

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЯРМУХАМЕДОВ АЛИШЕР САЛИДЖАНОВИЧ

**ЭРКАКЛАРДА БИРЛАМЧИ БЕПУШТЛИК ПАТОГЕНЕЗИДА
ИММУНО-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАР: ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШГА ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.31 - Урология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Ярмухамедов Алишер Салиджанович Эркакларда бирламчи бепуштлик патогенезида иммуно-генетик механизмлар: ташхислаш ва даволашга ёндашувлар.....	3
Ярмухамедов Алишер Салиджанович Иммуно-генетические механизмы в патогенезе первичного бесплодия у мужчин: диагностика и подходы к лечению.....	31
Yarmukhamedov Alisher Salidzhanovich Immuno-genetic mechanisms in the pathogenesis of primary infertility in men: diagnosis and treatment approaches.....	59
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	62

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЯРМУХАМЕДОВ АЛИШЕР САЛИДЖАНОВИЧ

**ЭРКАКЛАРДА БИРЛАМЧИ БЕПУШТЛИК ПАТОГЕНЕЗИДА
ИММУНО-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАР: ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШГА ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.31 – Урология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.DSc/Tib820 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:	Арипова Тамарахон Уктамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик
	Гайбуллаев Асилбек Асадович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Уразметова Маиса Дмитриевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Гамидов Сафар Исроилович тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Исмаилова Гули Аманджановна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Самарканд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс: +99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

З.С.Камалов

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

У.П. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фан доктори диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Дунёда бугунги кунда эркаклардаги бепуштлиқ муаммолари долзарб тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... хозирда бутун дунё бўйлаб 60-80 миллион жуфтлик бепуштлиқдан азият чекмоқда, бепуштлиқнинг барча ҳолатларида 40-50% "эркак омил" бепуштлиги билан боғлиқ бўлмоқда»¹. Сўнгги йилликларда турмуш тарзи ва атроф-муҳит омилларининг организмга таъсирининг сезиларли даражада кўпайиши туфайли эркакларда репродуктив фаолияти бузилишига олиб келмоқда. Бирламчи бепуштлиқни ёшариб бораётгани натижасида муаммо тобора кўпроқ ижтимоий аҳамият касб этиб бормоқда. Эркаклар репродуктив фаолияти бузилиши юқорилиги ўз навбатида, ушбу патологияни эрта ташхислаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида репродуктив ёшдаги эркакларда бирламчи бепуштлиқни ривожланишини олдини олиш, уни эрта босқичда ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада репродуктив ёшдаги эркакларда бепуштлиқкелиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, бепуштлиқка олиб келадиган муҳим генетик маркерларни аниқлаш, ирсий мойилликда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, эркаклар организмнинг физиологик ўзгаришларига олиб келувчи омилларни аниқлаш; қонда айрим биокимёвий ва гормонал кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир бирламчи бепуштлиқ хавфини эрта ташхислаш, олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш ҳамда даволаш чора-тадбирларининг замонавий усулларини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан жуфтликлардаги бепуштлиқка олиб келадиган омилларни аниқлаш, эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти таъсирдор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасининг босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига маалакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, репродуктив ёшдаги эркакларда бирламчи бепуштлиқни ривожланишига таъсир қилувчи омилларни янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг

¹ World Health Organization website, 2017., <http://www.who.int/healthinfostatistics>.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу 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.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Эркакларда бирламчи бепуштлиқ патогенезида иммуно-генетик механизмларни аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: жумладан, Faculty of Medicine (Норвегия), Department of Pathology of Cambridge (Буюк Британия), University of Mississippi Medical Center (АҚШ), Harvard Medical School (АҚШ), Ankara University (Туркия), University of British Columbia (Канада), Weill Cornell Medical College (Англия), Monash University (Австралия), Jiao Tong University, Shandong University (Хитой); Tzu-Chi University, National Yang-Ming University, National Chiao-Tung University, Fong-Yuan Hospital (Тайван); Comenius University (Словакия); Казань тиббиёт институти (Россия), Тошкент тиббиёт академияси ва Иммунология ва инсон геномикаси институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда эркакларда бирламчи бепуштлиқни ташхислаш ва даволашга ёндашувлар бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: сперматогенез функция бузилиши ва бирламчи бепуштлиқ эркак гормонлари даражасининг камайиши аниқланган (University of Oxford, Англия; Harvard Medical School, АҚШ; Hacettepe University, Туркия; University of British Columbia, Канада); фертил ёшдаги эркакларда эндокрин касалликлар бепуштлиқка олиб келиши аниқланган (Melburne University, Австралия; Козон тиббиёт институти, Россия Федерацияси); фертил ёшдаги

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбалар.

эркакларда бепуштлик ривожланишида буйрак усти безлари ҳолатидаги ўзгаришларга боғлиқлиги аниқланган (Hacattepe University, Туркия; University of British Columbia, Канада); эркаклар бирламчи бепуштлиги патогенезида биокимёвий кўрсаткичлари ўзгариши муҳим омил эканлиги исботланган (Xinxiahg Medical University, Хитой; Weill Cornell Medical College, Англия); эркаклар бирламчи бепуштлик ривожланиш ҳавфининг махсус иммуногенетик маркерларини аниқланган (Instituto Nacionalde Perinatologia Isidro Espinosadelos Reyes, Мексика).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида эркакларда бирламчи бепуштликни ташхислаш ва даволашга ёндашувлар ва иммуно-генетик механизмларни аниқлаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, бепуштликка сабаб бўлувчи ҳавф омилларини аниқлаш; эркакларда идеопатик бирламчи бепуштликнинг ривожланишига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; бирламчи бепуштликнинг ривожланишидаги аҳамиятли иммунологик ва гормонал омилларни аниқлаш; касалликни ташхислашда биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш; қонда айрим биокимёвий ва гормонал кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш; бепуштликнинг иммуно-генетик маркерларини аниқлаш; касалликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш, бирламчи бепуштликнинг даволаш-профилактик тадбирларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Эркакларнинг бирламчи бепуштлиги ривожланишида иммунитет механизмлари ва генетик мойиллик муҳим аҳамиятга эга. Эркак танасидаги баъзи патологик жараёнлар ўз сперматозоидига қарши антитаналар ишлаб чиқаришни кўзғатиши мумкин. Кўпинча бу уруғ йўлларидаги ўзгаришлар, ташқи жинсий органларнинг шикастланиши, варикодел, сперма шнурининг буралиши ва жинсий безларнинг яллиғланиши билан содир бўлади [NieschlagE., BehreH. 2018].

Эркаклардаги бепуштликдаги эндокрин касалликларнинг этиопатогенези нафақат марказий асаб тизими, жинсий безлар, ёрдамчи жинсий безлар, балки нейроэндокрин тизим тузилмалари - буйрак усти безлари, қалқонсимон без, ва симпатоадренал тузилмалардаги ўзгаришларга боғлиқ. Эндокрин касалликларни аниқлаш ва бепуштлик генезини аниқлаш учун қондаги гормонлар даражасини аниқлаш керак бўлиши мумкин: фолликулларни стимулловчи гормон (ФСГ), лютеинлаштирувчи гормон (ЛГ), тиреотроп гормон (ТТГ), кортизол, умумий тестостерон, эстрадиол, пролактин, жинсий стероидларни боғлайдиган глобулин [Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. 2013]

Баъзи инфекциялар сперма ишлаб чиқаришга ёки соғлом сперматозоидларга халақит бериши мумкин, шунингдек, сперма ўтишига тўсқинлик қиладиган чандиқларга олиб келиши мумкин. Буларга эпидидимис (эпидидимит) ёки мойяклар (орхит) яллиғланиши, шунингдек, жинсий йўл билан юқадиган баъзи инфекциялар, шу жумладан гонорея ёки ОИВ киради. Баъзи инфекциялар мойякларга доимий зарар етказиши мумкин бўлса-да, сперма кўпинча тикланиши мумкин [Boeri L., Pederzoli F.2020].

МБ нинг энг кенг тарқалган генетик сабаблари, уларни аниқлаш одатий тиббий амалиётда мумкин бўлган хромосомаларнинг қайта тузилиши, Y хромосомасининг AZF минтақасининг ўчирилиши ва CFTR генининг мутациялари [Martin R.H., Zhang F. 2017]

Буларнинг барчаси муаммонинг аҳамиятини, ушбу йўналишда чуқур тадқиқотлар олиб боришнинг муҳимлигини белгилайди, унинг ечими патогенези иммунологик ва генетик механизмларининг фундаментал моҳиятини тушунишга ёрдам беради, шу асосда профилактика, шунингдек, ушбу беморларни даволашни оптималлаштириш ва самарадорлигини ошириш, башоратлаш чораларини ишлаб чиқишни таъкидлайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ ПЗ-20170920260 «Эркакларда турли генезга эга фертилик ривожланишида иммуногенетик омилларни баҳолаш ва бепуштликни ташхислаш ва даволашга дифференциал ёндашув усуллари ишлаб чиқиш» (2018–2020 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади эркакларда бирламчи бепуштликни иммуногенетик механизмларни аниқлаш ҳамда ташхислаш ва даволашга ёндашувларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

лаборатория, клиник ва цитоморфологик белгиларга кўра этиологик омилга қараб эркакларда бирламчи бепуштлик тузилмасини аниқлаш;

туғма ва адаптив иммунитет кўрсаткичларининг (периферик қон, уруғ плазмаси) эркакларда бирламчибепуштлик ривожланиш механизмларида аҳамиятини аниқлаш;

бирламчи бепушт эркакларда тизимли ва маҳаллий цитокинлар ҳолатини аниқлаш ва уларнинг бепуштлик ривожланишига бўлган таъсирини баҳолаш;

бирламчи бепуштли эркакларда аутоиммун ва оксидланиш ҳолати кўрсаткичларини аниқлаш;

соғлом вабирламчи бепушт эркакларда CFTR ва AZF генларининг полиморф вариантлари аллел ва генотиплари учраши даражасини аниқлаш;

келиб чиқиши турли хил бўлган фертиллиги бузилган эркакларда энг муҳим иммунологик, генотипик ва фенотипик ўзгаришларни комплекс баҳолаш;

бепуштлик ривожланиши ва зўрайишининг энг муҳим омиллар асосида патологиянинг кечишини башоратлаш, олдини олиш ва даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2022 йилларда Тиббиёт ходимлари малакасини ошириш маркази клиникасида даволанган келиб чиқиши турлича бўлган 338 нафар бирламчи бепушт эркаклар ва 20 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар веноз қони ва зардоби, эякуляти иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда анамнестик, умумклиник, инструментал, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

барча текширилган бирламчи бепуштлиги бўлган эркаклар қон зардобидида ингибин В, спермоплазмада фруктоза, цитрат ва цинк ионлари миқдорининг ишонарли камайиши ва секретор бепуштликда ФСГ ва ЛГ гормонлари миқдорининг ортиши касаллик клиник кечиши билан тўғри пропорционал боғлиқлиги аниқланган;

илк бор бепуштликнинг эскретор шакли табиий киллер (ТК) хужайралар сони, IL-2, IL-6 ва TNF α цитокинлар миқдорининг ишонарли ортиши, секретор шакли эса CD25+ лимфоцитлар сони, IL-6 ва TNF α цитокинлар миқдорининг ортиши фонидида табиий киллер (ТК) хужайралар сони ва IL-2 миқдорининг ишонарли камайиши шароитида ривожланиши исботланган;

илк бор эркакларда бирламчи бепуштлигини ривожланишида CFTR генини “оғир” мутацияларининг CFTR_F508del (OR \geq 10,252 Wald 95% CI: 1.279 >10.252 > 82.155, $\chi^2 \geq 7,198$) полиморфизми ва CFTR_W1282X (OR \geq 7,33 и Wald 95% CI: 0.849 >7 > 57.694, $\chi^2 \geq 4,37$) полиморфизмининг аҳамияти аниқланган;

илк бор бирламчи бепуштлик билан касалланган эркаклар гуруҳидаги CFTR генининг N1303K полиморфизми ($\chi^2 \geq 3,44$; OR $\geq 5,95$) ишонарли аҳамиятли эмаслиги, аммо кўп сонли текширувларда ушбу тенденциянинг сақланиши, эркакларда бепуштликни башорат қилиш маркери бўлиши мумкинлиги асосланган;

илк бор турли генезли бирламчи бепуштлиги бўлган ўзбек популяциясидаги эркакларнинг Y хромосомасида аниқланган AZFb: sY127, AZFa: sY86 ва AZFc: sY254 делеция минтақалари ўзаро ишонарли даражада фарқли эмаслиги, аммо сперматогенезни бўзилишининг маҳсус маркери бўлганлиги учун ноҳуя башорат аҳамиятга эгалиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор турли генезли бирламчи бепуштлиги бўлган эркакларда спермоплазманинг биохимик кўрсакчлари (фруктоза, лимон кислотаси, цинк ионлари), оксидатив стресс кўрсакчиси (СОД) ва сперматогенезни тартибга солувчи гормонларни (ФСГ, ЛГ ва Т) миқдорининг аниқлаш асосланган;

илк бор бепуштликнинг барча шаклларида иммунокомпетент хужайралар (ТК, CD25+) ва цитокинлар (IL-2, IL-6 ва TNF α) миқдорини аниқлаш исботланган;

бирламчи бепуштлиги бўлган эркакларда CFTR генининг CFTR_F508del CFTR_W1282X полиморфизмлари учраши даражасини аниқлаш асосланган;

бирламчи бепуштлиги бўлган эркакларда касаллик кечишини прогнозлаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник - анамнестик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, эркакларда бирламчи бепуштликни иммуно-генетик механизмларни аниқлаш келгусидаги тадқиқотларни янада ривожлантириш имкониятини беради, ингибин В, фруктоза ва цинк ионлари миқдорининг камайиши ва секретор бепуштликда ФСГ ва ЛГ гормонлари миқдорини ортиши, иммунокомпетент хужайралар (ТК, CD25+) ва цитокинлар (IL-2, IL-6 ва TNFa) миқдорини ортиши, бирламчи бепуштлиги бўлган эркакларда CFTR генининг CFTR_F508del CFTR_W1282X полиморфизмлари учраши даражасига боғлиқлиги бирламчи бепуштликнинг молекуляр-генетик асослари ҳамда патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бирламчи бепуштликда гормонлар миқдори, иммун тизим кўрсаткичларини (иммунокомпетент хужайралар ва цитокинлар) миқдорини аниқлаш асосланганлиги, турли генездаги бепуштликни репродуктив ёшдаги эркакларда касаллик шакли ва кечишига хос даволаш учун баённомалар ҳамда прогнозлаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқилганлиги касаллик асоратларини олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашининг 2023 йил 27 ноябрдаги № DSc 5a-2/003-сон хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: барча текширилган бирламчи бепуштлиги бўлган эркаклар қон зардобиди ингибин В, спермоплазмада фруктоза, цитрат ва цинк ионлари миқдорининг ишонарли камайиши ва секретор бепуштликда ФСГ ва ЛГ гормонлари миқдорининг ортиши касаллик клиник кечиши билан тўғри пропорционал боғлиқлиги аниқланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** касалликнинг шаклланиши ва унинг оқибатида юзага келган бепуштлик билан асоратланиши қон зардобиди ингибин В, фруктоза ва цинк ионлари миқдори ва секретор бепуштликда ФСГ ва ЛГ гормонлари миқдорини баҳолаш муҳим роль ўйнаган; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Медиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинган(Иммунология ва инсон геномикаси институтининг 2023 йил 22 сентябрдаги DSc 4a-1/003-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги**

қуйидагилардан иборат: илмий натижаларнинг жорий қилиниши эркаклар бепуштлигини эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини амалга ошириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда бепуштликдан халос бўлишга имкон яратган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Медиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинишида касалликни коррегишда 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, бир бемор учун самарадорлик 140351 сумни, эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислашда иқтисодий самарадорлик 1 400 000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Ярмухамедов Алишер Салиджановичнинг «Эркаклар бепуштлигини коррегирлаш усули» ва «Бепуштликда эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 декабрдаги 8н-з/521-сонли маълумотномаси).

иккинчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор бепуштликнинг экскретор шакли табиий киллер (ТК) ҳужайралар сони, IL-2, IL-6 ва TNF α цитокинлар миқдорининг ишонarli ортиши, секретор шакли эса CD25+ лимфоцитлар сони, IL-6 ва TNF α цитокинлар миқдорининг ортиши фонида табиий киллер (ТК) ҳужайралар сони ва IL-2 миқдорининг ишонarli камайиши шароитида ривожланиши исботланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** бепуштликнинг экскретор ва секретор шакллари иммунокомпетент ҳужайралар (ТК, CD25+) ва цитокинларнинг (IL-2, IL-6 ва TNF α) иммун жавоб фаолияти ҳосил булиб патологик жараённинг табиати, унинг кучайиши ва ривожланишига боғлиқлиги тарзида намоён бўлади; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Медиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинган (Иммунология ва инсон геномикаси институтининг 2023 йил 22 сентябрдаги DSc 4a-1/003-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: илмий натижаларнинг жорий қилиниши эркаклар бепуштлигини эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини амалга ошириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда бепуштликдан халос бўлишга имкон яратган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Медиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинишида касалликни коррегишда 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, бир бемор учун самарадорлик 140351 сумни, эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислашда иқтисодий самарадорлик 1 400 000 сўмни ташкил

қилган; **хулоса:** Ярмухамедов Алишер Салиджановичнинг «Эркаклар бепуштлигини коррегирлаш усули» ва «Бепуштликда эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 декабрдаги 8н-з/521-сонли маълумотномаси);

учинчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор эркакларда бирламчи бепуштлигини ривожланишида CFTR генини “оғир” мутацияларининг CFTR_F508del ($OR \geq 10,252$ Wald 95% CI: 1.279 >10.252 > 82.155, $\chi^2 \geq 7,198$) полиморфизми ва CFTR_W1282X ($OR \geq 7,33$ и Wald 95% CI: 0.849 >7 > 57.694, $\chi^2 \geq 4,37$) полиморфизмининг аҳамияти аниқланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** эркакларда бирламчи бепуштлиги секретор ва идиопатик шаклларида CFTR генининг турли полиморф вариантлари полиморфизмининг кўпроқ даражада тарқалганлиги сабаб бўлиши билан изохлади; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Медиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинган (Иммунология ва инсон геномикаси институтининг 2023 йил 22 сентябрдаги DSc 4а-1/003-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: илмий натижаларнинг жорий қилиниши эркаклар бепуштлигини эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини амалга ошириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда бепуштликдан халос бўлишга имкон яратган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Медиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинишида касалликни коррегишда 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, бир бемор учун самарадорлик 140351 сумни, эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислашда иқтисодий самарадорлик 1 400 000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Ярмухамедов Алишер Салиджановичнинг «Эркаклар бепуштлигини коррегирлаш усули» ва «Бепуштликда эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 декабрдаги 8н-з/521-сонли маълумотномаси).

тўртинчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор бирламчи бепуштлик билан касалланган эркаклар гуруҳидаги CFTR генининг N1303K полиморфизми ($\chi^2 \geq 3,44$; $OR \geq 5,95$) ишонarli аҳамиятли эмаслиги, аммо кўп сонли текширувларда ушбу тенденциянинг сақланиши, эркакларда бепуштликни башорат қилиш маркери бўлиши мумкинлиги асосланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** эркакларда идиопатик бепуштликка мойилликнинг шаклланиши CFTR генининг N1303K полиморфизми орқали башорат қилиш мумкинлиги билан изохлади; **илмий янгиликнинг**

амалиётга жорий қилиниши: илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Мэдиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинган (Иммунология ва инсон геномикаси институтининг 2023 йил 22 сентябрдаги DSc 4a-1/003-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: илмий натижаларнинг жорий қилиниши эркаклар бепуштлигини эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини амалга ошириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда бепуштликдан халос бўлишга имкон яратган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Мэдиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинишида касалликни коррегишлашда 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, бир бемор учун самарадорлик 140351 сумни, эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислашда иқтисодий самарадорлик 1 400 000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Ярмахамедов Алишер Салиджановичнинг «Эркаклар бепуштлигини коррегирлаш усули» ва «Бепуштликда эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 декабрдаги 8н-з/521-сонли маълумотномаси).

бешинчи илмий янгилик: **илмий янгиликнинг моҳияти:** илк бор турли генезли бирламчи бепуштлиги бўлган ўзбек популяциясидаги эркакларнинг Y хромосомасида аниқланган AZFb: sY127, AZFa: sY86 ва AZFc: sY254 делеция минтақалари ўзаро ишонарли даражада фарқли эмаслиги, аммо сперматогенезни бўзилишининг маҳсус маркери бўлганлиги учун ноҳуя башорат аҳамиятга эғалиги аниқланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** бирламчи бепуштликнинг секретор ва идиопатик шакллари бўлган эркаклар Y хромосомасининг делеция минтақалари ўзаро ишонарли даражада фарқли эмаслиги ҳамда клиник кечишида мустақил омил бўлиб хизмат қилмаслиги изоҳланади; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Мэдиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинган (Иммунология ва инсон геномикаси институтининг 2023 йил 22 сентябрдаги DSc 4a-1/003-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: илмий натижаларнинг жорий қилиниши эркаклар бепуштлигини эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини амалга ошириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда бепуштликдан халос бўлишга имкон яратган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Республика шошилич

тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Тошкент шаҳар “Мэдиофарм ЭКО” репродуктив саломатлик хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинишида касалликни коррегишда 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, бир бемор учун самарадорлик 140351 сумни, эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислашда иқтисодий самарадорлик 1 400 000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Ярмухамедов Алишер Салиджановичнинг «Эркаклар бепуштлигини коррекциялаш усули» ва «Бепуштликда эркаклар жинсий тизими ёрдамчи безлари фаолиятини ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 декабрдаги 8н-з/521-сонли маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 15 та, шу жумладан 5 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 160 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объект ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Эркакларда турли келиб чиқиши бирламчи бепуштлигининг замонавий концепцияси (адабиёт шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича олиб борилган илмий изланишлар батафсил кўриб чиқилади ва муаммони билиш даражаси аниқланади. Шарҳда эркакларда бирламчи бепуштлик ривожланишининг эпидемиологик ва патофизиологик хусусиятларининг замонавий тушунчалари, унинг иммуногенетик жиҳатлари, шунингдек, замонавий терапия усуллари ёритилган ва ҳал етилмаган муаммолар аниқланган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморлар тавсифи ва кўлланиладиган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ материаллар ва тадқиқот усуллари тавсифланади.

Ушбу муаммони ҳал қилиш учун Ўзбекистон Республикаси ССВ Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази урология ва андрология бўлими клиникаси ва Иммунология ва инсон геномикаси институтида маълумотлар таҳлил қилинди. 2018 йилдан 2020 йилгача бўлган даврда кузатувда бўлган репродуктив тизимнинг турли касалликлари билан касалланган 756 нафар беморни текшириш ва урологик текширув натижалари таҳлили ўтказилди. Улардан 338 нафар эркакда турли келиб чиқиши бирламчи бепуштлик ташхиси қўйилган. Беморлар 3 гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳ - экскретор бепуштлик - 96 эркак (28,4%), 2-гуруҳ - секретор бепуштлик - 173 эркак (51,3%) ва 3-гуруҳ - идиопатик бепуштлик - 69 (20,3%).

2-гуруҳ эркаклари бепуштлик генезисига қараб 3 та кичик гуруҳга бўлинган: 1-кичик гуруҳ - 62 эркак (35,9%) эндокрин келиб чиқиши, 2-кичик гуруҳ - 70 эркак (40,1%) варикоцеле ва 41 эркак (24,0%) юқумли генезли келиб чиқиши.

Ташхис репродуктив касалликлар диагностикаси ва даволаш бўйича халқаро консенсусга мувофиқ клиник ва функционал маълумотлар асосида қўйилган. Ташхисни шикоятлар, касаллик тарихи ва текшируви, клиник ва инструментал тадқиқот усуллари, умумий қон ва сийдик тестлари, 4-стакан Меарес-Стамей тести, ЖССТ бўйича сперматологик текширув, МАР тести, сперма суюқликнинг биокимёвий кўрсаткичлари, қон зардобидаги гормонлар даражасини аниқлаш асосида амалга оширилди. Бактериал ва вирусли инфекциялар мавжудлигини текшириш, шунингдек, скротум, буйрақлар ултратовуш текшируви ва сперма томирларининг доплерографияси (варикоцелени истисно қилиш учун).

Иммунитет ҳолатини баҳолаш LT сериясининг моноклонал антикорлари ёрдамида лимфоцитлар популяциясини фенотиплаш, қон зардобида А, М, G иммуноглобулинлари концентрациясини, қон зардобида ва спермоплазмада яллиғланишга ёндошувчи цитокинлар даражасини аниқлашни ўз ичига олади.

Тадқиқот гуруҳларининг қон зардобида ва эякуляциясида IL-2, IL-6, TNF α таркибини аниқлаш учун уч босқичли "сендвич" усули қўлланилди - бу уч фазали Елишайнинг бир тури.

Биокимёвий тадқиқот усуллари қон зардобидаги инхибин B даражасини аниқлаш, спермоплазмада фруктоза, цинк ва ситрат миқдорини аниқлашни ўз ичига олади.

CFTR генининг полиморфизмини (саккизта мутация) ва Y хромосомасининг AZF генини аниқлаш учун бирламчи бепуштлиги бўлган барча эркакларда молекуляр генетик тадқиқотлар ўтказилди. Назорат гуруҳи 60 кишидан иборат эди.

Олинган маълумотлар Фишер-Студент ўзгарувчанлик статистикаси усули ёрдамида статистик ишловдан ўтказилди ва Пеарсон χ^2 тестидан фойдаланилди. Ўрганилаётган полиморфизмларнинг генотип тақсимоти Фишернинг аниқ тести ёрдамида Харди-Вайнберг мувозанатида кутилганига нисбатан синовдан ўтказилди (Weir, 1995).

Диссертациянинг «Бирламчи бепуштлик билан касалланган эркакларнинг клиник, инструментал ва лаборатория хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида диссертация клиник ва урологик текширувининг бевосита натижаларини ўрганишга бағишланган.

Беморларнинг ёши 19 ёшдан 46 ёшгача. Эркакларнинг ўртача ёши $32,8 \pm 0,2$ ёшни ташкил этди. Бепуштлик никоҳининг давомийлиги 205 (60,7%) эркакларда 1 йилдан 5 йилгача, 87 (25,7%) эркакларда 6 ёшдан 10 йилгача ва 46 (13,6%) беморнинг фарзанди бўлмаган, турмуш курганига 10 йилдан ортиқ бўлган.

Соматик касалликлар таҳлили шуни кўрсатдики, экскретор ва идиопатик бепуштлик билан оғриган беморларда гипертензия кўпроқ учрайди (мос равишда 12,4% ва 10,7%). 3-гуруҳдаги беморлар гуруҳида юрак-қон томир касалликлари тарихи 8,6% ни ташкил этди, бу экскретор ва секретор бепуштлик (5,1% ва 6,3%) бўлган гуруҳга қараганда анча юқори. 1-гуруҳдаги беморларнинг 17,6 фоизида ошқозон-ичак тракти касалликлари (ГЕРД, сурункали гастрит, ошқозон яраси ва гепатобилиар тизим касалликлари) аниқланган, бу 2-гуруҳ (15,4%) ва 3-гуруҳ (14,2%)га қараганда тез-тез учрайди. ЛОР касалликлари (аллергик ринит, сурункали тонзиллит ва синусит) билан касалланиш идиопатик бепуштлик гуруҳида (11,4%) юқори бўлган. Секретор бепуштлик гуруҳида эндокрин касалликлар кўпроқ аниқланган, ошқозон-ичак касалликлари эса экскретор бепуштлик билан касалланган гуруҳда кўпроқ аниқланган.

Репродуктив касалликларнинг асосий шикоятига кўшимча равишда, 139 (41%) беморда оғриқ синдроми, 98 (29%) беморда дизурик кўринишлар, 37 (10,9%) беморда простаторея қайд этилган.

Алкоголли ичимликларни истеъмол қилиш ва таққосланган гуруҳлардаги эркаклар ўртасида чекишнинг тарқалиши таҳлили шуни кўрсатдики, таққосланган гуруҳлардаги беморларда спиртли ичимликларни истеъмол қилиш ва оғир чекиш кенг тарқалган, аммо гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланмаган: бепуштлик билан касалланган беморлар ва барча таққослаш гуруҳлари, бу токсик таъсирга тенг даражада сезгир эди.

ЖССТни тавсияларига кўра асосий гуруҳдаги беморлар спермограммасини ўрганилганда сперматозоидлар концентрацияси, спермаплазма ҳажми, сперматозоидларни ҳаракатчанлиининг пасайиши, шунингдек, Кругернинг катъий мезонларига кўра сперматозоидларни морфологиясининг ўзгаришини кўзатилади. Бепушт эркаклардан бўлган беморларнинг учта гуруҳида спермограмма параметрларида қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: текширилган эркакларнинг биринчи гуруҳида барча беморларда азоспермия ташхиси қўйилган, иккинчи гуруҳда беморларнинг 35,8% азоспермия устунлиги кузатилган ва идиопатик бепуштлик гуруҳида олигоастенотератозооспермия билан оғриган беморлар кўпроқ 30,4% бўлган.

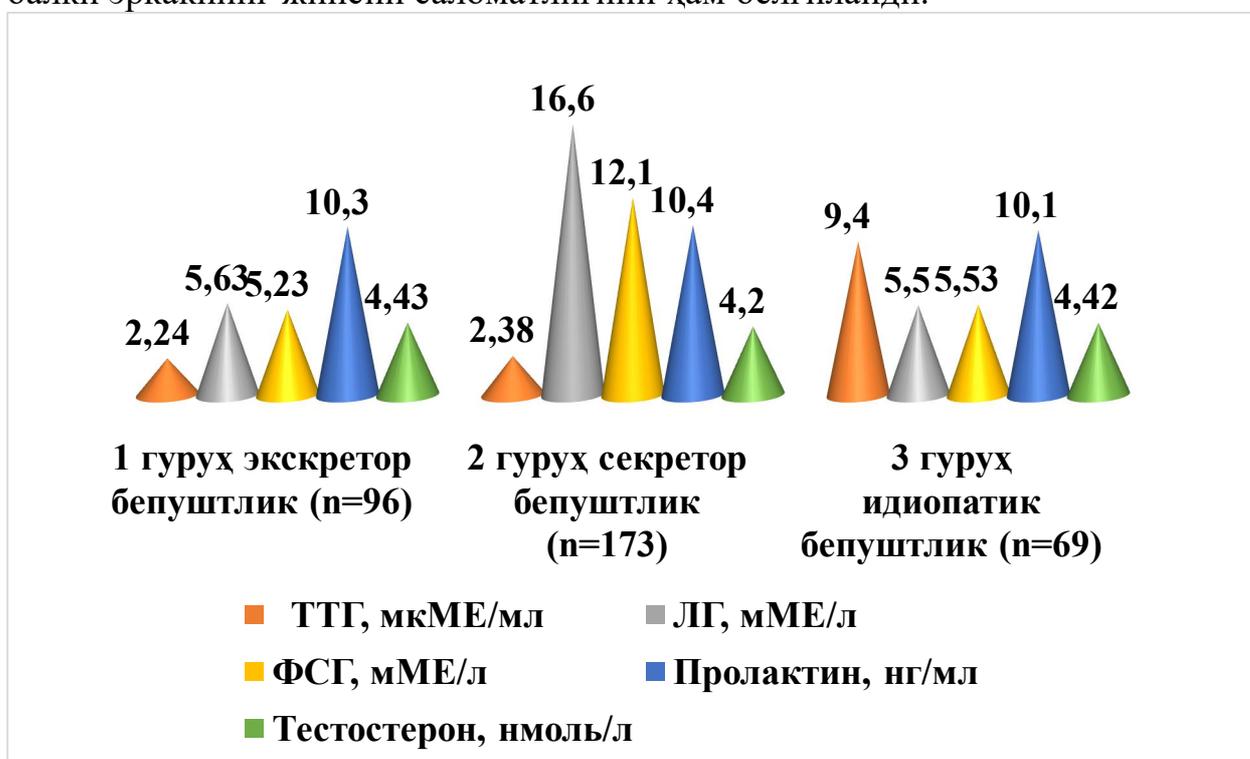
Бактериал ва вирусли инфекцияларнинг учраши бўйича солиштирилган гуруҳлари беморларининг эякулянтининг юқумли ҳолатини баҳолашда қуйидагилар аниқланди: 338 бемордан 22% беморларда ВПЧ скрининги ижобий бўлган, *Ureaplasma urealyticum* 13,3%, *Mycoplasma hominis* 10,4%,

Toxoplasmos 10,9%, Herpes simplex virus 2 47,6%, Chlamydia trachomatis 21,0%. Ушбу патогенларга IgM антитаначалари аниқланмади.

Бактериал микрофлора $1,2 \times 10^3$ КОЕ/млдан кам миқдорда ажратилган, бу диагностик жиҳатдан аҳамиятли ҳисобланмайди, беморларнинг эякулятига қуйидаги оилаларнинг вакиллари киритилган: Staphylococcaceae, Streptococcaceae, Enterobacteriaceae, E.coli. Асосий гуруҳлардаги беморларнинг эякулятининг микробиал ландшафтида кокклардан иборат флора устунлик қилди. Микст-инфекциялар 47,3% ҳолатларда кузатилди.

Беморларнинг эякуляциясидаги лейкоцитлар сонини ҳисоблашда уларнинг даражаси юқумли келиб чиқиши секретор бепуштлиги бўлган 3-гуруҳдаги 41 беморда соғломларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($P < 0,01$).

Эркакнинг гормонал фони унинг танасининг нормал фаолиятининг энг муҳим кўрсаткичларидан биридир. Унинг шаклланиши жараёнида кўп миқдорда турли хил гормонлар ишлаб чиқарилади, улар нафақат жисмоний, балки эркакнинг жинсий саломатлигини ҳам белгилайди.



1-расм. Бепуштлик билан оғриган эркакларда гормонал ҳолатни баҳолаш

Барча 3 гуруҳдаги гормонлар даражасини таҳлил қилиш қуйидагиларни аниқлади: қалқонсимон безни оғоҳлантирувчи, лутеинлаштирувчи, фолликулларни оғоҳлантирувчи гормон, пролактин - бепушт эркаклардаги беморларнинг қон зардобида фақат иккинчи гуруҳдаги ФСГ ва ЛГ ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланган (1-расм). Барча беморларда умумий тестостерон миқдори нормал чегараларда эди ва сезиларли даражада фарқ қилмади.

Қон зардобида Б инхибин даражасини ўрганишда эндокринологик ўзгаришлар билан 2-гурухдаги бепушт эркакларда сезиларли пасайиш аниқланди ($p < 0,001$).

1-жадвал.

Бепуштлик ҳолатида спермограмманинг биокимёвий кўрсаткичлари

Вариантлар	Назорат гуруҳи (n=20)	Экскретор бепуштлиги бўлган эркаклар (n=96)	Секретор бепуштлиги бўлган эркаклар (n=173)	Идиопатик бепуштлиги бўлган эркаклар (n=69)
Фруктоза (ммол/л)	15,0±0,9*	7,4±0,5	6,1±0,4	8,7±1,2
Лимон кислотаси (ммол/л)	23,4±1,8*	18,3±1,3	16,7±1,5	19,1±1,1
Рух (ммол/л)	3,7±0,8*	1,9±0,3	1,4±0,1	1,7±0,5

Бепуштлик билан оғриган барча эркаклар эякулятида фруктоза, лимон кислотаси ва цинк ионлари концентрациясининг пасайишини кўрсатди, аммо энг паст даражалар секретор бепуштлиги бўлган эркакларнинг иккинчи гуруҳида эди (1-жадвал).

Биринчи гуруҳ эркакларда скротум, буйраклар, сийдик пуфаги ва простата беши органларининг доплерографияси ёрдамида ултратовуш текшируви натижаларига кўра, сурункали простатит белгилари ва вас деференсининг обструкцияси аниқланган. Иккинчи гуруҳда сурункали простатит белгилари, варикосел ва мойк ҳажмининг кичиклиги аниқланган. Ва идиопатик бепуштлик билан касалланган учинчи гуруҳ эркакларида ҳеч қандай анормаллик аниқланмади.

Диссертациянинг «**Бирламчи бепуштлиги бўлган эркакларнинг иммунитет тизимининг ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида репродуктив патологияси бўлган беморларни иммунологик текшириш натижалари келтирилган.

Уяли ва гуморал иммунитетни ўрганиш бўйича ўтказилган иммунологик тадқиқотлар барча ўрганилган гуруҳлардаги бепуштлик билан оғриган эркакларда Т хужайралари даражасининг пасайиши натижасида юзага келган номуносивбликни кўрсатди, уларнинг чуқурроқ етишмаслиги 2-гуруҳ эркакларида кузатилди.

Иммунитетнинг гуморал компоненти биринчи ва иккинчи гуруҳларда Б-лимфоцитлар миқдори ортиши билан тавсифланади ($P < 0,01$), 3-гуруҳ эркакларида эса бу кўрсаткич назорат гуруҳи билан ишонарли фарқларни аниқламади ва ўртача $27,2 \pm$ ни ташкил этди. 1,1%.

CD16+ хужайраларини миқдорий ўрганиш шуни кўрсатдики, бепушт эркакларда периферик қонда ўртача қиймати $13,4 \pm 1,2\%$ бўлган 12 дан 20% гача хужайралар мавжуд. Экскретор бузилишлар туфайли бепуштлиги бўлган эркакларда ва идиопатик шаклга ега бўлган гуруҳда бу хужайралар

даражаси мос равишда ўртача $25,2 \pm 1,2\%$ ва $19,3 \pm 0,9\%$ ни ташкил этди, бу назорат кўрсаткичларидан 1,88 ва 1,44 баравар юқори ($P < 0,01$). Ва секретор бепуштлиги бўлган эркакларда киллер фаоллик даражаси ишонарлили даражада камайди ва ўртача $8,2 \pm 1,0\%$ ни ташкил этди ($P < 0,05$).

CD25+ хужайраларининг фаоллашуви бепушт эркакларда кузатилган. IL-2 рецепторларини ташувчи лимфоцитлар сонининг кўпайиши (CD25+) ва IL-2 секрецияси даражаси 1 ва 3-гуруҳлардаги беморларда организмнинг ушбу жараёнга мослашув реакцияси сифатида кўриб чиқилиши керак.

1-гуруҳдаги эркакларда CD95+ хужайралари апоптози идиопатик шаклда биров ўсган ва секретор бепуштлик сезиларли даражада ошган - $33,6 \pm 1,2\%$ ($P < 0,01$).

Кейинчалик, инфертил эркакларда цитокин ҳолати ўрганилди, бу ерда синтез кўриб чиқилди IL-2, IL-6, TNF α .

2-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, IL-2 миқдори 1-гуруҳдаги эркакларда сезиларли даражада ошди ($P < 0,05$), 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда эса пасайиш кузатилди - $6,7 \pm 0,4$, 4 пг/мл ва $9,4 \pm 1,3$ пг/мл, назорат гуруҳидаги $12,3 \pm 1,0$ пг/мл га нисбатан ($P < 0,01$).

2-жадвал.

Текширилаётган эркакларда цитокинлар миқдори (пкг/мл) $M \pm m$

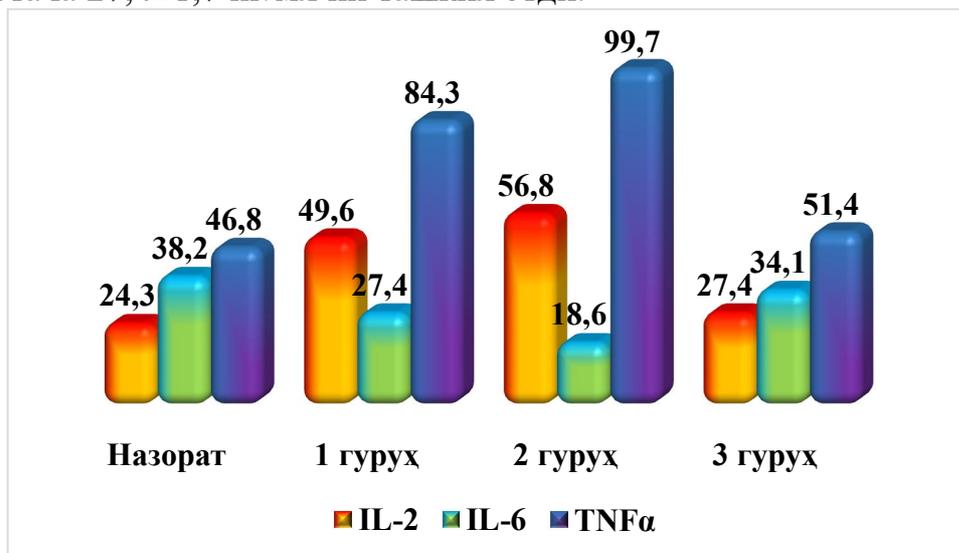
Цитокинлар, пг/мл	Назорат гуруҳ, n=20	1-гуруҳ, n=96	2-гуруҳ, n=173	3-гуруҳ, n=69
IL-2	$12,3 \pm 1,0$	$18,7 \pm 2,4$	$6,7 \pm 0,4$	$9,4 \pm 1,3$
IL-6	$18,2 \pm 1,7$	$46,8 \pm 1,9$	$69,5 \pm 2,3$	$22,6 \pm 1,6$
TNF α	$28,6 \pm 2,1$	$49,3 \pm 1,5$	$75,2 \pm 2,5$	$30,7 \pm 2,1$

Бизнинг тадқиқотларимизда бепушт эркакларда IL-6 даражаси назорат қийматларидан ошиб кетди. 2-гуруҳдаги эркакларда ўзгаришлар аниқроқ кузатилди, ва ўртача $69,5 \pm 2,3$ пг/мл тенг бўлди ($P < 0,01$).

TNF α –иммун хужайраларапоптозигасабаб бўлган цитокинлар оиласига киради. Обструкция билан боғлиқ бепуштлиги бўлган эркакларда TNF-аназоратдан 1,75 баравар юқори ($P < 0,01$). Ва секретор функцияси бузилганлиги билан боғлиқ бепуштлик билан эркакларда, ўртача $75,2 \pm 2,5$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат кўрсаткичларидан 2,62 марта ($P < 0,001$) ва 1-гуруҳдаги эркакларниқидан 1,52 баравар юқори ($P < 0,01$). Идиопатик бепуштликда ҳам TNF α даражасини ўсиш тенденцияси мавжуд эди. Назорат гуруҳидаги қийматлардан 1,07 баравар юқори.

Маҳаллий цитокин ҳолати ҳам таҳлил қилинди. Ўрганилган цитокинларда биз аниқлаган ўзгаришлар 1-гуруҳда ҳам, 2-гуруҳда ҳам даражаларнинг ошиши билан намоён бўлди (2-расм). ИФА натижаларига кўра, 1-гуруҳдаги IL-2 миқдорини ўртача қиймати $49,6 \pm 2,3$ пг/мл бўлган 20 дан 55 пг/мл гача ўзгарганлиги аниқланди. Иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги қийматлардан 2,3 баравар юқори ва ўртача $56,8 \pm 2,6$ пг/мл ($P < 0,001$) 35 дан 65 пг/мл гача бўлган маълумотлар диапазони билан. Ва 3-

гурухдаги IL-2 миқдори назорат гуруҳи билан сезиларли фарқларга эга эмас эди ва ўртача $27,4 \pm 1,7$ пг/мл ни ташкил этди.



2-расм. Текширилаётган эркакларнинг семинал суюқлигидаги цитокинлар даражаси (пг/мл)

Бир қатор муаллифларнинг фикрига кўра, IL-6 сперматозоидлар сонининг тез кўпайишини ва жинсий хужайралар ва Сертоли хужайраларининг дифференциациясини таъминлайди.

Бизнинг тадқиқотларимизда 1-гурухдаги IL-6 даражаси 15 дан 30 пг/мл гача ўзгариб туради. Шу билан бирга, гуруҳдаги IL-6 нинг ўртача концентрацияси $27,4 \pm 1,2$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат кўрсаткичларидан 1,4 баравар паст ($P < 0,01$). 2-гурухда бу кўрсаткич 0 дан 40,0 пг/мл гача, ўртача қиймати $18,6 \pm 1,0$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги қийматлардан 2 баравар паст ($P < 0,001$). 3-гурухдаги IL-6 концентрацияси назорат кўрсаткичларидан 1,12 баравар пасайиш тенденциясига эга ва 16 дан 42 пг/мл гача, ўртача қиймати $34,1 \pm 2,2$ пг/мл ни ташкил этди.

3-жадвал.

Бирламчи бепуштлик билан оғриган беморларда АСТ даражаси

АСАТ	Экскретор бепуштлик (n=96)	Секретор бепуштлик (n=173)	Идиопатик бепуштлик (n=69)
0 – 9%	92,7 (89)	76,3 (132)	92,8 (64)
10 - 39%	5,22 (5)	16,8 (29)	7,20 (5)
40-50% ёки ундан кўп	2,08 (2)	6,90 (12)	1,44 (0)

Ниҳоят, 1-гурухдаги TNFα даражаси 35 дан 120 пг/мл гача бўлган. Шу

билан бирга, гуруҳдаги ўртача TNF- α концентрацияси $84,3 \pm 2,2$ пг/млни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги маълумотлардан 1,8 баравар юқори ($P < 0,01$). 2-гуруҳда бу кўрсаткич 50 дан 135 пг/млгача бўлган ўртача қиймати $99,7 \pm 2,4$ пг/млни ташкил этди, бу назорат маълумотларидан 2,1 баравар юқори ($P < 0,001$) ва 3-гуруҳда TNF α даражаси 25 дан 72 пг/млгача ўзгариб, ўртача қиймати $51,4 \pm 1,9$ пг/млни ташкил этди ва назорат гуруҳи билан сезиларли фарқларга эга эмас эди.

Ўз сперматозоидига қарши ишлаб чиқарилган IgG антитаначалари (АСАТ) даражасини баҳолашимиз шуни кўрсатдики, текширилган эркакларнинг эякулятида ($n=338$) АСАТ аниқланган барча ҳолатларнинг частотаси 15,6% ни, шу жумладан аниқлаш ҳолатларининг частотасини ташкил этди. АСАТ юқори концентрацияси бўлган сперма 4,44% ни ташкил этди (3-жадвал).

Экскретор бепуштлиқ билан оғриган беморларнинг 92,7% антитаначалар миқдори мьёрдаги чегараларда бўлган; 5,22% ҳолларда ушбу гуруҳнинг текширилган эркакларида АСАТ миқдорининг кўпайиши аниқланган ва унинг ҳаддан ташқари кўпайиши ушбу гуруҳнинг текширилган эркакларнинг 2,08% да кузатилган.

Секретор бепуштлиқ билан оғриган беморлар гуруҳида АСАТ нинг миқдори эркакларнинг 76,3% - 2,58 анъанавий бирликдан топилган, анъанавий бирлик 9,13 гача, эркакларнинг 16,8% ўз сперматозоидларига антитаначалар сони белгиланган меъёрдан бироз ошиб кетди ва беморларнинг 6,90% сезиларли ўсиш кузатилди.

Идиопатик бепуштлиқ билан оғриган гуруҳдаги беморларнинг 92,8% АСАТ даражаси нормал, эркакларнинг 7,20% эса унинг даражаси бироз ошган.

Секретор бепуштлиги бўлган гуруҳнинг қиёсий таҳлилида ўз сперматозоидига қарши G синф антитаначалар билан қопланган хужайраларнинг ўртача даражасининг сезиларли даражада ошиши секретор бепуштлиқ билан гуруҳда 3,25 марта ва идиопатик бепуштлиқ билан гуруҳда 3,79 марта кузатилди. ($P < 0,05$).

Шуни таъкидлаш керакки, секретор бепуштлиги бўлган эркакларда этиологик омилга қараб унинг даражасини таҳлил қилишда АСАТ таркибидаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар қайд этилган. Шундай қилиб, 2 ва 3 кичик гуруҳлардаги беморларда АСАТ даражаси 1-кичик гуруҳдаги беморларда худди шу кўрсаткичдан 4,78 ва 4,52 баравар юқори бўлиб, уларда эркак жинсий хужайраларининг ташкил этилишини тавсифловчи бу кўрсаткичлар нормал қийматлардан фарқ қилмайди. 33,5% ҳолларда.

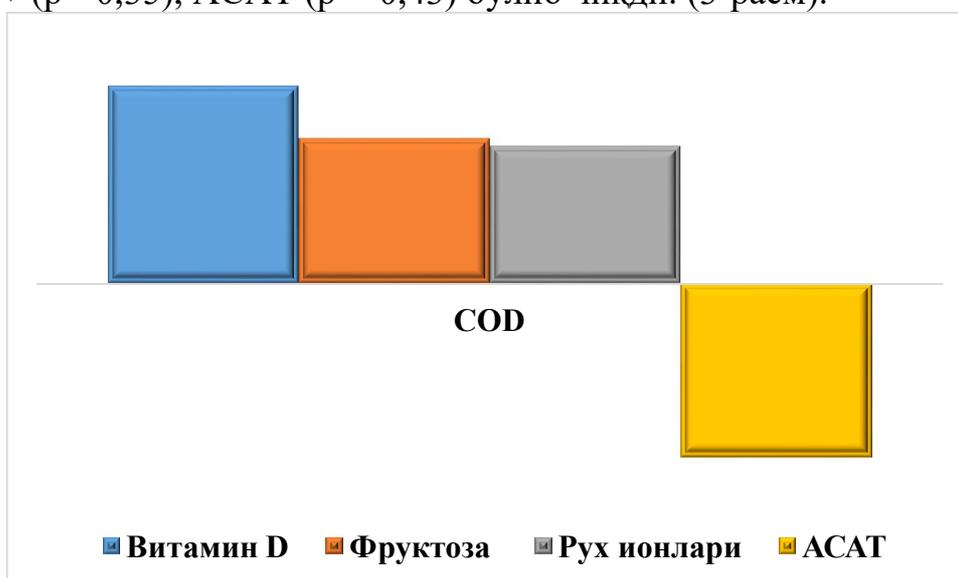
АОС ни ташкил етувчи ферментлар орасида энг муҳими супероксид дисмутаза (СОД), асосий химоя функциясини бажарадиган антиоксидантдир. Бу фермент кислороддан фойдаланадиган барча хужайраларда мавжуд.

Идиопатик бепуштлиги бўлган эркакларда биз қон зардобидеги СОД даражасини текширдик. Шунингдек, тегишли ёшдаги ва жинсдаги (назорат

гуруҳи) 20 нафар соғлом эркекларнинг қон зардобида СОД даражаси аниқланди.

Идиопатик бепуштлик ва назорат гуруҳидаги эркеклар қонидаги СОД фаоллиги даражасини қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, қон зардобидаги СОД концентрацияси ($970,1 \pm 53,9$ пг/мл) назорат гуруҳидаги СОД даражасидан фарқ қилади ($1660,2 \pm 42,7$ пг/мл) ва 1,7 марта сезиларли даражада паст ($P < 0,05$).

Кейинчалик, биз идиопатик бепуштлик билан касалланган эркекларнинг қон зардобидаги СОД даражаси ва клиник, лаборатория ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилдик. Ўртача кучнинг олти тўғридан-тўғри алоқаси ва ўрта ва ўртача кучнинг беш тескари алоқаси аниқланди. Улардан СОД ва витамин Д ($p=0,49$), креатинин ($p=0,33$), карбамид ($p=0,39$), фруктоза ($p=0,36$), рух ионлари ($p=0,34$), IL-6 ($p=0,41$) ўртасида бевосита боғлиқлик мавжуд эди. Бунинг акси СОД ва сперматозоидларнинг нормал шакллари ($p=-0,48$), ЛГ ($p=-0,62$), CD25+ ($p=-0,31$), CD20+ ($p=-0,35$), АСАТ ($p=-0,43$) бўлиб чиқди. (3-расм).



3-расм. Идиопатик бирламчи бепуштлик билан гуруҳдаги корреляция

Турли параметрлар ўртасида топилган кўплаб корреляциялар идиопатик бепуштлик патогенезининг мураккаб механизмини кўрсатади, улар орасида СОД нинг Д витамини, фруктоза, цинк ионлари билан тўғридан-тўғри боғланиши, шунингдек, антисперм антикорлари билан қайта алоқа муҳим аҳамиятга эга. Буларнинг барчаси антиоксидант дориларни қўллаш билан идиопатик бепуштликни даволашга оқилона ва шахсий ёндашув зарурлигини тақозо этади.

Диссертациянинг «**Эркеклардаги турли генезли бирламчи бепуштликнинг молекуляр-генетик маркерлари**» деб номланган бешинчи бобида келиб чиқиши турли бирламчи бепуштлиги бўлган эркекларда молекуляр генетик текширув натижалари келтирилган.

Эркек бепуштлигининг генетик омиллари орасида учта асосий омил

мавжуд: хромосома миқёсида генетик аппаратдаги ўзгаришлар (хромосом аберацияси), ген ёки генлар гуруҳи миқёсида (мутациялар), умумий ДНК миқёсида (хроматин дисперсияси ва ДНК парчаланиши). Кариотип аномалияларидан ташқарирэкакларда бепуштликнинг энг кенг тарқалган генетик сабаби AZF (Azoospermia Factor region - азооспермия омили минтақаси) локусини ўз ичига олган Y хромосома делециясидир. Муковисцидоз туфайли сперма чиқарувчи йўлининг туғма йўқлиги бепушт эркакларнинг 1-2% учрайди. Асосий сабаб - муковисцидознинг трансмембран регулятори бўлган CFTR (Cystic fibrosis Transmembrane Regulator - кистофиброз трансмембранрегулятори) протеин генидаги мутациялар. Сперма чиқарувчи йўлининг аплазияси Wolff каналининг туғма аномалиялари туфайли юзага келади.

Ушбу ишда биз CFTR генининг саккизта полиморфизмини ўргандик. Назорат гуруҳи билан солиштирганда экскретор бепуштликда CFTR ген мутацияларининг пайдо бўлиш частотасида ишончли фарқларни кўрсатмади.

Назорат гуруҳига нисбатан бепуштлик билан оғриган эркакларда F508del полиморфизмини таҳлил қилганда, назорат гуруҳига қараганда 1,36 марта тез-тез содир бўлишига қарамай, пайдо бўлиш частотасида ишончли фарқ қайд этилмади.

Кейинчалик, биз секретор бепуштлиги бўлган бир гуруҳ эркакларда CFTR ген мутацияларининг частотасини назорат билан солиштирганда ўргандик. Беморларнинг ушбу гуруҳида энг муҳим вариант CFTR_F508del эди. Ушбу вариант секретор бепуштлиги бўлган эркаклар гуруҳида энг юқори $OR \geq 5,94$ ва Wald 95% СИ: $0,776 > 5,937 > 45,398$, $\chi^2 \geq 3.78$, юқори OR қийматибўлган назорат гуруҳларига нисбатан 5,7 марта тез-тез учрайшиназорат билан солиштирганда секретор бепуштлик билан оғриган эркаклар гуруҳида CFTR_F508del мутациясининг муҳим предрасположение қилувчи аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

Назорат гуруҳига нисбатан эндокрин келиб чиқадиган секретор бепуштлиги бўлган эркаклар кичик гуруҳида CFTR ген мутацияларининг пайдо бўлиш частотасини ўрганишда CFTR_F508del варианты ҳам энг муҳим бўлиб чиқди (4-жадвал). Бу вариант эндокрин келиб чиқадиган секретор бепуштлиги бўлган эркаклар кичик гуруҳида назорат гуруҳларига нисбатан 9,5 баравар ва $OR \geq 10,252$ ва Wald 95% СИ билан секретор бепуштликнинг умумий гуруҳига нисбатан 1,7 баравар юқори бўлган: $1,279 > 10,252 > 82,15$ $\chi^2 \geq 7,198$.

4-жадвал.

Назорат билан солиштирганда эндокрин келиб чиқадиган секретор бепуштлик билан боғлиқ CFTR ген мутацияларининг пайдо бўлиш частотаси

CFTR генида тахисланган мутациялар	Беморлар (n=69)	Назорат (n=66)	χ^2	<i>pvalue</i>	OR
CFTR_F508del	7,26	0,76	7,19	0,01	10,3

CFTR_G542X	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_W1282X	2,42	0,76	1,15	0,03	3,25
CFTR_N1303K	0	0,76	0,2	1,50	1,00
CFTR_2143delT	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_2184insA	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_3849+10kbC>T	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_dele 2,3 (21kb)	0	0	0	1,00	1,03

Кейинчалик, идиопатик бепуштлик (n= 69) бўлган бир гуруҳ эркакларда CFTR ген мутацияларининг частотасини назорат билан солиштирганда ўргандик. 5-жадвал шуни кўрсатадики, беморларнинг ушбу гуруҳида энг муҳим гетерозигот вариант CFTR_W1282X бўлиб, у илгари субъектларнинг ҳеч бир гуруҳида аҳамиятли бўлмаган. Бу вариант идиопатик бепуштлик билан оғриган эркаклар гуруҳида $OR \geq 7,33$ ва Валд 95% СИ бўлган назорат гуруҳларига нисбатан 6,7 марта тез-тез учрайди: $0,849 > 7 > 57,694$, $\chi^2 \geq 4.37$, юқори OR қиймати CFTR_W1282X мутациясининг идиопатик бепуштлик билан оғриган эркаклар гуруҳида назорат қилувчиларга нисбатан сезиларли прэдиспозиция қилувчи ролини кўрсатади. Идиопатик бепуштлик билан оғриган эркаклар гуруҳида CFTR_N1303K билан касалланиш даражаси юқори $OR \geq 5,95$ бўлган назорат билан солиштирганда аниқ ўсиш кузатилди. Ушбу ишончлилик кўрсаткичи $\chi^2 \geq 3.44$ ушбу намунада ҳақиқий аҳамиятга еришилмаганлигини кўрсатади, аммо ҳозирги тенденция шуни кўрсатадики, намунанинг кенгайиши билан CFTR_N1303K ҳам эркакларда идиопатик бепуштликни башорат қилиш учун индикатив маркер бўлади.

5-жадвал

Идиопатик бепуштлик билан боғлиқ CFTR ген мутацияларининг пайдо бўлиш частотаси назорат билан солиштирганда

CFTR генида ташхисланган мутациялар	Беморлар (n=69)	Назорат (n=66)	χ^2	pvalue	OR
CFTR_F508del	0	0,76	0,2	1,5	1
CFTR_G542X	0	0	0	1	1.03
CFTR_W1282X	5,07	0,76	4,369	0,03	7,33
CFTR_N1303K	4,35	0,76	3,44	0,06	5,95
CFTR_2143delT	0	0	0	1	1.03
CFTR_2184insA	0	0	0	1	1.03
CFTR_3849+10kbC>T	0	0	0	1	1.03
CFTR_dele 2,3 (21kb)	0	0	0	1	1.03

Эндокрин келиб чиқиши секретор бепуштлиги бўлган беморларда (n=62) AZF ген полиморфизмининг молекуляр генетик тадқиқотида назорат билан солиштирганда 62 беморнинг 7 тасида (10,14%) Y хромосоманинг AZFb: sY127минтақасини делекцияси аниқланди, 1 (0,3%), Y хромосомасининг

AZFa: sY86 ва AZFc: sY254 минтақасининг делецияси мавжудлиги аниқланди (6-жадвал).

6-жадвал

Эндокрин келиб чиқадиган секретор бепуштлиги бўлган беморларда AZF ген полиморфизмининг молекуляр генетик таҳлили

№	Мутация	N (%)	OR	χ^2	P
1.	AZFa: sY84				
2.	AZFa: sY86	1(1,45)	0,95	Н.д.	
3.	AZFb: sY127	7(10,14)	7,34	4,506	0,03
4.	AZFb: sY134				
5.	AZFc: sY254	1(1,45)	0,95	Н.д.	
6.	AZFc: sY255				

7-жадвалда идиопатик бепуштлик (n=69) бўлган беморларда AZF ген полиморфизмининг пайдо бўлиш частотасининг назорат гуруҳлари билан солиштириганда хусусиятлари кўрсатилган. Олинган маълумотлардан кўришиб турибдики, 69 беморнинг 8 тасида (11,6%) Y хромосоманинг AZFc: sY254 минтақасини, 62 беморнинг 1 тасида (1,45%) Y хромосомасининг AZFa: sY86 ва AZFb: sY127 минтақасини делекцияси аниқланган, аммо бу кўрсаткичлар ишончли даражада фарқга эга эмас.

7-жадвал

Идиопатик бепуштлик билан оғриган беморларда AZF ген полиморфизмининг молекуляр генетик таҳлили

№	Мутация	N (%)	OR	χ^2	P
1.	AZFa: sY84				
2.	AZFa: sY86	1(1,45)	0,95	Н.д.	
3.	AZFb: sY127	1(1,45)	0,95	Н.д.	
4.	AZFb: sY134				
5.	AZFc: sY254	8(11,6)	8,52	5,507	0,02
6.	AZFc: sY255				

Беморлар гуруҳида AZF минтақасининг ўчирилиши ва CFTR генидаги мутациялар кузатилди. Беморларга қисман AZF делециялари ва CFTR генидаги мутациялар ташхиси қўйилган. Бу беморда эркак бепуштлигининг 2 генетик сабабининг мавжудлиги бепуштликнинг патогенезини ойдинлаштирадиган қўшимча омиллар эканлигини кўрсатиши мумкин.

Шундай қилиб, AZF минтақа(лар)нинг тўлиқ йўқ қилиниши, CFTR генларида мутациялар мавжудлиги эркаклар бепуштлигининг оғир генетик жиҳатдан аниқланган шакллари ривожланиши учун етарли. Y хромосомасининг бу микроделециялари сперматогенезнинг каттик ингибицияси билан тавсифланади.

Диссертациянинг «Турли келиб чиқиши эркакларда бирламчи

бепуштликка терапевтик ёндашув» деб номланган олтинчи бобида диссертацияда турли хил келиб чиқиши бирламчи бепуштлик билан оғриган беморларни етиологик, патогенетик ва симптоматик даволаш натижалари таҳлил қилинган. Вақт ўтиши билан даволаниш натижалари таҳлили ҳам ўтказилди.

Тадқиқот гуруҳларида эркакларда бирламчи бепуштликнинг ривожланиш омиллари бўйича олинган маълумотларга асосланиб, беморлар учун консерватив ва жарроҳлик даволашнинг эмпирик схемалари ишлаб чиқилди ва амалга оширилди.

Бирламчи бепуштликнинг экскретор шакли бўлган эркакларнинг биринчи гуруҳи (n=96) иккита даволаш усулидан ўтди: антиоксидантлар, витамин комплекслари, микросиркуляцияни яхшилайдиган дорилар, гонадотропин препаратлари, рекомбинант ФСГ ва ЛГ препаратлари ва жарроҳлик даволаш - TESE/TESA, вазовасоанастомоз; вазоэпидидимоанастомоз.

3 ва 6 ойдан кейин экскретор келиб чиқадиган бирламчи бепуштлиги бўлган эркакларда даволанишдан олдин ва кейин спермограмма морфологияси натижаларини таҳлил қилиш, даволанишдан олдинги қийматларга нисбатан эякулят ҳажмини мос равишда 1,17 ва 1,24 баравар ошириш тенденциясини аниқлади.

Спермограмманинг биокимёвий кўрсаткичлари шуни кўрсатдики, 3 ойлик даволашдан сўнг фруктоза даражаси 10,8% га $7,41 \pm 0,5$ дан $8,21 \pm 2,16$ ммол/л гача, лимон кислотаси 4,37% га $18,3 \pm 1,3$ дан $19,1 \pm 5,3\%$ гача ошган. л ва цинк ионлари даражаси 42,2% га $1,92 \pm 0,3$ дан $2,73 \pm 0,54$ ммол/л гача. 6 ойлик даволанишдан сўнг бу кўрсаткичлар аввалги даволаш натижаларига нисбатан мос равишда 19,6%, 1,57% ва 18,7% га яхшиланди.

96 бемор орасида даволаш самарадорлиги 10% дан ортиқ, яъни 10 та турмуш қурган жуфтликда ҳомиладорлик содир бўлган.

Эндокрин келиб чиқадиган бирламчи бепуштликнинг секретор шакли бўлган эркаклар кичик гуруҳига (n=62) иккита даволаш усули берилди: антиоксидантлар, витамин комплекслари, микросиркуляцияни яхшилайдиган дорилар, гонадотропин препаратлари, рекомбинант ФСГ ва ЛГ препаратлари ва жарроҳлик. даволаш - TESE/TESA.

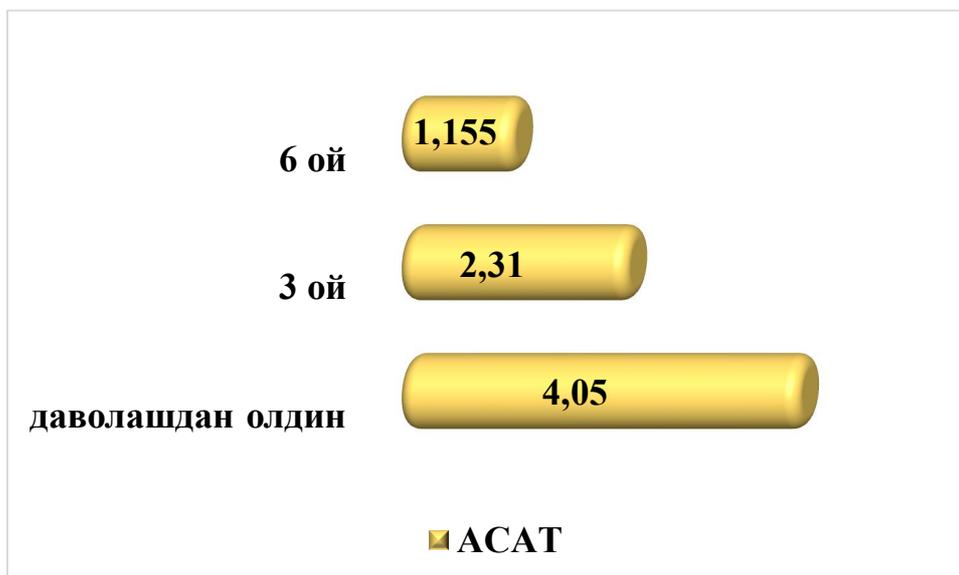
3 ва 6 ой давомида даволанишдан олдин ва кейин морфологик натижаларни таҳлил қилиш эякулят ҳажмининг мос равишда 1,24 ва 1,53 марта кўпайишини аниқлади.

Гормонлар даражасини таҳлил қилиш 3 ва 6 ой давомида даволанишдан сўнг ФСГ ва пролактин даражасининг ўртача 1,21 марта ошишини аниқлади. 3 ойлик даволанишдан сўнг ЛГ даражаси сезиларли даражада 1,59 марта камайди ва 6 ойдан кейин унинг даражасида бироз ўсиш кузатилди. 3 ва 6 ойдан кейин ФСГ мос равишда 1,79 ва 2,04 марта сезиларли даражада камайди. Ва тестостерон даражаси 3 ойлик даволанишдан кейин бироз ошди ва 6 ойдан кейин ўртача $5,74 \pm 0,65$ нмол/л га камайди. Ингибин В даражасида сезиларли ўсиш 3 ойдан кейин 3,63 марта ва 6 ойлик даволанишдан кейин

5,08 марта кузатилди. 62 беморнинг 19,4% (n=12) турмуш қурган жуфтлик хомиладор бўлган.

Варикоцеле билан касалланган иккинчи кичик гуруҳ (n=70) беморларда (2 ёки бир томондан) Мармар усули бўйича микрожарроҳлик варикоцелэктомия жарроҳлик аралашувини ўтказилди, ва 6-12 ой давомида сперматогенезни янада рағбатлантириш (антиоксидантлар, микроциркуляцияни яхшилайдиган дорилар, витаминлар) олиб борилди.

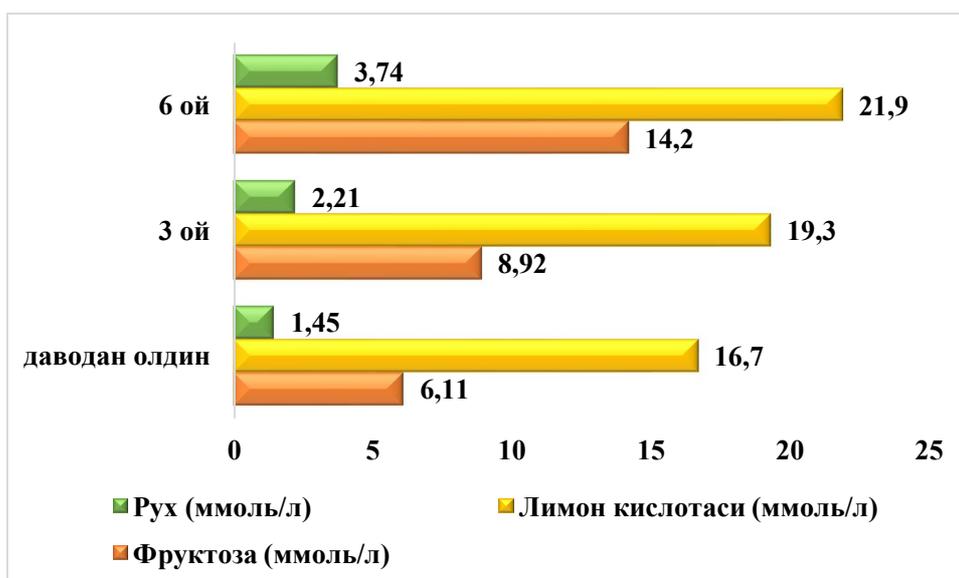
Секретор бепуштликнинг варикосел шаклидаги эркакларда сперма морфологияси натижаларини таҳлил қилганда қуйидагилар аниқланди: еякуляция ҳажми 3 ойдан кейин 54,3% га $2,21 \pm 0,42$ мл дан $3,41 \pm 0,87$ мл гача ва $2,21 \pm 0,4\%$ дан 77,4% га ошди. 6 ойлик даволанишдан кейин мл дан $3,92 \pm 0,92$ мл гача; сперма концентрацияси $27,2 \pm 4,28$ дан 26,8% га ошдимиллион/мл га 3 ойдан кейин $34,5 \pm 4,25$ миллион/мл гача, 6 ойдан кейин эса 58,8% га $27,2 \pm 4,28$ дан $43,2 \pm 4,71$ миллион/мл гача. Бошқа барча сперма параметрларида ҳам сезиларли яхшиланиш кузатилди, кўрсаткичлар даражаси мос равишда ўртача 43,4% ва 24,9% га ошди.



4-расм. Секретор бепуштлик (вариксел) гуруҳида даволашдан олдин ва кейин спермага қарши антитанчалари даражасининг динамикаси.

Спермага қарши антитаначаларни даражасини таҳлил қилиш ҳам ижобий динамикани аниқлади (4-расм). 70 беморнинг 42 тасида хомиладорлик содир бўлди, бу 60% ни ташкил этди.

Секретор бепуштликни айрим кўзгатувчилар келиб чиқадиган учинчи кичик гуруҳи (n=41) яллиғланиш жараёнининг кўзгатувчисига қараб консерватив даводан ўтказилди, уларга қуйидагилар киради: антибиотиклар, антиоксидантлар, витамин комплекслари, микросиркуляцияни яхшилайдиган дорилар, вирусларга қарши воситалар, иммуномодуляторлар.



5-расм. Секретор бепуштлик гуруҳидаги спермоплазманинг биокимёвий таркиби динамикаси

Эркакларда секретор бепуштликнинг юқумли шакли спермограммаси морфологияси натижаларини таҳлил қилганда, 3 ойдан кейин эякуляция ҳажми 1,25 марта, сперматозоидлар концентрацияси 1,16 марта, ҳаракатчан сперматозоидлар сони 1,38 марта ва нормал морфологияга эга сперматозоидлар сони 1,05 мартақўпайганлиги аниқланди. Ва 6 ойлик даволанишдан сўнг, эякуляция ҳажми 1,71 марта, сперматозоидлар концентрацияси 1,24 марта, ҳаракатчан сперматозоидларни сони 1,48 марта ва нормал морфологияга эга сперматозоидлар сони 1,23 марта яхшиланди.

Шунингдек, 6 ойлик даволанишдан кейин организмда спермага қарши антитаначаларни миқдорида улар тўлиқ йўқлигигача ижобий тенденция кузатилди. Ушбу гуруҳдаги самарадорлик 41,4% ни ташкил этди.

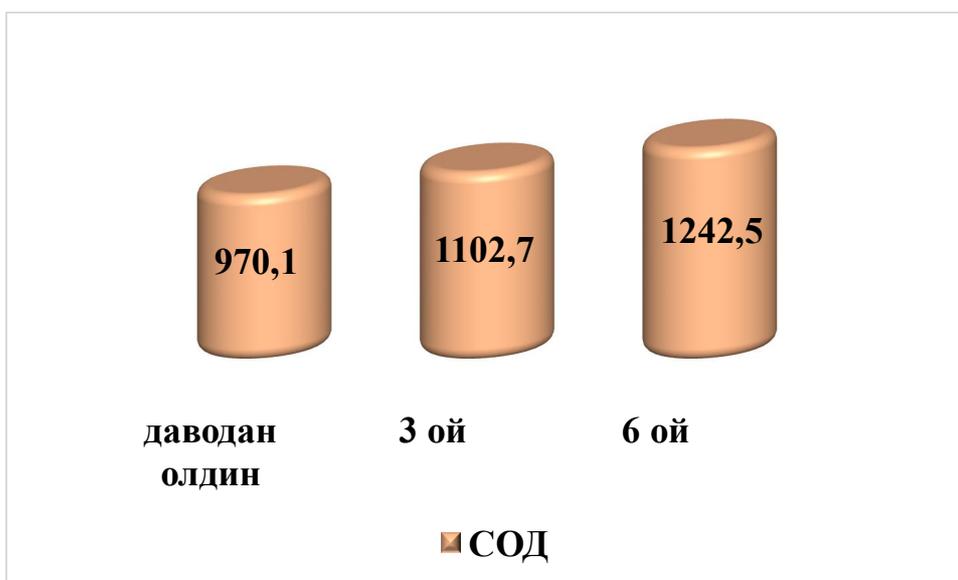
Сперма плазмасининг биокимёвий параметрларини таҳлил қилиш 3 ва 6 ойлик даволанишдан кейин вақт ўтиши билан эркаклар бепуштлигининг секретор шаклининг барча кичик гуруҳларида барча параметрларнинг сезиларли яхшиланишини аниқлади. Фруктоза даражаси ўртача 88,9% га, лимон кислотаси 23,3% га ва рух ионлари 105,1% га ошди (5-расм).

Идиопатик бепуштлик билан оғриган 69 беморда (20,3%), бепуштлик никоҳининг давомийлигини ҳисобга олган ҳолда, сперматогенезни эмпирик стимуляция қилиш (антиоксидантлар, витамин комплекслари, микросиркуляцияни яхшилайдиган дорилар) амалга оширилди.

Идиопатик бепуштлик билан оғриган эркакларда спермограммаси натижаларини таҳлил қилишда қуйидагилар аниқланди: эякуляция ҳажми 3 ойдан кейин 24,8% га $2,78 \pm 0,35$ мл дан $3,47 \pm 0,62$ мл гача ва 30,2% га $2,78 \pm 2,3$ мл дан $2,3 \pm 30,0\%$ гача кўтарилди. 6 ойлик даволанишдан кейин $3,62 \pm 0,58$ мл гача; сперматозоидлар концентрацияси 3 ойдан кейин 7% га $38,03 \pm 2,84$ млн/мл дан $40,7 \pm 2,12$ млн/мл гача, 6 ойдан кейин эса 12,5% га $38,03 \pm 2,84$ дан $42,8 \pm 2,47$ млн/мл гача ошди. Ҳаракатланувчи сперматозоидлар сони ўртача

10,2% га, нормал морфологияга эга сперматозоидлар сони эса ўртача 29,5% га ошди.

Спермограмминг биокимёвий кўрсаткичлари натижалари шуни кўрсатдики, 3 ойлик даволашдан сўнг фруктоза даражаси 5,37% га $8,74 \pm 1,2$ дан $9,21 \pm 1,3$ ммол/л гача, лимон кислотаси 5,76% га $19,1 \pm 1,1$ дан $20,2 \pm 1,4\%$ гача ошган. л ва цинк ионлари даражаси 21,9% га $1,73 \pm 0,5$ дан $2,11 \pm 0,4$ ммол/л гача. 6 ойлик даволанишдан сўнг бу кўрсаткичлар мос равишда 18,9%, 19,8% ва 70,5% га яхшиланди.



6-расм. Идиопатик бепуштлик гуруҳида даволаш динамикасидаги СОД даражаси

СОД даражаси 3 ойлик терапия курсидан сўнг кўтарилди ва $1102,7 \pm 112,5$ га, 6 ойдан кейин эса ўсди $1242,5 \pm 214,3$ (6-расм). Даволаш натижасида ваб9 беморда 26 турмуш қурган жуфтлик ҳомиладор бўлди.

Шундай қилиб, эркакларда бирламчи бепуштликни консерватив ва жарроҳлик даволашни ўз ичига олган эмпирик даволаш режимларидан фойдаланиш бепуштликнинг секретор шакли билан 10,4%, бепуштликнинг секретор шакли билан 41% ва идиопатик бепуштлик шакли билан ҳомиладорликка олиб келди. Беморларнинг 37,7 фоизи, яъни кузатув даврида 107 нафар турмуш қурган жуфтликда ҳомиладорлик содир бўлган.

ХУЛОСА

1. Репродуктив тизимнинг турли патологиялари билан текширилган эркаклар умумий сонидан бирламчи бепуштлик частотаси 44,7% ни ташкил этди. Келиб чиқиши турли генезли бирламчи бепуштлиги бўлган беморларда азоспермия - 50% ҳолатларда устунлик қилди.

2. Барча текширилган гуруҳларда биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили ингибин В, фруктоза, лимон кислотаси ва цинк ионлари миқдорининг ишонарли камайиши ва секретор бепуштлик билан касалланган гуруҳда ФСГ ва ЛГ миқдорининг ортиши аниқланди.

3. Бепуштликнинг экскретор шакли билан оғриган беморлар қонида киллерлик фаоллик даражаси, қон зардобиди эса IL-2, IL-6, TNF α цитокинлар миқдорининг ишонарли ортиши аниқланди. Бепуштликнинг секретор шакли учун иммунитет тизимидаги эрта фаоллашув (CD25+) лимфоцитлар ва IL-6, TNF α цитокинлар миқдорининг ортиши ҳамда табиий киллер ҳужайралар миқдорининг ишонарли камайиши кузатилди.

4. Биринчи гуруҳдаги эркакларда IL-2 ва TNF α цитокинларининг маҳаллий даражаси назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 2,04 ва 1,81 маротаба ишонарли ортиши, секретор бепуштлиги бўлган иккинчи гуруҳдаги эркакларда IL-2 ва TNF α миқдори 2,34 ва 2,1 маротаба ортиши ва IL-6 миқдори эса назорат гуруҳига нисбатан 2,05 марта ишонарли камайиши аниқланди.

5. Секретор бепуштлиги бор беморларда АСАТ даражасининг ишонарли ортиши кузатилди, унинг энг юқори миқдори варикоцеле ва инфекция генезли гуруҳда аниқланди.

6. Идиопатик бепуштлик билан касалланган беморлар қон зардобиди супероксиддисмутаза миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,7 маротаба ишонарли пасайиши аниқланди.

7. Эркакларда бирламчи бепуштлик билан CFTR генининг аллел вариантлари, генотиплари ва ассоциациялари даражаларининг тақсимланиши бўйича олинган маълумотларда CFTR_F508del гетерозигот варианты аниқланди, бу $OR \geq 10,252$ Wald 95% CI: 1.279 >10.252> 82.155, $\chi^2 \geq 7,198$ кўрсаткич назорат билан солиштирганда 9,5 марта кўп учраши ва секретор бепуштликнинг умумий гуруҳи нисбатан 1,7 маротаба кўп учраши аниқланди.

8. Идиопатик бепуштлик билан касалланган эркаклар гуруҳидаги CFTR ген _W1282X гетерозигот варианты $OR \geq 7,33$ и Wald 95% CI: 0.849>7> 57.694, $\chi^2 \geq 4,37$ кўрсаткичлари билан назорат гуруҳига солиштирганда 6,7 марта кўпроқ тарқалганлиги аниқланди.

9. Идиопатик бепуштлик билан касалланган эркаклар гуруҳидаги CFTR генининг N1303K полиморфизми $\chi^2 \geq 3,44$ ва юқори $OR \geq 5,95$ кўрсаткич билан ҳақиқий аҳамиятли эмаслигини кўрсатди. Аниқланган тенденция, яъни намунанинг кўп сонли кенгайиши CFTR_N1303K эркакларда идиопатик бепуштликни башорат қилиш маркери бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

10. Бирламчи бепуштликнинг секретор шакли бўлган эркаклар 10,14% да AZFb: sY127 Y-хромосома минтақаси, 0,3%да AZFa: sY86 и AZFc: sY254 Y-хромосома минтақаси аниқланди. Бепуштликнинг идиопатик шакли бўлган беморлар 11,6% да AZFc: sY254Y-хромосома минтақаси, 1,45% беморларда эса Y хромосомасининг AZFa: sY86 ва AZFb: sY127 минтақаси аниқланди, аммо бу кўрсаткичлар ишонарли даражада фарқли эмаслиги кўрсатилди.

11. Эркакларда бирламчи бепуштликни консерватив ва жарроҳлик даволашни ўз ичига олган эмпирик даволаш схемаларидан фойдаланиш бепуштликнинг экскретор шакли билан 10,4%, бепуштликнинг секретор шакли билан 41% ва бепуштликнинг идиопатик шакли билан

ҳомиладорликка олиб келди. Беморларнинг 37,7 фоизи, яъни кузатув даврида 107 нафар турмуш қурган жуфтликда ҳомиладорлик содир бўлди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

ЯРМУХАМЕДОВ АЛИШЕР САЛИДЖАНОВИЧ

**ИММУНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ПЕРВИЧНОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН: ДИАГНОСТИКА И
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.31 - Урология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ–2024

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.1.DSc/Tib820

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Научный консультант:	Арипова Тамара Уктамовна доктор медицинских наук, профессор, академик
	Гайбуллаев Асилбек Асадов доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Уразметова Маиса Дмитриевна доктор медицинских наук, профессор
	Гамидов Сафар Исроилович доктор медицинских наук, профессор
	Исмаилова Гули Аминджановна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____), (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я.Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2024 года).

З.С.Камалов

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

У.П.Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.А.Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В современном мире проблемы бесплодия у мужчин являются актуальной медицинской и социальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), "...в настоящее время 60-80 миллионов пар во всем мире страдают от бесплодия, причем 40-50% всех случаев бесплодия связаны с "мужским фактором" бесплодия"⁴. В последние годы, в связи со значительным усилением влияния образа жизни и факторов окружающей среды на организм, репродуктивная активность у мужчин приводит к нарушению. В результате омоложения первичного бесплодия проблема приобретает все большую социальную значимость. Высокая распространенность нарушений репродуктивной деятельности мужчин, в свою очередь, предполагает раннюю диагностику данной патологии, разработку лечебных мероприятий и внедрение их в практическую медицину.

В глобальном масштабе особое внимание уделяется исследованиям, направленным на предотвращение развития первичного бесплодия у мужчин репродуктивного возраста, совершенствование мер по его диагностике и лечению на ранней стадии. В связи с этим выявление факторов происхождения и риска развития бесплодия у мужчин репродуктивного возраста, выявление важных генетических маркеров, приводящих к бесплодию, определение состояния биохимических и иммунологических показателей при наследственной предрасположенности, выявление факторов, приводящих к физиологическим изменениям в организме мужчин; оценка состояния определенных биохимических и гормональных показателей в крови остается перспективным направлением исследований. Разработка алгоритма ранней диагностики, проведение оценки риска первичного бесплодия с учетом этих разработок современных методов лечебных мероприятий является одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области.

В нашей стране проводятся реформы по совершенствованию медицинской помощи, оказываемой населению, в частности, меры по профилактике развития осложнений в репродуктивной системе. В комплексе мер коренного реформирования здравоохранения предусмотрены следующие задачи: «...повышение качества, эффективности и доступности медицинской помощи, в частности, формирование эффективной модели медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методик, профилактика заболеваний посредством патронажной службы и создания эффективной модели диспансеризации, пропаганда здорового образа жизни»⁵. В связи с этим немаловажно вести здоровый образ жизни, отказ от вредных привычек, в том числе от курения, укрепление здоровья, разработка современных, высокоэффективных методов диагностики и

⁴ World Health Organization website, 2017., <http://www.who.inthehealthinfostatistics>

⁵ УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

лечения наиболее часто встречающихся урологических и инфекционных заболеваний репродуктивной системы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, установленных в УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы» и УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения»ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 гг.», Указу Президента Республики Узбекистан № УП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также другими нормативно-правовыми документами данной сферы.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁶. Научные исследования, направленные на выявление иммуногенетических механизмов в патогенезе первичного бесплодия у мужчин, проводятся в ряде научных центров и высших учебных заведений по всему миру, в том числе в: Faculty of Medicine (Норвегия), Department of Pathology of Cambridge (Великобритания), University of Mississippi Medical Center (США), Harvard Medical School (США), Ankara University (Турция), University of British Columbia (Канада), Weill Cornell Medical College (Англия), Monach University (Австралия), Jiao Tong University, Shandong University (Китай); Tzu-Chi University, National Yang-Ming University, National Chiao-Tung University, Fong-Yuan Hospital (Тайвань); Comenius University (Словакия); Казанский медицинский институт (Россия), Ташкентская медицинская академия и Институт иммунологии и геномики человека(Узбекистан).

В мире был получен ряд научных результатов о подходах к диагностике и лечению первичного бесплодия у мужчин, в том числе: дисфункция сперматогенеза и снижение уровня мужских гормонов при первичном бесплодии (University of Oxford, Англия; Harvard Medical School, США; Hacettepe University, Турция; University of British Columbia, Канада); было обнаружено, что эндокринные заболевания приводят к бесплодию у мужчин фертильного возраста (Melburne University, Австралия; Казанский

⁶ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> бошқа манбалар.

медицинский институт, Российская Федерацияси); было обнаружено, что развитие бесплодия у мужчин фертильного возраста зависит от изменений в структуре надпочечников (Hacattepe University, Турция; University of British Columbia, Канада); было показано, что изменения биохимических показателей в патогенезе мужского первичного бесплодия являются важным фактором (Xinxiahg Medical University, Китай; Weill Cornell Medical College, Англия); идентифицированы специфические иммуногенетические маркеры развития первичного мужского бесплодия haven (Instituto Nacionalde Perinatologia Isidro Espinosadelos Reyes, Мексика).

Сегодня в глобальном масштабе ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям диагностики и лечения первичного бесплодия у мужчин и определения иммуногенетических механизмов, включая определение факторов риска, вызывающих бесплодие; определение наличия наследственной предрасположенности к развитию идеопатического первичного бесплодия у мужчин; выявление значимых иммунологических и гормональных факторов. факторы развития первичного бесплодия; выявление биохимических и иммунологических маркеров; выявление иммуногенетических маркеров бесплодия; разработка алгоритма ведения заболевания, лечения первичного бесплодия - совершенствование профилактических мероприятий.

Степень изученности проблемы. Важное значение в развитии первичного мужского бесплодия имеют иммунные механизмы и генетическая предрасположенность. Некоторые патологические процессы в мужском организме могут запускать выработку антител против собственных сперматозоидов. Чаще это происходит при изменениях в семявыносящих путях, травмах органов мошонки, варикоцеле, перекруте семенного канатика, воспалении половых желез [NieschlagE, BehreH. 2018].

Этиопатогенез эндокринных нарушений при бесплодии у мужчин сложен ввиду вовлечения в патологический процесс не только центральной нервной системы, гонад, добавочных половых желез, но и структур нейроэндокринной системы – надпочечников, щитовидной железы, симпатoadреналовых структур. Для выявления эндокринных нарушений и уточнения генеза бесплодия бывает необходимо определение уровня гормонов крови: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, кортизола, общего тестостерона, эстрадиола, пролактина, глобулина, связывающего половые стероиды.[Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. 2013]

Некоторые инфекции могут мешать выработке спермы или здоровым сперматозоидам, а также могут вызывать рубцы, которые блокируют прохождение спермы. К ним относятся воспаление придатка яичка (эпидидимит) или яичек (орхит), а также некоторые инфекции, передаваемые половым путем, включая гонорею или ВИЧ. Хотя некоторые инфекции могут привести к необратимому повреждению яичек, чаще всего удается получить сперму. [Boeri L, Pederzoli F.2020]

Самыми распространенными генетическими причинами МБ, выявление которых возможно в обычной врачебной практике, являются хромосомные перестройки, делеции AZF региона Y-хромосомы и мутации гена CFTR [Martin RH.Zhang F. 2017]

Всё это определяет значимость проблемы, важность проведения углублённых исследований в этом направлении, решение которых, будут способствовать пониманию фундаментальности иммунологических и генетических механизмов патогенеза, разработки на этой основе мер профилактики, прогнозирования, а также оптимизации и повышения эффективности лечения этих больных.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научных исследований Института иммунологии и геномики человека в рамках практического проекта ПЗ-20170927383 «Оценка иммуногенетических факторов в развитии нарушения фертильности различного генеза у мужчин и разработка методов дифференцированного подхода к диагностике и лечению бесплодия» (2018-2020 гг).

Цель исследования выявление иммуногенетических механизмов первичного бесплодия у мужчин, а также разработка подходов к диагностике и лечению.

Задачи исследования:

выявить структуру первичного бесплодия у мужчин в зависимости от этиологического фактора по данным лабораторных, клинических и цитоморфологических признаков;

изучить параметры врожденного и адаптивного иммунитета у мужчин с нарушенной фертильностью (периферическая кровь, семенная плазма) у мужчин с нарушенной фертильностью для уточнения их роли в механизмах развития бесплодия;

оценить уровень системного и локального цитокинового статуса у мужчин с первичным бесплодием и его влияние на формирование нарушенной фертильности;

изучить параметры аутоиммунного и оксидативного статуса у мужчин с первичным бесплодием;

изучить распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов CFTR и AZF у мужчин с нарушенной фертильностью различного генеза в сравнении с контрольной группой;

провести комплексную оценку и выявить наиболее значимые иммунологические, генотипические и фенотипические ассоциации у мужчин с нарушенной фертильностью различного генеза;

на основе выявленных наиболее значимых факторов развития и прогрессирования бесплодия разработать стратегии прогноза течения, профилактики и лечения первичного бесплодия.

Объектом исследования стали 338 пациентов с первичным бесплодием у мужчин различного генеза – находившиеся на стационарном лечении

клиники кафедры Центра развития повышения квалификации медицинских работников в период с 2018-2022 гг. и 86 практически здоровых лиц.

Предмет исследования: явились венозная кровь, сыворотка крови и эякулят пациентов для иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования: были использованы анамнестические, общеклинические, лабораторно-инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

у мужчин с первичным бесплодием, была обнаружена прямая пропорциональная взаимосвязь между достоверным снижением количества ингибина В в сыворотке крови, фруктозы, цитрата и ионов цинка в спермоплазме и увеличение концентрации гормонов ФСГ и ЛГ при секреторном бесплодии и клиническим течением заболевания;

впервые доказано, что экскреторная форма бесплодия развивается в условиях достоверного увеличения количества естественных киллерных клеток (ЕК), синтеза цитокинов IL-2, IL-6 и TNF α , а секреторная форма - при достоверном увеличении уровня CD25+ лимфоцитов на фоне достоверного повышения синтеза IL-6 и TNF α ;

впервые выявлена роль «тяжелых» мутаций полиморфизма гена CFTR_F508del гена CFTR (OR \geq 10,252, 95% ДИ: 1,279>10,252> 82,155, $\chi^2\geq$ 7,198) и гена CFTR_W1282X (OR \geq 7,33, 95% ДИ: 0,849 >7>57,694, $\chi^2\geq$ 4,37) в развитии первичного бесплодия у мужчин узбекской популяции;

впервые показано, что полиморфизм гена CFTR N1303K (OR \geq 5,95; $\chi^2\geq$ 3,44) в группе мужчин с первичным бесплодием не имеет достоверных значимых различий, но сохраняющаяся тенденция в большей выборке исследуемых, может быть значимым маркером для прогнозирования бесплодия;

впервые выявлено, что идентифицированные участки делеции AZFb: sY127, AZFa: sY86 и AZFc: sY254 Y-хромосомы у мужчин узбекской популяции с первичным бесплодием различного генеза не имеют достоверных различий в исследуемых группах, но являясь специфическим маркером нарушения сперматогенеза имеют неблагоприятную прогностическую значимость.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

у мужчин с первичным бесплодием различного генеза обосновано определение биохимических показателей спермоплазмы (фруктозы, ионов цинка и лимонной кислоты), показателя оксидативного стресса (СОД) и гормонов, регулирующих сперматогенез (ФСГ, ЛГ, Т и ингибин В);

впервые доказана необходимость определения количества иммунокомпетентных клеток (ЕК, CD25+) и цитокинов (IL-2, IL-6 и TNF α) при первичном мужском бесплодии различного генеза;

обосновано определение полиморфизмов гена CFTR_F508del и _W1282X у мужчин с первичным бесплодием различного генеза;

разработаны алгоритмы ведения пациентов с первичным бесплодием

различного генеза с учетом выявленных иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических особенностей течения заболевания.

Достоверность результатов исследования использование современных методов и подходов в исследовательской работе, совместимость теоретических сведений с полученными результатами, методологическая точность проведенных обследований, адекватность количества больных, обоснованность клиническим, урологическим, иммунологическим и статистическим методами исследования, сравнение результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, заключение, полученное на основании подтверждения результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявление фенотипических иммунологических, биохимических, молекулярногенетических механизмов и особенностей течения первичного бесплодия различного генеза у мужчин вносит существенный вклад в понимание иммуногенетических аспектов патогенеза болезни и позволяет усовершенствовать раннюю диагностику и дифференцированный терапевтический подход. Путем определения уровня ингибина В, ионов цинка, фруктозы и лимонной кислоты, СОД, синтеза гормонов, регулирующих сперматогенез (ФСГ, ЛГ, Т), увеличение количества иммунокомпетентных клеток (ЕК, CD25+), синтез цитокинов (IL-2, IL-6, TNF α), определение полиморфизмов гена CFTR и AZF-фактора у мужчин с первичным бесплодием различного генеза.

Практическая значимость результатов исследования состоит в раннем выявлении маркеров первичного бесплодия у мужчин путем определения иммунологических (ЕК, CD25+, IL-2, IL-6, TNF α), биохимических (цинк, фруктоза, лимонная кислота, СОД, ингибин В, ФСГ, ЛГ, Т) показателей, а также выявление полиморфизмов гена CFTR F508del и W1282X и гена AZF. Разработанный алгоритм ведения пациентов с первичным бесплодием различного генеза с учетом выявленных иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических особенностей дает возможность увеличения эффективности проводимой комплексной терапии с включением консервативных и хирургических методов лечения, а также вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Экспертного совета Института иммунологии и геномики человека от 27 ноября 2023 г. № DSc 5a-2/003:

первая научная новизна: значение научной новизны: у мужчин с первичным бесплодием, была обнаружена прямая пропорциональная взаимосвязь между достоверным снижением количества ингибина В в сыворотке крови, фруктозы, цитрата и ионов цинка в спермоплазме и увеличение концентрации гормонов ФСГ и ЛГ при секреторном бесплодии; **значимость научной новизны:** формирование заболевания с последующим бесплодием в его исходе важную роль сыграли оценка количества ингибина В,

ионов фруктозы и цинка в сыворотке крови, а также количества ФСГ и ЛГ гормонов при секреторном бесплодии; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Бухарского филиала Республиканского научного центра неотложной медицины и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента (Заключение Института иммунологии и геномики человека от 22 сентября 2023 года DSc 4a-1/003); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: внедрение научных результатов позволило избавиться от бесплодия за счет внедрения тактики ранней диагностики и лечения мужского бесплодия, снижения осложнений заболевания, повышения качества медицинской помощи, сокращения сроков лечения в стационаре; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при внедрении в практическую деятельность Бухарского филиала научного центра неотложной медицинской помощи Республики и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента 1 курс лечения по коррекции заболевания показал, что эффективность для одного пациента составила 140351 сум, экономическая эффективность диагностики деятельности вспомогательных желез; **заключение:** утверждены методические рекомендации Ярмухамедова Алишера Салиджановича "Способ коррекции мужского бесплодия" и "алгоритм диагностики активности вспомогательных желез мужской репродуктивной системы при бесплодии" (Заключение Министерства Здравоохранения №8н-з/521 от 9 декабря 2021 года);

вторая научная новизна: значение научной новизны: впервые доказано, что экскреторная форма бесплодия развивается в условиях достоверного увеличения количества естественных киллерных клеток (ЕК), синтеза цитокинов IL-2, IL-6 и TNF α , а секреторная форма - при достоверном увеличении уровня CD25+ лимфоцитов на фоне достоверного повышения синтеза IL-6 и TNF α ; **значимость научной новизны:** экскреторная и секреторно-восстановительная формы бесплодия характеризуются активностью иммунного ответа иммунокомпетентных клеток (ЕК, CD25+) и цитокинов (IL-2, IL-6 и TNF- α), проявляющейся тем, что от характера патологического процесса зависит его активация и развитие; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Бухарского филиала Республиканского научного центра неотложной медицины и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента (Заключение Института иммунологии и геномики человека от 22 сентября 2023 года DSc 4a-1/003); **социальная эффективность научной новизны** внедрение научных результатов позволило избавиться от бесплодия за счет внедрения тактики ранней диагностики и лечения мужского бесплодия, снижения осложнений заболевания, повышения качества медицинской помощи, сокращения сроков лечения в стационаре; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при

внедрении в практическую деятельность Бухарского филиала научного центра неотложной медицинской помощи Республики и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента 1 курс лечения по коррекции заболевания показал, что эффективность для одного пациента составила 140351 сум, экономическая эффективность диагностики деятельности вспомогательных желез; **заключение:** утверждены методические рекомендации Ярмухамедова Алишера Салиджановича "Способ коррекции мужского бесплодия" и "алгоритм диагностики активности вспомогательных желез мужской репродуктивной системы при бесплодии" (Заключение Министерства Здравоохранения №8н-з/521 от 9 декабря 2021 года);

третья научная новизна: значение научной новизны: впервые выявлена роль «тяжелых» мутаций полиморфизма гена CFTR_F508del гена CFTR ($OR \geq 10,252$, 95% ДИ: $1,279 > 10,252 > 82,155$, $\chi^2 \geq 7,198$) и гена CFTR_W1282X ($OR \geq 7,33$, 95% ДИ: $0,849 > 7 > 57,694$, $\chi^2 \geq 4,37$) в развития первичного бесплодия у мужчин узбекской популяции; **значимость научной новизны:** первичное бесплодие у мужчин обусловлено тем фактом, что секреторная и идиопатическая формы обусловлены большей распространенностью полиморфизма различных полиморфных вариантов гена CFTR; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Бухарского филиала Республиканского научного центра неотложной медицины и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента (Заключение Института иммунологии и геномики человека от 22 сентября 2023 года DSc 4a-1/003); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: внедрение научных результатов позволило избавиться от бесплодия за счет внедрения тактики ранней диагностики и лечения мужского бесплодия, снижения осложнений заболевания, повышения качества медицинской помощи, сокращения сроков лечения в стационаре; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при внедрении в практическую деятельность Бухарского филиала научного центра неотложной медицинской помощи Республики и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента 1 курс лечения по коррекции заболевания показал, что эффективность для одного пациента составила 140351 сум, экономическая эффективность диагностики деятельности вспомогательных желез; **заключение:** утверждены методические рекомендации Ярмухамедова Алишера Салиджановича "Способ коррекции мужского бесплодия" и "алгоритм диагностики активности вспомогательных желез мужской репродуктивной системы при бесплодии" (Заключение Министерства Здравоохранения №8н-з/521 от 9 декабря 2021 года);

четвертая научная новизна: значение научной новизны: впервые показано, что полиморфизм гена CFTR N1303K ($OR \geq 5,95$; $\chi^2 \geq 3,44$) в группе мужчин с первичным бесплодием не имеет достоверных значимых различий, но сохраняющаяся тенденция в большей выборке исследуемых, может быть

значимым маркером для прогнозирования бесплодия; **значимость научной новизны:** формирование предрасположенности к идиопатическому бесплодию у мужчин прогнозируемо из-за полиморфизма n1303k гена CFTR; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Бухарского филиала Республиканского научного центра неотложной медицины и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента(Заключение Института иммунологии и геномики человека от 22 сентября 2023 года DSc 4a-1/003); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: внедрение научных результатов позволило избавиться от бесплодия за счет внедрения тактики ранней диагностики и лечения мужского бесплодия, снижения осложнений заболевания, повышения качества медицинской помощи, сокращения сроков лечения в стационаре; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при внедрении в практическую деятельность Бухарского филиала научного центра неотложной медицинской помощи Республики и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента 1 курс лечения по коррекции заболевания показал, что эффективность для одного пациента составила 140351 сум, экономическая эффективность диагностики деятельности вспомогательных желез; **заключение:** утверждены методические рекомендации Ярмухамедова Алишера Салиджановича "Способ коррекции мужского бесплодия" и "алгоритм диагностики активности вспомогательных желез мужской репродуктивной системы при бесплодии" (Заключение Министерства Здравоохранения №8н-з/521-сонли от 9 декабря 2021 года);

пятая научная новизна: значение научной новизны: впервые выявлено, что идентифицированные участки делеции AZFb: sY127, AZFa: sY86 и AZFc: sY254 Y-хромосомы у мужчин узбекской популяции с первичным бесплодием различного генеза не имеют достоверных различий в исследуемых группах, но являясь специфическим маркером нарушения сперматогенеза имеют неблагоприятную прогностическую значимость; **значимость научной новизны:** у мужчин с секреторной и идиопатической формами первичного бесплодия показано, что делеционные участки Y-хромосомы существенно не различаются между собой, что не служит независимым фактором в клиническом течении; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Бухарского филиала Республиканского научного центра неотложной медицины и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента(Заключение Института иммунологии и геномики человека от 22 сентября 2023 года DSc 4a-1/003); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: внедрение научных результатов позволило избавиться от бесплодия за счет внедрения тактики ранней диагностики и лечения мужского бесплодия, снижения осложнений заболевания, повышения качества медицинской помощи, сокращения сроков

лечения в стационаре; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при внедрении в практическую деятельность Бухарского филиала научного центра неотложной медицинской помощи Республики и частной клиники репродуктивного здоровья "Медиофарм ЭКО" города Ташкента 1 курс лечения по коррекции заболевания показал, что эффективность для одного пациента составила 140351 сум, экономическая эффективность диагностики деятельности вспомогательных желез; **заключение:** утверждены методические рекомендации Ярмухамедова Алишера Салиджановича "Способ коррекции мужского бесплодия" и "алгоритм диагностики активности вспомогательных желез мужской репродуктивной системы при бесплодии" (Заключение Министерства Здравоохранения №8н-з/521 от 9 декабря 2021 года).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 28 научных работ, из них 14 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 7 - в республиканских и 7 - в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 160 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **«Введении»** обоснованы актуальность и важность исследования, определены цель, задачи, объект и предметы исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современная концепция первичного бесплодия различного генеза у мужчин (обзор литературы)»** диссертации приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и определена степень изученности проблемы. В обзоре описаны современные представления эпидемиологической и патофизиологической характеристики развития первичного бесплодия у мужчин, его иммунногенетические аспекты, а также современные методы терапии, определены нерешенные вопросы.

Во второй главе, **«Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования»** диссертации в соответствии с целями и задачами работы описаны материалы и методы исследования.

Для решения поставленной задачи были проанализированы данные в клинике кафедры урологии и андрологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников и Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан, проведен анализ результатов обследования и урологического исследования 756 пациентов с различными заболеваниями репродуктивной системы, находившихся под наблюдением за период с 2018 по 2020 годы. Из них у 338 мужчин диагностировано первичное бесплодие различного генеза. Пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа – экскреторное бесплодие – 96 мужчин (28,4%), 2-я группа – секреторное бесплодие – 173 мужчин (51,3%) и 3-я группа – идиопатическое бесплодие – 69(20,3%).

Мужчины 2-й группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от генеза бесплодия: 1-я подгруппа - 62 мужчин (35,9%) эндокринного генеза, 2-я подгруппа – 70 мужчин (40,1%) с варикоцеле и 41 мужчин (24,0%) с инфекционным генезом.

Диагноз устанавливался по клиничко-функциональным данным в соответствии с международным консенсусом по диагностике и терапии репродуктивных заболеваний. Верификация диагноза проводилась на основании жалоб, сбора анамнеза и осмотра, клиничко-инструментальных методов исследования, общих анализов крови и мочи, 4-х стаканная проба Meares-Stamey, спермиологического исследования по ВОЗ, МАР теста, биохимических показателей семенной жидкости, определения уровня гормонов в сыворотке крови, обследования на наличие бактериально-вирусной инфекции, а также УЗИ органов мошонки, почек и доплерография вен семенных канатиков (для исключения варикоцеле).

Оценка иммунного статуса включала в себя фенотипирование популяций лимфоцитов с использованием моноклональных антител серии LT, определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови, уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и спермоплазме.

Для определения содержания IL-2, IL-6 и TNF α в сыворотке крови и эякуляте исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» – это разновидность трехфазного ИФА.

Биохимические методы исследования включали в себя определение уровня ингибина В в сыворотке крови, определение содержания фруктозы, цинка и цитрата в спермоплазме.

Для определения полиморфизма гена CFTR (восемь мутаций) и гена AZF Y-хромосомы проводились молекулярно - генетические исследования всем мужчинам с первичным бесплодием. Группу контроля составили 66 человек.

Полученных данные подвергались статистической обработке методом вариационной статистики по Фишеру-Стьюденту и использовали критерий χ^2 Пирсона. Распределение генотипов исследованных полиморфизмов проверяли на соответствие ожидаемого при равновесии Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера (Вейр, 1995).

В третьей главе «Клинико-инструментально-лабораторная характеристика мужчин с первичным бесплодием» диссертации посвящается изучению непосредственных результатов клинического и урологического обследования.

Возраст пациентов колебался от 25 до 46 лет. Средний возраст мужчин составил - $32,8 \pm 0,2$ лет. Длительность бесплодного брака колебалась от 1 до 5 лет у 205 (60,7%) мужчин, от 6 до 10 лет 87 (25,7%) мужчин и 46 (13,6%) пациентов не имели детей, состоя в браке более 10 лет.

Анализ соматических заболеваний выявил, что у пациентов с экскреторным и идиопатическим бесплодием гипертоническая болезнь встречалась чаще (12,4% и 10,7% соответственно). Ишемическая болезнь сердца в анамнезе в группе пациентов 3 группы была у 8,6%, что достоверно выше, чем в группе экскреторным и секреторным бесплодием (5,1% и 6,3%). Заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и заболевания гепатобилиарной системы) выявлены у 17,6% пациентов 1й группы, что чаще, чем в 2й (15,4%) и 3й (14,2%) группе. Частота встречаемости заболевания ЛОР органов (аллергический ринит, хронический тонзиллит и синуситы) была более высокой в группе идиопатического бесплодия (11,4%). Эндокринные заболевания выявлялись больше в группе с секреторным бесплодием, в то время как заболевания ЖКТ были в большей степени распространены в группе с экскреторным бесплодием.

Выяснено, что кроме основной жалобы на репродуктивные нарушения, у 139 пациентов (41%) имел место болевой синдром, дизурические проявления отмечены у 98 (29%) наблюдаемых, простаторея - у 37 (10,9%) пациентов.

Анализ употребления алкогольных напитков и распространения курения среди мужчин сравниваемых групп показал, что употребление алкоголя и интенсивное курение оказались распространенными явлениями среди пациентов сравниваемых групп, однако, достоверных различий между группами не выявлено: пациенты с бесплодием и всех групп сравнения подвержены этому токсическому воздействию в равной степени.

В результатах исследования спермограммы по ВОЗ у пациентов всех групп были отмечены нарушения в концентрации сперматозоидов, объёма спермоплазмы, снижение подвижности сперматозоидов, а также изменения в морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера. В всех группах инфертильных мужчин диагностированы следующие отклонения в показателях спермограммы: в первой группе обследованных мужчин была выявлена азооспермия у всех пациентов, во второй группе этот процент составил 35,8% пациентов, а в группе с идиопатическим бесплодием было больше пациентов с олигоастенотератозооспермией - 30,4%.

При оценке инфекционного статуса пациентов сравниваемых групп было выявлено следующее: из 338 пациентов у 22% пациентов был выявлен положительный ВПЧ скрин, *Ureaplasma urealitycum* 13,3%, *Mycoplasma hominis* 10,4%, *Toxoplasmos* 10,9%, *Herpes simplexvirus* 2 типа 47,6%, *Chlamydia trachomatis* 21,0%.

Бактериальная микрофлора была выделена в количестве менее $1,2 \times 10^3$ КОЕ/мл, не считающимся диагностически значимым, в эякуляте пациентов типированы представители следующих семейств: Staphylococcaceae, Streptococcaceae, Enterobacteriaceae, E.coli. В микробном пейзаже эякулята пациентов исследуемых групп доминировала кокковая флора. Микст-инфекция выявлялась в 47,3% случаев.

При подсчете количества лейкоцитов в эякуляте пациентов выявлен их достоверно повышенный уровень у 41 пациента 3 подгруппы с секреторным бесплодием инфекционного генеза, в сравнении с группой контроля ($P < 0,01$).

Гормональный фон мужчины представляет один из важнейших показателей нормального функционирования его организма. В процессе его формирования вырабатывается большое количество различных гормонов, которые определяют не только физическое, но и сексуальное здоровье мужчины.

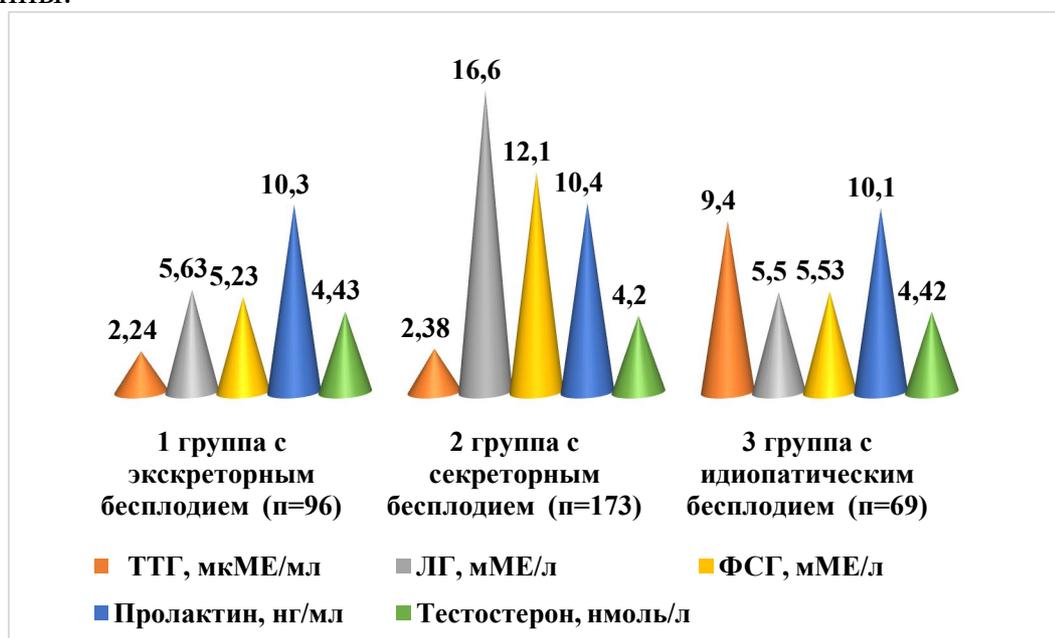


Рис.1. Оценка гормонального статуса у мужчин с бесплодием

Анализ уровней гормонов во всех 3 группах выявил следующее: тиреотропный, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормон, пролактин - в сыворотке крови пациентов у бесплодных мужчин показал статистически значимые изменения ФСГ и ЛГ во второй группе пациентов (рис.1.). Определение концентрации общего тестостерона у обследованных больных достоверных различий не выявило.

При изучении уровня ингибина В в сыворотке крови было выявлено достоверное его снижение у инфертильных мужчин во 2 группе с эндокринологическими изменениями ($P < 0,001$).

У всех обследованных мужчин с бесплодием выявлено снижение концентрации фруктозы, лимонной кислоты ионов цинка в эякуляте, но самые низкие показатели были во второй группе мужчин с секреторным бесплодием (табл. 1).

Таблица 1.

Биохимические показатели спермограммы при бесплодии

Параметры	Контрольная группа (n=20)	Мужчины с экскреторным бесплодием (n=96)	Мужчины с секреторным бесплодием (n=173)	Мужчины с идиопатическим бесплодием (n=69)
Фруктоза (ммоль/л)	15,0±0,9*	7,4±0,5	6,1±0,4	8,7±1,2
Лимонная кислота (ммоль/л)	23,4±1,8*	18,3±1,3	16,7±1,5	19,1±1,1
Цинк (ммоль/л)	3,7±0,8*	1,9±0,3	1,4±0,1	1,7±0,5

По данным УЗИ с доплерографией органов мошонки, почек, мочевого пузыря и предстательной железы были обнаружены признаки хронического простатита и обструкции семявыводящих путей в первой группе обследуемых мужчин. Во второй группе выявлены симптомы хронического простатита, варикоцеле и гипоплазия яичек. А в третьей группе мужчин с идиопатическим бесплодием - отклонений не выявлено.

В четвертой главе «Состояние иммунной системы мужчин с первичным бесплодием» диссертации представлены результаты иммунологического обследования больных с репродуктивной патологией.

Проведенные иммунологические исследования по изучению клеточного и гуморального звена иммунитета показали дисбаланс, обусловленный снижением Т клеточного звена у мужчин с бесплодием во всех исследуемых группах, более глубокий дефицит, которых наблюдался у мужчин 2-й группы.

Гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением содержания В-лимфоцитов в первой и во второй группе ($P<0,01$), а у мужчин 3-группы данный показатель не выявил достоверных различий с контрольной группой и составил в среднем $27,2 \pm 1,1\%$.

Количественное изучение CD16+клеток показало, что у инфертильных мужчин в периферической крови содержится от 12 до 20 % клеток со средним значением $13,4 \pm 1,2\%$. У мужчин с бесплодием на фоне экскреторных нарушений и в группе с идиопатической формой, уровень данных клеток в среднем составил $25,2 \pm 1,2\%$ и $19,3 \pm 0,9\%$, соответственно, что в 1,88 и 1,44 раза выше контрольных значений ($P<0,01$). А у мужчин с секреторным бесплодием уровень киллерной активности был достоверно сниженным и составил в среднем $8,2 \pm 1,0\%$, ($P<0,05$).

У мужчин с бесплодием наблюдалась активация CD25+-клеток. Увеличение числа лимфоцитов, несущих рецептор для IL-2 (CD25+), и уровня секреции IL-2 у больных 1-й и 3-й групп следует рассматривать как адаптационную реакцию со стороны организма на течение заболевания.

Клетки апоптоза CD95+клеток у мужчин 1-й группы показали незначительное повышение при идиопатической форме, и достоверное повышение при секреторном бесплодии - $33,6 \pm 1,2$ (M \pm m), % (P<0,01).

Далее был изучен цитокиновый статус у инфертильных мужчин, где рассматривался синтез IL-2, IL-6 и TNF- α .

Как видно из представленных данных в табл.2, уровень IL-2 был достоверно повышенным у мужчин 1-й группы (P<0,05), а сниженный уровень наблюдался у пациентов 2-й и 3 группы - $6,7 \pm 0,4$ пг/мл и $9,4 \pm 1,3$ пг/мл соответственно, против $12,3 \pm 1,0$ пг/мл в контроле, (P<0,01).

Таблица 2.

Уровень цитокинов (пг/мл) у обследованных мужчин M \pm m

Цитокины, пг/мл	Контр. группа, n=20	1-я группа, n=96	2-я группа, n=173	3-я группа, n=69
IL-2	$12,3 \pm 1,0$	$18,7 \pm 2,4$	$6,7 \pm 0,4$	$9,4 \pm 1,3$
IL-6	$18,2 \pm 1,7$	$46,8 \pm 1,9$	$69,5 \pm 2,3$	$22,6 \pm 1,6$
TNF α	$28,6 \pm 2,1$	$49,3 \pm 1,5$	$75,2 \pm 2,5$	$30,7 \pm 2,1$

В наших исследованиях, у мужчин с бесплодием уровень IL-6 превышал контрольные значения. Более выраженные изменения наблюдались у мужчин 2-й группы, составляя в среднем $69,5 \pm 2,3$ пг/мл (P<0,01).

TNF α относится к семейству цитокинов, вызывающих апоптоз клеток. Уровень TNF α у мужчин с бесплодием, связанным с обструкцией, был в 1,75 раза выше контроля (P<0,01). А у мужчин с бесплодием, связанным с нарушением секреторной функцией, он составил в среднем $75,2 \pm 2,5$ пг/мл, что в 2,62 раза выше контрольных значений (P<0,001) и в 1,52 раза выше, чем у мужчин 1-й группы (P<0,01). При идиопатическом бесплодии также наблюдается тенденция к повышению уровня TNF α и был 1,07 раз выше значений контрольной группы.

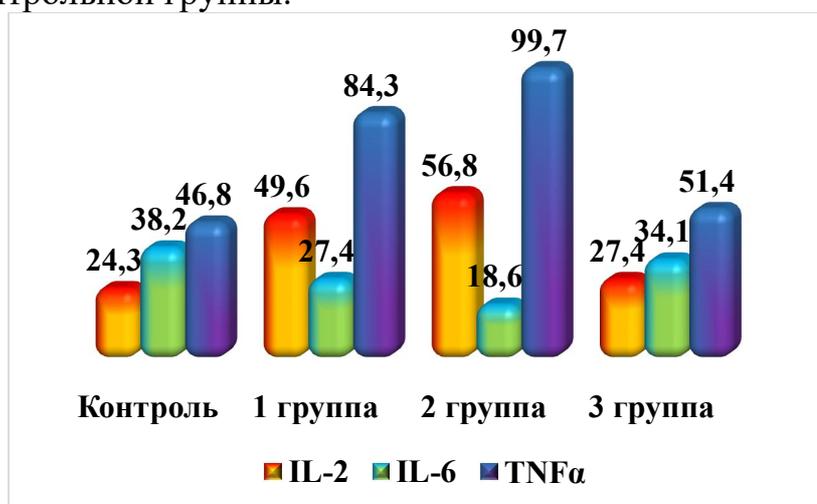


Рис.2. Уровень цитокинов в семенной жидкости обследованных мужчин, (пг/мл)

Также был проанализирован уровень локального цитокинового статуса. Обнаруженные нами изменения проявлялись повышенным содержанием изученных цитокинов, как в 1-й группе, так и во 2-й группе, (рис.2.). По результатам иммуноферментного анализа было установлено, что уровень IL-2 в 1-й группе варьировал в пределах от 20 до 55 пг/мл со средним значением $49,6 \pm 2,3$ пг/мл. Во второй группе этот показатель был в 2,3 раза выше значений контрольной группы и составил в среднем $56,8 \pm 2,6$ пг/мл ($P < 0,001$) с разбросом данных от 35 до 65 пг/мл. А уровень IL-2 в 3 группе не имел достоверных различий с контрольной группой и составил в среднем $27,4 \pm 1,7$ пг/мл.

По данным ряда авторов IL-6 обеспечивает быстрое увеличение числа сперматогониев и дифференцировку зародышевых клеток и клеток Сертоли.

В наших исследованиях уровень IL-6 в 1-й группе варьировал в пределах от 15 до 30 пг/мл. При этом среднее значение концентрации IL-6 по группе составило $27,4 \pm 1,2$ пг/мл, что в 1,4 раза ниже контрольных значений ($P < 0,01$). Во 2-й группе среднее значение этого показателя составило $18,6 \pm 1,0$ пг/мл, что было в 2 раза ниже значений контрольной группы ($P < 0,001$). Показатель концентрации IL-6 в 3-й группе имел тенденцию к снижению, в 1,12 раз по сравнению с группой контроля и варьировал от 16 до 42 пг/мл со средним значением $34,1 \pm 2,2$ пг/мл.

Уровень TNF α в 1й группе варьировал в пределах от 35 до 120 пг/мл. При этом среднее значение концентрации TNF α по группе составило $84,3 \pm 2,2$ пг/мл, что было в 1,8 раза выше данных контрольной группы, ($P < 0,01$). Во 2-й группе этот показатель варьировал в пределах от 50 до 135 пг/мл при среднем значении $99,7 \pm 2,4$ пг/мл, что было в 2,1 раза выше контрольных данных, ($P < 0,001$). А в 3-й группы уровень TNF α варьировал от 25 до 72 пг/мл со средним значением $51,4 \pm 1,9$ пг/мл и не имел достоверных различий с группой контроля.

Проведенная нами оценка уровня антител класса IgG, вырабатываемых против собственных сперматозоидов (АСАТ), показала, что в эякуляте обследованных мужчин ($n=338$) частота всех случаев обнаружения АСАТ составила 15,6%, в том числе частота случаев обнаружения сперматозоидов с высокой концентрацией АСАТ составила 4,44%. (табл.3.).

Таблица 3.

Уровни АСАТ у пациентов с первичным бесплодием

АСАТ	Экскреторное бесплодие (n=96)	Секреторное бесплодие (n=173)	Идиопатическое бесплодие (n=69)
0 – 9 %	92,7 (89)	76,3 (132)	92,8 (64)
10 – 39 %	5,22 (5)	16,8 (29)	7,20 (5)
40 – 50 % и более	2,08 (2)	6,90 (12)	1,44 (0)

У 92,7% пациентов с экскреторным бесплодием уровень антител находился в пределах нормы, в 5,22% случаев у обследованных мужчин этой группы выявлено повышение количество АСАТ и чрезмерное его повышение наблюдалось у 2,08% обследованных мужчин данной выборки.

В группе пациентов с секреторным бесплодием у 76,3% мужчин обнаружены допустимые уровни АСАТ - от 2,58 усл.ед. до 9,13 усл. ед., у 16,8% мужчин количество антител к собственным сперматозоидам незначительно превышало установленную норму, а значительное повышение было у 6,9% пациентов.

Нормальные показатели АСАТ имели 92,8% пациентов в группе с идиопатическим бесплодием, а у 7,2% мужчин наблюдалось незначительное повышение его уровня.

При сравнительном анализе группы с секреторным бесплодием наблюдалось достоверное повышение среднего уровня клеток, покрытых антителами класса G против собственных сперматозоидов в 3,25 раз по сравнению с группой с экскреторным бесплодием и в 3,79 раз с группой с идиопатическим бесплодием ($P < 0,05$).

Следует отметить, что у мужчин секреторным бесплодием статистически значимые различия в содержании АСАТ отмечались при анализе его уровня в зависимости от этиологического фактора. Так, у пациентов 2-й и 3-й подгрупп уровень АСАТ был в 4,78 и 4,52 раза выше аналогичного показателя у пациентов 1-й подгруппы, у которых данные параметры характеризующие организацию мужских половых клеток не отличались от значений нормы в 33,5% случаев.

Среди ферментов, входящих в состав АОС, наиболее значимой является супероксиддисмутаза (СОД) - антиоксидант, выполняющий первичную защитную функцию. Этот фермент присутствует во всех клетках, использующих кислород.

У мужчин с идиопатическим бесплодием мы исследовали уровень СОД- в сыворотке крови. Также уровень СОД был определен в сыворотке крови у 20 здоровых мужчин, соответствующего возраста и пола (контрольная группа).

Сравнительный анализ уровня активности СОД в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием и группы контроля показал, что концентрация СОД в сыворотке крови составило $970,1 \pm 53,9$ пг/мл и отличалась от уровня СОД в контрольной группе $1660,2 \pm 42,7$ пг/мл, что достоверно ниже в 1,7 раз ($P < 0,05$).

Далее мы провели анализ корреляционных связей уровня СОД в сыворотке крови мужчин с идиопатическим бесплодием с клинико-лабораторными и иммунологическими показателями. Выявлено шесть прямых умеренной силы и пять обратных средней и умеренной силы взаимосвязей. Из которых прямые взаимосвязи были между СОД и витамином D ($r=0,49$), креатинином ($r=0,33$), мочевиной ($r=0,39$), фруктозой ($r=0,36$), ионами цинка (0,34) и IL-6 ($r=0,41$). Обратными оказались взаимосвязи

между СОД и нормальными формами сперматозоидов ($r=-0,48$), ЛГ ($r=-0,62$), CD25+ ($r=-0,31$), CD20+ ($r=-0,35$), АСАТ ($r=-0,43$) (рис.3.).

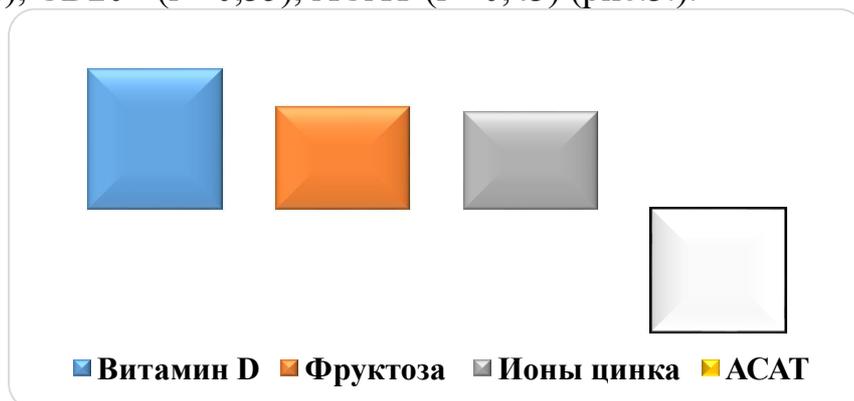


Рис.3. Корреляционные связи в группе с идиопатическим первичным бесплодием

Найденные многочисленные корреляционные связи между различными параметрами говорят о сложном механизме патогенеза идиопатического бесплодия, среди которых немаловажное значение имеют прямые связи СОД с витамином D, фруктозой, ионами цинка, а также обратную связь с антиспермальными антителами. Все это диктует необходимость обоснованного и персонализированного подхода к терапии идиопатического бесплодия с применением антиоксидантных препаратов.

В пятой главе «Молекулярно-генетические маркеры первичного бесплодия у мужчин различного генеза» диссертации представлены результаты молекулярно-генетического обследования у мужчин с первичным бесплодием различного генеза.

Среди генетических факторов мужского бесплодия выделяют три основных: изменения генетического аппарата на уровне хромосом (хромосомные aberrации), на уровне гена или группы генов (мутации), на уровне тотальной ДНК (дисперсия хроматина и фрагментация ДНК). Помимо аномалий кариотипа наиболее частой генетической причиной бесплодия у мужчин являются делеции Y-хромосомы, захватывающие локус AZF (Azoospermia Factor region — область фактора азооспермии). Врожденное отсутствие семявыносящего протока вследствие муковисцидоза встречается у 1—2% мужчин с бесплодием. Основной причиной являются мутации гена белка CFTR (Cysticfibrosis Transmembrane Regulator – трансмембранного регулятора муковисцидоза). Аплазия семявыносящего протока происходит вследствие врожденных аномалий вольфова протока.

В данной работе нами было протипировано восемь полиморфизмов гена CFTR. Частота встречаемости мутаций гена CFTR ассоциированных с экскреторным бесплодием в сравнении с контролем достоверно значимых различий не выявило.

При анализе полиморфизма F508del у мужчин с бесплодием по сравнению с контрольной группой достоверной разницы в частоте встречаемости отмечено не было, несмотря на то что встречалась она в 1,36

раз чаще по сравнению с контрольной группой.

Далее мы изучили частоту встречаемости мутаций гена CFTR в группе мужчин с секреторным бесплодием в сравнении с контролем. В данной группе больных наиболее значимым оказался вариант CFTR_F508del. Данный вариант в гетерозиготном положении в 5,7 раз чаще встречался в группе мужчин с секреторным бесплодием по сравнению с контролем с наивысшим показателем $OR \geq 5,94$ и Wald 95% CI: $0.776 > 5.937 > 45.398$, $\chi^2 \geq 3,78$. Высокий показатель OR говорит о необходимости проведения дополнительных диагностических мероприятий и определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

При изучении частоты встречаемости мутаций гена CFTR в подгруппе мужчин с секреторным бесплодием эндокринного генеза в сравнении с контрольной группой наиболее значимым также оказался гетерозиготный вариант CFTR_F508del (табл.4.). Данный вариант в 9,5 раз чаще встречался в подгруппе мужчин с секреторным бесплодием эндокринного генеза в сравнении с контролем и в 1,7 раз выше по сравнению с общей группой секреторного бесплодия с показателем $OR \geq 10,252$ и Wald 95% CI: $1.279 > 10.252 > 82.155$, $\chi^2 \geq 7,198$.

Таблица 4.

Частота встречаемости мутаций гена CFTR ассоциированных с секреторным бесплодием эндокринного генеза в сравнении с контролем

Диагностируемые мутации в гене CFTR	Случай (n=62)	Контроль (n=66)	χ^2	<i>Pvalue</i>	OR
CFTR_F508del	7,26	0,76	7,19	0,01	10,3
CFTR_G542X	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_W1282X	2,42	0,76	1,15	0,03	3,25
CFTR_N1303K	0	0,76	0,2	1,50	1,00
CFTR_2143delT	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_2184insA	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_3849+10kbC> T	0	0	0	1,00	1,03
CFTR_dele 2,3 (21kb)	0	0	0	1,00	1,03

Далее мы изучили частоту встречаемости мутаций гена CFTR в группе мужчин с идиопатическим бесплодием (n=69) в сравнении с контролем. В таблице 5 показано, что в данной группе больных наиболее значимым оказался гетерозиготный вариант CFTR_W1282X, который ранее не был значимым ни в одной из групп обследуемых лиц. Данный вариант в 6,7 раз чаще встречался в группе мужчин с идиопатическим бесплодием в сравнении с контролем с показателем $OR \geq 7,33$ и Wald 95% CI: $0.849 > 7 > 57.694$, $\chi^2 \geq 4,37$. Высокий показатель OR говорит о значимой предрасполагающей роли мутации CFTR_W1282X в группе мужчин с идиопатическим бесплодием в сравнении с контролем. Также была отмечена высокая частота встречаемости CFTR_N1303K в группе мужчин с идиопатическим бесплодием в сравнении

с контролем с высоким показателем $OR \geq 5,95$. Этот показатель достоверности $\chi^2 \geq 3,44$ говорит о недостижении истинной значимости в данной выборке, однако имеющаяся тенденция говорит о том, что при расширении выборки CFTR_N1303K будет также показательным маркером прогнозирования идиопатического бесплодия у мужчин.

Таблица 5

Частота встречаемости мутаций гена CFTR ассоциированных с идиопатическим бесплодием в сравнении с контролем

Диагностируемые мутации в гене CFTR	Случай (n=69)	Контроль (n=66)	χ^2	pvalue	OR
CFTR_F508del	0	0,76	0,2	1,5	1
CFTR_G542X	0	0	0	1	1.03
CFTR_W1282X	5,07	0,76	4,369	0,03	7,33
CFTR_N1303K	4,35	0,76	3,44	0,06	5,95
CFTR_2143delT	0	0	0	1	1.03
CFTR_2184insA	0	0	0	1	1.03
CFTR_3849+10kbC>T	0	0	0	1	1.03
CFTR_dele 2,3 (21kb)	0	0	0	1	1.03

При молекулярно-генетическом исследовании полиморфизма гена AZF у больных с секреторным бесплодием эндокринного генеза (n=62) в сравнении с контролем у 7 (10,14%) из 62 пациентов установлено наличие делеции региона AZFb: sY127 Y-хромосомы, у 1 (0,3%) установлено наличие делеции региона AZFa: sY86 и AZFc: sY254 Y-хромосомы (табл.6).

Таблица 6

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена AZF у больных с секреторным бесплодием эндокринного генеза в сравнении с контролем

№	Мутация	N (%)	OR	χ^2	P
7.	AZFa: sY84				
8.	AZFa: sY86	1(1,45)	0,95	Н.д.	
9.	AZFb: sY127	7(10,14)	7,34	4,506	0,03
10.	AZFb: sY134				
11.	AZFc: sY254	1(1,45)	0,95	Н.д.	
12.	AZFc: sY255				

В таблице 7 показаны особенности в частоте встречаемости полиморфизма гена AZF у больных с идиопатическим бесплодием (n=69) в сравнении с контролем. Как видно из полученных данных у 8 (11,6%) из 69 пациентов установлено наличие делеции региона AZFc: sY254Y-хромосомы, у 1 (1,45%) из 69 пациентов установлено наличие делеции региона AZFa: sY86 и AZFb: sY127Y-хромосомы, однако эти показатели не имели достоверно значимых различий.

Таблица 7

**Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена AZF у
больных с идиопатическим бесплодием**

№	Мутация	N (%)	OR	χ^2	P
7.	AZFa: sY84				
8.	AZFa: sY86	1(1,45)	0,95	Н.д.	
9.	AZFB: sY127	1(1,45)	0,95	Н.д.	
10.	AZFB: sY134				
11.	AZFc: sY254	8(11,6)	8,52	5,507	0,02
12.	AZFc: sY255				

Таким образом, учитывая, что 40% мужского бесплодия является идиопатическим, выявленные частичные делеции AZF-региона Y-хромосомы и генетозиготное носительство «тяжелых» мутаций в полиморфизме гене CFTR_F508del и _W1282X являются одними из причин развития тяжелых генетически обусловленных нарушений сперматогенеза и диктуют необходимость проведения дополнительных диагностических тестов для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с первичным мужским бесплодием.

В шестой главе «Терапевтический подход к первичному бесплодию у мужчин различного генеза» диссертации были проанализированы результаты этиологического, патогенетического и симптоматического лечения больных с первичным бесплодием различного генеза. А также, проведен анализ результатов лечения в динамике.

Руководствуясь полученными данными по факторам развития первичного бесплодия у мужчин в исследуемых группах были разработаны и внедрены эмпирические схемы лечения пациентов, как консервативные, так и оперативные.

Первой группе мужчин с экскреторной формой первичного бесплодия (n=96) было проведено два варианта терапии: консервативная терапия которая включала в себя – антиоксиданты, витаминные комплексы, препараты, улучшающие микроциркуляцию, препараты гонадотропинов, препараты рекомбинантного ФСГ и ЛГ и оперативное лечение -TESE/TESA, вазовазоанастамоз; вазоэпидидимоанастамоз.

Анализ результатов спермограммы до и после лечения у мужчин с первичным бесплодием экскреторного генеза через 3 и 6 месяцев выявил только тенденцию к повышению объема эякулята 1,17 и 1,24 раза соответственно по сравнению с показателями до лечения.

В биохимических показателях спермограммы было выявлено, что уровень фруктозы через 3 месяца лечения увеличился на 10,8% с 7,41±0,5 до 8,21±2,16 ммоль/л, лимонная кислота на 4,37% с 18,3±1,3 до 19,1±5,32 ммоль/л и уровень ионов цинка на 42,2% с 1,92±0,3 до 2,73±0,54 ммоль/л. После 6 месяцев лечения данные показатели улучшились на 19,6%, 1,57% и 18,7% по сравнению с предыдущими результатами лечения соответственно.

Результативность лечения из 96 пациентов, составила более 10%, т.е. беременность наступила у 10 супружеских пар.

Подгруппе мужчин с секреторной формой первичного бесплодия эндокринного генеза (n=62) было проведено два варианта терапии: консервативная терапия которая включала в себя – антиоксиданты, витаминные комплексы, препараты улучшающие микроциркуляцию, препараты гонадотропинов, препараты рекомбинантного ФСГ и ЛГ и оперативное лечение -TESE/TESA.

Анализе результатов спермограммы до и после лечения в течении 3 и 6 месяцев выявил увеличение только объема эякулята в 1,24 и 1,53 раза соответственно.

При анализе уровня гормонов было выявлено повышение уровня ТТГ и пролактина после лечения в течении 3 и 6 месяцев в среднем в 1,21 раз. Уровень ЛГ после 3 месяца лечения достоверно снизился в 1,59 раз, а после 6 месяцев наблюдалось незначительное повышение его уровня. ФСГ после 3 и 6 месяцев достоверно снизился на 1,79 и 2,04 раза соответственно. А уровень тестостерона незначительно увеличился после 3 месяцев лечения, а после 6 месяцев снизился до $5,74 \pm 0,65$ нмоль/л в среднем. Достоверно повышение наблюдалось в уровне ингибина В в 3,63 раза через 3 месяца и 5,08 раз через 6 месяцев лечения. Из 62 пациентов у 19,4% (n=12) супружеских пар наступила беременность.

Второй подгруппы с варикоцеле (n=70) пациентов (с 2-х или с одной стороны) было проведено оперативное вмешательство, т.е. микрохирургическое варикоцелэктомия по Мармар, с дальнейшей стимуляцией сперматогенеза в течении 6-12 месяцев (антиоксиданты, препараты улучшающие микроциркуляцию, витамины).

При анализе результатов спермограммы у мужчин варикоцеле было выявлено следующее: объем эякулята увеличился на 54,3% с $2,21 \pm 0,42$ мл до $3,41 \pm 0,87$ мл через 3 месяца и на 77,4% с $2,21 \pm 0,42$ мл до $3,92 \pm 0,92$ мл через 6 месяцев лечения; концентрация сперматозоидов увеличилась на 26,8% с $27,2 \pm 4,28$ млн/мл до $34,5 \pm 4,25$ млн/мл через 3 месяца, а через 6 месяцев на 58,8% с $27,2 \pm 4,28$ до $43,2 \pm 4,71$ млн/мл. Во всех остальных параметрах спермограммы также было заметное улучшение, с повышением уровня показателей на 43,4% и 24,9% в среднем соответственно.

Анализ уровня антиспермальных антител также выявил положительную динамику (рис.4.). В данной подгруппе из 70 больных в 42 случаях, что составило 60% наступила беременность.

Третья подгруппа секреторного бесплодия с инфекционным генезом (n=41) проходила консервативное лечение в зависимости от возбудителя воспалительного процесса, которая включала в себя: антибиотики, антиоксиданты, витаминные комплексы, препараты, улучшающие микроциркуляцию, противовирусные средства, иммуномодуляторы.

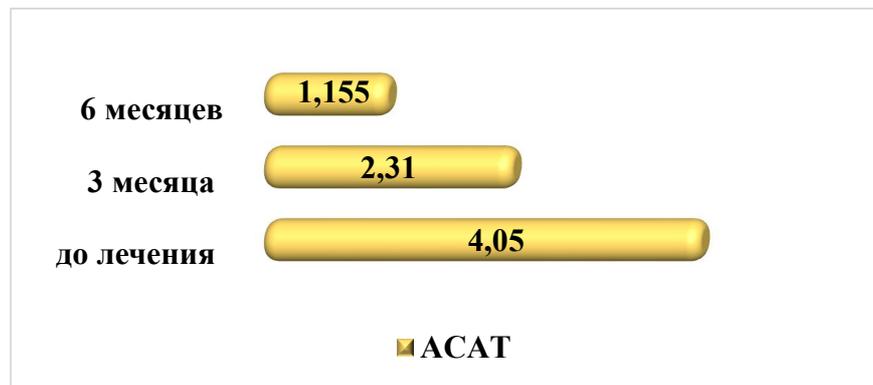


Рис.4. Динамика уровня антиспермальных антител до и после лечения в группе секреторного бесплодия (варикоцеле)

При анализе результатов спермограммы инфекционной формы секреторного бесплодия у мужчин было выявлено, что после 3 месяцев объём эякулята увеличился в 1,25 раз, концентрация сперматозоидов 1,16 раз, количество подвижных сперматозоидов в 1,38 раз и количество сперматозоидов с нормальной морфологией в 1,05 раз. А после 6 месяцев лечения наблюдалось улучшение в показателях объёма эякулята в 1,71 раз, концентрация сперматозоидов в 1,24 раза, количество подвижных сперматозоидов в 1,48 раз и количество сперматозоидов с нормальной морфологией в 1,23 раза.

Также наблюдалась положительная динамика в показателях антиспермальных антител вплоть до полного их отсутствия после 6 месяцев лечения. Результативность в этой группе составила 41,4%.

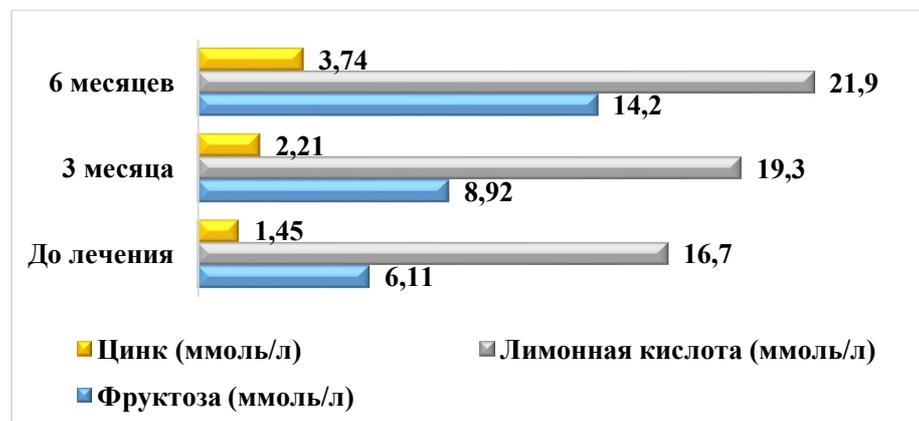


Рис.5. Динамика биохимического состава спермоплазмы группы с секреторным бесплодием

Анализ биохимических показателей спермоплазмы выявил заметное улучшение всех показателей во всех подгруппах секреторной формы мужского бесплодия в динамике через 3 и 6 месяцев лечения. Уровень фруктозы увеличился в среднем на 88,9%, лимонной кислоты на 23,3% и ионы цинка 105,1% (рис.5.).

У 69 пациентов с идиопатической формой бесплодия, что составило (20,3%), учитывая длительность бесплодного брака, была проведена

эмпирическая стимуляция сперматогенеза (антиоксиданты, витаминные комплексы, препараты, улучшающие микроциркуляцию).

При анализе результатов спермограммы у мужчин с идиопатической формой бесплодия было выявлено следующее: объем эякулята увеличился на 24,8% с $2,78 \pm 0,35$ мл до $3,47 \pm 0,62$ мл через 3 месяца и на 30,2% с $2,78 \pm 0,35$ мл до $3,62 \pm 0,58$ мл через 6 месяцев лечения; концентрация сперматозоидов увеличилась на 7% с $38,03 \pm 2,84$ млн/мл до $40,7 \pm 2,12$ млн/мл через 3 месяца, а через 6 месяцев на 12,5% с $38,03 \pm 2,84$ до $42,8 \pm 2,47$ млн/мл. Количество подвижных сперматозоидов увеличилось в среднем на 10,2%, а количество сперматозоидов с нормальной морфологией на 29,5% в среднем.

Результаты биохимических показателей спермограммы показали, что уровень фруктозы через 3 месяца лечения увеличился на 5,37% с $8,74 \pm 1,2$ до $9,21 \pm 1,3$ ммоль/л, лимонная кислота на 5,76% с $19,1 \pm 1,1$ до $20,2 \pm 1,4$ ммоль/л и уровень ионов цинка на 21,9% с $1,73 \pm 0,5$ до $2,11 \pm 0,4$ ммоль/л. Через 6 месяцев лечения данные показатели улучшились на 18,9%, 19,8% и 70,5% соответственно.

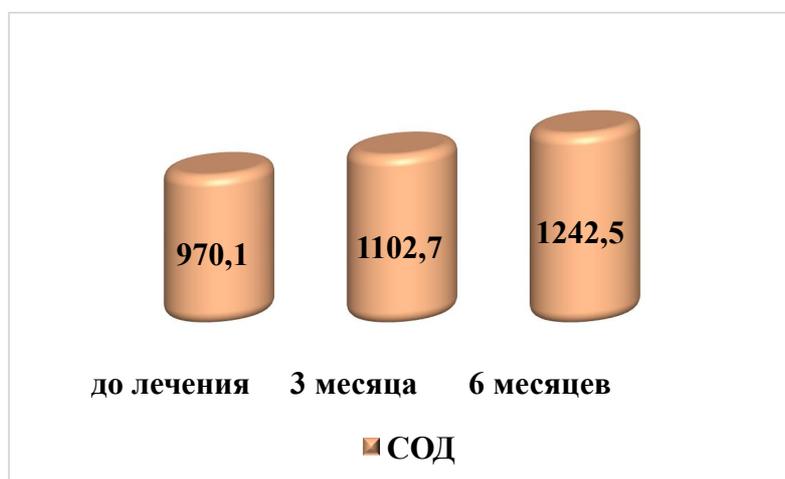


Рис.6. Уровень СОД в динамике лечения в группе с идиопатическим бесплодием

Уровень СОД был повышен после 3 месячного курса терапии и увеличился до $1102,7 \pm 112,5$, а после 6 месяцев до $1242,5 \pm 214,3$ (рис.6). В результате проведенного лечения из 69 пациентов данной группы у 26 супружеских пар наступила беременность.

Таким образом, использование эмпирических схем лечения включающих консервативную и оперативную терапию первичного бесплодия у мужчин привело к наступлению беременности в супружеских парах с экскреторной формой бесплодия у 10,4%, с секреторной формой бесплодия у 41% и с идиопатической формой бесплодия у 37,7% пациентов, то есть за период наблюдения беременность наступила у 107 супружеских пар.

ВЫВОДЫ:

1. Из общего числа обследованных мужчин с различной патологией репродуктивной системы частота первичного бесплодия составила 44,7%. У пациентов с первичным бесплодием различного генеза преобладала азооспермия – 50%.

2. Анализ биохимических показателей во всех обследованных группах выявил достоверное снижение уровня ингибина В, фруктозы, лимонной кислоты и ионов цинка и повышенный уровень ФСГ и ЛГ в группе с секреторным бесплодием.

3. Для пациентов с экскреторной формой бесплодия было характерным достоверное повышение уровня киллерной активности, концентрации IL-2, IL-6, TNF α в сыворотке крови. Для секреторной формы бесплодия характерными особенностями системного иммунитета было повышение уровня лимфоцитов ранней активации (CD25+), IL-6, TNF α и достоверное снижение киллерной активности.

4. Локальный уровень цитокинов - IL-2 и TNF α у мужчин в первой группе был достоверно повышенным в 2,04 и 1,81 раз соответственно по сравнению с группой контроля. У инфертильных мужчин во второй группе с секреторным бесплодием синтез IL-2 и TNF α был повышенным в 2,34 и 2,1 раз, а уровень IL-6 был достоверно сниженным в 2,05 раз по сравнению с группой контроля.

5. Выявлено достоверное повышение уровня АСАТ у пациентов с секреторным бесплодием, наиболее высокие показатели которого были в подгруппах с варикоцеле и в группе с инфекционным генезом.

6. У пациентов с идиопатической формой бесплодия установлено достоверное снижение уровня супероксиддисмутазы в сыворотке крови в 1,7 раз по сравнению с группой контроля.

7. Полученные данные распределения частот аллельных вариантов, генотипов и ассоциаций CFTR гена с первичным бесплодием у мужчин выявили гетерозиготный вариант CFTR_F508del, который 9,5 раз чаще встречался в сравнении с контролем и в 1,7 раз выше по сравнению с общей группой секреторного бесплодия с показателем $OR \geq 10,252$ Wald 95% CI: 1.279 > 10.252 > 82.155, $\chi^2 \geq 7,198$.

8. В группе мужчин с идиопатическим бесплодием в сравнении с контролем установлено, что гетерозиготный вариант гена CFTR_W1282X встречался в 6,7 раз чаще в сравнении с контролем с показателем $OR \geq 7,33$ и Wald 95% CI: 0.849 > 7 > 57.694, $\chi^2 \geq 4,37$.

9. Полиморфизм N1303K гена CFTR в группе мужчин с идиопатическим бесплодием с показателем достоверности $\chi^2 \geq 3,44$ и с высоким показателем $OR \geq 5,95$ говорит о не достижении истинной значимости в данной выборке больных. Выявленная тенденция констатирует, что при расширении выборки CFTR_N1303K будет также показательным маркером прогнозирования идиопатического бесплодия у мужчин.

10. Установлено что у 10,14% инфертильных мужчин с секреторной формой первичного бесплодия выявлено наличие делеции региона AZFb: sY127 Y-хромосомы, а у 0,3% наличие делеции региона AZFa: sY86 и AZFc: sY254 Y-хромосомы. У пациентов с идиопатической формой бесплодия у 11,6% установлено наличие делеции регионаAZFc: sY254Y-хромосомы, а у 1,45% пациентов установлено наличие делеции региона AZFa: sY86 и AZFb: sY127 Y-хромосомы, однако эти показатели не имели достоверно значимых различий.

11. Использование эмпирических схем лечения включающих консервативную и оперативную терапию первичного бесплодия у мужчин привело к наступлению беременности в супружеских парах с секреторной формой бесплодия у 10,4%, с секреторной формой бесплодия у 41% и с идиопатической формой бесплодия у 37,7% пациентов, то есть за период наблюдения беременность наступила у 107 супружеских пар.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR AWARDED SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

YARMUKHAMEDOV ALISHER SALIDZHANOVICH

**IMMUNO-GENETIC MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF
PRIMARY INFERTILITY IN MEN: DIAGNOSIS AND APPROACHES
TO TREATMENT**

**14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.31 – Urology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2024

The topic of the dissertation of Doctor of science (DSc) is registered with the Suprema Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovation of Republic Uzbekistan №B2023.1.DSc/Tib820

The dissertation was completed at the Institute of immunology and human genomics.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Aripova Tamara Uktamovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic

Gaibullaev Asilbek Asadovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Urazmetova Maisa Dmitrievna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Gamidov Safar Isroilovich
Doctor of of Medical Sciences, Professor

Ismailova Guli Amindjanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

Protection will be held "_____" _____ 2024 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (99871) 207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number _____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30))

Abstract of the thesis sent out on «_____» _____ 2024 y.
(Mailing report number _____ on «_____» _____ 2024 y).

Z.S.Kamalov

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

U.P.Nabieva

Scientific secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INDRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research to improvement of diagnostic methods, forecasting and approaches to therapeutic tactics in primary infertility in men, taking into account phenotypic, immunological and molecular genetic characteristics of the body.

The object of the study were 338 patients with primary infertility in men of various origins.– who were undergoing inpatient treatment at the clinic of the department of the Center for the Development of Advanced Training of Medical Workers in the period from 2018-2022 yy. and 86 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the research:

in men with primary infertility, a direct proportional relationship was found between a significant decrease in the amount of inhibin B in serum, fructose, citrate and zinc ions in the spermoplasm and an increase in the concentration of hormones FSG and LG in secretory infertility;

It was proved for the first time that the excretory form of infertility develops under conditions of a significant increase in the number of natural killer cells (NK), synthesis of cytokines IL-2, IL-6 and TNF α , and the secretory form - with a significant increase in the level of CD25+ lymphocytes against the background of a significant increase in the synthesis of IL-6 and TNF α ;

For the first time, the role of severe mutations of the CFTR_F508del gene polymorphism of the CFTR gene (OR \geq 10.252, 95% CI: 1,279 > 10.252 > 82.155, $\chi^2 \geq 7.198$) and the CFTR_W1282X gene (OR \geq 7.33, 95% CI: 0.849 > 7 > 57.694, $\chi^2 \geq 4.37$) in the development of primary infertility in men of the Uzbek population was revealed;

It was shown for the first time that the polymorphism of the CFTR N1303K gene (OR \geq 5.95; $\chi^2 \geq 3.44$) in the group of men with primary infertility has no significant differences, but the continuing trend in a larger sample of the studied may be a significant marker for predicting infertility;

For the first time, it was revealed that the identified deletion sites of AZFb: sY127, AZFa: sY86 and AZFc: sY254 Y chromosomes in men of the Uzbek population with primary infertility of various origins do not have significant differences in the studied groups, but as a specific marker of spermatogenesis disorders have unfavorable prognostic significance.

Implementation of research results. Based on the results of a scientific study on the clinical, immunological and molecular genetic aspects of primary infertility in men:

A methodological recommendation “Method of correction of male infertility” was developed and approved»(certificate of the Ministry of Health 8n-r/526 dated November 30, 2020) and “Diagnostics of the activity of the accessory glands of the male reproductive system in case of infertility” (certificate of the Ministry of Health 8n-r/527 dated November 30, 2020). The implementation of scientific results contributed to optimizing the therapeutic approach, reducing the number of infertile couples, improving premorbid background and improving the quality of life;

The scientific results obtained on the diagnosis of the activity of the accessory glands of the male reproductive system in case of infertility were introduced into the practical activities of the healthcare system, including the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the multidisciplinary medical clinic of LLC "Kakhramon Rakhimjon" in the city of Bukhara and the private clinic of the city of Tashkent "Mediopharm IVF" (certificate of the Ministry of Health 8H-3/521 dated December 09, 2021). The introduction of scientific results into clinical practice will contribute to early diagnosis, optimization of treatment tactics, reducing the development of complications, improving the quality of medical care, and reducing the duration of hospital treatment.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 160 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1.Файзуллаева Н.Я., Мусаходжаева Д.А., Рузибакиева М.Р., Ярмухамедов А.С., Азизова З.Ш., Джумаева Д.Н. Особенности некоторых параметров иммунной системы у мужчин с нарушенной фертильностью. // Журнал теоретической и клинической медицины, 2018, № 4 – с.105-106. (14.00.00; №3).

2. Файзуллаева Н.Я., Мусаходжаева Д.А., Рузибакиева М.Р., Ярмухамедов А.С., Нурмухамедов Б.Б., Азизова З.Ш., Джумаева Д.Н. Роль медиаторов иммунного ответа при первичном бесплодии у мужчин. // Журнал теоретической и клинической медицины, 2019, №4. – с.64-67. (14.00.00; №3).

3. Мусаходжаева Д.А., Ярмухамедов А.С., Файзуллаева Н.Я., Азизова З.Ш. Взаимосвязь иммунологических и молекулярно-генетических параметров у мужчин с нарушенной фертильностью. // Журнал теоретической и клинической медицины, 2020, №4., С. 148-152. (14.00.00; №3).

4. Файзуллаева Н.Я., Мусаходжаева Д.А., Ярмухамедов А.С., Азизова З.Ш., Таирова С.Ф. Субпопуляция лимфоцитов и уровень цитокинов у мужчин с нарушенной фертильностью различного генеза // Новый день в медицине. Бухара. 2020., 4 (34)., С. 450- 456 (14.00.00; №27).

5. Файзуллаева Н.Я., Мусаходжаева Д.А., Ярмухамедов А.С. Влияние цинка на иммунную систему. // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2019г. Ташкент. № 6. С. 161-165(14.00.00; №3).

6. Файзуллаева Н.Я., Мусаходжаева Д.А., Ярмухамедов А.С. Влияние препарата «Fertimax» на клинико-лабораторные показатели у мужчин с бесплодием // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. - 2020. -№ 3. С. 58-62 (14.00.00; №3).

7. Арипова Т.У., Файзуллаева Н.Я., Мусаходжаева Д.А., Ярмухамедов А.С., Азизова З.Ш. Различные аспекты бесплодия у мужчин // Журнал теоретической и клинической медицины. 2020 г. Ташкент. № 4. С. 144-148(14.00.00; №3).

8. Ярмухамедов А.С. Clinical case of a patient with non-obstructive azoospermia. // Журнал теоретической и клинической медицины. 2023 г. Ташкент. № 4. С. 7-15. (14.00.00; №3).

9. Fayzullayeva N.Ya., Musakhodjaeva D.A., Yarmukhamedov A.S., Nurmukhamedov B.B., Azizova Z.Sh., Djumayeva D.N. Assessment of the formation of immunological disturbances in men with azoospermia // European journal of pharmaceutical and medical research, India. - 2019 – P.39-43 SJIF IF = 6,222.

10. Musakhodjaeva D.A., Yarmukhamedov A.S., Fayzullayeva N.Ya., Azizova Z.Sh., Clinical and immunogenetic characteristics in men with impacted fertility // European journal of pharmaceutical and medical research, India. - 2019 – P.619-622. SJIF IF = 6,222.

11. Musakhodjayeva D.A., Yarmukhamedov A.S., Fayzullayeva N.Ya. Diagnostics of the activity of the accessory glands of the male genital system in infertility // European journal of pharmaceutical and medical research, India. - 2019 – P.765-769. SJIF IF = 6,222

12. Abdullaeva V.K., Fayzullayeva N.Ya., Musakhodjayeva D.A., Yarmukhamedov A.S. Specific features of psycho-emotional disorders in men with impaired fertility // European journal of pharmaceutical and medical research, India. - 2019 – P.719-722. SJIF IF = 6,222.

13. Aripova T.U., Fayzullayeva N.Ya., Ruzibakiyeva M.R., Yarmukhamedov A.S. Polymorphism of the CFTR gene and the AZF gene in men with idiopathic infertility // Science Asia. 2022. Vol. 48. №1 Thailand. P. 132-143. SJIF IF = 1,222

14. Yarmukhamedov A.S. Polymorphism of the CFTR gene and the AZF gene in men with idiopathic infertility // Science Asia. 2022. Vol. 48. №1 Thailand. P. 767-772. SJIF IF = 1,222

II бўлим (II часть; II part)

15. Мусаходжаева Д.А., Файзуллаева Н.Я., Ярмухамедов А.С., Азизова З.Ш., Джумаева Д.Н. Характеристика цитокинового статуса у пациентов с муковисцидозом // 7 Ежегодная международный Научно-практическая Конференция “Актуальные Вопросы Медицины” -Medical Review. -vol - 5. 2018 – p.104-105.

16. Мусаходжаева Д.А. Ярмухамедов А.С., Файзуллаева Н.Я., Азизова З.Ш. Факторы клеточного и гуморального иммунитета у мужчин с нарушенной фертильностью. //Medical Review. The IX Annual International Scientific-Practical Conference “Medicine Pressing Questions”, May 6-8, 2020, Baku, C.42

17. Musakhodjayeva D.A., Yarmukhamedov A.S., Fayzullayeva N.Ya., Ruzybakiyeva M.R., Azizova Z. Sh. Influence of molecular-genetic factors on immune indicators in men with impaired fertility. // Ingenius Global Thoughts An International Multidisciplinary Scientific Conference, nov.2020 P. 44-46.

18. Musakhodjaeva D.A., Fayzullaeva N.Ya., Yarmukhamedov A.S. Aziziva Z.Sh. T and B immunity system in men with impaired fertility // The 19th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Birmingham, UK I 14-17 october, 2020, C.120.

19. Гайбуллаева А.А., Рахматуллаев Б.М., Ярмухамедов А.С., Ходжабаев Б.П. ОАТ синдром, как основной показатель нарушения фертильности мужчин и возможность его коррекции. // Сборник тезисов. XIV конгресс «Мужское здоровье». 2020г. РФ. С.116.

20. Гайбуллаев А.А., Рахматуллаев Б.М., Ярмухамедов А.С. Наш опыт применения биокомплекса «ферти-макс» в коррекции различных форм патоспермии // Сборник тезисов. XIV конгресс «Мужское здоровье». 2018г. РФ. С. 93-94.

21. Гайбуллаев А.А., Рахматуллаев Б.М., Ярмухамедов А.С. Применение биологически активных компонентов в коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Сборник тезисов. XIII конгресс профессиональной ассоциации андрологов России. 2018г. РФ. С.27.

22. Ярмухамедов А.С., Файзуллаева Н.Я., Мусаходжаева Д.А. Биохимические показатели и уровень ингибина В у пациентов с нарушенной фертильностью // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», 2020г. Андижан. С.1001.

23. Fayzullayeva N.Ya., Musakhodjayeva D.A., Yarmukhamedov A.S., Azizova Z.Sh. Ingibin B level and biochemical indicators of spermoplasm in infertile med // Monografia pokonferencjna. Science, research, development #34. 2020 y. Paris. P.92

24. Aripova T.U., Gaibullaev A.A., Khozhdaeva N.Kh., Yuldashev M.A., Fayzullaeva N.Ya., Yarmukhamedov A.S. Parameters Of Immunological And Molecular-Genetic Interrelation In Men With Impaired Fertility. // Procedia of Social Sciences and Humanities Proceedings of the International Conference on Community Education, Economics, Psychology And Social Studies (ICCEEPS 2022), India. P.68-71.

25. Aripova T.U., Gaibullaev A.A., Khozhdaeva N.Kh., Yuldashev M.A., Fayzullaeva N.Ya., Yarmukhamedov A.S. Our Experience in Therapy of Patients with Oat Syndrome (Oligoastenozoospermia) With Recombinant Fish Drugs and the Fertifortepus Bio complex // Procedia of Social Sciences and Humanities Proceedings of the International Conference on Community Education, Economics, Psychology And Social Studies (ICCEEPS 2022), India. P.15-17.

26. Fayzullaeva N.Ya., Yarmukhamedov A.S. Significance of violation activities of the adjacent glands of the male reproduction system in infertility // International Conference on Research in Humanities, Applied Sciences and Education Hosted from Berlin, Germany June 30th 2022. P.162-165.

27. Арипова Т.У., Гайбуллаев А.А., Файзуллаева Н.Я., Ярмухамедов А.С. Алгоритм диагностики деятельности придаточных желез мужской половой системы при бесплодии // Методические рекомендации. Ташкент с.19.

28. Арипова Т.У., Гайбуллаев А.А., Мусаходжаева Д.А., Файзуллаева Н.Я., Ярмухамедов А.С. Способ коррекции мужского бесплодия // Методические рекомендации. Ташкент с.18.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.