини даволашдан сўнг 81%да нормал ҳайз цикли тикланди (даволашдан олдин бу кўрсаткич – 29% бўлган эди ($p<0,05$)).

Шунга ўхшаш, даволашдан сўнг гиперандрогенияга хос териға оид ўзгаришлар текширилганида, деярли барча клиник белгиларда ишончли ўзгариш кузатилди (акне белгиси 36%дан 3,2%гача ($p<0,05$); акантозис нигра белгиси - 36%дан 6%гача ($p<0,05$); соберея – 17%дан 3,2%гача ($p<0,05$)). Натижада, гиперандрогенизмга хос териға оид клиник ўзгаришлар даволашдан сўнг 86,5% беморларда аниқланмади (бу кўрсаткич даволашдан олдин 10% ни ташкил этган эди ($p<0,05$)).

Шунингдек, турли даражадаги гирсутизм белгисини асосий гуруҳ беморларида учраш частотаси таҳлил қилинганида, бошланғич этапидаги гирсутим 11,9% (даволашдан олдин бу кўрсаткич 35% ташкил этди ($p<0,05$)) беморларда енгил ҳамда яққол ифодаланган гирсутизм ҳолатлари 99,2% га тузалди ($p<0,05$)). Гиперадрогенияга хос клиник белгилар учраш частотаси

даволашдан олдин ва кейинги ҳолатда ўзаро таҳлил қилиниши шунини кўрсатдики, даво амалиёти натижасида ишончли тарзда кўпчилик беморларда бу клиник белгиларнинг йўқолишига ёки даражасини камайтиришга эришилди.

Шунингдек, даволаш самарадорлигини чуқурроқ баҳолаш мақсадида, биокимёвий кўрсаткичлар ва гормонлар миқдорини даволашдан олдин даволашдан кейин ўзгаришлари солиштирилди.

Таdqикот давомида амалга оширилган секвенирлаш текшируви орқали CYP21A2 генида гиперандрогенияга сабаб бўлувчи турли хил локусларда жойлашган полиморфизм тутган беморларда (36 та) ва ёввойи типдаги аллеллар тутувчи беморларда (90 та) патогенетик даволаш амалиётини динамик ўзгаришини текшириб чиқдик ва шу орқали CYP21A2 генида минор аллели мавжуд беморларда ҳамда фақат ёввойи аллел мавжуд беморлардаги хусусий ўзгаришлар аниқланди.

9-жадвалда келтирилганидек, даволашдан сўнг CYP21A2 генида гиперандрогенияга сабаб бўлувчи минор аллел тутган беморларда ФСГ, ЛГ ва ЛГ/ФСГ нисбати кўрсаткичлари даволашдан олдин ва кейин назорат гуруҳига нисбатан статистик фарқ мавжуд бўлмади ($p > 0,05$), гарчи даволашдан сўнг ижобий ўзгариш ($p > 0,05$) кузатилган бўлсада. Бошқа томондан, қолган беморларда бу маркерлар кўрсаткичи даволашдан сўнг, мос равишда 1,32 марта ($p < 0,05$ – даволашдан сўнг динамик ўзгариш – $+2.12 \pm 0.38^\circ$) камайгани ва 1,4 марта ($p < 0,05$ – даволашдан сўнг динамик ўзгариш – -3.75 ± 0.66) ошгани шу орқали ЛГ/ФСГ кўрсаткичини 2,08 марта ($p < 0,05$ – даволашдан сўнг динамик ўзгариш – -1.28 ± 0.15) камайганлиги аниқланди ва шу орқали даволашдан кейин бу кўрсаткичлар бўйича назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). ДГЭАС ва 17-ОН прогестерон маркерлари бўйича, амалга оширилган даво амалиёти натижасида, хатто CYP21A2 полиморфизм сабабли ривожланган 21-гидроксилаза дефицити мавжуд беморларда, ҳам ижобий ўзгаришга эришилди. Шунга ўхшаш, ДГЭАС кўрсаткичини иккала гуруҳ беморларида даволашдан сўнг адекват даражага етказилишга эришилди ($p < 0,05$).

Бошқа томондан, ТТГ, T_4 кўрсаткичлари даволашдан кейин ҳам ўзгармади ва назорат гуруҳига ўхшаш натижалар сақлаб қолинишга эришилди ($p > 0,05$). Аммо, пролактин кўрсаткичида эса даволашдан кейин статистик ишончли ўзгариш кузатилмади ($p > 0,05$).

Бундан ташқари, даволашдан кейин ановуляция кузатилган беморларда овуляцияни индукциялаш мақсадида кломифен цитрат (клофит) қўлланилди. Натижада, даволашдан кейин нормал овулятор цикл мавжуд беморлар 17,6% (22 та) дан 78,6% (99 та) беморларгача ошганлиги ($p < 0,05$), ановулятор цикл эса 82,5% (102 та) дан 21,4% (27 та) гача пасайганлиги ($p < 0,05$) кузатилди.

9-жадвал

Гиперандрогения мавжуд беморларда даво амалиётидан сўнг
натижаларнинг секвенирлаш хулосасига боғлиқ ўзгариши

Кўрсаткичлар	Минор аллел мавжуд беморлар n=36	Фақат ёввойи аллел тутувчи беморлар n=90	Минор аллел мавжуд беморларда динамик ўзгаришлар	Фақат ёввойи аллел тутувчи беморларда динамик ўзгаришлар	Назорат гурухи n=32
	Даволашдан олдин				
	Даволашдан кейин				
Фолликула стимулловчи гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	7.56±0.70	6.59±0.40	-0.32±0.24	2.12±0.38 ^c	7,3±0,65
	7.4±0.58	8.7±0.30 ^{bc}			
Лютеинловчи гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	9.58±1.15	13.02±0.75 ^a	-1.2±1.04	-3.75±0.66 ^c	7,675±0,7
	8.97±0.73	9.3±0.27 ^{ab}			
ЛГ/ФСГ	1.67±0.25	2.5±0.17 ^{ac}	-0.14±0.19	-1.28±0.15 ^c	1,34±0,12
	1.53±0.14	1.2±0.06 ^b			
Умумий тестостерон, (нмоль\л)	3.34±0.36 ^a	4.07±0.37 ^a	-2.04±0.27	-3.03±0.37 ^c	1,1±0,078
	1.25±0.05 ^b	1.04±0.04 ^{bc}			
Эркин тестостерон (пг\мл)	2.53±0.18	2.61±0.08 ^a	-0.26±0.16	-0.15±0.13	1,87±0,36
	2.2±0.15	2.37±0.12			
Дегидроэпианд ростерон- сулфат (ДГЭАС) (мг\дл)	460.9±23.9 ^a	341.7±15.45 ^a	-237.8±24.7	-157.5±14 ^c	220,4±16
	213.8±15.6 ^b	183.3±7.43 ^{ab}			
17-ОН прогестерон, (нмоль\л)	7.62±0.54 ^a	4.01±0.28 ^{ac}	-3.51±0.62	-0.13±0.20 ^c	2,74±0,38
	3.73±0.4 ^{ab}	3.87±0.24 ^a			
Треотроп гормон (ТТГ) (мЕд/мл)	2.4±0.23	2.42±0.146	-0.11±0.25	0.0033±0.1	2,49±0,23
	2.15±0.16	2.42±0.12			
Т4 эркин (нг\мл)	12.1±0.59	11.1±0.30	-0.91±0.47	-0.826±0.26	12,1±0,55
	11.12±0.47	10.3±0.16			
Пролактин (мЕд/мл)	299.7±21.7 ^a	296.2±15.65 ^a	-20.02±14.2	5.66±14.1	254,5±10,6
	276.7±19.3 ^a	301.8±11.1 ^a			
25-(ОН) D (нг\мл)	25.4±2.23 ^a	21.7±0.84 ^a	16.04±1.88	18.5±1.01	33,24±1,78
	41.2±1.6 ^{ab}	40.15±0.61 ^{ab}			

Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – даволашдан олдинги натижага нисбатан – $p < 0,05$; c – CYP21A2 генида минор аллел тутувчи беморлар натижаларига нисбатан.

ХУЛОСА

«Аёлларда гиперандрогения туфайли келиб чиққан репродуктив бузилишларнинг олдини олиш ва даволашда дифференциал ёндашув» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

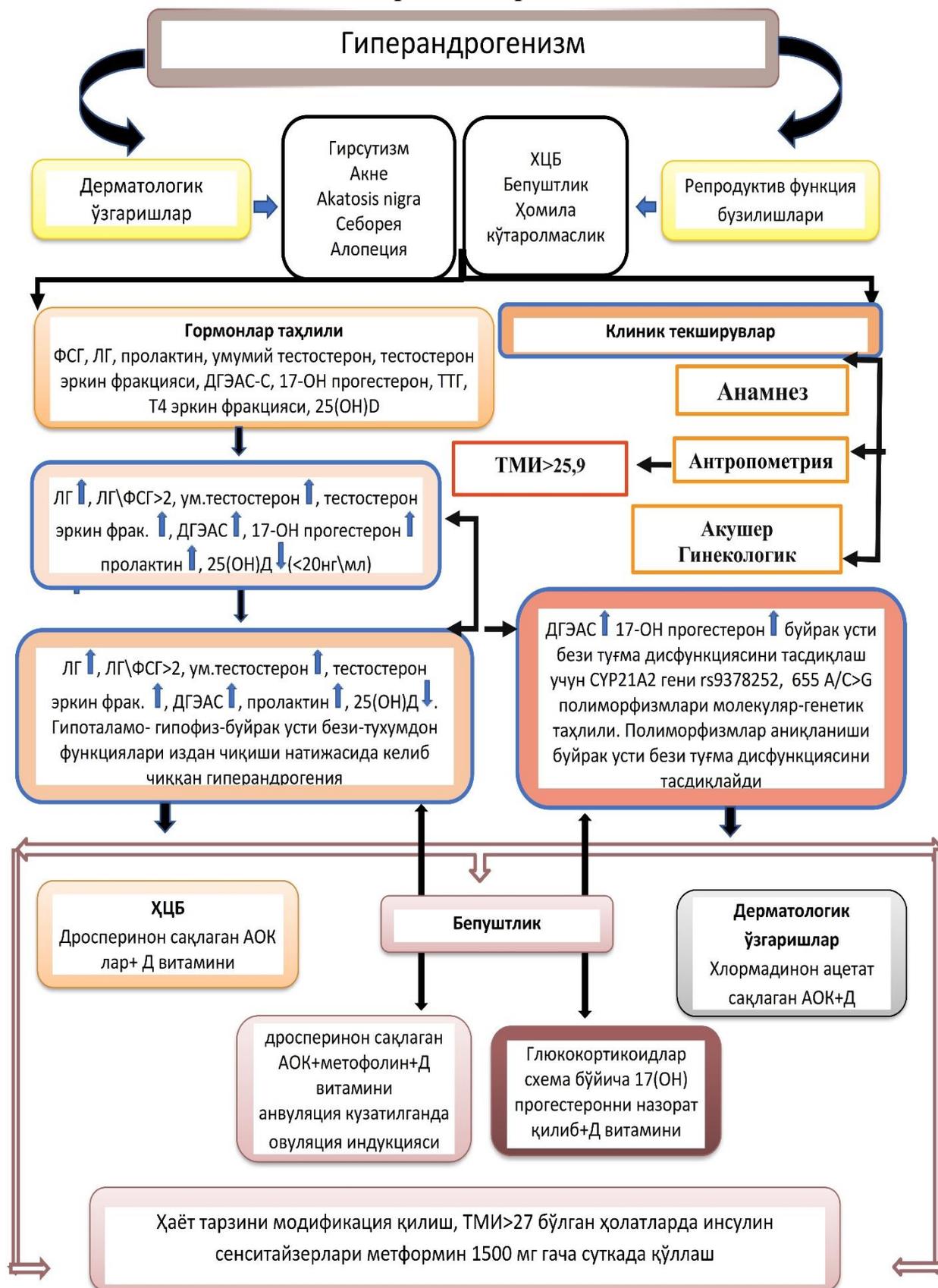
1. Гиперандрогения аниқланган аёлларда репродуктив функциянинг бузилишлари ичида бирламчи ва иккиламчи бепуштлиқ етакчи ўринни эгаллаб, 62,7% аёлда учради. Ҳайз циклининг турли кўринишдаги бузилишлари орасида гипоменструал синдром улуши 81,4% ни ташкил этди. Шунингдек, ҳар тўртта аёлнинг бири (25,4%) анамнезида эрта ва кечки муддатларда бола ташлаш асоратларини қайд этди. Текширишга жалб этилган аёлларнинг ярмидан кўпи андрогенларга боғлиқ дерматопатияларнинг борлигидан шикоят қилди. Булар орасида акне (17,5%) ва акантозис нигра (21,4%) устунлик қилди. Гирсутизмнинг турли даражалари асосий гуруҳдаги беморларнинг 75,4% да учради.

2. Репродуктив ёшдаги аёлларда гиперандрогенияни башоратлашда ЛГ/ФСГ нисбатининг ошиши- яхши ($AUC=0,70$), 25 (ОН) D камайиши- жуда яхши ($AUC=0,83$) ва пролактин миқдорининг ошиши ўртача даражада ($AUC=0,69$) прогностик аҳамияти аниқланди. Хавф омили кўрсаткичи бўйича эса, келтирилган гормонал маркерлар ГА ривожланиши хавфини 1,6; 2,21 ва 1,31 марта ошириши исботланди. Семизлик туфайли келиб чиққан ГА ЛГ\ФСГ дисбалансига боғлиқ бўлмаган тарзда витамин D камайиши ҳисобига мустақил тарзда ривожланиши мумкин.

3. Гиперандрогениянинг адренал гиперплазияга ва тухумдонга боғлиқ турини дифференциациялаш мақсадида CYP21A2 генини секвенирлаш таҳлили натижасига кўра, аниқланган барча полиморфизм типидagi мутациялар орасидан rs9378252 ва 655 A/C>G полиморфизмларининг мустақил ҳолда ҳамда бошқа турдаги полиморфизмлар билан қўшилиб келиши 21-гидрокилаза дефицитини ривожлантириш орқали буйрак усти беzi туғма гиперплазиясини юзага келтириши аниқланди.

4. Гиперандрогения синдромини башорат қилиш, дифференциал ташхислаш, даволаш ва профилактика чора - тадбирларини қамраб олган алгоритмни қўллаш орқали патологияларнинг учраш частотасининг статистик ишончли камайишига эришилди. Биринчи 3 ойда ҳайз цикли бузилишлари 25,4 % дан 81% гача, терига оид ўзгаришлар 36% дан 3,2% гача яхшиланди, нормал овулятор цикл эса 17,6% дан 78,6% аёлларда тикланди.

Гиперандрогения синдроми билан репродуктив ёшдаги аёлларни олиб бориш алгоритми



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04.30.04. 2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

БОБОКУЛОВА САРВАРА БАХТИЁР КИЗИ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И
ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У
ЖЕНЩИН, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

Бухара – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.3.PhD/Tib.2043.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и в информационно-образовательном портале “Ziyonet” (www.ziyonet.uz)

Научный руководитель: **Ашурова Нигора Гафуровна**
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна**
доктор медицинских наук, доцент

Исанбаева Ландыш Мухамедзакиевна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/.30.04.2022.Tib.93. при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. А.Навоий № 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50) e-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ____). Адрес: 200118, г.Бухара, ул. А.Навои, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2023года.

(реестр протокола рассылки № __ «__» _____ 2023 года).

Д.Т.Ходжиева

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

Н.Ш.Ахмедова

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

Г.А.Ихтиярова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации: Учеными мира доказано, что дисфункция репродуктивной системы часто связана с гиперандрогенией (ГА). Нейроэндокринная система регулирует функционирование всего организма в пределах нормы и имеет важное значение в обеспечении стабильности внутренней среды. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), "... бесплодие никого не дискриминирует и затрагивает все категории населения. Огромное количество людей, страдающих бесплодием, говорит о необходимости расширить доступ к лечению бесплодия и принять меры для того, чтобы в сфере научных исследований и политике здравоохранения эта тема больше не отодвигалась на второй план..."¹.

В мире 60-70% случаев ГА протекает в сопутствии с метаболическим синдромом, что осложняет течение заболевания и требует особого подхода к восстановлению фертильности. Гиперандрогения является одной из наиболее частых причин нарушений менструального цикла и репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста и может развиваться вследствие патологии яичников или надпочечников. Этими эндокринопатиями страдают 10-15% молодых женщин репродуктивного возраста. Сложность восстановления репродуктивной функции объясняется мультифакториальностью патогенеза этой патологии. 20-70% спонтанных беременностей у больных ГА заканчиваются самопроизвольным абортом в большинстве случаев в первом триместре беременности. Длительная гиперандрогения усугубляет метаболические нарушения, а также повышает риск развития онкологических заболеваний органов малого таза и сахарного диабета 2 типа в 7 раз, инфаркта миокарда в 8,5 раза, артериальной гипертензии в 4-5 раз, что отрицательно сказывается на качестве и продолжительность жизни этих больных².

Учитывая то, что на сегодняшний день в основе нарушений нейроэндокринной функции женского организма лежат генетические факторы, имеются множество случаев попытки определения нормативных показателей и этнических качеств, относящихся для тех или иных популяций. Одним из генетических факторов является CYP21A2, кодирующий экспрессию фермента 21 гидроксилаза, отвечающего за гормональную функцию яичников и надпочечников в женском организме. Множественными научными исследованиями доказано, что дефицит 21 гидроксилаза приводит к ГА и связанным с этим клинических проявлений. Вышеперечисленные изменения и повышение секреции андрогенных гормонов зависят от характера генетического полиморфизма и индивидуальной чувствительности женского организма. В связи с этим дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснованное лечение гиперандрогении имеет ключевое значение в предупреждение осложнений, связанных с нарушением репродуктивного потенциала у женщин.

¹ World Health Organization. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO.2023.

² Амираслонова М.М., Кузнецова И.В. Дефицит 21-гидроксилазы и ферильность. *Медицинский алфавит*. №4. (2020):16-23 doi:10.33667/2078-5631-2020-4-16-26.

В последние годы правительство нашей страны уделяет особое внимание сохранению и укреплению репродуктивного здоровья женщин, особенно женщин активного репродуктивного возраста. В соответствии с постановлением Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям»³, в Концепцией развития системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2022-2026 годы в плане сохранения здоровья женщин репродуктивного возраста предусмотрен ряд задач. Данное диссертационное исследование служит в определенной мере реализации и решению поставленных задач.

Соответствие исследований приоритетам развития науки и технологий Республики. Данное исследование является частью VI республиканского развития науки и техники. Оно проводилось в соответствии с приоритетным направлением «Медицина и фармакология».

Уровень изученности проблемы. Результаты научных исследований, проведенных на мировом уровне к настоящему времени выявили роль гормональных, биохимических и генетических факторов в развитии синдрома гиперандрогении (Irani M и др., 2014; Azziz R., 2017; Sharma A., 2021). В исследованиях Rebecca L., Simon Spedding (2019) рецепторы витамина D найдены в яичниках, эндометрии и плаценте. Также доказана роль витамина D в нормальном функционировании репродуктивной системы. Дефицит витамина D нарушает регуляцию метаболизма кальция и приводит к задержке развития фолликул, этим являясь причиной репродуктивной и менструальной дисфункции у женщин.

Изучение диагностическую и прогностическую роль генетических факторов в ранней диагностике ГА, особенно при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) имеет особую значимость. В настоящее время остается актуальной проблемой большая частота осложнений (снижение фертильности, невынашивания беременности и т.д) и неудовлетворительная эффективность лечения ВДКН. Это диктует необходимость определения источника развития синдрома ГА и изучения корреляционную связь между генетическими факторами, витамина D и гормональную функцию яичников (Доброхотова Ю.Э., 2017; Хабаров С.В. и др., 2020).

Доказано, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который встречается у каждой пятой женщины репродуктивного возраста, в основном связан с ГА. Изучен роль иммунологического фактора Простата Специфический Антиген в качестве нового маркера в патогенезе СПКЯ, обусловленным ГА, также прогностическая значимость С-реактивного белка и особенности клинического течения ГА яичникового генеза в подростковом возрасте (Хайдарова Ф.А., 2017; Иргашева С. У., 2018; Матризаева Г.Д., 2018).

В настоящее время в Республике Узбекистан синдром ГА мало изучен,

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПФ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги Қарори // www.lex.uz.

особенно не указаны основные факторы, приводящие к ГА у женщин узбекской популяции. Не разработан единый алгоритм обследования и методы дифференциальной терапии, четко не определены критерии постановки диагноза для различных форм ГА. В связи с этим возникают ряд недостатков и ошибок при выборе тактики лечения ГА.

Связь темы диссертации с исследовательскими планами ВУЗа, в котором выполнена диссертация. Настоящая диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино (06.2022 PhD 147) на основе научной тематики ВУЗа: «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарского оазиса в период после COVID-19 (2022-2026 гг.)», проводимой в рамках плана научно-исследовательских работ.

Цель исследования. Выбор дифференцированного подхода к диагностике и лечению нарушений репродуктивной функции женщин, обусловленной гиперандрогенией путем изучения роли ответственных гормонов, дефицита витамина D и генетических факторов и совершенствование профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

определение и анализ случаев нарушения репродуктивной функции у женщин с синдромом гиперандрогении;

оценка диагностической эффективности клинико-гормональных показателей в прогнозировании синдрома гиперандрогении;

совершенствование методов дифференциации гиперандрогении, связанной с надпочечниками и яичниками, путем выявления генетических маркеров, индуцирующих развитие гиперандрогении, характерной для узбекской популяции;

разработка алгоритма дифференциальной диагностики синдрома гиперандрогении, адекватных лечебно-профилактических мероприятий и оценка их эффективности.

Объект исследования. Для проведения проспективного исследования в соответствии с целями и задачами работы обследованы 158 женщин репродуктивного возраста. Для исследования были отобраны 126 женщин с гиперандрогенией. На основании результатов анализов женщин, участвовавших в исследовании, они разделены на две подгруппы. Контрольную группу составили 32 здоровые женщины без нарушений репродуктивной функции. Исследование проводилось в Областном центре репродуктивного здоровья населения.

Предметом исследования явились образцы крови, взятых из кубитальных вен для изучения количества гормонов, концентрации витамина D и генетических маркеров в сыворотке крови. Также использованы результаты ультразвукового исследования (фолликулометрии) с интерпретацией овуляторной функции яичников.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, функционально-диагностические (УЗД-исследование), гормональные, молекулярно-генетические и статистические

методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучено значение гормональных маркеров (ФСГ, ЛГ, Пролактин, ТТГ, свободная фракция Т4, общий тестостерон, свободная фракция тестостерона, ДГЭАС, 17-ОН прогестерон) и дефицита витамина D в развитии синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста. Обосновано, что дефицит витамина D увеличивает риск гиперандрогении в 2,1 раза, где прогностическая эффективность данного маркера оценена как “очень хорошая” (AUC=0,83);

уровни ответственных гормонов и витамина D коррелировали с показателями индекса массы тела (ИМТ) и была обнаружена положительная корреляция между ожирением и развитием гиперандрогении. Подтверждено, что повышенный ИМТ может спровоцировать гиперандрогению самостоятельно, независимо от специфического маркера, то есть от нарушения соотношения ЛГ/ФСГ;

с целью определения генеза гиперандрогении и подтверждения патогенетически обоснованной терапии был проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования гена CYP21A2 и изучена взаимная ассоциация выявленных мутаций и типа полиморфизма с клиническими симптомами и биохимическими маркерами. Доказано, что полиморфизмы 655 A/C>G и rs9378252 независимо друг от друга приводят к неклассической врожденной гиперплазии надпочечников и развитию гиперандрогенемии за счет развития дефицита 21-гидроксилазы у женщин узбекской популяции;

разработаны патогенетически обоснованные комплексные лечебные мероприятия с учетом генеза заболевания от вида нарушений репродуктивной функции при синдроме гиперандрогении.

Практические результаты исследования:

разработаны и предложены рекомендации по клинико-лабораторному обследованию для прогнозирования и диагностики синдрома гиперандрогении;

изучена роль дефицита витамина D в развитии гиперандрогении и разработаны методические рекомендации, включающие диагностических критериев определения ГА;

при дифференциальной диагностики генеза гиперандрогении практиковалось направление молекулярно-генетического анализа CYP21A2 у женщин с аномально высокими маркерами 17-ОН прогестерона и ДГЭАС;

разработаны критерии включения глюкокортикоидов в комплексную терапию ГА после обоснования адреналового генеза ГА на основании результатов молекулярно-генетического анализа.

Достоверность результатов исследования. Теоретический подход, современные методы, использованные в исследовании, методологическая правильность проведенных обследований, адекватность количества больных, достаточный объем отобранного материала, основные результаты общеклинических, биохимических и статистических методов исследования, сопоставление результатов исследований с международными и локальными

исследованиями, заключение, утверждение полученных результатов компетентными структурами даёт основание считать результатов исследования достоверными.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что дифференциальная диагностика патогенетического источника гиперандрогении с использованием исследования ответственных гормонов и молекулярно-генетических факторов позволяет повысить эффективность лечения и внести существенный вклад в раннюю диагностику и прогнозу репродуктивных потерь, а также к разработке комплексных лечебных мероприятий и совершенствованию научных исследований в области акушерства и гинекологии по изучению женского организма. Полученные результаты объясняются тем, что они позволяют определить новые аспекты в теоретической и практической медицине.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные результаты, разработанные научные выводы используются при реализации комплексных лечебных мероприятий данного состояния и его осложнений у женщин, страдающих гиперандрогенией в репродуктивном возрасте, а также ранней диагностики факторов риска репродуктивного здоровья. При функциональных нарушениях и при подготовке к беременности у женщин с выявленными биохимическими и генетическими маркерами необходимо своевременное устранение изменений, обусловленных гиперандрогенией и проведение комплексных лечебных мероприятий по усовершенствованному алгоритму с целью повышения эффективности лечения и улучшения качества их жизни.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных научных результатов по выявлению и лечению гиперандрогении в репродуктивном возрасте:

Методическая рекомендация «Оптимизация диагностических критериев клинко-лабораторных показателей при синдроме гиперандрогении», разработанная на основании научных результатов изучения роли гормональных и генетических факторов, а также дефицита витамина D в развитии синдрома гиперандрогении (Минздрав от 30.08.2022 8н-д/914 - номер справки). Данная рекомендация служит для создания оптимальных вариантов ранней диагностики гиперандрогении и ее осложнений с нарушением репродуктивной функции, определения течения, лабораторной диагностики;

Результаты, полученные в ходе исследования в части повышения эффективности диагностики и лечения, были внедрены в практику здравоохранения, в том числе Семейной поликлиники № 1 г. Бухары и Областного перинатального центра (Заключение № 8н-з/536 от 07.10.2022 г. Минздрав). Полученные результаты, примененные в практике, служат повышению качества лечения и диагностики гиперандрогении и ее осложнений, снижению частоты осложнений заболевания и летальности женщин, снижению затрат на лечение, улучшению качества жизни больных.

Утверждение результатов исследования. Результаты исследования

обсуждались на 8-х научно-практических конференциях, в том числе 4-х международных и 4-х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 11 статей опубликовано в научных изданиях, в том числе 7 в отечественных и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для изложения основных научных результатов докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Композиция диссертации состоит из введения, пять глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 148 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и необходимость научно-исследовательской работы, описываются цель и задачи, объект и предмет исследования, издается соответствие данного исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Также описываются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, опубликованные работы и информация о структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием **«Современные подходы к проблеме гиперандрогении у женщин»** содержит результаты исследования, анализ зарубежной и отечественной литературы. Также у женщин значительную долю в структуре гинекологических заболеваний составляют проблемы, связанные с репродуктивной системой, одним из серьезных нарушений системы гипоталамус-гипофиз-яичник-надпочечники является гиперандрогения, которая практически всегда приводит к бесплодию, нарушению менструального цикла, гирсутизму и обменным нарушениям. Подробно разъясняются научные результаты последних лет, посвященные интерпретации клинических симптомов и механизма их развития, современным методам диагностики, современным аспектам лечения, мерам, направленным на профилактику при гиперандрогении у женщин, на примерах результатов исследований отечественных и зарубежных авторов. За счет раннего выявления этих проблем, прогнозирования осложнений, своевременного и качественного лечения и профилактики можно обеспечить активное участие женщин фертильного возраста в жизни общества, снизить проблему бесплодия в семье, повысить качество жизни.

Во второй главе диссертации **«Методы исследования у больных с синдромом гиперандрогении»** дается общее описание материалов обследования, подробно разъясняются методы обследования.

С целью проведения научного исследования в 2020-2022 гг. было привлечено в исследование 126 женщин с синдромом гиперандрогении, у которых выявлено бесплодие, нарушения менструального цикла, невынашивания беременности, симптомы дерматопатии. Всем проведено углубленное исследование. За женщинами наблюдали в течение 12 месяцев от начальных стадий. Проведено совместное консультирование пациенток

эндокринологами Областного эндокринологического диспансера. В научное исследование в качестве основной группы были включены 126 пациенток и 32 условно здоровые женщины.

В соответствии с поставленными целями и задачами была разработана следующая программа исследования:

Анкетно-опросный метод;

Определение уровня гирсутизма и оценка состояния по шкале Ферримана-Голлвея;

Содержание ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ, свободной фракции Т4, тестостерона общего, фракции свободного тестостерона, ДГЭАС-С, 17-ОН прогестерона и 25-ОН D в сыворотке крови исследовали с помощью хемилюминесцентного иммуноанализатора;

Фолликулометрия (УТТ-мониторинг);

Молекулярно-генетическое тестирование - проведено секвенирование гена CYP21A2.

Критерии включения пациенток в исследование: женщины репродуктивного возраста; женщины с признаками бесплодия; женщины с нарушениями менструального цикла; женщины с хотя бы одним симптомом дерматопатии, таким как акне, черный акантоз, себорея, алопеция; женщины с ожирением или с нормальной массой тела; женщины с задержкой менархе в анамнезе. Были отобраны женщины с симптомами гирсутизма, женщины с невынашиванием и бесплодием в анамнезе.

Все данные вводились в специально разработанную анкету, а затем полученные данные подвергались математической обработке. Они были разделены на следующие возрастные категории: В основных группах количество больных в возрасте до 20 лет составило 9 (7,1%), количество больных в возрасте 21-26 лет - 52 (41,3%), количество больных в возрасте 27-34 было 41 (32,5%), а число больных в возрасте 35 лет и старше составило 24 (19%). В контрольной группе количество лиц в возрасте до 20 лет составило 3 (9,4%), количество пациентов в возрасте 21-26 лет - 12 (37,5%), количество пациентов в возрасте 27-34 лет - 12 (37,5%) и 35, а число пациентов старше этого возраста составило 5 (15,6%).

Таблица 1

Результаты репродуктивного здоровья в основной группе пациентов

Группы	Бесплодие		Количество беременностей				Выкидыши		Аборты %
	Первичное %	Вторичное %	1 %	2 %	3 %	4 ≤ %	В ранний срок %	В позднем сроке %	
Основная группа	25,4*	37,3*	16,7	23	24	4,7	10,3	15*	16,7
Контрольная группа	0,0	0,0	31,2	34	22	0	3,1	0,0	6,25

Примечание: * - по сравнению с контрольной группой - $p < 0,05$.

В ходе нашего исследования по данным анамнестического и объективного обследования больных в основной и контрольной группах определялся процент сопутствующих заболеваний, соответственно, в основной группе наибольшую долю занимали анемия и сердечно-сосудистые

заболевания (44,4% и 25% соответственно). По результатам ИМТ женщины с избыточной массой тела и различной степенью ожирения в основной группе составили 67,4%.

Как показано в табл. 1, по результатам собранного анамнеза в отношении репродуктивного здоровья у пациенток основной группы: первичное бесплодие было у 25,4% (n=32), а вторичное бесплодие - у 37,3% (n=47) (данные признаки в контрольной группе симптомов не выявлено).

В третьей главе диссертации «**Клинико-биохимические изменения у женщин с гиперандрогенией и их взаимосвязь**» описаны характер и течение клинических симптомов у женщин с гиперандрогенией. Среди клинических признаков, выявленных в ходе нашего исследования, в частности, изменения менструального цикла характеризовались следующим образом. По результатам исследования изменения, связанные с менструальным циклом у больных с гиперандрогенией, неспецифичны (почти у каждой третьей пациентки такого изменения не наблюдалось), наиболее частыми симптомами являются опсоменорея ($p < 0,05$), олигоменорея ($p < 0,05$), $p < 0,05$) и вторичная аменорея ($p < 0,05$).

Аналогично среди больных с гиперандрогенией (n=126) кожные изменения проявились в виде акне – в 17,5% (n=22), черный акантоз – в 21,4% (n=27), себорея – в 16,7% (n=21) случаев, тогда как алопеция выявлена только в 1,6% (n=2 случаев наблюдения). Нужно заметить, что у 13 больных (10,4% случаев) таких изменений не обнаружено (рис.1).

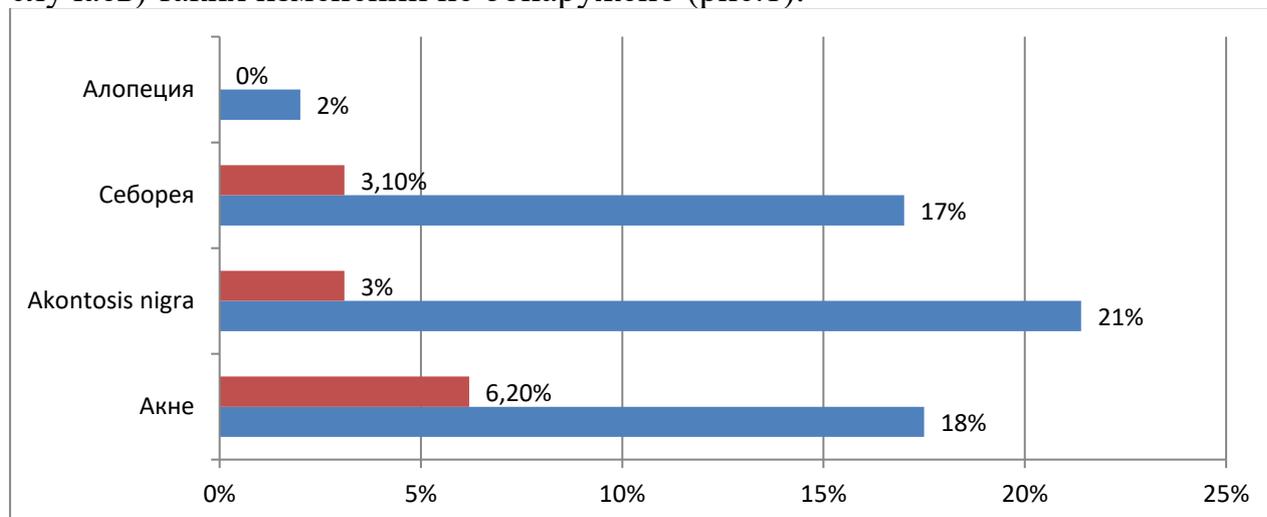


Рисунок 1. Встречаемость кожных изменений у женщин с гиперандрогенией.

При этом уровень гирсутизма оценивалось по шкале Ферримана-Голлвея. При этом у пациенток основной группы различные степени гирсутизма встречались в 75,4% случаев. Соответственно, результаты исследования подтвердили, что гирсутизм является одним из кардинальных клинических признаков для заключения о гиперандрогении.

Исследован специфический гормональный статус у всех обследованных женщин с целью понимания патогенеза гиперандрогении (табл. 2).

Как показано в табл. 2, установлено, что количество ФСГ была ниже на 5,5% ($p > 0,05$) у больных основной группы по сравнению с контрольной группой, при этом концентрация ЛГ оказалась почти в 1,6 раза выше у

больных чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Соответственно, при расчете отношения ЛГ к ФСГ оно составило 2,45 в основной группе и 1,3 в контрольной группе, а разница между этими результатами была подтверждена как статистически достоверная ($p < 0,01$).

Таблица 2

Различие некоторых биохимических показателей у женщин с гиперандрогенией и условно здоровых женщин

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Референтное значение
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	6,9±0,35	7,3±0,65	3,2-15
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	12,15±0,67***	7,675±0,68	1,2-12,5
ЛГ/ФСГ	2,24±0,14**	1,34±0,12	<2
общий тестостерон, (нмоль/л)	3,8±0,28***	1,1±0,078	0,29-1,67
свободный тестостерон, (пг/мл)	2,64±0,1*	1,87±0,36	0,1-4,2
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) (мг/дл)	376,5±13,6***	220,4±16,36	23-266
17-ОН прогестерон, (нмоль/л)	5,15±0,3**	2,74±0,38	1,24-8,24
Треотропный гормон (ТТГ) (мЕд/мл)	2,4±0,12	2,49±0,23	0,3-4,5
Свободный Т4 (нг/мл)	11,34±0,28	12,1±0,55	8,9-17,2
Пролактин (мЕд/мл)	295,8±12,7*	254,5±10,6	66-490
25-(ОН) D (нг/мл)	22,9±2,37**	33,24±1,78	30-60

Примечание: * - по сравнению с контрольной группой – $p < 0,05$; ** - по сравнению с контрольной группой – $p < 0,01$; *** - по сравнению с контрольной группой – $p < 0,001$

Также было подтверждено, что концентрация андрогенов, в частности общего тестостерона, в основной группе в 3,54 раза выше ($p < 0,001$), чем в контрольной, а количества свободного тестостерона и ДГЭАС соответственно в 1,41 ($p < 0,01$) и в 1,71 ($p < 0,001$) раза выше в основной группе по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

Прогностическое значение некоторых биохимических маркеров в развитии гиперандрогении у женщин

Показатели	SE	SP	AUC	OR	95% CI	P
Аномальное соотношение ЛГ/ФСГ	0,65	0,90	0,70	1,6	1,32-1,937	<0,01
25(ОН)D	0,88	0,63	0,83	2,1	1,43-3,1	<0,01
Пролактин	0,63	0,69	0,63	1,31	1,098-1,57	<0,01

Как видно из таблицы, по количеству 25-(ОН)D в основной группе была в 1,16 раза ниже контрольной ($p < 0,05$) и в 1,45 раза ниже ($p < 0,01$) чем референтное значение.

Таким образом, выявлены наиболее значимые факторы, вызывающие

гиперандрогенемии, такие как повышенное соотношение ЛГ/ФСГ, дефицит 25(ОН)D и повышенная концентрация пролактина и определены их прогностическая значимость путём математического расчёта исследовали чувствительность (SE), специфичность (SP), диагностическая эффективность (AUC) и фактор риска (OR).

Как показано в таблице 3, аберрантное увеличение отношения ЛГ/ФСГ имеет хорошее качество (AUC=0,70) для прогнозирования гиперандрогении с другой стороны, аномальное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ подтверждалось как патогенетического фактора риска для развития гиперандрогении. Соответственно, в нашем исследовании было обнаружено, что фактор риска аберрантного соотношения ЛГ/ФСГ увеличивает риск развития гиперандрогении на 60% (по отношению шансов) (95% CI: 1,32-1,937; p<0,05).

Интересно, что дефицит витамина D, а именно 25-гидроксикальциферола, имеет очень хорошее прогностическое значение (AUC=0,83) для развития гиперандрогении у женщин, дефицит 25-гидроксикальциферола увеличивает риск гиперандрогении в 2,1 раза. (95% CI: 1,43–3,1; p<0,05). Кроме того, при повышении концентрации пролактина диагностическая эффективность при развитии гиперандрогении у женщин оказалась умеренной (AUC=0,63). На основании OR было рассчитано, что высокая концентрация пролактина повышает риск развития гиперандрогении в 1,31 раза (95% CI: 1,098-1,57; p<0,05).

Таблица 4

Результаты корреляции гормональных показателей с различным ИМТ у обследованных женщин

Показатели	25-29,9 n=49	30-34,9 n=32	35-39,9 n=5	Контроль я группа
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	6,7±0,5	7,45±0,73	5,4±0,80	7,3±0,65
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	13,7±1,1 ^a	12,2±1,6 ^a	7,62±1,5 ^{bc}	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	2,48±0,23 ^a	2,24±0,21 ^a	1,5±0,4 ^b	1,34±0,12
общий тестостерон, (нмоль\л)	3,3±0,36 ^a	4,5±0,39 ^{ab}	5,6±0,8 ^{ab}	1,1±0,078
свободный тестостерон, (пг\мл)	2,46±0,15 ^a	2,77±0,2 ^a	3,32±0,25 ^{ab}	1,87±0,36
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) (мг\дл)	379,3±21,2 ^a	354,23±30,1 ^a	376,53±33,3 ^a	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, (нмоль\л)	5,5±0,4 ^a	4±0,5 ^{ab}	3,8±0,6 ^b	2,74±0,38
Треотропный гормон (ТТГ) (мЕд/мл)	2,55±0,21	2,4±0,26	2,4±0,26	2,49±0,23
Свободный Т4 (нг\мл)	11,7±0,4	11,7±0,53	12,3±0,93	12,1±0,55
Пролактин (мЕд/мл)	315,2±23,7 ^a	287,9±22,7 ^a	293,24±26,6 ^a	254,5±10,6
25-(ОН) D (нг\мл)	24,4±1,4 ^a	21,74±1,5 ^a	19,2±1,9 ^{ab}	33,24±1,78

Примечание: а - по сравнению с контрольной группой - p<0,05; b - по сравнению с

общим результатом представителей с избыточной массой тела - $p < 0,05$; с – по сравнению с общим результатом пациентов с ожирением II типа – $p < 0,05$.

Также, учитывая ожирение и избыточную массу тела, как еще один индуцирующий фактор развития гиперандрогении у женщин, все биохимические результаты анализировали в зависимости от индекса массы тела.

Как показано в таблице 4, было обнаружено, что связь таких маркеров, как повышение концентрации общего и свободного тестостерона были прямо пропорциональны индексу массы тела, в то время как маркеры дисбаланс ЛГ/ФСГ, увеличение 17-ОН прогестерона и дефицит 25-гидроксикальциферола были обратно пропорционально. В остальных показателях периодических изменений за счет ИМТ не выявлено.

Интересно, что в этих представленных результатах наблюдалось увеличение общего и свободного тестостерона по отношению к массе тела, в то время как наблюдалось снижение отношения ЛГ/ФСГ. При этом развитие гиперандрогении, вызванной ожирением, может независимо повышать вероятность развития абберантного соотношения ЛГ/ФСГ по мере увеличения ИМТ, независимо от нарушения соотношения ЛГ/ФСГ.

У женщин основной группы с гиперандрогенией ($n=126$) и у условно здоровых ($n=32$) лиц исследованы четыре маркера УЗИ, а именно: размер матки, показатели М-Эхо в зависимости от дня менструального цикла, размеры яичников и фолликулярный резерв и сопоставлены между группами. На основании результатов был сделан вывод об отсутствии статистически достоверной корреляции между размером матки на УТТ и гиперандрогенией (рис. 2, А). Также у 61 (48%) женщин основной группы М-Эхо не соответствовал дню менструации ($p < 0,001$; $\chi^2 = 18,9$). Это означает, что показатели М-Эхо является надежным маркером у пациенток с гиперандрогенией (рис. 2, В). Кроме того, все женщины контрольной группы ($n=32$; 100%) имели нормальный размер яичников, тогда как в основной группе только у 66 пациенток были нормальные размеры яичников. У 3 (2%) пациенток выявлена гипоплазия, у 57 (45%) пациенток выявлен увеличение объёма яичника более чем на 10 см³ ($p < 0,001$; $\chi^2 = 24,57$). Это показывает, что существует достоверная связь между состоянием гиперандрогении и изменением размеров яичников (рис. 2, С). При анализе результатов антральных фолликулов или овариального резерва в исследуемых группах диагностирован сниженный фолликулярный резерв в 21 % случаев (26 женщин) в основной группе, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен нулю. В основной группе было 100 (79%) пациенток с нормальным количеством антральных фолликулов и 26 (21%) пациенток со сниженным фолликулярным резервом. ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,9$. Рис. 2, Д).

В разделе диссертации, именуемый как "**Значение гена CYP21A2 в дифференциальной диагностике гиперандрогении у женщин**" дана сравнительная оценка результатов секвенирования гена CYP21A2 у пациенток с гиперандрогенией в отмеченных группах. Результаты подробно описаны и интерпритированы.

По результатам секвенирования гена CYP21A2, проведенного в нашем исследовании, в основной группе не выявлено типов мутаций, сильно влияющих на экспрессируемую конформацию фермента, таких как делеция, транслокация, микро- и макроконверсия, с другой стороны, результаты полиморфизмов типа однонуклеотидного полиморфизма (SNP) были разделены на аллели и генотипы в основной и контрольной группах.

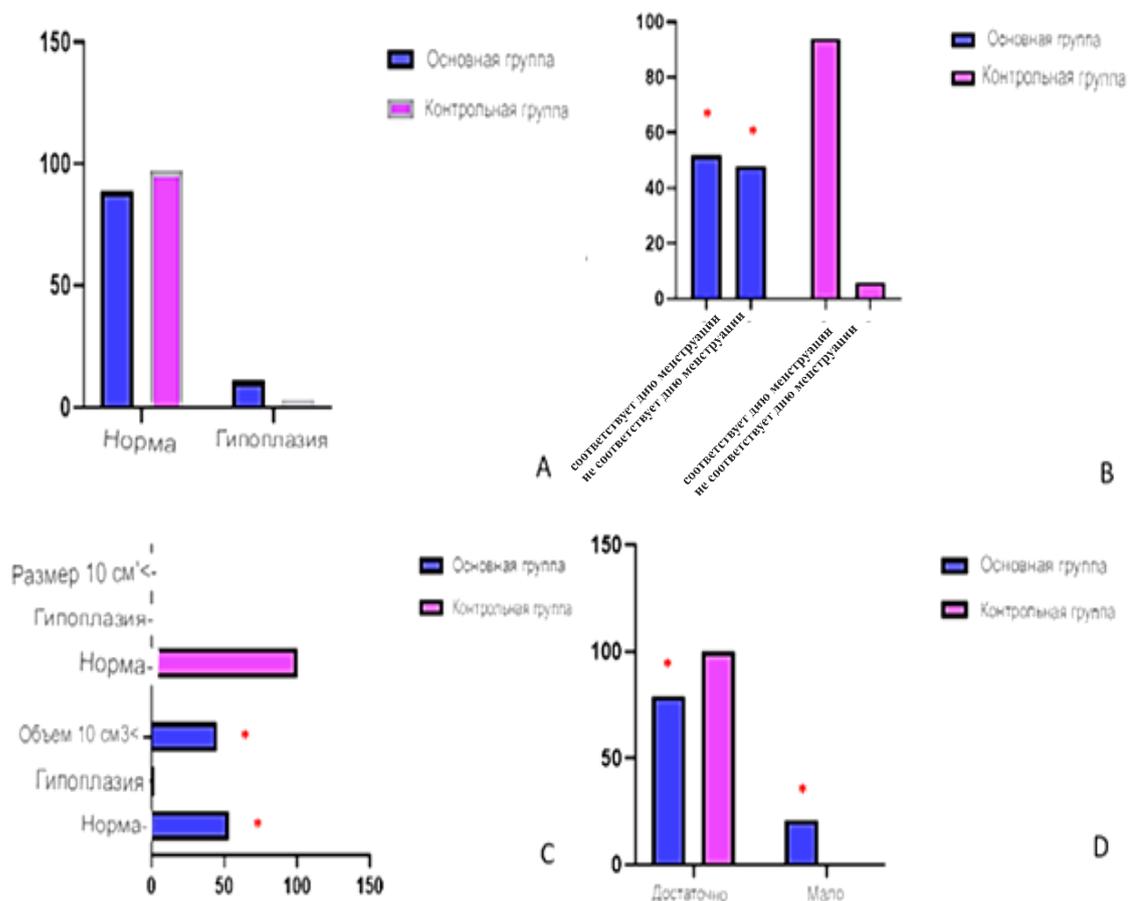


Рис. 2. Результаты анализа УЗИ основной и контрольной группы.

Результатов распределения полиморфизмов, выявленных в основной и контрольной группах были проверены на основании закона Харди-Вайнберга с целью оценки адекватности распределения аллелей на популяционном уровне. Выявлено, что по результатам, полученным в основной и контрольной группах, не было достоверного отклонения от ожидаемых или наблюдаемых эмпирических или теоретических результатов по всем выявленным полиморфизмам ($\chi^2 < 3,85$ $P > 0,05$). Это показывает, что полученные в ходе исследования результаты не нарушают закон Харди-Вайнберга и интерпретируются как достоверные (табл. 5).

Как указывалось выше, сочетание различных минорных аллелей полиморфизма в гене CYP21A2 значительно увеличивает риск развития гиперандрогении у женщин за счет возникновения гиперплазии надпочечников неклассического типа. Поэтому по результатам секвенирования была проанализирована частота комбинированных мутаций в

гетерозиготной форме у части больных основной группы и рассчитано влияние минорных аллелей комбинированного типа. В результате было установлено, что частота пациентов, несущих два разных минорных аллеля составляет 18,3% (n=23) и частота пациентов, несущих три разных минорных аллеля составляют 2,4% (n=5) случаев.

Таблица 5

Распределение полиморфизмов аллелей и генотипов выявленные при секвенировании гена CYP21A2 в основной и контрольной группах

	Основная группа					Контрольная группа				
	Аллели		Генотипы			Аллели		Генотипы		
	Дикий тип (%)	Минорный тип (%)	Гомозиготный дикий (%)	Гетерозигот (%)	Гомозигот не дикий (%)	Дикий тип (%)	Минорный тип (%)	Гомозиготный дикий (%)	Гетерозигот (%)	Гомозигот не дикий (%)
683 G>A	92,0	8,0	77	12,7	1,6	90,0	10,0	80	20	0
rs9378252	89,7	10,3	80,2	19	0,8	98,4	1,6	96,875	3,125	0
rs6468	82,8	7,2	86,5	12,7	0,8	95,3	4,7	90,625	9,375	0
rs6477	94,4	5,6	89,6	9,5	0,8	95,32	4,68	90,625	9,375	0
655A/C>G	96,03	3,97	92	7,9	0,0	100	0	100	0	0
1389 T>A	96,43	3,57	92,9	7,1	0	96,8	3,2	93,75	6,25	0
2578 C>T	98,4	1,6	96,83	3,17	0	100	0	100	0	0
999 A>T	97,6	2,4	95,2	4,8	0	100	0	100	0	0
2108 C>T	99,6	0,4	99,2	0,8	0	100	0	100	0	0

Таким образом, были проанализированы результаты секвенирования гена CYP21A2 и исследована патогенетическая значимость различных полиморфизмов у лиц с минорным аллелем в основной и контрольной группах. В частности, при интерпретации результатов полиморфизма rs9378252 (H62L) гена CYP21A2 дикий аллель в контрольной группе и минорный аллель в основной группе достоверно подтверждались показателем хи-квадрат ($\chi^2=5$, $P=0,026$; $OR=0,8$; $95\%CI: 0,74-0,894$ и $OR=1,23$; $95\%CI: 1,23-1,36$, соответственно). Аналогично, согласно результатам генотипов, гомозиготный генотип AA дикого типа обладал защитным действием, снижая прогрессирование заболевания на 21% ($95\%CI: 0,79-1,078$; $\chi^2>3,85$, $P<0,05$), гетерозиготный AT и гомозиготный генотип T/T (недикий тип) повышали риск развития заболевания на 25% и 26% (соответственно, $OR=1,25$; $95\%CI: 1,11-1,42$ $\chi^2>3,85$, $P<0,05$, $OR=1,26$; $95\%CI: 1,16-1,36$; $\chi^2<3,85$, $P>0,05$) (табл. 6).

Таблица 6

Распределение и патогенетическое значение полиморфизма rs9378252 (H62L) гена CYP21A2 в основной и контрольной группах.

Аллели и генотипы	Распределение аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	226	89,7	63	98,4	5	0,026	0,8	0,74-0,894	0,14	0,018-1,037
T	26	10,3	1	1,6	5	0,026	1,23	1,12-1,36	7,25	0,965-54,46
A/A	101	80,2	31	96,9	5,2	0,02	0,79	0,70-0,899	0,13	0,017-1,00
A/T	24	19	1	3,1	4,8	0,028	1,25	1,11-1,42	7,3	0,948-56,12
T/T	1	0,8	0	0	0,25	0,614	1,26	1,16-1,36	0	0

Таким образом, по результатам секвенирования гена CYP21A2 установлено, что среди всех типов полиморфизма статистически достоверную положительную связь между минорным аллелем и гетерозиготными генотипами и развитием гиперандрогении имеет только полиморфизм rs9378252. С другой стороны, было подтверждено, что полиморфизмы 653 G>A, rs6477 и 1389 T>A не имеют такой ассоциации. Аналогично, мутантные аллели полиморфизмов 2578 C>T, 655 A/C>G, 999 A>T и 2108 C>T выявлены только в основной группе пациентов. Кроме того, в ходе исследования мы изучили показатели фенотипических изменений у пациентов с различными полиморфизмами гена CYP21A2, в результате чего была установлена генотипически-фенотипическая корреляция.

В частности, определены изменения биохимических показателей у больных с тройными и двойными минорными аллелями и синтропические эффекты различных полиморфизмов на фенотип больных (биохимические показатели). Как показано в табл. 7, соотношение ЛГ/ФСГ у пациентов с тройными и двойными аллелями дикого типа полиморфизмов CYP21A2 было в 2,52 ($p<0,05$) и 1,52 ($p<0,05$) и 1,75 ($p>0,05$) раза меньше; уровень общего тестостерона практически равен ($p>0,05$); содержание свободного тестостерона было ниже в 1,06 ($p>0,05$) и 1,13 ($p>0,05$) раза, содержание ДГЭАС выше в 1,43 ($p<0,05$) и 1,20 ($p>0,05$) соответственно, $p<0,05$) раза; 17-ОН повышал содержание прогестерона в 2,37 ($p<0,05$) и 1,82 ($p<0,05$) раза соответственно; количество пролактина в 1,11 ($p>0,05$) раза выше и в 1,07 ($p>0,05$) раза ниже соответственно; Количество 25-ОН кальциферола оказалось выше в 1,05 ($p>0,05$) и 1,15 ($p<0,05$) раза соответственно. Кроме того, по результатам у пациентов с тройными и двойными мутациями в гене CYP21A2 и контрольной группы не было выявлено статистически значимой разницы между показателями ЛГ/ФСГ и свободного тестостерона по сравнению с пациентами без мутации в гене CYP21A2 ($p>0,05$).

Таблица 7

Биохимические показатели больных с тройным и двойным полиморфизмом гена CYP21A2 и больных без мутационного аллеля гена CYP21A2 и контрольной группы

Показатели	Тройной полиморфизм n=5	Двойной полиморфизм n=23	Дикий тип n=56	Контрольная группа n=32
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	6,55±0,98	7,57±1,02	6,67±0,58	7,3±0,65
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	5,98±1,08 ^b	10,38±2,31	14,1±0,88 ^a	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	1,1±0,20 ^b	1,59±0,88	2,78±0,25 ^a	1,34±0,12
общий тестостерон, (нмоль/л)	4,4±0,64 ^a	4,2±1,11 ^a	4,11±0,48 ^a	1,1±0,078
свободный тестостерон, (пг/мл)	2,73±0,35	2,25±0,34	2,88±0,13 ^a	1,87±0,36
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) (мг/дл)	464,22±21,9 ^{ab}	390±39,2 ^a	323,75±17,7 ^a	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, (нмоль/л)	7,75±1,87 ^{ab}	5,94±2,68 ^a	3,27±0,375 ^a	2,74±0,38
Пролактин (мЕд/мл)	320,8±37,5 ^a	268,97±24,75 ^a	288,1±23,1 ^a	254,5±10,6
25-(ОН)D нг/мл	21,77±2,16 ^a	24±1,45 ^{ab}	20,8±1,07 ^a	33,24±1,78

Примечание: а - по сравнению с контрольной группой - $p < 0,05$; b – пациенты без минорного аллеля – $p < 0,05$; с - по сравнению с результатами пациентов с двойным полиморфизмом - $p < 0,05$.

Кроме того, мы сравнили биохимические изменения у больных с разными полиморфизмами гена CYP21A2 у больных только с одним полиморфизм-специфическим мутантным аллелем, тем самым исследовав значение одного типа полиморфизма как самостоятельного индуктора гиперандрогении.

Как видно из таблицы 8, у пациентов с полиморфизмом гена CYP21A2 655A/C>G и у пациентов с отсутствием минорного аллеля этого гена в 1,38 раза больше ФСГ ($p<0,05$), в 1,56 раза меньше ЛГ ($p<0,05$), ФСГ/ЛГ соотношение в 2,65 раза меньше ($p<0,05$), общего тестостерона почти равно ($p>0,05$), свободного тестостерона в 1,3 раза меньше ($p>0,05$), ДГЭАС в 1,5 раза больше ($p<0,05$), 17-ОН прогестерона в 2,38 раза больше ($p<0,05$), пролактин в 1,04 раза больше ($p>0,05$) и 25-гидроксикальциферола в 1,23 раза больше ($p<0,05$). Интересно, что ЛГ, ФСГ/ЛГ и свободный тестостерон статистически значимо не отличались у пациентов с указанным минорным аллелем по сравнению с контрольной группой, по сравнению с пациентами без мутаций.

Также, показатели ДГЭАС и 17-ОН прогестерона, считающиеся надежными биомаркерами надпочечниковой гиперандрогении, были достоверно повышены только у пациентов с мутантным аллелем полиморфизма rs9378252 по сравнению с контрольной группой и пациентами без мутантного аллеля гена CYP21A2. Согласно этому, значения ДГЭАС и 17-ОН прогестерона у больных с мутантным аллелем (Т) полиморфизма rs9378252 составили 1,26 ($p<0,05$) и 1,52 ($p<0,05$) (контроль по сравнению с группой, выявлено в 1,86 ($p<0,05$) и 1,82 ($p<0,05$) раза выше соответственно. Аналогично, в отличие от других выявленных полиморфизмов, у больных с полиморфизмом rs9378252 по сравнению с больными без мутантного аллеля в гене CYP21A2 соотношение ЛГ/ФСГ было увеличено в 1,75 ($p<0,05$) соответственно, а уровень общего тестостерона в 1,78 ($p<0,05,05$) раза. В других полиморфизмах изменения не были статистически значимыми, следовательно, полиморфизм rs9378252 может вызывать надпочечниковую гиперандрогению в гетерозиготном состоянии, также как 655A/C>G, а полиморфизмы 683 G>A, rs6468 и 1389 T>A в гене CYP21A2 в гетерозиготном состоянии самостоятельно не может вызывать надпочечниковую гиперандрогению.

В пятой главе диссертации, именуемый **«Совершенствование методов коррекции гиперандрогении у женщин»**, представлены результаты клинических, биохимических и ультразвуковых исследований, эффективность проводимой терапии в динамике лечения.

Разработаны и применены методы коррекции ГА в зависимости от жалоб и типа репродуктивных нарушений.

Таблица 8

Результаты биохимических показателей при различных однонуклеотидных полиморфизмах, выявленных в гене CYP21A2

Показатели	rs9378252 n=12	655A/C>G n=10	1389 T>A n=6	683 G>A n=5	rs6468 n=5	Дикий тип n=56	Контрольная группа n=32
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (мЕд/мл)	7,13±1,36	9,19±1,27 ^b	4,5±0,87 ^a	7,66±1,7	7,92±1,26	6,67±0,58	7,3±0,65
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) (мЕд/мл)	10,125±2,3 ^{ab}	9,053±1,46 ^b	14,4±4	12,6±2,1	13,4±0,78 ^a	14,1±0,88 ^a	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	1,59±0,53 ^b	1,05±0,18 ^b	2,2±0,7	2,1±0,4	2,07±0,45	2,78±0,25 ^a	1,34±0,12
общий тестостерон, (нмоль\л)	2,3±0,46 ^{ab}	4,02±0,86 ^a	4,5±1,3 ^a	4,2±0,24 ^a	3,48±0,39 ^a	4,11±0,48 ^a	1,1±0,078
свободный тестостерон, (пг\мл)	2,81±0,36 ^a	2,2±0,39	2,56±0,79	2,5±0,34	2,38±0,42	2,88±0,13 ^a	1,87±0,36
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) (мг\дл)	409,2±19,1 ^{ab}	487,41±26,9 ^a _b	313±21 ^a	324,8±12 ^a	347±23,6 ^a	323,75±17 ^a	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, (нмоль\л)	4,99±0,36 ^{abc}	9,2±0,29 ^{ab}	4,07±0,7 ^a	3,71±0,75	2,72±0,57	3,27±0,375 ^a	2,74±0,38
Пролактин (мЕд/мл)	308,6±46,2	300,5±39 ^a	235±8,97	341,6±26,5 ^a	285,3±40	288,1±23,1 ^a	254,5±10,6
25-(ОН)D нг\мл	24,2±1,63 ^{ab}	26,92±1,9 ^{ab}	18,65±1,46 _a	25±2,2 ^{ab}	18,5±1,12 ^a	20,8±1,07 ^a	33,24±1,78

Примечание: а - по сравнению с контрольной группой - $p < 0,05$; b – по сравнению с результатами пациентов без минорного аллеля – $p < 0,05$.

При этом для антиандрогенной терапии у женщин с изменениями менструального цикла были выбраны комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие дроспиренон, которые назначались на срок от 3 до 6 мес в зависимости от изменения клинических и лабораторных признаков. На первом этапе лечения бесплодия, который является один из наиболее частых осложнений гиперандрогении проводилась антиандрогенная терапия с целью нормализации уровня гормонов в сыворотке крови. В данном случае были выбраны таблетки, содержащие дроспиренон и выпускаемые в комплексной форме с метофолином. Как известно, Метофолин подготавливает организм к беременности и уменьшает возможные дефекты нервной трубки у плода. Он биологически активен по сравнению с фолиевой кислотой и хорошо усваивается организмом.

Пациентам с дерматологическими изменениями были рекомендованы КОК, содержащие хлормадинона ацетат. Хлормадинона ацетат превосходит другие антиандрогены своими местными антиандрогенными свойствами. С учетом результатов анализа секвенирования гена и фенотипических изменений у пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы, у которых выявлена гиперплазия надпочечников неклассического типа проведение заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами считалось нецелесообразным. надпочечников, поскольку отсутствовали клинические признаки и генетические/биохимические маркеры, указывающие на наличие классического типа. Глюкокортикоиды назначались только тем женщинам, у которых выявлено по результатам комплексных исследований гиперплазия надпочечников неклассического типа, в основном которые сочетались с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе.

Таким образом, принимая во внимание, что дефицит 25-(ОН)D является важным фактором риска развития гиперандрогении, больным с дефицитом витамина D назначали вит Д Ламира в дозе 50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 2 мес, а при недостаточности витамина в той же дозе в течение месяца. По показаниям провели индукцию овуляции с помощью кломифен цитрата (клофит) у пациенток с ановуляцией. После проведения патогенетических лечебных мероприятий по результатам клинических и биохимических исследований (продолжительность лечебной процедуры от 3 до 6 мес) все больные были повторно обследованы.

При анализе эффективности лечения по клиническим показателям, было установлено, что частота таких клинических симптомов, как вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея, обусловленная менструальными изменениями, статистически достоверно снижалась (соответственно с 13% до 0%). ($p < 0,05$); с 28% до 3,2% ($p < 0,05$); с 28% до 11% ($p < 0,05$)). Так, после лечения основной группы пациенток нормальный менструальный цикл восстановился у 81% (до лечения этот показатель составлял 29% ($p < 0,05$)).

Аналогичным образом, в ходе лечения почти все изменения кожи, характерных для гиперандрогении, достоверно улучшились. В частности: признак акне уменьшился с 36% до 3,2% ($p < 0,05$); признак черного акантоза с 36% до 6% ($p < 0,05$); акне - от 17% до 3,2% ($p < 0,05$)). В общем итоге

клинические изменения, связанные с гиперандрогенией выявлены после лечения только у 13,5 % случаев, тогда как до лечения этот показатель был равен 100% ($p < 0,05$)).

При анализе частоты симптомов гирсутизма различной степени установлено, что в основной группе больных начальная стадия гирсутизма составил 11,9% (до лечения этот показатель составлял 35% ($p < 0,05$)). Кроме того, вылечено 99,2% случаев легкого и выраженного гирсутизма у пациентов ($p < 0,05$)).

Перекрестный анализ эффективности лечения клинических признаков, характерных для гиперандрогении показал, что результаты лечебных мероприятий имели статистически достоверный характер. Такое заключение основывается на клинических доказательствах исчезновения или уменьшения многих клинических признаков у большинства больных. Также для дальнейшей оценки эффективности лечения сравнивали изменения биохимических показателей и уровня гормонов до и после лечения.

Также в ходе исследования мы наблюдали динамику изменения на фоне специфической лечебной практики у пациентов с гиперандрогенными полиморфизмами, расположенными в разных локусах гена CYP21A2 (36), и у пациентов с аллелями дикого типа (90) и, таким образом, имеющих минорную аллель в гене CYP21A2, мы выявили специфические изменения у больных только с диким аллелем.

Как показано в таблице 9, после лечения не было статистически значимой разницы между ФСГ, ЛГ и соотношением ЛГ/ФСГ у пациентов с минорным аллелем, вызывающим гиперандрогению в гене CYP21A2, по сравнению с контрольной группой до и после лечения ($p > 0,05$), хотя положительной динамики после лечения ($p > 0,05$) не наблюдалось. С другой стороны, у остальных больных индекс этих маркеров снизился в 1,32 раза ($p < 0,05$ – динамическое изменение после лечения – $+2,12 \pm 0,38$ с) и в 1,4 раза ($p < 0,05$ – динамическое изменение после лечения – $-3,75 \pm 0,66$, соответственно), что привело к снижению индекса ЛГ/ФСГ в 2,08 раза ($p < 0,05$ – динамическое изменение после лечения – $-1,28 \pm 0,15$), и, таким образом, после лечения статистически значимо по сравнению с контрольной группой достоверной разницы не выявлено ($p > 0,05$)).

С другой стороны, по маркерам ДГЭАС и 17-ОН прогестерона положительная динамика была достигнута даже у пациентов с дефицитом 21 гидроксилазы, развившейся вследствие полиморфизма CYP21A2. Аналогичным образом индекс ДГЭАС был достигнут на адекватном уровне после лечения в обеих группах больных ($p < 0,05$). С другой стороны, значения ТТГ, Т4 после лечения не изменились и сохранялись результаты, аналогичные контрольной группе ($p > 0,05$). Однако статистически значимого изменения уровня пролактина после лечения не наблюдалось ($p > 0,05$)).

Кроме того, индукция овуляции кломифена цитратом проводилась у пациенток. В результате после лечения число пациенток с нормальными овуляторными циклами увеличилось с 17,6% (22) до 78,6% (99) ($p < 0,05$)).

Таблица 9

Изменение гормонального состава крови после лечения у больных с гиперандрогенией

	Гиперандрогения надпочечникового генеза n=36	Гиперандрогения яичникового генеза n=90	Гиперандрогения надпочечникового генеза n=36	Гиперандрогения яичникового генеза n=90	Контрольная группа n=32
	До лечения				
	После лечения				
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (МЕд/мл)	7.56±0.70	6.59±0.40	-0.32±0.24	2.12±0.38 ^c	7,3±0,65
	7.4±0.58	8.7±0.30 ^{bc}			
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) (МЕд/мл)	9.58±1.15	13.02±0.75 ^a	-1.2±1.04	-3.75±0.66 ^c	7,675±0,7
	8.97±0.73	9.3±0.27 ^{ab}			
ЛГ/ФСГ	1.67±0.25	2.5±0.17 ^{ac}	-0.14±0.19	-1.28±0.15 ^c	1,34±0,12
	1.53±0.14	1.2±0.06 ^b			
Общий тестостерон (нмоль/л)	3.34±0.36 ^a	4.07±0.37 ^a	-2.04±0.27	-3.03±0.37 ^c	1,1±0,078
	1.25±0.05 ^b	1.04±0.04 ^{bc}			
Свободный тестостерон (пг/мл)	2.53±0.18	2.61±0.08 ^a	-0.26±0.16	-0.15±0.13	1,87±0,36
	2.2±0.15	2.37±0.12			
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) (мг/дл)	460.9±23.9 ^a	341.7±15.45 ^a	-237.8±24.7	-157.5±14 ^c	220,4±16
	213.8±15.6 ^b	183.3±7.43 ^{ab}			
17-ОН прогестерон, (нмоль/л)	7.62±0.54 ^a	4.01±0.28 ^{ac}	-3.51±0.62	-0.13±0.20 ^c	2,74±0,38
	3.73±0.4 ^{ab}	3.87±0.24 ^a			
Треотропный гормон (МЕд/мл)	2.4±0.23	2.42±0.146	-0.11±0.25	0.0033±0.1	2,49±0,23
	2.15±0.16	2.42±0.12			
Свободный Т4 (пг/мл)	12.1±0.59	11.1±0.30	-0.91±0.47	-0.826±0.26	12,1±0,55
	11.12±0.47	10.3±0.16			
Пролактин (МЕд/мл)	299.7±21.7 ^a	296.2±15.65 ^a	-20.02±14.2	5.66±14.1	254,5±10,6
	276.7±19.3 ^a	301.8±11.1 ^a			
25-(ОН)D нг/мл	25.4±2.23 ^a	21.7±0.84 ^a	16.04±1.88	18.5±1.01	33,24±1,78
	41.2±1.6 ^{ab}	40.15±0.61 ^{ab}			

Примечание: а - по сравнению с контрольной группой - p<0,05; б - по сравнению с результатом до лечения - p<0,05; с - по сравнению с результатами пациентов с минорным аллелем гена CYP21A2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

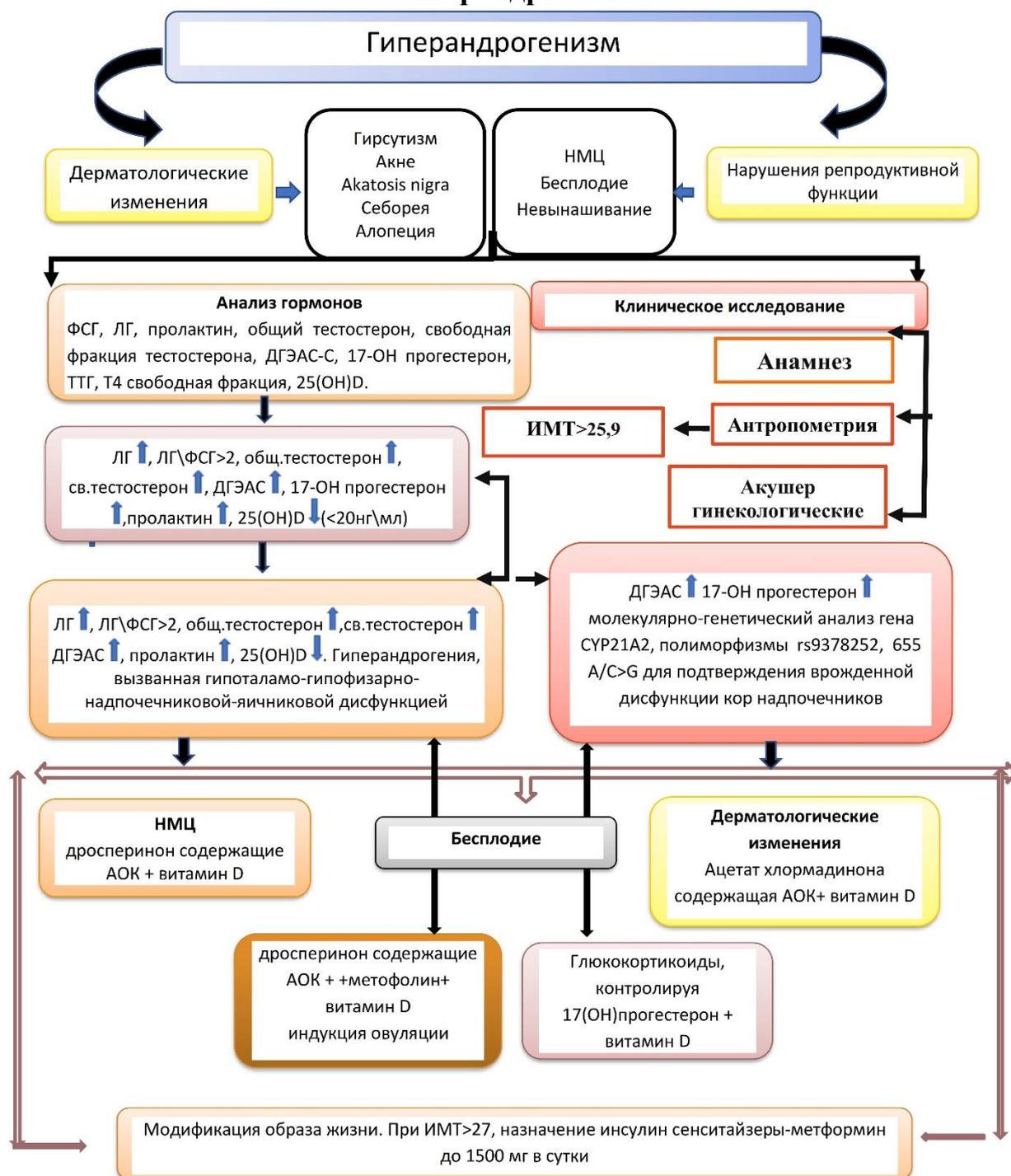
1. Ведущее место среди нарушений репродуктивной функции занимали первичное и вторичное бесплодие, составляя 62,7% у женщин с гиперандрогенией. В структуре нарушений менструального цикла доля гипоменструального синдрома составила 81,4%. Также в анамнезе у каждой четвертой женщин с гиперандрогенией отмечены репродуктивные потери в различных сроках беременности. Больше половины женщин, привлеченных к обследованию имели жалобы на андрогензависимые дерматопатии. Среди них преобладали акне (17,5%) и акантозис нигра (21,4%). Различные степени гирсутизма встречались у 75,4% больных основной группы.

2. Для прогнозирования ГА у женщин репродуктивного возраста выделены маркёры, где прогностическая значимость дисбаланса ЛГ\ФСГ оценена на “хорошая” (AUC=0,70), дефицита 25 (ОН) Д на “очень хорошая” (AUC=0,83) и повышение концентрации пролактина на “умеренная” (AUC=0,69). Перечисленные гормональные маркёры повышают риска развития гиперандрогении на 1,6; 2,21 и 1,31 раз соответственно. Установлено, что гиперандрогенемия, вызванная ожирением, может развиваться в основном за счет истощения витамина Д независимо от нарушения соотношения ЛГ/ФСГ.

3. По анализу результатов секвенирования гена CYP21A2 с целью дифференцировки генеза ГА установлено, что среди всех выявленных мутаций по типу полиморфизма, именно 655 A/C>G и rs9378252 в изолированном виде и в сочетании с другими полиморфизмами способствуют развитию гиперплазии коры надпочечников путём развития дефицита 21-гидроксилазы.

4. Применением алгоритма, включающего методов прогнозирования, дифференциальной диагностики и лечебно-профилактических мероприятий, достигнуто выздоровление и статистическое достоверное снижение патологии у женщин с гиперандрогенией. При этом в первые 3 месяца нарушения менструального цикла коррегирована от 25,4% до 81%, кожные изменения от 36% до 3,2%, а нормальный овуляторный цикл восстановился от 17,6% до 78,6%.

Алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста с синдромом гиперандрогении



**SCIENCE COUNCIL DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 ON AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

BOBOKULOVA SARVARA BAKHTIYOR KIZI

**DIFFERENTIATED APPROACH TO THE PREVENTION AND
TREATMENT OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN CAUSED
BY HYPERANDROGENIA**

14.00.01 – Obstetrics and gynaecology

**ABSTRACT OF DISSERTATION
of the Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences**

Bukhara – 2023

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.3.PhD/Tib.2043

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (summary)) is available on the website of the Science Council (www.bsmi.uz) and in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Academic adviser:

Ashurova Nigora Gafurovna
PhD, Associate Professor

Official opponents:

Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna
Doctor of Medicine, Associate Professor

Isanbayeva Landish Mukhamedzakiyevna
Doctor of Medicine, Associate Professor

Leading organization:

**Russian National Research University named after
N.I. Pirogov**

The defense of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2023, at _____ at the meeting of the Science Council DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 at Bukhara State Medical Institute (Address: 1, Navoi Avenue, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50. Address: 1, Navoi Avenue, Bukhara200118. Tel, fax: (+99865)2230050) email: buhme@mail.ru).

The dissertation can be found in the information resource center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No.____). (1, Navoi Avenue, 200118, Bukhara. Tel, fax: (+99865) 2230050) e-mail: buhme@mail.ru).

The abstract of the dissertation was distributed on «___» _____ 2023.

(Registry record No. _____ dated «___» _____ 2023).

D.T. Khodjieva

Chairman of the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.Sh. Ahmedova

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

G.A. Ikhtiyarova

Chairperson of the Academic Seminar at the Science Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the research. Improving a differentiated approach to diagnosis and treatment effectivity of hyperandrogenism in women by studying the role of hormones, vitamin D deficiency and genetic factors.

The object of the To conduct a prospective study in accordance with the goals and objectives of the work, 158 women of reproductive age were examined. For a prospective study, 126 women with hyperandrogenism were selected. Based on the results of the analyzes, the women participating in the study were divided into small groups. The control group consisted of 32 healthy women without reproductive dysfunction. The study was conducted at the Regional Center for Reproductive Health of the Population.

The scientific novelty of the research work is as follows:

Improving a differentiated approach to diagnosis and treatment effectivity of hyperandrogenism in women by studying the role of hormones, vitamin D deficiency and genetic factors. Thus, the significance of vitamin D deficiency as a risk factor in the development of hyperandrogenism was determined, and the prognostic effectiveness of vitamin D deficiency in the origin of hyperandrogenism was calculated.

Responsible hormones and vitamin D levels correlated with BMI and a positive correlation was found between obesity and the development of hyperandrogenism, it was confirmed that specific markers of hyperandrogenism can develop independently of BMI-related hyperandrogenism, regardless of LH/FSH ratio disturbance.

In order to determine the genesis of the development of hyperandrogenism and confirm pathogenetically substantiated therapy, a sequencing molecular genetic analysis of the CYP21A2 gene was performed and the mutual association of the identified mutations of the polymorphism type with clinical symptoms and biochemical markers was studied. In the Uzbek population, it has been proven that the 655 A/C>G and rs9378252 polymorphisms independently lead to non-classical congenital adrenal hyperplasia and the development of hyperandrogenemia due to the development of 21-hydroxylase deficiency.

Pathogenetically substantiated complex therapeutic measures have been developed, taking into account the genesis of development, depending on reproductive function disorders in hyperandrogenism syndrome.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the detection and treatment of hyperandrogenism in reproductive age:

Methodological recommendation "Optimization of diagnostic criteria for clinical and laboratory parameters in hyperandrogenism syndrome", developed on the basis of scientific results of studying the role of hormonal and genetic factors, as well as vitamin D deficiency in the development of hyperandrogenism syndrome (Ministry of Health of 30.08.2022 8n-d / 914 - reference number). This recommendation serves to create optimal options for the early diagnosis of hyperandrogenism and its complications with impaired reproductive function, to determine the course, laboratory diagnostics;

The results obtained in the course of the study in terms of improving the efficiency of diagnosis and treatment were introduced into healthcare practice, including in the Family Polyclinic No. 1 and the Regional Perinatal Center in Bukhara (Conclusion No. 8n-z / 536 dated 07.10.2022 Ministry of Health). The results obtained, applied in practice, serve to improve the quality of treatment and diagnosis of hyperandrogenism and its complications, reduce the incidence of complications of the disease and mortality in women, reduce treatment costs, and improve the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, conclusions and practical recommendations, as well as a list of references. The volume of the dissertation is 148 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Распространенность клинических проявлений гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста // Новый день в медицине. – Бухара, 2021.-2.(34/3). – С.105-108. (14.00.00. № 22).
2. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Взаимосвязь формирования гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста с дефицитом витамина Д // Новый день в медицине. – Бухара, 2021.-6.(38\1). – С.702-705(14.00.00. № 22).
3. Ashurova N.G., Bobokulova S.B. Relationship of hyperandrogenia formation in women of reproductive age with vitamin D deficiency // Central asian journal of medical and natural sciences.-Oct 14, 2021.-P.334-337 (14.00.00. № 3).
4. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста // Проблемы биологии и медицины. –Самарканд, 2021.-№5 (130).-С.195-198 (14.00.00. № 19).
5. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Гиперандрогения синдроми бўлган репродуктив ёшдаги аёлларда гормонал ўзгаришларнинг ўзига хослиги// Доктор ахборотномаси.-Тошкент, 2022.-№ 2.1 (103). –Б.50-53(14.00.00. № 20).
6. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Черты психологического портрета женщин с кожными проявлениями на фоне гиперандрогении //Новый день в медицине. – Бухара, 2022.-8.(46). – С.271-276. (14.00.00. № 22).
7. Ashurova N.G., Bobokulova., Zaripova D.Y. Characteristics of clinical and laboratory changes in women with hyperandrogenia // Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases.13/40.2022. P.413-420 (14.00.00. № 2).
8. Ashurova N.G., Bobokulova S.B., Ibodov B.A. The importance of genetic markers in the diagnosis of hyperandrogeny syndrome in women of reproductive age // British Medical Journal Volume-3, No 2. 2023. P.15-21 (14.00.00. № 6).
9. Бобокулова С.Б., Ашурова Н.Г. Репродуктив ёшдаги аёлларда гиперандрогения синдроми ривожланишида CYP21A2 генидаги ўзгаришларнинг патогенетик аҳамияти // Назарий ва клиник тиббиёт – Тошкент, 2023.-№2.,Б.-136-140 (14.00.00. №3).
10. Бобокулова С.Б., Ашурова Н.Г. Гиперандрогенемия аниқланган аёлларда Д витамини ва гормонал статуснинг ўзаро боғлиқлиги // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-Тошкент, 2023.-№2.Б.-57-60 (14.00.00. № 14).
11. Bobokulova S. B. Phenotypic and Genotypic Association in Hyperandrogenic Syndrome// American Journal of Medicine and Medical Sciences, Vol. 13 No. 11, 2023, P. 1623-1628. (14.00.00. № 6).

II бўлим (II часть; II part)

12. Бобоқулова С.Б. Гиперандрогенияси бўлган репродуктив ёшдаги аёлларда СҮР 21A2 генидаги ўзига хос ўзгаришлар // Гинекологиянинг долзарб муаммолари. Илмий-амалий конференция материаллари, Фарғона 2023. Б.-101-106.

13. Ашурова Н.Г., Бобоқулова С.Б. Клиническая особенность гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста // Сборник материалов международного молодежного научно – практического форума, Бухара, 2021 г. С.-14-15

14. Ашурова Н.Г., Бобоқулова С.Б. Диагностические критерии синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста // Научный медицинский вестник Югры. Материалы XXII всероссийской научной конференции студентов, молодых ученых и специалистов. Москва, 2021 г. С.-12-13.

15. Бобоқулова С.Б. Встречаемость гиперандрогении в структуре репродуктивных нарушений у женщин // Сборник материалов V международного молодежного научно – практического форума. Оренбург 22 апрель 2021 г. С.- 203.

16. Бобоқулова С.Б., Ашурова Н.Г. Гиперандрогения синдромида клиник – лаборатор кўрсаткичларнинг диагностик мезонларини оптималлаштириш. Услубий тавсиянома. Бухоро, 2022 й.

17. Бобоқулова С.Б., Ашурова Н.Г. Аёлларда гиперандрогения туфайли келиб чиққан репродуктив бузилишларни объектив белгилар орқали баҳолайдиган дастурий платформа. № DGU 13090 Гувоҳнома.15.10.2021.

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 13.11.2023 йил. Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman» гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4,2. Адади: 100 нусха. Буюртма №612

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45

