

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Тиб 30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ГАСАНОВА ШАХИНА САРДАРОВНА

**РЕПРОДУКТИВ ДИСФУНКЦИЯНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
АСПЕКТЛАРИ ВА АЁЛЛАРДА БИРЛАМЧИ БЕПУШТЛИКНИНГ
РИВОЖЛАНИШИ**

**14.00.16–Нормал ва патологик физиология
14.00.20 – Тиббий генетика**

**тиббиёт фанлари фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of the dissertation of doctor of sciences (PhD)

Гасанова Шахина Сардаровна

Репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик

аспектлари ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг

ривожланиши..... 3

Гасанова Шахина Сардаровна

Молекулярно-генетические аспекты нарушения

репродуктивной дисфункции и развитие первичного

бесплодия у женщин..... 29

Gasanova Shakhina Sardarovna

Molecular genetic aspects of reproductive dysfunction

and the development of primary infertility in women..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 60

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib 30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ГАСАНОВА ШАХИНА САРДАРОВНА

**РЕПРОДУКТИВ ДИСФУНКЦИЯНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
АСПЕКТЛАРИ ВА АЁЛЛАРДА БИРЛАМЧИ БЕПУШТЛИКНИНГ
РИВОЖЛАНИШИ**

**14.00.16–Нормал ва патологик физиология
14.00.20 – Тиббий генетика**

**тиббиёт фанлари фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.2.PhD/Tib3593 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tma.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Иргашев Дилмурад Саатович
тиббиёт фанлари доктори

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Азимова Севара Баходировна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Мавлянова Нигора Наримановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етақчи ташкилот

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «7» ноябр соат 15:00даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академияси, 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (1147 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси 2 уй, Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув бинонинг «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2024 йил «22» октябр куни тарқатилди.

(2024 йил «22» октябр даги 47 рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Д.Ш.Алимухамедов

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

Р.Дж.Усманов

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнги йилларда туғилишнинг бузилиши муаммоси муҳим аҳамиятга эга бўлиб, нафақат тиббий-ижтимоий муаммога айланди, балки дунёдаги замонавий тиббиётнинг инсон репродуктив функцияси физиологияси ва патологиясининг асосий қисмидир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...катталар аҳолисининг тахминан 17,5 % бепуштликдан азият чекмоқда, бу тахминан 48 миллион жуфтликдир...»¹. Бепуштликка олиб келадиган сабаблар: эндокрин касалликлар - 35%, бачадон шакли - 18%, тубал омил - 30%, иммунологик омил - 5%, жинсий психологик омил - 5%, идиопатик, келиб чиқиши номаълум бепуштлик - 7%. Эркакларда ҳам, аёлларда ҳам туғилишнинг бузилишининг энг муҳим сабабларидан бири генетик сабаблардир. Генетик омилларни аниқлаш бепушт жуфтларни бошқаришнинг асосий амалиётларидан биридир. Генетик сабаблар нафақат уларнинг пайдо бўлиш частотаси, балки, биринчи навбатда, турмуш тарзидан мустақиллиги ва даволанишдаги қийинчиликлар туфайли энг муҳимларидан биридир. Шу боис, туғилишнинг бузилиши муаммоси тобора муҳим аҳамият касб этмоқда ва нафақат тиббий ва ижтимоий муаммога айланиб бормоқда, балки замонавий тиббиётда инсон репродуктив функцияси физиологияси ва патологиясининг асосий қисмидир.

Жаҳонда репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик аспекти ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишини баҳолаш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада фертиллиги бузилган аёлларда клиник ва лаборатор кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш, бирламчи бепуштликдаги аёлларда цитогенетик хромосома касалликларининг даражаси ва спектрини таҳлил қилиш, аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишида 6 ген полиморфизмларининг молекуляр генетик таҳлилида тизимли генлар-жинсий гормонлар (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) ва фоллий кислотаси алмашинуви (C677T ва A1298C MTHFR, Ile22Met MTRR, A2756G MTR) регуляторлари полморфизмини ҳамда бирламчи бепуштлик билан хасталанган аёллар учун диагностик алгоритмни ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик аспекти ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишини такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

¹World health organization, 2023.

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон «2019 - 2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича Миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида», 2022 йил 26 январдаги ПҚ-102-сон «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тиббиёт амалиётига молекуляр генетик ва цитогенетик технология усулларининг жорий этилиши билан аёлларда туғилишнинг бузилиши этиопатогенезини ва бирламчи бепуштликнинг ривожланишини ўрганиш истиқболлари очилди. Шу сабабли, гормонал ҳолатга ва репродуктив функция бузилишининг шаклланишига таъсир қилувчи функционал генетик кўрсаткичларни аниқлаш бепуштликни бартараф этиш ва аёлларнинг репродуктив саломатлигини яхшилаш нуқтаи назаридан жуда истиқболли йўналишдир. Шунини тан олиш керакки, Ўзбекистонда кўпайиш соҳасидаги сезиларли ютуқларга қарамай, аёлларнинг бепуштлиги ҳали ҳам жиддий клиник ва тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Республикамизда ҳозирги кунга қадар аёлларнинг бепуштлиги таркибида гормонал, хромосома ва ген бузилишларининг улуши ўрганилмаган. Бизнинг текшириш протоколларимиз ва ушбу муаммони даволаш учун шахсий ёндашувлар яратилмаган. Аёлларда репродуктив дисфункцияни ташхислашда молекуляр генетик ва цитогенетик усулларни қўллаш бўйича кўрсатмалар ва табиий туғилишни самарали тиклай оладиган замонавий АРТ дастурларини ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга жорий этиш шошилич заруратдир. Дунёнинг етакчи давлатларида аёлларнинг фертиллигини баҳолаш бўйича илмий лойиҳалар тажрибаси шунини кўрсатадики, клиник, гормонал ва молекуляр генетик тадқиқотлар натижаларини ягона миллий дастурга бирлаштиришига бирламчи бепуштлик билан хасталанган аёлларнинг табиий туғилиш қобилятини самарали тиклаш имконини беради. Юқорида айтилганларнинг барчаси муаммонинг долзарблигини кўрсатди ва ушбу диссертация мавзусини, мақсад ва вазифаларини танлашни аниқлади.

Ўзбекистонда турли касалликларни сурнкали шаклиги ўтишни патофизиологик ва молекуляр генетик баҳолаш ва беморларни умр кўриш давомийлигини узайтириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб

борилган (Каримов Х.Я., 2021; 2022; Ирискулов Б.У., 2022; Утямышев Р.Р., 2022; Бобоев К.Т., 2022), бироқ, эркакларда жинсий дифференцияланиш ва репродуктив фаолиятини бузилишларининг клиник-гормонал ва молекуляр-генетик аспекти такомиллаштирилмаган.

Аёллар репродуктив функциялари бузилишларини ташхислашда молекуляр-генетик, цитогенетик услубларни қўллаш учун кўрсатмаларни ишлаб чиқиш, табиий фертиллиқни самарали тиклашга имкон берадиган замонавий АРТ дастурларини ва клиник амалиётга жорий қилишнинг муҳим заруратини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот ташкилотининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №03-4974 «Аҳоли саломатлигини яхшилаш, Ўзбекистон Республикаси аҳолисига тиббий профилактик ёрдамни такомиллаштириш ва аҳоли саломатлиги учун хавфли омилларни бартараф этиш» (2018–2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик аспекти ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишини патогенетик кўрсаткичларини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

фертиллиги бузилган аёлларда клиник ва лаборатор кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш;

бирламчи бепуштликдаги аёлларда цитогенетик хромосома касалликларининг даражаси ва спектрини таҳлил қилиш;

аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишида 6 ген полиморфизмларининг молекуляр генетик таҳлилида тизимли генлар-жинсий гормонлар (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) ва фолий кислотаси алмашинуви (C677T ва A1298C MTHFR, A66G MTRR, A2756G MTR) регуляторлари полморфизмини баҳолаш;

бирламчи бепуштлик билан хасталанган аёллар учун диагностика алгоритимни такомиллаштириш ва ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019-2022 йиллар давомида Тошкент шаҳридаги «Доктор Д» хусусий шифохонасига мурожаат қилган 109 нафар туғиш қобилияти бузилган, шулардан 40 нафар аёл бепуштлиги, 38 нафари қўшма бепуштлик ва 31 нафари бирламчи бепуштлик туфайли тушиб қолган аёллар, шу жумладан назорат гуруҳидаги 105 нафар шартли соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бирламчи аёл бепуштлиги туфайли туғиш қобилияти бузилган аёллар қонида цитогенетик хромосома ва 6 та генлар: A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR ва фолий кислотаси алмашинуви (C677T ва A1298C MTHFR, A66G MTRR, A2756G MTR) регуляторлари полморфизмини танладик. Натижада бирламчи бепуштлик билан хасталанган аёллар учун ташхислаш тестларни ишлаб чиқиш буйича материаллар олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик аспекти ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишини баҳолашда клиник, гормонал, биокимёвий, эркаклар учун ВОЗ 2021 протокоliga мувофиқ сперма, инструментал, цитогенетик, молекуляр-генетик ва статистик усулларида фойдаланган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

фертиллиги бузилган аёлларда цитогенетик бузилишлар тузилишидаги сон ва структуравий хромосома аномалияларини аниқлаш асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив дисфункциянинг патогенезида хромосома ва ген бузилишларининг ўрни исботланган;

фолликулогенез (FSHR ва LHCGR) ривожланишини назорат қилишда иштирок этадиган гормонал тартибга солишнинг тизимли генларининг даражалари ва мутация спектрлари, шунингдек, аёлларда бепуштликнинг патогенезида уларнинг ўрни, фертиллигининг бузилиши хавфини башоратлашда прогностик маркер генларининг аллел полиморфизмининг аҳамияти асосланган;

аёлларнинг репродуктив фаолиятнинг издан чиқиши уларнинг фолат цикли генларининг даражалари ва мутацион спектрлари, MTHFR C677T ва A1298C полиморфизмларининг бирламчи бепуштлик давридаги аёлларда абортларнинг ривожланишидаги кўрсаткичларининг ўрни исботланган;

молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив фаолиятини тиклаш ва бузилишини олдини олиш учун бепуштликнинг бирламчи олдини олиш тартиби исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гормонал ҳолатни ва фоллий цикли генларини тартибга солувчи генлардаги полиморфизмларнинг цито- ва молекуляр генетик тадқиқотлари натижалари клиник курсни ташхислаш ва башорат қилиш учун ташхислаш ва башоратлаш маркерлар асосан аёлларни бепуштлик ва табиий туғилишни тиклаш тартиби яратилган;

беморнинг репродуктив салоҳиятини баҳолаш ва бепуштликни бартараф этиш учун тегишли тактика танланган;

репродуктив марказлар мутахассислари (репродуктив шифокорлар, андрологлар, акушер-гинекологлар, тиббий генетиклар, эмбриологлар ва бошқалар) учун услубий қўлланмага киритилган ва тиббиёт бўйича махсус курсларни тайёрлаш ва ўтказишда ҳам фойдаланиши мумкинлиги баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий чиқатдан тўғрилиги, етарли даражада материаллар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, гормонал, биокимёвий, инструментал, цитогенетик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик аспекти ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишининг ўзига хослиги ҳалқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти клиник лаборатория ва замонавий ситомолекуляр генетик технологиялар асосида фолликулогенезни тартибга солишнинг мураккаб ички тармоқ ўзаро таъсирида бевосита иштирок этадиган генлар ва хромосомаларнинг туғилиш бузилишининг ривожланиш механизмига қўшган ҳиссаси ҳақида янги маълумотлар олинганлиги, аёлларнинг бепуштлигининг ривожланиши ва клиник шакллари билан ишончли боғлиқ бўлган генларнинг генотипик вариантлари аниқланлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гормонал ва генетик параметрларни рўйхатга олиш билан кенг қамровли текширув аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишини башорат қилишга ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик аспекти ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланишини асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: фертиллиги бузилган аёлларда цитогенетик бузилишлар тузилишидаги сон ва структуравий хромосома аномалияларини аниқлаш асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив дисфункциянинг патогенезида хромосома ва ген бузилишларининг ўрни исботланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 15 августда 7/1-сон билан тасдиқланган «Бепуштлик ва такрорий абортда МТНFR генининг A1298C ва C677T полиморфизмларини диагностикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази бўйича 15.08.2023 йилдаги 7/1-сон ҳамда «DoktorD-IVF» МЧЖ лаборатория ва клиникаси бўйича 24.07.2023 йилдаги 3-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 8 июлдаги 02/37-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* цито- ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив дисфункциянинг патогенезида хромосома ва генларнинг бажарадиган фаолиятини бузилишлари ёш, ТМИ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги, кичик гуруҳлар орасидаги беморларда бепуштлик давомийлигининг хусусиятларини, репродуктив муаммоларда ёшнинг ўрни, аёлнинг соғлиғига таъсир қилувчи эндокрин тизими касалликларнинг ўрни, тухумдонлар захирасининг ёшга боғлиқ пасайиши ва тухум сифатининг ёмонлашиши репродуктив натижаларга таъсир қилиши мумкинлиги ҳамда ташхислаш тартибини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни етти кун давомида йилига бир марта даволашга сарфланадиган 15600000 сўм бюджет маблағлари фертил ёшдаги аёлларда бепуштликни олдини олиш ва унинг натижасида юзага келгандан руҳий ўзгаришларни олдини олиш ва оилаларни сақлаш орқали пациентларнинг саломатлигини тиклаш ва олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: фолликулогенез (FSHR ва LHCGR) ривожланишини назорат қилишда иштирок этадиган гормонал тартибга солишнинг тизимли генларининг даражалари ва мутация спектрлари, шунингдек, аёлларда бепуштликнинг патогенезида уларнинг ўрни, фертиллигининг бузилиши хавфини башоратлашда прогностик маркер генларининг аллел полиморфизмининг аҳамияти асосланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 15 августда 7/1-сон билан тасдиқланган «Бепуштлик ва такрорий абортда МТНFR генининг A1298C ва C677T полиморфизмларини диагностикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази

бўйича 15.08.2023 йилдаги 7/1-сон ҳамда «DoktorD-IVF» МЧЖ лаборатория ва клиникаси бўйича 24.07.2023 йилдаги 3-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 8 июлдаги 02/37-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* цито- ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив дисфункциянинг патогенезида хромосома ва генларнинг бажарадиган фаолиятини бузилишлари ёш, ТМИ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги, кичик гуруҳлар орасидаги беморларда бепуштлиқ давомийлигининг хусусиятларини, репродуктив муаммоларда ёшнинг ўрни, аёлнинг соғлиғига таъсир қилувчи эндокрин тизими касалликларнинг ўрни, тухумдонлар захирасининг ёшга боғлиқ пасайиши ва тухум сифатининг ёмонлашиши репродуктив натижаларга таъсир қилиши мумкинлиги ҳамда ташхислаш тартибини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни етти кун давомида йилига бир марта даволашга сарфланадиган 15600000 сўм бюджет маблағлари фертил ёшдаги аёлларда бепуштлиқни олдини олиш ва унинг натижасида юзага келгандан руҳий ўзгаришларни олдини олиш ва оилаларни сақлаш орқали пациентларнинг саломатлигини тиклаш ва олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: аёлларнинг репродуктив фаолиятнинг издан чиқиши уларнинг фолат цикли генларининг даражалари ва мутацион спектрлари, МТНFR C677T ва A1298C полиморфизмларининг бирламчи бепуштлиқ давридаги аёлларда абортларнинг ривожланишидаги кўрсаткичларининг ўрни исботланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 15 августда 7/1-сон билан тасдиқланган «Бепуштлиқ ва такрорий абортда МТНFR генининг A1298C ва C677T полиморфизмларини диагностикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази бўйича 15.08.2023 йилдаги 7/1-сон ҳамда «DoktorD-IVF» МЧЖ лаборатория ва клиникаси бўйича 24.07.2023 йилдаги 3-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 8 июлдаги 02/37-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* цито- ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив дисфункциянинг патогенезида хромосома ва генларнинг бажарадиган фаолиятини бузилишлари ёш, ТМИ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги, кичик гуруҳлар орасидаги беморларда бепуштлиқ давомийлигининг хусусиятларини, репродуктив муаммоларда ёшнинг ўрни, аёлнинг соғлиғига таъсир қилувчи эндокрин тизими касалликларнинг ўрни, тухумдонлар захирасининг ёшга боғлиқ пасайиши ва тухум сифатининг ёмонлашиши репродуктив натижаларга таъсир қилиши мумкинлиги ҳамда ташхислаш тартибини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни етти кун давомида йилига бир марта даволашга сарфланадиган 15600000 сўм бюджет маблағлари фертил ёшдаги аёлларда бепуштлиқни олдини олиш ва унинг натижасида юзага келгандан руҳий ўзгаришларни олдини олиш ва оилаларни сақлаш орқали пациентларнинг саломатлигини тиклаш ва олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: молкуляр-генетик тадқиқотлар натижалари асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив фаолиятини тиклаш ва бузилишини олдини олиш учун бепуштликнинг бирламчи олдини олиш тартиби исботланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 15 августда 7/1-сон билан тасдиқланган «Бепуштлик ва такрорий абортда МТНFR генининг A1298C ва C677T полиморфизмларини диагностикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази бўйича 15.08.2023 йилдаги 7/1-сон ҳамда «DoktorD-IVF» МЧЖ лаборатория ва клиникаси бўйича 24.07.2023 йилдаги 3-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 8 июлдаги 02/37-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* цито- ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида ўзбек миллатига мансуб аёлларда репродуктив дисфункциянинг патогенезида хромосома ва генларнинг бажарадиган фаолиятини бузилишлари ёш, ТМИ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги, кичик гуруҳлар орасидаги беморларда бепуштлик давомийлигининг хусусиятларини, репродуктив муаммоларда ёшнинг ўрни, аёлнинг соғлиғига таъсир қилувчи эндокрин тизими касалликларнинг ўрни, тухумдонлар захирасининг ёшга боғлиқ пасайиши ва тухум сифатининг ёмонлашиши репродуктив натижаларга таъсир қилиши мумкинлиги ҳамда ташхислаш тартибини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни етти кун давомида йилига бир марта даволашга сарфланадиган 15600000 сўм бюджет маблағлари фертил ёшдаги аёлларда бепуштликни олдини олиш ва унинг натижасида юзага келгандан руҳий ўзгаришларни олдини олиш ва оилаларни сақлаш орқали пациентларнинг саломатлигини тиклаш ва олдини олиш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида бажарилган тадқиқотнинг долзарбилиги ва талаб этилганлиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, тадқиқотнинг Республикасиз фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги акс эттирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари, иш

натижаларининг амалиётга жорий қилинганлиги, чоп этилган ишлар ҳақидаги маълумотлар ва диссертация структураси ёритилган.

Диссертациянинг **Адабиет шарҳи** деб номланган биринчи бобида бепуштлиқ ҳақида маълумотлар, шунингдек, аёллар бепуштлигининг тарқалиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Хусусан, туғилишнинг бузилиши сабаблари кўриб чиқилади. Аёлларнинг бирламчи бепуштлигининг патогенезида муҳим рол ўйнайдиган асосий омиллар алоҳида тавсифланади. Аёлларда туғилишнинг бузилиши ташхислаш, стандарт цитогенетик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар ҳақида ғоялар берилган. Шу билан бирга, аёлларнинг бепуштлигини ўрганишда генетик усуллар натижаларининг бир-бирини тўлдириши таъкидланган. Адабиётларда келтирилган маълумотларни таҳлил қилиш асосида аёлларда бепуштлиқнинг долзарблиги қайд этилган ва ушбу тадқиқотни ўтказишни белгилаб берувчи кўриб чиқиладиган муаммонинг илмий-назарий қизиқиши ва амалий аҳамияти учун асослар берилган.

Диссертациянинг **Материаллар ва тадқиқот усуллари** деб номланган иккинчи бобида объектлар ва тадқиқот усуллари ёритилган.

Репродуктив дисфункцияси бўлган 109 нафар бемор (асосий гуруҳ), шунингдек, 105 нисбатан соғлом аёллар (назорат гуруҳи) дан иборат тадқиқот намунасининг хусусиятлари берилган.

Асосий гуруҳ учун ҳам, назорат гуруҳи учун ҳам ушбу тадқиқотга аёлларни киритиш ва киритмаслик мезонлари батафсил тавсифланган.

Асосий гуруҳнинг беморлари кичик гуруҳларга бўлинган: шулардан 40 нафар аёл бепуштлиги, 38 нафари кўшма бепуштлиқ (аёл ва эркак омилларининг комбинацияси) ва 31 нафари бирламчи бепуштлиқ туфайли тушиб қолган аёллар. Ҳомиладорлик 5-6 ҳафтадан олдин тугатилганда, ҳомиладорлик бирламчи бепуштлиқнинг омили ҳисобланади.

Тадқиқот мақсадларига мувофиқ, клиник-лаборатория, цитогенетик ва молекуляр генетик тадқиқот усуллари ва қон параметрларини ўрганиш учун фойдаланиладиган методология тавсифланади.

Тадқиқотга киритилган маълумотларнинг табиатини ҳисобга олган ҳолда статистик тестлар ва кўрсаткичларни танлаш учун мантиқий асосни беради ва фарқларнинг аҳамиятлилиқ кўрсаткичининг аҳамиятлилиқ даражасини кўрсатади (χ^2 , $p < 0,05$ ва ишонч оралиғи 95% CI).

Диссертациянинг **«Аёлларда бепуштлиқ патогенезида клиник ва лаборатория кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш»** учинчи бобида туғилиш бузилишининг клиник ва диагностик параметрларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Бизнинг илмий ишимизда ёш, ТМИ кўрсаткичлари билан боғлиқликни аниқланди ва кичик гуруҳлар орасидаги беморларда бепуштлиқ давомийлигининг хусусиятларини тасвирлаб берди.

Аёлларнинг ёши таҳлили шуни кўрсатдики, репродуктив муаммоларда ёш муҳим рол ўйнайди.

Тухумдонлар захирасининг камайиши ва тухум сифатининг ёмонлашиши аёлнинг ёши билан туғилишнинг пасайишига ёрдам беради.

Асосий гуруҳдаги 22-30 ёш тоифаси туғилиш қобилияти бузилган аёлларнинг енг катта фоизига эга (56%), бу эрта ташхис қўйиш ва даволаш муҳимлигини таъкидлайди.

Бу ерда аёлнинг соғлиғига таъсир қилувчи эндокрин касалликларга эътибор бериш муҳимдир. 31-38 ёшдаги туғилиш бузилишининг нисбатан паст фоизига (38,5%) қарамай, тухумдонлар захирасининг ёшга боғлиқ пасайиши ва тухум сифатининг ёмонлашиши репродуктив натижаларга таъсир қилиши мумкин бўлган муҳим омиллардир.

Бирламчи бепуштлиқ 5 ёшгача бўлган туғилиш қобиляти бузилган аёлларда кўпроқ учрайди, бу лутеал фаза етишмовчилиги ва эрта тухумдон етишмовчилиги каби эндокрин касалликлар билан боғлиқ.

Маълумотлар таҳлили аёлларда ТМИ ва репродуктив муаммолар ўртасидаги сезиларли боғлиқликни кўрсатади.

Асосий гуруҳдаги аёллар назорат гуруҳига нисбатан нормал тана вазнининг паст фоизига эга (мос равишда 76,1% ва 87,6%), бу ТМИ ортишининг репродуктив муаммоларга таъсирини кўрсатади.

Ортиқча тана вазни гормонал мувозанат, овуляция, тухум сифати ва эндометриумга салбий таъсир қилади, бу еса ўз навбатида репродуктив функцияни бузади.

Семириб кетиш ановуляция хавфини ошириш, тухум сифатини пасайтириш ва эндометриум тузилишини ўзгартириш орқали туғилишни сезиларли даражада камайтиради, бу эса эмбрион имплантациясини қийинлаштиради.

Аёлларнинг репродуктив функциясини ўрганиш ҳайз кўришнинг бошланиши, ҳайз даврининг давомийлиги, ҳайз кўриш давомийлиги, ҳайз кўриш табиати ва ҳайз даврининг бузилиши шаклини баҳолаш билан ҳайз кўриш функцияси тарихини ўз ичига олади (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Фертиллик ва назорат гуруҳи бузилган аёлларда ҳайз кўриш функциясининг қиёсий хусусиятлари

Параметр	Асосий гуруҳ (n=109)						Нazorат гуруҳи (n=105)	
	Аёл бепуштлиги (n=40)		Комбинацион бепуштлиқ (n=38)		Хомила тушиши (n=31)			
Менархнинг ёши	13,36±0,32		13,07±0,21		13,15±0,29		13,27±0,16	
Ҳайз цикли давомийлиги (21-35 кун)	36,23±1,45		31,16±1,73		26,25±1,28		27,21±1,27	
Йзни давомийлиги(кун)	4,1±0,48		4,8±0,21		4,8±0,21		4,1±0,87	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гиперменструал синдроми:	10	9.2%	6	5.5%	4	3.7%	-	-
гиперменорея	7	6.4%	2	1.8%	1	0.9%	-	-
меноррагии	3	2.8%	4	3.7%	3	2.8%	-	-
Гипоменструалсиндроми:	24	22%	14	12.9%	18	16.5%	9	8.6%
опсоменорея	6	5.5%	5	4.6%	5	4.6%	-	-
олигоменорея	7	6.4%	4	3.7%	13	11.9%	9	8.6%
аменорея	11	10.1%	5	4.6%	-	-	-	-
Дисменорея	32	29.3%	10	9.2%	11	10.1%	20	19.04%

ПМС	16	14.7 %	9	8.2%	18	16.5%	28	26.6 %
------------	----	--------	---	------	----	-------	----	--------

Бепуштлиқ ва ҳомиладорлик бўлмаган аёлларда репродуктив функциянинг шакли ва тури бўйича ушбу бузилишлар 2-жадвалда келтирилган.

Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, турли хил туғилиш бузилишлари бўлган аёллар репродуктив дисфункциянинг турли шакллари ва турлари даражасида сезиларли фарқларни бошдан кечиришади.

Бирламчи бепуштлиқ билан оғриган аёлларда энг кўп учрайдиган касалликлар аменорея ва гипергонадотропик гипогонадизмдир, ҳомиладор бўлмаган аёлларда эса лутеал фаза етишмовчилиги ва ановуляция энг кўп учрайди.

Ушбу маълумотлар бепуштлиқ ва абортнинг турли шакллари ташхислаш ва даволашда индивидуал ёндашув зарурлигини таъкидлайди.

2-жадвал

Турли патологик шароитларда туғилишнинг бузилиши даражаси

Параметр	Асосий гуруҳ(n=109)					
	Аёл бепуштлиги(n=40)		Комбинацион бепуштлиқ(n=38)		Хомила тушиши (n=31)	
	п	%	п	%	п	%
Лютеин фазанинг етишмаслиги	10	9.2%	8	7.3%	22	20.2%
Аменорея	13	11.9%	5	4.6%	-	-
Ановуляция	24	22%	8	7.3%	18	16.5%
Гипергонадотроп гипогонадизм	15	13.8%	4	3.7%	2	1.8%
Гипогонадотропн гипогонадизм	17	15.6%	6	5.5%	10	9.2%

Ҳомиладорлик хавфини баҳолашда муҳим рол ўйнайдиган диагностик белгилардан баъзилари гомосистеин ва В витаминлари (фолат, витамин В₆ ва витамин В₁₂) даражасидир. Туғилиш қобилияти бузилган аёлларда ва назорат гуруҳида фолат етишмовчилиги натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Туғилиш қобилияти бузилган аёлларда ва назорат гуруҳида фолат етишмовчилиги натижалари

Параметр	Асосий гуруҳ(n=109)								Назорат гуруҳи (n=105)	
	Аёл бепуш-ги (n=40)		Комбинац бепуштлиқ (n=38)		Хомила тушиши (n=31)		Жами			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Гипергомоци- мия	11	10.1%	8	7.3%	24	22%	43	39.4%	4	3.8%
Фолат етишмовчилиги	15	13.8%	12	11%	27	24.8%	54	49.6%	8	7.6%

Вит В6 етишмовчилиги	12	11%	10	9.2%	22	20.2%	44	40.4%	8	7.6%
Вит В12 етишмовчилиги	11	10.1%	9	8.3%	19	17.4%	39	35.8%	7	6.7%

Асосий гуруҳда ва айниқса, ҳомиладорлик бўлмаган кичик гуруҳда гипергомостеинемиянинг сезиларли даражада юқори даражаси ҳомостеиннинг туғилиш бузилишида, шу жумладан оксидловчи стресс даражасини ошириш ва ДНК метилатсиясини бузиш орқали тухум сифатининг муҳим ролини кўрсатади.

Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳдаги фолат етишмовчилиги фолатнинг нормал репродуктив функция учун аҳамиятини тасдиқлайди, чунки фолат кислотаси ДНК синтези ва метилацияси учун зарурдир, бу нормал ҳужайра бўлиниши ва ҳомила ривожланиши учун жуда муҳимдир.

Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда В6 витамини етишмовчилиги ҳам гомостеин метаболизмининг бузилиши ва аборт қилиш хавфининг ошиши билан боғлиқ. В6 витамини аминокислоталар алмашинуви ва нейротрансмиттер синтези учун муҳимдир.

Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда В12 витамини етишмовчилиги унинг туғилишнинг бузилишида муҳимлигини кўрсатади. В12 витамини ДНК синтези ва ҳомостеиннинг нормал метаболизми учун зарурдир. В12 витамини етишмовчилиги ҳам анемияга олиб келиши мумкин, бу еса репродуктив саломатликка салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Диссертациянинг «**Аёлларда бирламчи бепуштликнинг шаклланиш механизмида хромосома ўзгаришларининг ўрнини таҳлил қилиш**» тўртинчи бобида цитогенетик тадқиқот натижалари келтирилган.

Тадқиқотимиз шуни кўрсатдики, аёллар кариотипларида ситогенетик топилмалар (шу жумладан хромосома узунлиги полиморфизми) частотаси 27,5% ни ташкил этди, шундан 11,9% ўзгаришлар хромосома абберрацияси бўлиб, бу аёлларда репродуктив дисфункцияни келтириб чиқариши ва абортга таъсир қилиши мумкин. Ҳомила тушиш кичик гуруҳда хромосома аномалияларининг юқори тарқалиши (4,6%) ҳам кузатилди (1-расм 4-жадвалга қаранг).



1-расм. 2019-2022 йиллардаги ситогенетик топилмалар

Фертиллиги бузилган аёлларда Тёрнер синдромининг классик ва мозаик шакллари (45, XO ва 45, X/47, XXX) 3/109 (2,8%), X хромосомасининг мозаик шакли (46, XX/45, X) - 2/109 (1,8%) ҳолатлар ва 1/109 (0,91%) беморларда уч марта X синдроми ёки трисомия X (47,XXX) бўлган.

Бизнинг тадқиқотимизда X хромосомасининг структуравий аномалиялари туғилиш қобилияти бузилган аёлларнинг 7/109 (6,4%) да аниқланди.

Структуравий хромосома аномалиялари орасида инверсия кўпроқ учрайди - 3,7%.

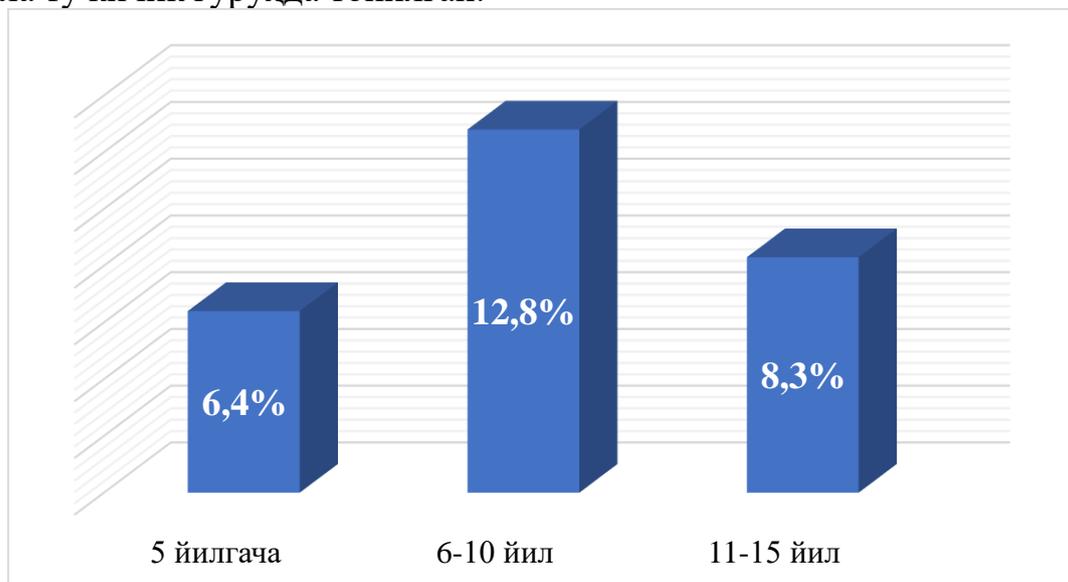
4-жадвал

Асосий гуруҳ ва назорат гуруҳидаги ситогенетик топилмалар

Хромосом аберрациялари	Асосий гуруҳи			Назорат гуруҳи
	Аёл бепуштлиги	Комбинацион бепуштлиқ	Хомила тушиши	
Жинсий хромосомаларнинг рақамли аномалиялари	45,X/47,XXX 46,XX/45,X (2 случая)	46,XX/47,XXX	45, XO 45,X/47,XXX	-
Автосомалар орасидаги ўзаро транслокациялар	46, XX, t (10; 12)		46, XX, t (6; 7)	-
Робертсон транслокацияси	45, XX, der (13; 14)			-
Инверсиялар	46XX,inv(17) 46, XX, inv(7)		46, XX, inv(7)	-
9-хромосоманинг перисентрик инверсияси			46, XX, inv (9)	-
Хромосома полиморфизми	- 46, XX, 21 pstr+ (2 случая) - 46, XX, 9 ph	- 46, XX, 9 ph - 46 ,XX, 21 ps+ (2случая)	- 46, XX, 21 pstr+ (2случая)	- 46, XX, 9 ph (2случая)

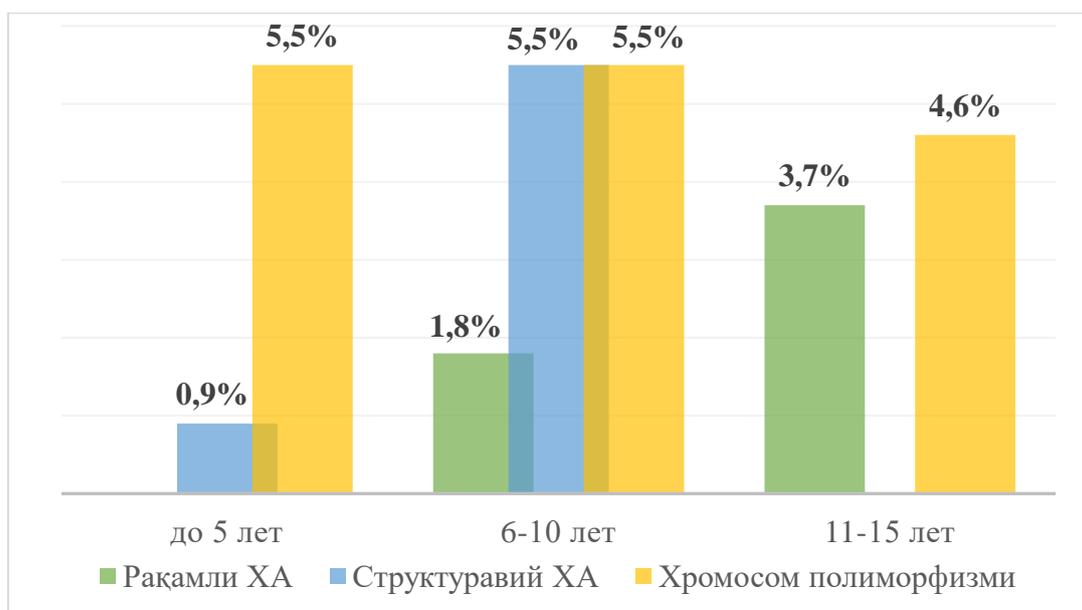
	- 46,XX,13pstr+ (3случая)		- 46 ,XX, 21 ps+ (2 случая) - 46, XX, 21 s+ (2 случая) - 46, XX,21pstk+ (2случая)	- 46,XX,13pstk+ (2случая)
--	------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------

Хромосома полиморфизмларининг частотаси 19,4% ни ташкил этди, шу жумладан назорат гуруҳи, бу хромосома полиморфизми нормал вариант бўлиши мумкинлигини кўрсатади, лекин кўп ҳолларда у 7,3% ҳолларда хомила ту кичик гуруҳда топилган.



2а-расм. Фертиллик бузилиши бўлган беморларда бепуштлик давомийлигига қараб хромосома аберациясининг тарқалиши

Бизнинг ишимизда 2а ва 2б-расмларда бепуштликнинг давомийлигига қараб хромосома аберациясининг тарқалиши кўрсатилган. 40-49 ёшдаги аёллар 20-29 ёшдаги аёлларга қараганда умумий бепуштлик хавфи юқори эди. Бепуштликнинг давомийлигига қараб, хромосома аберацияси кўп ҳолларда 6-10 йил бепуштлик тоифасида 12,8% да учрайди.



26-расм. Фертиллик бузилиши бўлган беморларда бепуштлик давомийлигига қараб хромосома аберацисининг тарқалиши

Тадқиқот натижалари, генетика соҳасидаги сўнгги ютуқларга қарамай, фертиллик қобилияти бузилган аёлларни баҳолашда стандарт цитогенетик хромосома текширувининг муҳимлигини тасдиқлайди. Хромосома аберацисининг шакллари тушуниш ёрдамчи репродукцияни режалаштиришда қарор қабул қилишда катта ёрдам беради.

Диссертациянинг «**Бепушт аёлларда номзод генлар ва фолат цикли генларининг тарқалишининг молекуляр генетик ўрганиши натижалари**» деб номланган бешинчи бобда номзод генларнинг полиморфизмлари (LHCGR гени Ala593Pro полиморфизми ва FSHR гени A2039G полиморфизми) натижалари келтирилган ва фолат сикли генлари (MTHFR гени A1298C ва C677T полиморфизмлари, MTRR гени A1298C полиморфизми ва MTR гени A66G полиморфизми ва уларнинг ўзбек аёлларида репродуктив дисфункциядаги ролини баҳолаш.

FSHRгенида A239G генетик локусининг аллел ва генотипик вариантларини фертиллик қобилияти бузилган беморларнинг асосий гуруҳи (комбинацион ва аёл бупуштлиги ва ҳомила тушиши) ўртасида тақсимлаш частотасини таҳлил қилиш, шунингдек назорат қилиш 5 ва 6,7-жадвалларда келтирилган. Беморлар ва назоратларнинг ўрганилган намуналарида ушбу полиморфизмининг генотипик тузилиши Хардй-Вайнберг мувозанатига бўйсунди ($p > 0,05$).

Бизнинг натижаларимиз аёлларда репродуктив дисфункциянинг пайдо бўлишида FSHR генининг A2039G полиморфизмининг салбий аллел вариантининг муҳим ролини тасдиқлайди. FSHR генининг A2039G локуси генотипларининг тарқалишидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамияциз бўлишига қарамай, туғилиш қобилияти пасайган аёлларда FSHR генининг 2039G аллел вариантининг устунлигига сезиларли тенденция кузатилди ($\chi^2 = 4,6$; $p = 0,05$; $OR = 1,8$). Ҳисобланган коэффицентлар коэффиценти ноқулай

генотипик вариантни ташувчиларда аёлларда бепуштлик ривожланиш хавфини кўрсатди.

5-жадвал

FSHR генида A239G полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси асосий ва назорат гуруҳлари намунаси билан ўрганилган.

N	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳи (n = 109)	124	56,9	94	43,1	33	30,3	58	53,2	18	16,5
1.1	Комбинацион бепуштлик (n = 38)	47	61,8	29	38,2	13	34,2	21	55,3	4	10,5
1.2	Аёл бепуштлиги (n = 40)	42	52,5	38	47,5	11	27,5	20	50	9	22,5
1.3	Хомила тушиши (n = 31)	35	56,5	27	43,5	9	29,0	17	54,8	5	16,1
5	Назорат гуруҳи (n = 105)	139	66,2	71	33,8	49	46,7	41	39,0	15	14,3

6-жадвал

Беморларнинг асосий ва назорат гуруҳларида FSHR генидаги A239G полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар.

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳи		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
A	124	56,9	139	66,2	3,9	0,05	0,9	0,6 - 1,23	0,7	0,46 – 1,0
G	94	43,1	71	33,8	3,9	0,05	1,2	0,77 - 1,75	1,5	1,0 - 2,19
A/A	33	30,3	49	46,7	6,1	0,03	0,6	0,36 - 1,17	0,5	0,28 - 0,87
A/G	58	53,2	41	39,0	4,3	0,05	1,4	0,81 - 2,28	1,8	1,03 - 3,05
G/G	18	16,5	15	14,3	0,2	0,7	1,2	0,59 - 2,27	1,2	0,56 - 2,5

7-жадвал

Беморларнинг аёл бепуштлиги ва назорат гуруҳларида FSHR генидаги A239G полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Аёл бепуштлиги гуруҳи		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
A	42	52,5	139	66,2	4,6	0,05	0,8	0,38-1,63	0,6	0,34-0,95
G	38	47,5	71	33,8	4,6	0,05	1,3	0,92 -1,72	1,8	1,05-2,98
A/A	11	27,5	49	46,7	4,4	0,05	0,6	0,18-1,95	0,4	0,2-0,95
A/G	20	50,0	41	39,0	1,4	0,3	1,3	0,46-3,58	1,6	0,75-3,24
G/G	9	22,5	15	14,3	1,4	0,3	1,6	0,49-5,1	1,7	0,7-4,35

Турли хил келиб чиқишининг репродуктив дисфункцияси, беморнинг этник келиб чиқишидан қатъи назар, фолликулларни огоҳлантирувчи гормон рецепторлари гени FSHRнинг турли полиморфик белгилари билан боғлиқ. Бундан ташқари, туғилишнинг пасайиши билан боғлиқ аллел полиморфизм вариантлари турли популяциялар ва этник гуруҳларда фарқ қилади. Ушбу геннинг баъзи бир ноқулай аллел вариантлари фақат жинсий тизимни тартибга солувчи бошқа генлар билан биргаликда ҳисса қўшади, жинсий безлардаги стероидогенез ва гаметогенез жараёнларига таъсир қилади.

Биз аниқлаган FSHR генининг A2039G полиморфизмининг репродуктив дисфункцияга қўшган ҳиссаси бирламчи бепуштликнинг ривожланишини

башорат қилиш учун жуда муҳим ва мавжуд генетик маркерлар арсеналини тўлдиради.

LHCGR генидаги Ala593Pro полиморфизмни генетик локусунинг аллел ва генотипик вариантларини фертилик қобилияти бузилган аёлларнинг асосий гуруҳи (комбинацион ва аёл бепуштлиги ва ҳомила тушиши) ўртасида тақсимлаш частотаси таҳлили 8 ва 9-жадвалларда келтирилган.

Беморлар ва назоратларнинг ўрганилган намуналарида ушбу полиморфизмнинг генотипик тузилиши Хардй-Вайнберг мувозанатига бўйсунди ($p > 0,05$).

8-жадвал

Фертилик бузилган аёлларда LHCGR генида Ala593Pro полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси

N	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳи (n = 109)	209	95,9	9	4,1	100	91,7	9	8,3	0	0
1.1	Комбинацион бепуштлик (n = 38)	74	97,4	2	2,6	36	94,7	2	5,3	0	0
1.2	Аёл бепуштлиги (n = 40)	75	93,8	5	6,2	35	90,1	5	9,9	0	0
1.3	Ҳомила тушиши (n = 31)	60	96,8	2	3,2	29	93,5	2	6,5	0	0

9-жадвал

Беморларнинг асосий ва назорат гуруҳларида LHCGR генидаги Ala593Pro полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар.

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони								χ^2	p	OR	95%CI
	Асосий гуруҳи (n = 109)		Комбинац бепуштлик (n = 38)		Аёл бепуштлиги (n = 40)		Ҳомила тушиши (n = 31)					
	n	%	n	%	n	%	n	%				
G	209	95,9	74	97,4	135	95,1	60	96,8	0,2	0,80	0,8	0,16 - 3,66
C	9	4,1	2	2,6	7	4,9	2	3,2	0,2	0,80	1,3	0,27 - 6,12
G/G	100	91,7	36	94,7	64	90,1	29	93,5	0,2	0,80	0,8	0,16 - 3,73
G/C	9	8,3	2	5,3	7	9,9	2	6,5	0,2	0,80	1,3	0,27 - 6,35

Бизнинг натижаларимиз репродуктив дисфункциянинг пайдо бўлишида LHCGR генидаги Ala593Pro полиморфизмининг салбий аллел С вариантынинг муҳим ролини тасдиқлайди. Ҳисобланган коэффициентлар нисбати ($\chi^2=0,2$; $p=0,80$; $OR=1,3$; $95\%CI: 0,27 - 6,35$) гетерозигот генотипик G/C варианты ташувчиларда аёл бепуштлигининг мумкин бўлган хавфини кўрсатди. Бу маълумотлар LHCGR генининг Ala593Pro полиморф ўчоғи репродуктив дисфункцияни шакллантиришда муҳим рол ўйнайди ва ўзбек миллатига мансуб аёлларда бирламчи бепуштлиқ ривожланиши учун хавф омили ҳисобланади, деган хулосага келиш имконини берди.

MTHFR генида C677T генетик локусунинг аллел ва генотипик вариантларини фертилик қобилияти бузилган беморларнинг асосий гуруҳи (комбинацион ва аёл бепуштлиги ва ҳомила тушиши) ўртасида тақсимлаш частотасини таҳлил қилиш, шунингдек назорат қилиш 10 ва 11-жадвалларда келтирилган. Беморлар ва назоратларнинг ўрганилган намуналарида ушбу полиморфизмнинг генотипик тузилиши Ҳардй-Вайнберг мувозанатига бўйсунди ($p>0,05$).

10-жадвал

МТНFR генида C677T полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг асосий ва назорат гуруҳларда намунаси билан ўрганилганларда тарқалиш частотаси.

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳи (n = 109)	156	71.6	62	28.4	55	50.5	46	42.2	8	7.3
1.1	Комбинацион бепуштлиқ (n = 38)	56	73.7	20	26.3	20	52.6	16	42.1	2	5.3
1.2	Аёл бепуштлиги (n = 40)	69	86.3	11	13.7	30	75.0	9	22.5	1	2.5
1.3	Ҳомила тушиши (n = 31)	31	50.0	31	50.0	5	16.1	21	67.8	5	16.1
2	Назорат гуруҳи (n = 105)	169	80.5	41	19.5	68	64.8	33	31.4	4	3.8

MTHFR генининг C677T полиморфизмини ўрганиш шуни кўрсатдики, ҳомиладорлик бўлмаса, С аллели 50% ҳолларда – дан бироз камроқ аниқланган, унинг назорат гуруҳидаги устунлиги фонида у 80,5% ҳолларда аниқланган ($\chi^2=22.8$; $p=0.01$; $RR=0.6$; $95\%CI:0,27-1,41$; $OR=0.2$; $95\%CI:0,14-0,43$). Аллел Т 50% ҳолларда – дан тез-тез аниқланган, бу назорат гуруҳидаги шартли соғлом одамлар орасида 19,5% га нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган ($\chi^2=22.8$; $p=0.01$; $RR=1.6$; $95\%CI:1.07-2.43$; $OR=4.1$; $95\%CI:2.31-7.37$) 12-жадвал.

11-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳидаги беморлар гуруҳларида МТНFR генининг С677Т полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳи		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
С	156	71,6	169	80,5	4,7	0,03	0,9	0,61 - 1,3	0,6	0,38 - 0,95
Т	62	28,4	41	19,5	4,7	0,03	1,1	0,68 - 1,87	1,6	1,05 - 2,45
С/С	55	50,5	68	64,8	4,5	0,04	0,8	0,47 - 1,3	0,6	0,37 - 0,96
С/Т	46	42,2	33	31,4	2,7	0,10	1,3	0,81 - 2,23	1,6	0,91 - 2,8
Т/Т	8	7,3	4	3,8	1,3	0,26	1,9	0,84 - 4,42	2,0	0,61 - 6,58

12-жадвал

Ҳомила тушиши кичик гуруҳдаги ва назорат гуруҳидаги МТНFR генининг С677Т полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар.

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Ҳомила тушиши		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
С	31	50,0	169	80,5	22,8	0,01	0,6	0,27 - 1,41	0,2	0,14 - 0,43
Т	31	50,0	41	19,5	22,8	0,01	1,6	1,07 - 2,43	4,1	2,31 - 7,37
С/С	5	16,1	68	64,8	22,8	0,01	0,2	0,04 - 1,44	0,1	0,04 - 0,26
С/Т	21	67,8	33	31,4	13,2	0,01	2,2	0,58 - 8,01	4,6	2,01 - 10,42
Т/Т	5	16,1	4	3,8	5,9	0,03	4,2	1,12 - 15,97	4,9	1,35 - 17,42

Ҳомила тушиш кичик гуруҳдаги беморларда функционал жиҳатдан салбий Т/Т генотипини аниқлашнинг ҳисобланган нисбий имконияти шартли соғлом одамларга нисбатан OR=4.9 ни 95% CI: 1,35-17,42 да ташкил этди. Касалликнинг нисбий хавфи 95% CI: 1,12-15,97 да RR=4,2 га тенг эди.

МТНFR генининг С677Т полиморфизмининг генотипик вариантлари частота тақсимотини таҳлил қилиш натижалари ишончли фарқларни тасдиқлади. Ўзбек аҳолисида аёлларда туғилиш бузилиши хавфи билан ушбу полиморфизмининг функционал ноқулай аллелик вариантнинг муҳим ассоциацияси мавжудлиги аниқланди. Дунёнинг қарама-қарши адабий маълумотлари туфайли, бу полиморфизмининг частотаси ва унинг мўътадил гипергомоцистеинемия ва фолат циклининг бузилиши билан боғлиқ турли нозологияларнинг ривожланишига кўшган ҳиссаси турли популяциялар ва

этниқ гуруҳларда фарқ қилади. Бироқ, олинган натижалардан МТНFR генининг rs1801133 полиморфизми туғилиш бузилишининг патогенези билан ишончли боғлиқ деган хулосага келишимиз мумкин.

МТНFR генида А1298С генетик локусунинг аллел ва генотипик вариантларини фертилик қобилияти бузилган беморларнинг асосий гуруҳи (комбинацион ва аёл бупуштлиги ва ҳомила тушиши) ўртасида тақсимлаш частотасини таҳлил қилиш, шунингдек назорат қилиш 13 ва 14-жадвалларда келтирилган. Беморлар ва назоратларнинг ўрганилган намуналарида ушбу полиморфизмнинг генотипик тузилиши Ҳардй-Вайнберг мувозанатига бўйсунди ($p > 0,05$).

13-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларда МТНFR генида А1298С полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражаси

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		А		С		А/А		А/С		С/С	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳи (n = 109)	162	74.3	56	25.7	59	54.1	44	40.4	6	5.5
1.1	Комбинацион бепуштлик (n = 38)	55	72.4	21	27.6	19	50	17	44.7	2	5.3
1.2	Аёл бепуштлиги (n = 40)	61	76.3	19	23.7	22	55.0	17	42.5	1	2.5
1.3	Ҳомила тушиши (n = 31)	46	74.2	16	25.8	18	58.0	10	32.3	3	9.7
2	Назорат гуруҳи (n = 105)	173	82.4	37	17.6	71	67.6	31	29.5	3	2.9

14-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳидаги беморлар гуруҳларида МТНFR генининг А1298С полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар.

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳи		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
А	162	74,3	173	82,4	4,1	0,05	0,9	0,61 - 1,33	0,6	0,39 - 0,99
С	56	25,7	37	17,6	4,1	0,05	1,1	0,65 - 1,88	1,6	1,02 - 2,57
А/А	59	54,1	71	67,6	4,1	0,05	0,8	0,48 - 1,33	0,6	0,32 - 0,98
А/С	44	40,4	31	29,5	2,8	0,1	1,4	0,82 - 2,28	1,6	0,92 - 2,85
С/С	6	5,5	3	2,9	0,9	0,4	1,9	0,75 - 4,95	2,0	0,49 - 7,94

Олинган маълумотлар А аллели ва А/А генотида ҳимоя хусусиятларининг мавжудлигини ва С-аллел ассоциациясини ($\chi^2=4.1$; $p \leq 0.05$; $RR=1.1$; $OR=1.6$) бепуштликнинг потенциал боғлиқликни кўрсатади. А/С

генотиплари бўлган одамларда бирламчи бепуштлиқнинг ривожланишига мойиллик ($x^2=2.8$; $p=0.1$; $RR=1.4$; $OR=1.6$) ва C/C ($x^2=0.9$; $p=0.4$; $RR=1.9$; $OR=2.0$). MTHFRгенининг A1298C полиморфизмини ўрганиш репродуктив тизими бузилган аёллар учун ушбу тадқиқот зарурлигини кўрсатди. Олинган натижаларни бирламчи бепуштлиқ ривожланиши учун хавф омиллари сифатида кўриб чиқиш керак. Тадқиқот натижаларини умумлаштириб, биз репродуктив дисфункцияни амалга оширишда фолат алмашинуви регуляторлари генларининг комбинацияси асосий рол ўйнайди деган гипотезани қўллаб-қувватлаймиз; беморлар гуруҳида бепуштлиқнинг ривожланиши учун кўзғатувчи омил бу генларнинг ноқулай аллел вариантини олиб юришдир, шу жумладан MTHFRгенининг rs1801131 полиморфизми.

MTRRгенида A66G генетик локусунинг аллел ва генотипик вариантларини фертилик қобилияти бузилган беморларнинг асосий гуруҳи (комбинацион ва аёл бепуштлиги ва ҳомила тушиши) ўртасида тақсимлаш частотасини таҳлил қилиш, шунингдек назорат қилиш 15 ва 16-жадвалларда келтирилган. Беморлар ва назоратларнинг ўрганилган намуналарида ушбу полиморфизмнинг генотипик тузилиши Хардй-Вайнберг мувозанатига бўйсунди ($p>0,05$).

15-жадвал

Бемор гуруҳларида MTRR генида A66G полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси ва назорати.

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳи (n = 109)	169	77.5	49	22.5	65	59.6	39	35.8	5	4.6
1.1	Комбинацион бепуштлиқ (n = 38)	60	78.9	16	21.1	24	63.1	12	31.6	2	5.3
1.2	Аёл бепуштлиги (n = 40)	70	87.5	10	12.5	30	75.0	10	25.0	0	-
1.3	Ҳомила тушиши (n = 31)	39	62.9	23	37.1	11	35.5	17	54.8	3	9.7
2	Назорат гуруҳи (n = 105)	175	83.3	35	16.7	74	70.5	27	25.7	4	3.8

Бизнинг тадқиқотимиз натижаларига кўра, фертилик бузилган беморларнинг асосий гуруҳида MTRR генининг A66G полиморфизмининг гетерозиготли A/G генотипини аниқлаш 95% ишонч оралиғида коэффициентлар нисбати (OR) 1,6 га тенг бўлиши билан боғлиқ эди. CI: 0,9-2,89 ва ўрганилаётган патологиянинг ривожланиш хавфи (PP) 1,4 га тенг, ишонч оралиғи 95%CI:0,8-2,33, бу маълум бир генотипик вариантнинг бепуштлиқнинг ривожланиши билан ассоциатив алоқаси мавжудлигининг юқори эҳтимолини кўрсатиши мумкин. Бизнинг тахминимизча, ушбу геннинг G/G гозигот варианты аёлларда туғилиш бузилишининг ривожланишига

мойилликда муҳим бўлиши мумкин, бу OR=1.4 коэффицентларининг 95% CI: 0,25-7,93 га нисбатини ва ривожланиш хавфини кўрсатади. 95% CI: 0,14-13,57 да ушбу генотипик RR=1.4 вариантида бирламчи бепуштлик. Ушбу кўрсаткичлар ушбу йўналишда кейинги тадқиқотлар учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

16-жадвал

Полиморфизмнинг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар асосий ва назорат гуруҳларида MTRR генининг A66G.

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳи		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
A	169	77,5	175	83,3	2,3	0,2	0,9	0,62 - 1,4	0,7	0,43 - 1,12
G	49	22,5	35	16,7	2,3	0,2	1,1	0,63 - 1,84	1,4	0,9 - 2,35
A/A	65	59,6	74	70,5	2,8	0,1	0,8	0,51 - 1,41	0,6	0,35 - 1,09
A/G	39	35,8	27	25,7	2,5	0,2	1,4	0,83 - 2,33	1,6	0,9 - 2,89
G/G	5	4,6	4	3,8	0,1	0,8	1,2	0,37 - 3,9	1,2	0,32 - 4,64

MTR генининг A2756G локусунинг аллел ва генотипик вариантларини асосий гуруҳ, шу жумладан бепуштлик билан беморларнинг кичик гуруҳлари (комбинацион ва аёл бепуштлиги ва ҳомила тушиши) ва назорат гуруҳи ўртасида тақсимлаш частотасини таҳлил қилиш ва 17-18-жадвалларга киритилган. Беморларнинг ўрганилган намуналарида ва назорат қилишда ушбу полиморфизмнинг генотипик тузилиши Ҳарди-Вайнберг мувозанатига бўйсунган ($p > 0.05$). Ўрганилган бемор намуналарида MTR генининг рскк1805087 полиморфизмининг генотипик вариантлари РХВдан тақсимланишининг асосий ва назорат гуруҳларда аниқланмади.

17-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларида MTR генида A2756G полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси.

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		A		C		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳи (n = 109)	183	84.4	35	16	77	70.6	28	25.7	4	3.7
1.1	Комбинацион бепуштлик (n = 38)	63	82.9	13	17.1	27	71	9	23.7	2	5.3
1.2	Аёл бепуштлиги (n = 40)	68	85	12	15	28	70	12	30	0	0
1.3	Ҳомила тушиши (n = 31)	52	83.9	10	16.1	22	71	7	22.6	2	6.4
2	Назорат гуруҳи (n = 105)	177	84.3	33	15.7	75	71.4	27	25.7	3	2.9

**Асосий ва назорат гуруҳларида MTR генининг A2756G
полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги
фарқлар**

Аллел ва генотип	Аллел ва генотип сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳи		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
A	183	84	177	84,3	0,1	0,8	1,0	0,61 - 1,69	1,1	0,65 - 1,81
C	35	16	33	15,7	0,1	0,8	1,0	0,6 - 1,63	0,9	0,55 - 1,55
A/A	77	70,6	75	71,4	0,1	0,9	1,0	0,57 - 1,8	1,1	0,58 - 1,9
A/C	28	25,7	27	25,7	0,1	0,9	1,0	0,55 - 1,8	1,0	0,54 - 1,84
C/C	4	3,7	3	2,9	0,2	0,7	0,7	0,13 - 3,94	0,7	0,16 - 3,25

Тадқиқот ўрганилаётган гуруҳларда MTR генининг rs1805087 полиморфизмининг аллел ва генотиплари ўртасида статистик аҳамиятга эга боғлиқликни аниқламади. Натижаларимизни таҳлил қилиб, MTR генининг A2756G полиморфизми ўзбек популяцияси аёлларида туғилиш бузилиши ривожланиш хавфига сезиларли таъсир кўрсатмайди, деган хулосага келдик.

Репродуктив тизим бузилишининг генетик ҳетероженлигини ва фолат алмашинуви генларининг полиморф аллеллари спектридаги популяциялараро фарқларни ва уларнинг частоталарини ҳисобга олган ҳолда, бизнинг популяциямизда туғилишнинг бузилишига мойилликни шакллантиришда бошқа генларнинг иштирокини ўрганишни давом эттириш керак, шу жумладан, бошқа ДНК белгиларининг функционал баҳосини ўтказиш билан.

ХУЛОСАЛАР

«Репродуктив дисфункциянинг молекуляр-генетик аспекти ва аёлларда бирламчи бепуштликнинг ривожланиши» мавзуси бўйича тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертация мавзусидаги тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Гормонал профилни ўрганиш ва фертилик бузилган аёлларнинг репродуктив тизимининг ҳолатини баҳолаш учун аниқланган бузилишларни тузатиш эндокрин касалликларнинг диагностика мезонлари сифатида қуйидаги параметрларни ҳисобга олиш кераклигини кўрсатди: аёлнинг ёши, ТМИ, ҳайз даврининг давомийлиги, ТВУЗИ маълумотлари ва ҳайз даври динамикасидаги стероид гормонлар кўрсаткичлари. 5-6 ҳафтагача ҳомиладор бўлмасликни ташхислаш учун гомоцистеин ва В витаминлари (В6, В9 ва В12 витаминлари) даражасини аниқлаш учун тестлар ўтказиш керак.

2. Бизнинг натижаларимиз бирламчи бепуштликни текширишда хромосомаларнинг цитогенетик таҳлилининг муҳимлигини тасдиқлайди ($\chi^2=22.5$; $p<0.05$; $OR=9.6$; $CI:3.243-28.35$). Аниқланишича, туғилиш қобилияти бузилган аёлларда цитогенетик бузилишлар таркибида частотаси мос равишда

5,5% ва 6,4% бўлган ҳам рақамли, ҳам структуравий хромосома аномалиялари аниқланади.

3. Тегишли жинсий гормонлар генлари синтезининг бузилиши билан боғлиқ бўлган FSHR (A2039G) генининг аллел ва генотипик вариантларини олиб юриш билан туғилишнинг бузилиши хавфи ўртасида ассоциатив боғлиқлик аниқланди. Аёлларда туғилишнинг пасайиши билан ФШР генининг 2039G аллелик вариантыни аниқлаш ўртасида боғлиқлик мавжуд эди ($\chi^2=3.9$; $p=0.05$; $OR=1.5$; $95\%CI:1.0-2.19$) Ноқулай гетерозигот генотипик вариантда бепуштлиқ ривожланиш хавфи FSHR гени 1,8 га ошади ($OR=1.8$; $\chi^2=4.3$ ва $p=0.05$). Бундан фарқли ўлароқ, FSHR (A2039G) ва LHCGR (Ala593Pro) генетик белгиларининг функционал жиҳатдан қулай генотипик вариантлари туғилишнинг бузилиши хавфини камайтириш билан боғлиқ ($OR=0.7$; $95\%CI:0,46-1,0$ / $OR=0.8$; $95\%CI:0,16-3,66$). Ҳисобланган коэффициентлар нисбати ($\chi^2=0,2$; $p=0,8$; $OR=1,3$; $95\%CI:0,27-6,35$) Ala593Pro полиморф локусунинг G/C гетерозигот генотипик вариантыни аниқлаш ўртасида корреляцион боғлиқлик мавжудлигини тасдиқламади. LHCGR гени ва аёл бепуштлигининг пайдо бўлиши. LHCGR генининг Ala593Pro полиморф локуси репродуктив дисфункцияни шакллантиришда рол ўйнамайди ва ўзбек миллатига мансуб аёлларда бирламчи бепуштлиқ ривожланиши учун хавф омили эмас.

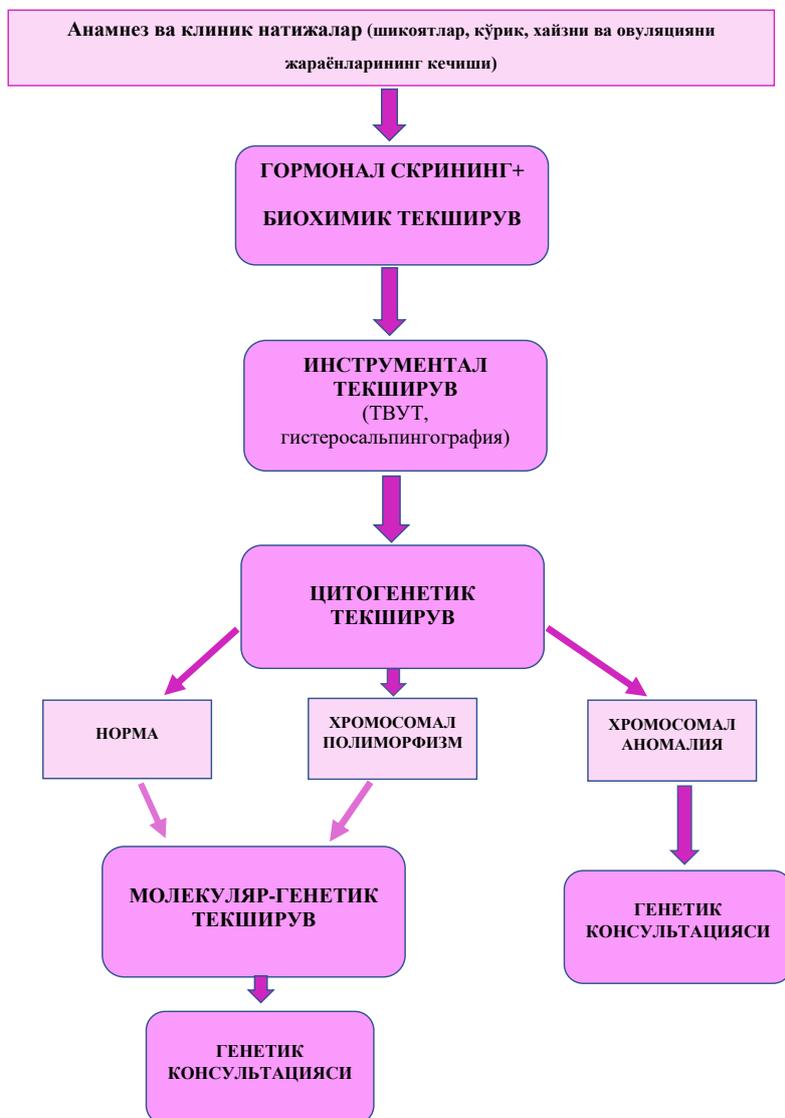
Фолий кислотасининг бузилиши билан боғлиқ бўлган MTHFR генининг 677T ва 1298C аллел вариантларини олиб юриш билан туғилишнинг бузилиши хавфи ўртасида ишончли боғлиқлик ўрнатилди. Ушбу полиморфизмларнинг ноқулай аллел вариантларини олиб юришда бепуштлиқ хавфи деярли 1,6 барабар сезиларли даражада ошади ($p=0,05$ да $OR<1,6$). MTHFR генининг C677T полиморфизмининг ноқулай аллел ва генотипик вариантлари ($\chi^2=22.8$; $p=0.01$; $OR=4.1$; $95\%CI:2.31-7.37$ / $\chi^2=5.9$; $p=0.03$; $OR=4.9$; $95\%CI:1.35-17.42$).

Бирламчи бепуштлиқнинг ривожланишига ҳимоя таъсири $OR=1.4$; $95\%CI:0,9-2,35$ / $OR=1,6$; $95\%CI:0,9-2,89$ ривожланиш хавфи остида MTRR генининг A66G полиморфизмининг G аллели ва A/G генотипи мавжудлигида аниқланди. MTRR генининг ноқулай ҳомозиготли G аллелининг мавжудлиги аёлларда абортнинг ривожланишида муҳим аҳамиятга эга, бу $OR=2.9$; $95\%CI: 1,6-5,45$ ривожланиш хавфини кўрсатади. Ҳомиладор бўлмаган аёллар кичик гуруҳида MTRR генининг A/G гетерозигот генотипини аниқлаш $OR=3.5$; $95\%CI:1,56-7,87$ коэффициентларининг нисбати билан боғлиқ бўлиб, бу генотипик вариант ўртасида ассоциатив боғлиқлик мавжудлигининг юқори эҳтимолини кўрсатади. туғилиш бузилишининг ривожланиши ($\chi^2=9.3$; $p=0.01$). Аксинча, бепуштлиқ хавфи ва MTR генининг (A2756G) полиморф вариантлари ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик топилмади, бу эса ушбу геннинг туғилиш бузилиши патогенезида мустақил роли йўқ деган хулосага келишимизга имкон беради ($OR\leq 1$; $p>0.05$). Тадқиқот натижаларини сарҳисоб қилар эканмиз, биз репродуктив дисфункцияни амалга оширишда фолат алмашинуви регуляторлари генларининг комбинацияси асосий рол ўйнайди ва туғилиш бузилишининг ривожланиши учун кўзғатувчи омил

ноқулай аллел ва генотипик вариантларнинг биргаликда олиб борилиши деган гипотезани қўллаб-қувватлаймиз. бу генлар.

4. Олинган маълумотлар асосида узбек аёлларда бирламчи бепуштлик диагностикаси алгоритми такомиллаштирилди.

БИРЛАМЧИ БЕПУШТ АЁЛЛАРНИ ТЕКШИРИШ АЛГОРИТИМИ



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12. 2019.Tib 30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

ГАСАНОВА ШАХИНА САРДАРОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАЗВИТИЕ ПЕРВИЧНОГО
БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология
14.00.20 – Медицинская генетика**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2024.2.PhD/Tib3593.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научные руководители:	Иргашев Дилмурад Саатович доктор медицинских наук Бобоев Кодиржон Тухтабаевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Азимова Севара Баходировна доктор медицинских наук, доцент Мавлянова Нигора Наримановна доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «7» ноября 2024 года в 15:00 часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03.при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № 1147). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «22» октября 2024 года.

(реестр протокола рассылки № 47 от 22 октября 2024 года).

Г.И. Шайхова

Председатель разового научного совета на основе научного совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш.Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж.Усманов

Председатель научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Введение (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы проблема нарушения фертильности приобретает важное значение и становится не только медико- социальной проблемой, но и является основной частью в физиологии и патологии репродуктивной функции человека современной медицины. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...бесплодием страдает около 17,5% взрослого населения, это около 48 миллионов пар...»³. Причинами, приводящие к бесплодию, являются: эндокринные нарушения-35%, маточная форма-18%, трубный фактор-30%, иммунологический фактор-5%, сексуально-психологический фактор-5%, идиопатическое, бесплодие неясного генеза-7%. Генетические причины- одна из наиболее важных причин нарушения фертильности, как у мужчин, так и у женщин. Определение генетических факторов- одна из основных практик для ведения бесплодных пар. Генетические причины входят в группу важнейших не только из-за частоты их возникновения, но, прежде всего, из-за их независимости от образа жизни и трудностей в лечении. Поэтому проблема нарушения фертильности приобретает важное значение и становится не только медико- социальной проблемой, но и является основной частью в физиологии и патологии репродуктивной функции человека современной медицины.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по оценке молекулярно-генетических аспектов репродуктивной дисфункции и развития первичного бесплодия у женщин. В связи с этим особую значимость приобретают исследования, направленные на проведение сравнительной оценки клинико-лабораторных показателей у женщин с нарушением фертильности, а также анализ и спектр цитогенетических хромосомных заболеваний, и молекулярно-генетический анализ полиморфизмов 6 генов, участвующих в развитии первичного бесплодия у женщин, генов-половых гормонов (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) и генов фолатного цикла (C677T и A1298C MTHFR, Ile22Met MTRR, A2756G MTR), используемые в исследовании для и разработки алгоритма обследования женщин с первичным бесплодием.

В нашей стране осуществляются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая повышение качества диагностики, лечения и профилактики различных соматических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для повышения уровня медицинских услуг на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»⁴. Исходя из этих задач целесообразно провести исследования по изучению молекулярно-генетических аспектов репродуктивной дисфункции и улучшения развития первичного бесплодия у женщин.

³World health organization, 2023.

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» от 20 июня 2017 года, №ПП-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию оказания эндокринологической помощи населению Республики на 2019-2021 года» от 19 апреля 2019 года, №ПП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению объема эндокринологической службы» от 26 января 2022 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. С внедрением в медицинскую практику методов молекулярно-генетической и цитогенетической технологии открылась перспектива изучения этиопатогенеза нарушения фертильности у женщин и развития первичного бесплодия. Поэтому выявление функциональных генетических предикторов, влияющие на гормональный статус и формирование нарушений репродуктивной функции, является весьма перспективным направлением в плане преодоления бесплодия и улучшения репродуктивного здоровья женщин. Следует признать, что в Узбекистане, несмотря на значительные успехи в области репродуктологии, женское бесплодие по-прежнему остается серьезной клинической и медико-социальной проблемой. До сих пор в нашей республике не изучена доля гормональных, хромосомных и генных нарушений в женском бесплодии. Наши протоколы тестирования и персонализированные подходы не предназначены для решения этой проблемы. Срочно необходимы рекомендации по использованию молекулярно-генетических и цитогенетических методов в диагностике репродуктивной дисфункции у женщин, а также по разработке и внедрению современных программ ВРТ, способных эффективно восстановить естественную фертильность. Опыт научных проектов по оценке женской фертильности в ведущих странах мира показывает, что только объединение результатов клинических, гормональных и молекулярно-генетических исследований в единую национальную программу позволяет эффективно восстановить естественную фертильность женщин с первичным бесплодием. Все вышеизложенное указало на актуальность проблемы и определило выбор темы, целей и задач данной диссертации.

В Узбекистане проведено ряд научных исследований по патофизиологической и молекулярно-генетической оценке перехода различных заболеваний в хроническую форму и продления продолжительности жизни больных (Каримов Х.Я., 2021; 2022; Ирискулов Б.У., 2022; Утямишев Р.Р., 2022; Бобоев К.Т., 2022), однако не

усовершенствованы клинико-гормональные и молекулярно-генетические аспекты половой дифференциации и репродуктивных нарушений у женщин.

Опыт научных проектов ведущих стран мира, по исследованию женской фертильности указывает на то, что только объединение результатов клинико-гормональных, цито- и молекулярно-генетических исследований в единую национальную программу, позволит эффективно восстановить естественную фертильность женщин с первичным бесплодием.

Все это определяет необходимость разработки рекомендаций по использованию молекулярно-генетических, цитогенетических методов в диагностике нарушений репродуктивных функций женщин, внедрения современных программ ВРТ в клиническую практику, позволяющих эффективно восстановить естественную фертильность.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии № 03-4974 в рамках темы «Улучшение здоровья населения, улучшение профилактической медицинской помощи населению Республики Узбекистан, устранение опасных факторов для здоровья населения» (2018-2022 гг.).

Цель исследования – усовершенствовать оценку молекулярно-генетических аспектов репродуктивной дисфункции и патогенетических показателей развития первичного бесплодия у женщин.

Задачи исследования:

провести сравнительную оценку клинико-лабораторных показателей у женщин с нарушением фертильности;

проанализировать частоту и спектр цитогенетических хромосомных нарушений у женщин с первичным бесплодием;

оценить полиморфизмы системных генов-половых гормонов (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) и регуляторов фолатного обмена (C677T и A1298C MTHFR, A66G MTRR, A2756G MTR) при молекулярно-генетическом анализе полиморфизмов 6 генов в развитии первичного бесплодия у женщин;

усовершенствование и разработка нового алгоритма обследования женщин с первичным бесплодием.

Объектом исследования взяты 109 женщин с диагнозом нарушение фертильности, обратившиеся в клинику «Доктор Д» г.Ташкента в 2019-2022 годах, из которых 40 женщин с первичным бесплодием, 38 – с комбинированным бесплодием и 31 женщина с невынашиванием беременности, а также 105 условно-здоровых женщин группы контроля.

Предметом исследования взяты кровь больных с клиническим диагнозом нарушение фертильности и условно-здоровых лиц контрольной группы, для исследования стандартной цитогенетики и полиморфизмов 6 генов: A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR и регуляторов метаболизма фолиевой кислоты (S677T и A1298C MTHFR, A66G MTRR, A2756G MTR) для получения тестов у женщин с первичным бесплодием.

Методы исследования. В исследовании использованы клинические, гормональные, биохимические, для мужчин - анализ эякулята по протоколу ВОЗ 2021, инструментальные, стандартно цитогенетическое, молекулярно-генетическое и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

в результате выявления числовых и структурных хромосомных аномалий в структуре цитогенетических нарушений у женщин с нарушением фертильности доказана роль хромосомных и генных нарушений в патогенезе репродуктивной дисфункции у женщин Узбекистана;

обоснованы частота и мутационные спектры системных генов гормональной регуляции, участвующих в контроле фолликулогенеза (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) и оценена их роль в патогенезе бесплодия у женщин, а также целесообразность генетического тестирования аллельного полиморфизма генов-прогностических маркеров в прогнозировании риска нарушения фертильности;

доказана частота и мутационные спектры генов фолатного цикла у женщин с нарушением фертильности, а также роль полиморфизмов C677T гена MTHFR и A66G гена MTRR в развитии невынашивания беременности при первичном бесплодии у женщин;

исходя из результатов молекулярно-генетических исследований доказан метод первичной профилактики бесплодия для восстановления репродуктивной функции и предотвращения ее нарушений у узбекских женщин.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

полученные результаты цито- и молекулярно-генетического исследований полиморфизмов генов регуляторов гормонального статуса и генов фолатного цикла, можно рекомендовать в качестве диагностических, прогностических маркеров для диагностики и прогнозирования клинического течения, что способствует персонализированному подходу к коррекции и профилактики нарушения фертильности у женщин и восстановления естественной репродукции;

подобрана соответствующая тактика для оценки репродуктивного потенциала пациентки и устранения бесплодия;

результаты работы включены в методическое пособие для специалистов репродуктивных центров (врачей-репродуктологов, андрологов, акушер-гинекологов, медицинских генетиков), а также оценена возможность использования при подготовке и чтении спецкурсов в медицинских ВУЗах и на курсах повышения квалификации.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в работе теоритических подходов и методов, выбором достаточного количества материала, современностью примененных методов, спецификой молекулярно-генетических аспектов репродуктивной дисфункции и развития первичного бесплодия у женщин на основе взаимодополняющих клинических, гормональных, биохимических, инструментальных, цитогенетических, молекулярно-генетических и статистических методов исследований, а также подтверждением полученных результатов уполномоченными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что на основе клинико-лабораторных и современных цито- молекулярно- генетических технологий получены новые данные о вкладе генов и хромосом, продукты которых принимают непосредственное участие в сложных внутренних сетевых взаимодействиях регуляции фолликулогенеза, в механизме развития нарушения фертильности у женщин. Выявлены генотипические варианты

генов, достоверно ассоциированные с развитием и клиническими формами женского бесплодия, способствующие лучшему пониманию этиопатогенеза репродуктивного нарушения, что является еще одним шагом к персонализированной медицине.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что комплексное обследование с регистрацией гормональных и генетических параметров и позволит прогнозировать развитие первичного бесплодия у женщин.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных на основании молекулярно-генетических аспектов репродуктивной дисфункции и развития первичного бесплодия у женщин:

первая научная новизна: на основе выявления числовых и структурных хромосомных аномалий в структуре цитогенетических нарушений у женщин с нарушением фертильности доказанность роли хромосомных и генных нарушений в патогенезе репродуктивной дисфункции у женщин Узбекистана, включено в содержание методической рекомендации «Диагностика полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR при бесплодии и привычном невынашивании беременности», утвержденной координационно-экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии № 7/1 от 15 августа 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Республиканскому специализированному научно-практическому медицинскому центру гематологии № 7/1 от 15.08.2023 года, а также лаборатории и клинике ООО «DoktorD-IVF» № 3 от 24.07.2023 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №02/37 от 8 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* на основе цито- и молекулярно-генетических исследований установлена связь между возрастом и показателями ТМИ хромосомных и генных нарушений в патогенезе репродуктивной дисфункции у женщин Узбекистана, характеристика длительности бесплодия в подгруппах пациенток, роль возраста в репродуктивные проблемы, роль заболеваний эндокринной системы, влияющих на здоровье женщин, влияние снижения овариального резерва и ухудшения качества яйцеклеток на репродуктивные исходы, что позволило усовершенствовать порядок диагностики. *Экономическая эффективность:* в результате профилактики бесплодия у женщин детородного возраста, предупреждения вызаемых ими психических изменений и сохранения семьи, а также восстановления здоровья пациентов, будет сэкономлено 15600000 сум, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания один раз в год в течение семи дней;

вторая научная новизна: обоснование частоты и мутационных спектров системных генов гормональной регуляции, участвующих в контроле фолликулогенеза (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) и оценена их роль в патогенезе бесплодия у женщин, а также целесообразности генетического тестирования аллельного полиморфизма генов-прогностических маркеров в прогнозировании риска нарушения фертильности, включено в содержание методической рекомендации «Диагностика полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR при бесплодии и привычном невынашивании беременности», утвержденной координационно-экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии № 7/1 от 15 августа 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Республиканскому специализированному научно-

практическому медицинскому центру гематологии № 7/1 от 15.08.2023 года, а также лаборатории и клинике ООО «DoktorD-IVF» № 3 от 24.07.2023 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №02/37 от 8 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* на основе цито- и молекулярно-генетических исследований установлена связь между возрастом и показателями ТМИ хромосомных и генных нарушений в патогенезе репродуктивной дисфункции у женщин Узбекистана, характеристика длительности бесплодия в подгруппах пациенток, роль возраста в репродуктивные проблемы, роль заболеваний эндокринной системы, влияющих на здоровье женщин, влияние снижения овариального резерва и ухудшения качества яйцеклеток на репродуктивные исходы возрастное, что позволило усовершенствовать порядок диагностики. *Экономическая эффективность:* в результате профилактики бесплодия у женщин детородного возраста, предупреждения вызаемых ими психических изменений и сохранения семьи, а также восстановления здоровья пациентов, будет сэкономлено 15600000 сум, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания один раз в год в течение семи дней;

третья научная новизна: доказанность частоты и мутационных спектров генов фолатного цикла у женщин с нарушением фертильности, а также роли полиморфизмов С677Т гена МТНFR и А66G гена МТRR в развитии невынашивания беременности при первичном бесплодии у женщин, включено в содержание методической рекомендации «Диагностика полиморфизмов А1298С и С677Т гена МТНFR при бесплодии и привычном невынашивании беременности», утвержденной координационно-экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии № 7/1 от 15 августа 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Республиканскому специализированному научно-практическому медицинскому центру гематологии № 7/1 от 15.08.2023 года, а также лаборатории и клинике ООО «DoktorD-IVF» № 3 от 24.07.2023 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №02/37 от 8 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* на основе цито- и молекулярно-генетических исследований установлена связь между возрастом и показателями ТМИ хромосомных и генных нарушений в патогенезе репродуктивной дисфункции у женщин Узбекистана, характеристика длительности бесплодия в подгруппах пациенток, роль возраста в репродуктивные проблемы, роль заболеваний эндокринной системы, влияющих на здоровье женщин, влияние снижения овариального резерва и ухудшения качества яйцеклеток на репродуктивные исходы возрастное, что позволило усовершенствовать порядок диагностики. *Экономическая эффективность:* в результате профилактики бесплодия у женщин детородного возраста, предупреждения вызаемых ими психических изменений и сохранения семьи, а также восстановления здоровья пациентов, будет сэкономлено 15600000 сум, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания один раз в год в течение семи дней;

четвертая научная новизна: на основе результатов молекулярно-генетических исследований доказанность метода первичной профилактики бесплодия для восстановления репродуктивной функции и предотвращения ее нарушений у узбекских женщин, включено в содержание методической рекомендации «Диагностика полиморфизмов А1298С и С677Т гена МТНFR при бесплодии и привычном невынашивании беременности», утвержденной

координационно-экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии № 7/1 от 15 августа 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Республиканскому специализированному научно-практическому медицинскому центру гематологии № 7/1 от 15.08.2023 года, а также лаборатории и клинике ООО «DoktorD-IVF» № 3 от 24.07.2023 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №02/37 от 8 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* на основе цито- и молекулярно-генетических исследований установлена связь между возрастом и показателями ТМИ хромосомных и генных нарушений в патогенезе репродуктивной дисфункции у женщин Узбекистана, характеристика длительности бесплодия в подгруппах пациенток, роль возраста в репродуктивные проблемы, роль заболеваний эндокринной системы, влияющих на здоровье женщин, влияние снижения овариального резерва и ухудшения качества яйцеклеток на репродуктивные исходы возрастное, что позволило усовершенствовать порядок диагностики. *Экономическая эффективность:* в результате профилактики бесплодия у женщин детородного возраста, предупреждения вызываемых ими психических изменений и сохранения семьи, а также восстановления здоровья пациентов, будет сэкономлено 15600000 сум, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания один раз в год в течение семи дней.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, в том числе 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 5 в республиканских и 1 в зарубежных научных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлены актуальность и востребованность темы диссертационной работы и проведенного исследования, отмечено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, показана степень изученности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Литературный обзор» по результатам обзора научной литературы изложены сведения о бесплодии, а также данные о распространённости женского бесплодия. В частности, рассмотрены причины нарушения фертильности. Отдельно описаны основные факторы, играющие важную роль в патогенезе первичного женского бесплодия. Даны представления о диагностике при нарушении фертильности у женщин,

включая стандартное цитогенетическое исследование молекулярно-генетическое исследование. При этом подчеркивается взаимодополняемость результатов генетических методов при исследовании женского бесплодия. На основании анализа данных, представленной в литературе, отмечена актуальность бесплодия у женщин и дано обоснование научно-теоритического интереса и практической значимости рассматриваемой проблемы, определивший необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» освещены объекты и методы исследования, использованные в работе. Дается характеристика исследуемой выборки, которую составили 109 пациенток (основная группа) с нарушением репродуктивной функции, а также 105 условно-здоровых женщин (группа контроля). Детально описаны критерии включения и невключения женщин для данного исследования, как для основной группы, так и для группы контроля. Пациентки основной группы были разделены на подгруппы: 40 женщин с женским бесплодием, 38 женщин с комбинированным бесплодием – сочетание женского и мужского фактора и 31 женщина с невынашиванием беременности. Невынашивание беременности рассматривается, как фактор первичного бесплодия, когда беременность прервалась до 5-6 недель.

В соответствии с задачами исследования характеризуется использованная методология изучения клиничко-лабораторных, цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования и показателей крови. В заключении второй главы дается обоснование выбора статистических тестов и показателей с учетом характера данных, включенных в исследование и указывается уровень значимости показателя достоверности различий (χ^2 , $p < 0,05$ и доверительный интервал 95%CI (95%ДИ)).

В третьей, четвертой и пятой главах, приведены результаты собственных исследований и их обсуждение.

В третьей главе диссертации «Сравнительная оценка клиничко-лабораторных показателей в патогенезе нарушений фертильности у женщин» представлены результаты изучения клиничко-диагностических параметров нарушения фертильности.

В нашей работы были выявлены корреляции с возрастом, показателями ИМТ и описана характеристика продолжительности бесплодия у пациенток между подгруппами. Анализ возраста женщин показал, что возраст играет важную роль в репродуктивных проблемах. Снижение овариального резерва, ухудшение качества яйцеклеток вносят вклад в снижение фертильности по мере старения женщины. Возрастная категория 22-30 лет в основной группе имеет наибольший процент женщин с нарушениями фертильности (56%), что подчеркивает важность ранней диагностики и лечения. Здесь важно обращать внимание на эндокринные нарушения, влияющие на здоровье женщины. Несмотря на относительно меньший процент нарушений фертильности в возрастной категории 31-38 лет (38.5%), возрастное снижение овариального резерва и ухудшение качества яйцеклеток являются значимыми факторами, которые могут повлиять на репродуктивные исходы. Первичное бесплодие чаще встречается у женщин с нарушением фертильности до 5 лет, что связано с эндокринными нарушениями, такие как недостаточность лютеиновой фазы и преждевременная овариальная недостаточность. Анализ данных показывает значимую корреляцию между ИМТ и репродуктивными проблемами у женщин. Женщины в основной группе имеют более низкий процент

нормальной массы тела по сравнению с контрольной группой (76.1% и 87.6% соответственно), что указывает на влияние повышенного ИМТ на репродуктивные проблемы. Избыточная масса тела негативно влияют на гормональный баланс, овуляцию, качество яйцеклеток и эндометрия, что в свою очередь ухудшает репродуктивную функцию. Ожирение значительно снижает фертильность за счет повышения риска ановуляции, снижения качества яйцеклеток и изменения структуры эндометрия, что затрудняет имплантацию эмбриона.

Исследование женской репродуктивной функции включало историю менструальной функции с оценкой начала менархе, длительности менструального цикла, длительности менструации, характера менструаций, а также формы нарушения менструального цикла (Табл. 1)

Таблица 1

**Сравнительная характеристика менструальной функции у женщин с
НФ и контрольной группой**

Параметр	Основная группа (n=109)						Контрольная группа (n=105)	
	Женское бесплодие (n=40)		Комб-ное бесплодие (n=38)		Невынашивание беременности (n=31)			
Возраст менархе (лет)	13,36±0,32		13,07±0,21		13,15±0,29		13,27±0,16	
Длительность менструального цикла (21-35 дней)	36,23±1,45		31,16±1,73		26,25±1,28		27,21±1,27	
Длительность менструации, (дней)	4,1±0,48		4,8±0,21		4,8±0,21		4,1±0,87	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гиперменструальный синдром:	10	9.2%	6	5.5%	4	3.7%	-	-
гиперменорея	7	6.4%	2	1.8%	1	0.9%	-	-
меноррагии	3	2.8%	4	3.7%	3	2.8%	-	-
Гипоменструальный синдром:	24	22%	14	12.9%	18	16.5%	9	8.6%
опсоменорея	6	5.5%	5	4.6%	5	4.6%	-	-
олигоменорея	7	6.4%	4	3.7%	13	11.9%	9	8.6%
аменорея	11	10.1%	5	4.6%	-	-	-	-
Дисменорея	32	29.3%	10	9.2%	11	10.1%	20	19.04%
ПМС	16	14.7%	9	8.2%	18	16.5%	28	26.6%

Данные нарушения репродуктивной функции по форме и типу у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности представлены в таблице 2.

Анализ данных показывает, что у женщин с различными нарушениями фертильности наблюдаются значительные различия в частоте различных форм и типов нарушений репродуктивной функции. Наиболее частыми нарушениями у женщин с первичным бесплодием являются аменорея и гипергонадотропный гипогонадизм, тогда как у женщин с невынашиванием беременности наиболее часто встречается недостаточность лютеиновой фазы

и ановуляция. Эти данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к диагностике и лечению различных форм бесплодия и невынашивания беременности.

Таблица 2

Частота нарушения фертильности при различных патологических состояниях

Параметр	Основная группа (n=109)					
	Женское бесплодие (n=40)		Комбинированное Бесплодие (n=38)		Невынашивание беременности(n=31)	
	п	%	п	%	п	%
Недостаточность лютеиновой фазы НЛФ	10	9.2%	8	7.3%	22	20.2%
Аменорея	13	11.9%	5	4.6%	-	-
Ановуляция	24	22%	8	7.3%	18	16.5%
Гипергонадотропный гипогонадизм	15	13.8%	4	3.7%	2	1.8%
Гипогонадотропный гипогонадизм	17	15.6%	6	5.5%	10	9.2%

Одними из диагностических маркеров, играющие важную роль в оценке риска невынашивания беременности, являются уровень гомоцистеина и витаминов группы В (фолат, витамин В6 и витамин В12). Результаты фолатной недостаточности у женщин с нарушением фертильности и в группе контроля представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты фолатной недостаточности у женщин с нарушением фертильности и в группе контроля

Параметр	Основная группа(n=109)								Контр. группа (n=105)	
	Женское бесплодие (n=40)		Комб-ное бесплодие (n=38)		Невынаш-е берем-ти (n=31)		Всего			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Гипергомоц-мия	11	10.1%	8	7.3%	24	22%	43	39.4%	4	3.8%
Дефицит фолата	15	13.8%	12	11%	27	24.8%	54	49.6%	8	7.6%
Дефицит вит В6	12	11%	10	9.2%	22	20.2%	44	40.4%	8	7.6%
Дефицит вит В12	11	10.1%	9	8.3%	19	17.4%	39	35.8%	7	6.7%

Значительно высокий уровень гипергомоцистеинемии в основной группе и, особенно в подгруппе с невынашиванием беременности указывает на важную роль гомоцистеина в нарушениях фертильности, в том числе на качество яйцеклеток за счет повышения уровня окислительного стресса и нарушения метилирования ДНК.

Дефицит фолата в основной группе по сравнению с контрольной группой подтверждает важность фолата для нормальной репродуктивной функции, так как фолиевая кислота необходима для синтеза ДНК и метилирования, что

критично для нормального деления клеток и развития плода. Дефицит витамина В6 в основной группе по сравнению с контрольной группой также связан с нарушением метаболизма гомоцистеина и повышением риска невынашивания беременности. Витамин В6 важен для метаболизма аминокислот и синтеза нейротрансмиттеров. Дефицит витамина В12 в основной группе по отношению с контрольной группой указывает на его важность в нарушении фертильности. Витамин В12 необходим для синтеза ДНК и нормального метаболизма гомоцистеина. Дефицит витамина В12 также может привести к анемии, что может негативно повлиять на репродуктивное здоровье.

В четвертой главе диссертации «Анализ роли хромосомных изменений в механизме формирования первичного бесплодия у женщин» представлены результаты цитогенетического исследования.

Наше исследование показало, что частота цитогенетических находок (включая полиморфизм длины хромосом) в кариотипах женщин составила 27,5%, из них 11,9% изменений представляли собой хромосомные aberrации, которые могли быть причиной нарушения репродуктивной функции у женщин и повлиять на невынашивание беременности. Высокая распространенность хромосомных аномалий (4,6%) наблюдалась также у пациенток с невынашиванием беременности (Рис.1, Табл. 4).



Рис 1. Цитогенетические находки с 2019- 2022 гг

Среди женщин с нарушением фертильности синдром Тернера классическая и мозаичная форма (45, XO и 45,X/47,XXX), составили 3/109 (2,8%), мозаичная форма моносомии хромосомы X (46,XX/45,X)- 2/109 (1,8 %) случая и 1/109 (0,91 %) пациенток имели синдром тройного X или трисомию X (47,XXX).

**Таблица 4
Цитогенетические находки в основной группе и группе контроля**

Хромосомные aberrации	Основная группа			Контрольная группа
	Женское бесплодие	Комб-ное бесплодие	Невынашивание беременности	
Числовые аномалии половых хромосом	45,X/47,XXX 46,XX/45,X (2 случая)	46,XX/47,XXX	45, XO 45,X/47,XXX	-
Реципрокные транслокации между аутосомами	46, XX, t (10; 12)		46, XX, t (6; 7)	-
Робертсоновские транслокации	45, XX, der (13; 14)			-
Инверсии	46XX,inv(17) 46, XX, inv(7)		46, XX, inv(7)	-
Перицентрическая инверсия хромосомы 9			46, XX, inv (9)	-
Хромосомный полиморфизм	- 46, XX, 21 pstr+ (2 случая) - 46, XX, 9 ph - 46,XX,13pstr+ (3случая)	- 46, XX, 9 ph - 46,XX, 21 ps+ (2случая)	- 46, XX, 21 pstr+ (2случая) - 46,XX, 21 ps+ (2 случая) - 46, XX, 21 s+ (2 случая)- 46, XX, 21pstk+(2случая)	- 46, XX, 9 ph (2случая) - 46,XX,13pstk+ (2случая)

В нашем исследовании структурные аномалии X-хромосомы выявлены у 7/109 (6,4%) женщин с нарушением фертильности. Среди структурных хромосомных аномалий чаще встречались инверсии – 3.7%.

Частота хромосомных полиморфизмов составила 19,4%, включая контрольную группу, что указывает на тот факт, что хромосомный полиморфизм может являться вариантом нормы, но в большинстве случаев в большинстве случаев встречался в подгруппе с невынашиванием беременности в 7.3% случаев.

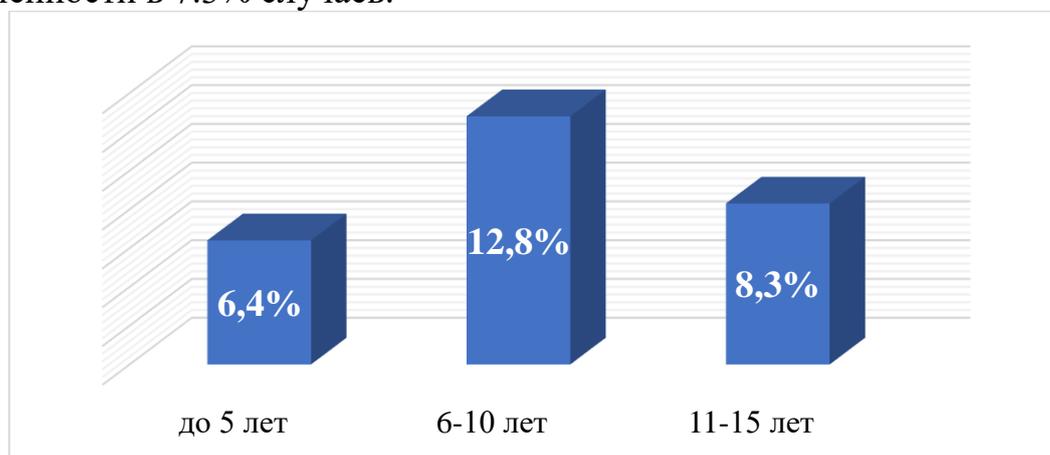


Рис. 2а. Распространенность хромосомных aberrаций в зависимости от продолжительности бесплодия у пациенток с нарушением фертильности

В нашей работе рис 2а и 2б демонстрируют распространенность хромосомных aberrаций в зависимости от продолжительности бесплодия. Женщины в возрасте 40–49 лет имели более высокий риск общего бесплодия, чем женщины в возрасте 20–29 лет. В зависимости от продолжительности бесплодия хромосомные aberrации встречаются в большинстве случаев в категории бесплодия 6-10лет в 12,8%.

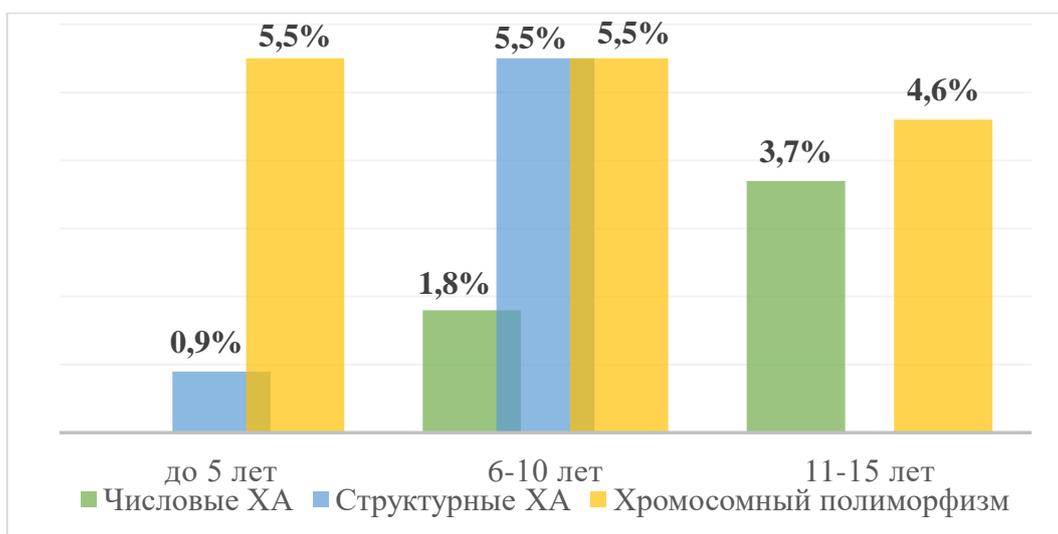


Рис. 26. Распространенность хромосомных aberrаций в зависимости от продолжительности бесплодия у пациенток с нарушением фертильности

Результаты исследования, несмотря на последние достижения в области генетики, подтверждают важность стандартного цитогенетического исследования хромосом при обследовании женщин с нарушением фертильности. Понимание закономерностей хромосомных aberrаций может многое помочь в принятии решений при планировании вспомогательной репродукции.

В пятой главе диссертации «Молекулярно-генетическое исследование распределения генов-кандидатов и генов фоллатного цикла у женщин с нарушением фертильности» представлены результаты полиморфизмов генов-кандидатов (Ala593Pro гена LHCGR и A2039G гена FSHR) и генов фоллатного цикла (A1298C и C677T гена MTHFR, A1298C гена MTRR и A66G гена MTR) и оценка их роль в нарушении репродуктивной дисфункции у женщин в Узбекистане.

Анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов генетического локуса A239G в гене FSHR среди основной группы пациенток с бесплодием (подгруппы с комбинированным и женским бесплодием и с невынашиванием беременности), а также группа контроля, приведены в таблице 5,6 и 7. В исследованных выборках пациенток и контроля генотипическая структура данного полиморфизма подчинялась равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0.05$).

Полученные нами результаты подтверждают важную роль неблагоприятного аллельного варианта полиморфизма 2039G гена FSHR в возникновении репродуктивной дисфункции у женщин. Несмотря на то, что различия в распределении генотипов локуса A2039G гена FSHR были статистически достоверными, отмечалась корреляция между выявлением аллельного варианта 2039G гена FSHR со сниженной фертильностью у женщин ($\chi^2=3.9; p=0.05; OR=1.5; 95\% CI: 1.0-2.19$). Рассчитанный коэффициент соотношения шансов показал риск развития женского бесплодия у носителей

неблагоприятного гетерозиготного генотипического варианта A/G ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$; OR=1.8;95%CI:1.03-3.05).

Выявленный нами полиморфизм A2039G гена FSHR при репродуктивной дисфункции крайне важен для прогнозирования развития первичного бесплодия у женщин Узбекистана и дополняет арсенал имеющихся генетических маркеров.

Таблица 5

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A239G в гене FSHR в изученных с группой пациенток с нарушением фертильности и контрольной выборке.

N	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 109)	124	56,9	94	43,1	33	30,3	58	53,2	18	16,5
2	Комбинированное бесплодие (n = 38)	47	61,8	29	38,2	13	34,2	21	55,3	4	10,5
3	Женское бесплодие (n = 40)	42	52,5	38	47,5	11	27,5	20	50	9	22,5
4	Невынашивание беременности (n = 31)	35	56,5	27	43,5	9	29,0	17	54,8	5	16,1
5	Контрольная группа (n = 105)	139	66,2	71	33,8	49	46,7	41	39,0	15	14,3

Таблица 6

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A239G в гене FSHR в основной и контрольной группах пациенток

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	124	56,9	139	66,2	3,9	0,05	0,9	0,6 - 1,23	0,7	0,46 - 1,0
G	94	43,1	71	33,8	3,9	0,05	1,2	0,77 - 1,75	1,5	1,0 - 2,19
A/A	33	30,3	49	46,7	6,1	0,03	0,6	0,36 - 1,17	0,5	0,28 - 0,87
A/G	58	53,2	41	39,0	4,3	0,05	1,4	0,81 - 2,28	1,8	1,03 - 3,05
G/G	18	16,5	15	14,3	0,2	0,7	1,2	0,59 - 2,27	1,2	0,56 - 2,5

Таблица 7

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A2039G гена FSHR в группе пациентов с женским бесплодием и в группе контроля

Ал ле ли	Количество аллелей и генотипов	χ^2	p	RR	95%CI	O R	95%CI
----------------	--------------------------------	----------	---	----	-------	--------	-------

	Женское бесплодие		Контроль группа							
	n	%	n	%						
A	42	52,5	139	66,2	4,6	0,05	0,8	0,38-1,63	0,6	0,34-0,95
G	38	47,5	71	33,8	4,6	0,05	1,3	0,92 -1,72	1,8	1,05-2,98
A/A	11	27,5	49	46,7	4,4	0,05	0,6	0,18-1,95	0,4	0,2-0,95
A/G	20	50,0	41	39,0	1,4	0,3	1,3	0,46-3,58	1,6	0,75-3,24
G/G	9	22,5	15	14,3	1,4	0,3	1,6	0,49-5,1	1,7	0,7-4,35

Выявленный нами вклад полиморфизма A2039G гена FSHR при репродуктивной дисфункции крайне важен для прогнозирования развития первичного бесплодия и дополняет арсенал имеющихся генетических маркеров.

Анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов генетического локуса Ala593Pro в гене LHCGR среди основной группы пациенток с нарушением фертильности (подгруппы с комбинированным и женским бесплодием и невынашиванием беременности) приведены в таблице 8 и 9. В исследованных выборках пациенток и контроля генотипическая структура данного полиморфизма подчинялась равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0.05$).

Таблица 8

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ala593Pro в гене LHCGR у женщин с нарушением фертильности

N	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 109)	209	95,9	9	4,1	100	91,7	9	8,3	0	0
2	Комбинированное бесплодие (n = 38)	74	97,4	2	2,6	36	94,7	2	5,3	0	0
3	Женское бесплодие (n = 40)	75	93,8	5	6,2	35	90,1	5	9,9	0	0
4	Невынашивание беременности (n = 31)	60	96,8	2	3,2	29	93,5	2	6,5	0	0

Полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии влияния неблагоприятного аллельного варианта С полиморфизма Ala593Pro в гене LHCGR в возникновении репродуктивной дисфункции. Рассчитанный коэффициент соотношения шансов ($\chi^2=0,2$; $p=0,8$; OR=1,3; 95%CI: 0,27 - 6,35) не подтвердил наличие коррелятивной связи между выявляемостью гетерозиготного генотипического варианта G/C полиморфного локуса Ala593Pro гена LHCGR и возникновением женского бесплодия.

Таблица 9

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Ala593Pro в гене LHCGR у женщин с нарушением фертильности

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов								χ^2	p	OR	95%CI
	Основная группа (n=109)		Комб-ное бесплодие (n=38)		Женское бесплодие (n=40)		Невынашивание беременности (n=31)					
	n	%	n	%	n	%	n	%				
G	209	95,9	74	97,4	135	95,1	60	96,8	0,2	0,80	0,8	0,16 - 3,66
C	9	4,1	2	2,6	7	4,9	2	3,2	0,2	0,80	1,3	0,27 - 6,12
G/G	100	91,7	36	94,7	64	90,1	29	93,5	0,2	0,80	0,8	0,16 - 3,73
G/C	9	8,3	2	5,3	7	9,9	2	6,5	0,2	0,80	1,3	0,27 - 6,35

Эти данные позволяют заключить о том, что полиморфный локус Ala593Pro гена LHCGR не играет роль в формировании нарушения репродуктивной функции и не является фактором риска развития первичного бесплодия у женщин Узбекистана.

Анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов локуса С677Т гена МТНFR среди основной группы, включающей подгруппы пациенток с бесплодием (комбинированное и женское и пациенток с невынашиванием беременности) и контрольной группы приведены в таб. 10,11 и 12. В исследованных выборках пациенток и контроля генотипическая структура данного полиморфизма подчинялась равновесию Харди-Вайнберга ($p>0.05$).

Таблица 10

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма С677Т в гене МТНFR в изученных с группой пациенток с нарушением фертильности и контрольной выборке

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=109	156	71.6	62	28.4	55	50.5	46	42.2	8	7.3
1.1	Комбинированное бесплодие n= 38	56	73.7	20	26.3	20	52.6	16	42.1	2	5.3
1.2	Женское бесплодие n=40	69	86.3	11	13.7	30	75.0	9	22.5	1	2.5
1.3	Невынашивание беременности n=31	31	50.0	31	50.0	5	16.1	21	67.8	5	16.1
2	Контр. группа n=105	169	80.5	41	19.5	68	64.8	33	31.4	4	3.8

Таблица 11

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма С677Т гена МТНFR в группах пациенток основной и контрольной групп

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
C	156	71,6	169	80,5	4,7	0,03	0,9	0,61 - 1,3	0,6	0,38 - 0,95
T	62	28,4	41	19,5	4,7	0,03	1,1	0,68 - 1,87	1,6	1,05 - 2,45
C/C	55	50,5	68	64,8	4,5	0,04	0,8	0,47 - 1,3	0,6	0,37 - 0,96
C/T	46	42,2	33	31,4	2,7	0,10	1,3	0,81 - 2,23	1,6	0,91 - 2,8
T/T	8	7,3	4	3,8	1,3	0,26	1,9	0,84 - 4,42	2,0	0,61 - 6,58

Результаты проведенного нами анализа распределения частоты генотипических вариантов полиморфизма C677T гена MTHFR подтвердили достоверность различий между сравниваемыми группами и подгруппой пациенток с невынашиванием беременности. Выявлено наличие значимой ассоциации функционально неблагоприятного аллельного варианта данного полиморфизма с риском развития нарушения фертильности у женщин в Узбекистане. Риск развития бесплодия при носительстве неблагоприятных аллельного варианта T достоверно увеличивается почти в 1.6 раз ($\chi^2=4.7$; OR=1.6 при $p<0.05$). Необходимо отметить тенденцию к превалорированию гетерозиготного генотипа C/T среди пациенток основной группы, показывая протективный эффект ($\chi^2=2.7$; $p=0.1$; OR=1.6; 95%CI:0.91-2.8).

Таблица 12

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма C677T гена MTHFR в подгруппе пациенток с невынашиванием беременности и группе контроля

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Невынашивание беременности		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
C	31	50,0	169	80,5	22,8	0,01	0,6	0,27 - 1,41	0,2	0,14 - 0,43
T	31	50,0	41	19,5	22,8	0,01	1,6	1,07 - 2,43	4,1	2,31 - 7,37
C/C	5	16,1	68	64,8	22,8	0,01	0,2	0,04 - 1,44	0,1	0,04 - 0,26
C/T	21	67,8	33	31,4	13,2	0,01	2,2	0,58 - 8,01	4,6	2,01 - 10,42
T/T	5	16,1	4	3,8	5,9	0,03	4,2	1,12 - 15,97	4,9	1,35 - 17,42

Статистически значимый фактор риска развития невынашивания беременности у женщин наблюдался при носительстве неблагоприятных аллельного 677T и генотипических вариантов полиморфизма C677T гена

МТНFR($\chi^2=22.8$; $p=0.01$; $OR=4.1$; $95\%CI:2.3-17.37$ / $\chi^2=5.9$; $p=0.03$; $OR=4.9$; $95\%CI:1.35-17.42$).

Из полученных результатов можно сделать вывод, что полиморфизм rs1801133 гена МТНFR, достоверно имеет отношение к патогенезу нарушения фертильности.

Анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов локуса А1298С гена МТНFR среди основной группы, включающей подгруппы пациенток с бесплодием (комбинированное и женское и пациенток с невынашиванием беременности) и контрольной группы приведены в таблицах 13 и 14. В исследованных выборках пациенток и контроля генотипическая структура данного полиморфизма подчинялась равновесию Харди-Вайнберга ($p>0.05$).

Таблица 13

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма А1298С в гене МТНFR в группах пациенток и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		А		С		А/А		А/С		С/С	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	Основная группа n=109	162	74.3	56	25.7	59	54.1	44	40.4	6	5.5
1.2	Комбинированное бесплодие n= 38	55	72.4	21	27.6	19	50	17	44.7	2	5.3
1.3	Женское бесплодие n = 40	61	76.3	19	23.7	22	55.0	17	42.5	1	2.5
1.4	Невынашивание беременности n=31	46	74.2	16	25.8	18	58.0	10	32.3	3	9.7
2	Контрольная группа n= 105	173	82.4	37	17.6	71	67.6	31	29.5	3	2.9

Таблица 14

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма А1298С гена МТНFR в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	п	%	п	%						
А	162	74,3	173	82,4	4,1	0,05	0,9	0,61 - 1,33	0,6	0,39 - 0,99
С	56	25,7	37	17,6	4,1	0,05	1,1	0,65 - 1,88	1,6	1,02 - 2,57
А/А	59	54,1	71	67,6	4,1	0,05	0,8	0,48 - 1,33	0,6	0,32 - 0,98
А/С	44	40,4	31	29,5	2,8	0,1	1,4	0,82 - 2,28	1,6	0,92 - 2,85
С/С	6	5,5	3	2,9	0,9	0,4	1,9	0,75 - 4,95	2,0	0,49 - 7,94

Установлена достоверная взаимосвязь между риском формирования нарушения фертильности и носительством аллельного варианта 1298С гена МТНFR, ассоциированный с нарушением фолатного обмена, риск развития

бесплодия достоверно увеличивается почти в 1.6 раз ($\chi^2=4.1$; $p<0.05$; $OR=1.6$; $95\%CI:1.02-2.57$). Выявлена возможная связь с предрасположенностью к развитию нарушения фертильности у женщин с генотипом A/C ($\chi^2=2.8$; $p=0.1$; $OR=1.6$; $95\%CI:0.92-2.85$). Таким образом, исследование полиморфизма rs1801131 гена фолатного цикла MTHFR необходимо проводить женщинам с нарушением репродуктивной системы, так как его действие является опосредованным.

Анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов локуса A66G гена MTRR среди основной группы и группой контроля приведены в таб. 15,16 и 17. В исследованных выборках пациенток и контроля генотипическая структура данного полиморфизма подчинялась равновесию Харди-Вайнберга ($p>0.05$).

Таблица 15

Распространенность и контроль аллелей и генотипов полиморфизма A66G гена MTRR в группах пациентов

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=109	169	77.5	49	22.5	65	59.6	39	35.8	5	4.6
1.1	Комбинированное бесплодие n=38	60	78.9	16	21.1	24	63.1	12	31.6	2	5.3
1.2	Женское бесплодие n=40	70	87.5	10	12.5	30	75.0	10	25.0	0	-
1.3	Невынашивание беременности n=31	39	62.9	23	37.1	11	35.5	17	54.8	3	9.7
2	Контрольная группа n=105	175	83.3	35	16.7	74	70.5	27	25.7	4	3.8

Обнаружено протективное действие на развитие первичного бесплодия при наличии мутантного аллеля G полиморфизма A66G гена MTRR при $\chi^2=2.3$; $p=0.2$ и риске развития $OR=1.4$; $95\%CI:0.9-2.35$. Выявление гетерозиготного генотипа A/G полиморфизма A66G гена MTRR в основной группе женщин с нарушением фертильности было связано с риском развития (OR) равным 1.6 при доверительном интервале $95\%CI:0.9-2.89$ что может свидетельствовать о косвенном влиянии данного генотипического варианта в развитии первичного бесплодия. Данные показатели могут служить основанием для проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A66G в гене MTRR в группах пациентов и контроля

Таблица 16

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A66G гена MTRR в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	169	77,5	175	83,3	2,3	0,2	0,9	0,62 - 1,4	0,7	0,43 - 1,12
G	49	22,5	35	16,7	2,3	0,2	1,1	0,63 - 1,84	1,4	0,9 - 2,35
A/A	65	59,6	74	70,5	2,8	0,1	0,8	0,51 - 1,41	0,6	0,35 - 1,09
A/G	39	35,8	27	25,7	2,5	0,2	1,4	0,83 - 2,33	1,6	0,9 - 2,89
G/G	5	4,6	4	3,8	0,1	0,8	1,2	0,37 - 3,9	1,2	0,32 - 4,64

Таблица 17

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A66G гена MTRR в подгруппе пациенток с невынашиванием беременности и группе контроля

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Невынаш-ние беременности		Контрол группа							
	n	%	n	%						
A	39	62,9	175	83,3	11,9	0,01	0,8	0,33-1,74	0,3	0,18-0,63
G	23	37,1	35	16,7	11,9	0,01	1,3	0,8-2,03	2,9	1,6-5,45
A/A	11	35,5	74	70,5	12,5	0,01	0,5	0,14-1,8	0,2	0,1-0,52
A/G	17	54,8	27	25,7	9,3	0,01	2,1	0,65-7,04	3,5	1,56-7,87
G/G	3	9,7	4	3,8	1,7	0,2	2,5	0,42-15,29	2,7	0,6-12,14

Наше исследование позволило заключить, что неблагоприятный гомозиготный вариант G данного гена имеет значение в развитии невынашивания беременности у женщин, что указывает на отношение шансов OR=2.9;95%CI:1.6-5.45. Выявление гетерозиготного генотипа A/G гена MTRR в подгруппе женщин с невынашиванием беременности было связано с риском развития (OR) равным 3.5 при доверительном интервале 95%CI:1.56-7.87, что свидетельствует о высокой вероятности наличия ассоциативной связи данного генотипического варианта с развитием нарушения фертильности ($\chi^2=9.3$; p=0.01).

Анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов локуса A2756G гена MTR среди основной группы, включающей подгруппы пациенток с бесплодием (комбинированное и женское) и пациенток с невынашиванием беременности) и контрольной группы приведены в таб. 18 и 19. В исследованных выборках пациенток и контроля генотипическая структура данного полиморфизма подчинялась равновесию Харди-Вайнберга (p>0.05). Отклонения распределения генотипических вариантов

полиморфизма rs1805087 гена MTR от РХВ в исследованных выборках пациентов и контроля не обнаружено.

Таблица 18

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A2756G в гене MTR в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		А		С		А/А		А/С		С/С	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	Основная группа n=109	183	84	35	16	77	70.6	28	25.7	4	3.7
1.1	Комбинированное бесплодие n= 38	63	82.9	13	17.1	27	71	9	23.7	2	5.3
1.2	Женское бесплодие n= 40	68	85	12	15	28	70	12	30	0	0
1.3	Невынашивание беременности n= 31	52	83.9	10	16.1	22	71	7	22.6	2	3.2
2	Контрольная группа n=105	177	84.3	33	15.7	75	71.4	27	25.7	3	2.9

Проведенное исследование не выявило статистически значимых взаимосвязей аллелей и генотипов полиморфизма rs1805087 гена MTR в основной и контрольной группах.

Таблица 19

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A2756G гена MTR в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	п	%	п	%						
А	183	84	177	84,3	0,1	0,8	1,0	0,61 - 1,69	1,1	0,65 - 1,81
С	35	16	33	15,7	0,1	0,8	1,0	0,6 - 1,63	0,9	0,55 - 1,55
А/А	77	70,6	75	71,4	0,1	0,9	1,0	0,57 - 1,8	1,1	0,58 - 1,9
А/С	28	25,7	27	25,7	0,1	0,9	1,0	0,55 - 1,8	1,0	0,54 - 1,84
С/С	4	3,7	4	2,9	0,2	0,7	0,7	0,13 - 3,94	0,7	0,16 - 3,25

Проанализировав полученные нами результаты, мы пришли к выводу, полиморфизм rs1805087 гена MTR не оказывает существенного влияния на риск развития нарушения фертильности.

Обобщая результаты проведенного исследования, мы поддерживаем гипотезу о том, что в реализации репродуктивной дисфункции ключевую роль

играет сочетание генов регуляторов фолатного обмена и пусковым фактором для развития нарушения фертильности является сочетанное носительство неблагоприятных аллельных вариантов этих генов.

Проведенная научно-исследовательская работа по изучению генетических изменений у женщин с первичным бесплодием позволила выявить специфические и характерные изменения, которые встречаются у женщин с нарушением фертильности.

Выполненное нами исследование стало наглядным подтверждением необходимости проведения цито- и молекулярно-генетических методов, результаты которых позволяют установить точный диагноз и выбрать правильную тактику по решению проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Молекулярно-генетические аспекты нарушения репродуктивной дисфункции и развитие первичного бесплодия у женщин» сформулированы следующие выводы:

1. Исследование гормонального профиля и коррекция выявленных нарушений для оценки состояния репродуктивной системы пациенток, страдающих нарушением фертильности, показало, что в качестве диагностических критериев эндокринных нарушений необходимо учитывать следующие параметры: возраст женщины, ИМТ, продолжительность менструального цикла, данные ТВУЗИ и показатели стероидных гормонов в динамике менструального цикла. Для диагностики невынашивания беременности до 5-6 недель необходимо проведение анализов для определения уровня гомоцистеина и витаминов группы В (витамин В6, В9 и В12).

2. Наши результаты подтверждают о важности цитогенетического анализа хромосом в обследовании первичного бесплодия ($\chi^2=22.5$; $p<0.05$; OR=9.6; CI:3.243-28.35). Обнаружено, что в структуре цитогенетических нарушений у женщин с нарушением фертильности выявляются как числовые, так и структурные хромосомные аномалии, частота которых составляет 5.5% и 6.4% соответственно.

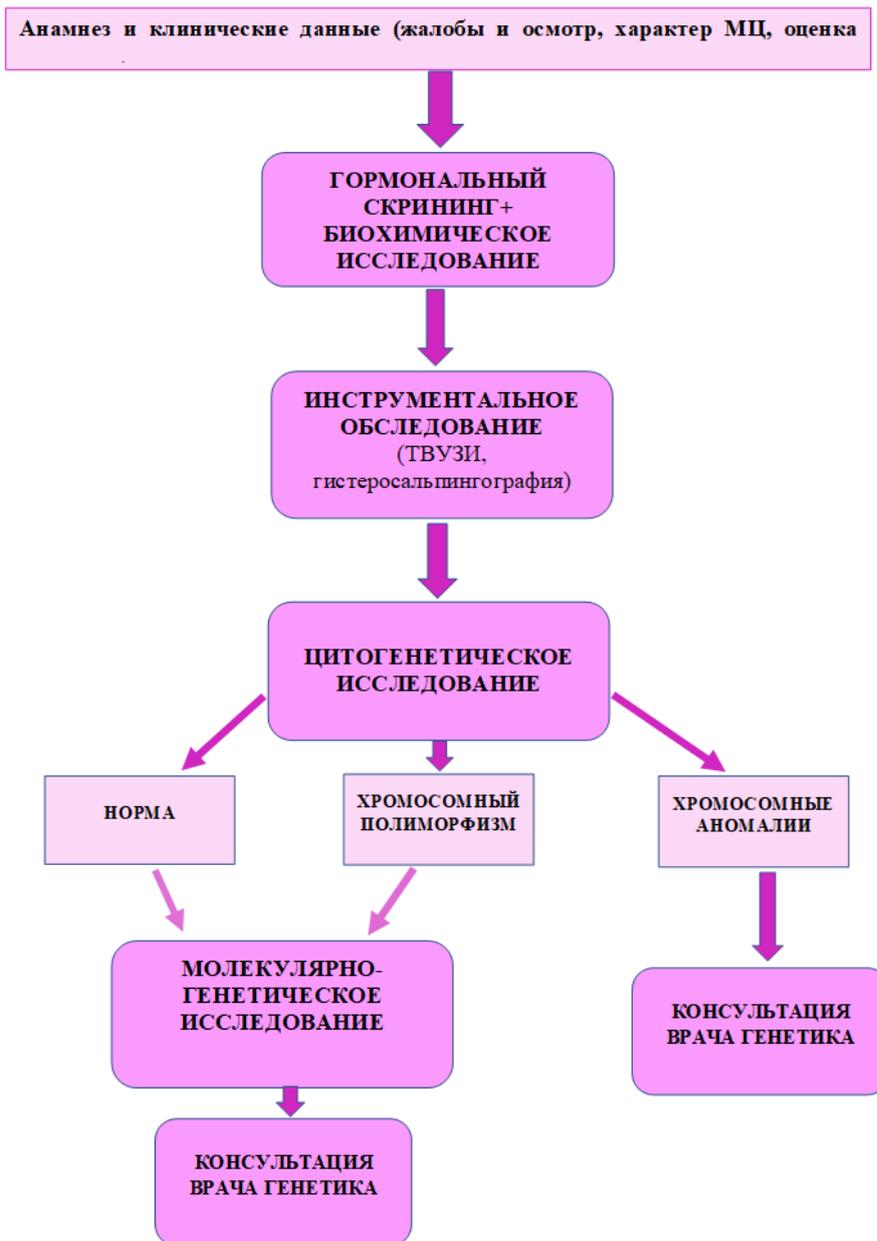
3. Выявлена ассоциативная связь между риском развития нарушения фертильности с носительством аллельного и генотипического вариантов гена FSHR (A2039G). Отмечалась корреляция между выявлением аллельного варианта 2039G гена FSHR со сниженной фертильностью у женщин ($\chi^2=3.9$; $p=0.05$; OR=1.5; 95%CI:1.0-2.19). Риск развития бесплодия при носительстве неблагоприятного гетерозиготного генотипического варианта гена FSHR возрастает в 1.8 (OR=1.8; $\chi^2=4.3$ и $p=0.05$). Напротив, функционально благоприятные аллельные и генотипические варианты генетических маркеров FSHR (A2039G) и LHCGR (Ala593Pro) ассоциированы с пониженным риском развития нарушения фертильности (OR=0.7; 95%CI:0.46-1.0/OR=0.8; 95%CI:0.16-3.66). Рассчитанный коэффициент

соотношения шансов ($\chi^2=0,2$; $p=0,8$; $OR=1,3$; $95\%CI:0,27-6,35$) не подтвердил наличие коррелятивной связи между выявляемостью гетерозиготного генотипического варианта G/C полиморфного локуса Ala593Pro гена LHCGR и возникновением женского бесплодия. Полиморфный локус Ala593Pro гена LHCGR не играет роль в формировании нарушения репродуктивной функции и не является фактором риска развития первичного бесплодия у женщин.

Установлена достоверная взаимосвязь между риском формирования нарушения фертильности и носительством аллельных вариантов 677T и 1298C гена MTHFR, ассоциированный с нарушением фолатного обмена. Риск развития бесплодия при носительстве неблагоприятных аллельных вариантов этих полиморфизмов достоверно увеличивается почти в 1.6 раз ($OR=1.6$ при $p<0.05$). Статистически значимый фактор риска развития невынашивания беременности у женщин наблюдался при носительстве неблагоприятных аллельного и генотипического вариантов полиморфизма C677T гена MTHFR ($\chi^2=22.8$; $p=0.01$; $OR=4.1$; $95\%CI:2.31-7.37$ / $\chi^2=5.9$; $p=0.03$; $OR=4.9$; $95\%CI:1.35-17.42$). Выявлено протективное действие на развитие первичного бесплодия при наличии аллеля G и генотипа A/G полиморфизма A66G гена MTRR при риске развития $OR=1.4$; $95\%CI:0.9-2.35$ / $OR=1.6$; $95\%CI:0.9-2.89$. Наличие неблагоприятного гомозиготного аллеля G гена MTRR имеет значение в развитии невынашивания беременности у женщин, что указывает на риск развития $OR=2.9$; $95\%CI:1.6-5.45$. Выявление гетерозиготного генотипа A/G гена MTRR в подгруппе женщин с невынашиванием беременности было связано с отношением шансов $OR=3.5$; $95\%CI:1.56-7.87$, что свидетельствует о высокой вероятности наличия ассоциативной связи данного генотипического варианта с развитием нарушения фертильности ($\chi^2=9.3$; $p=0.01$). Напротив, не обнаружена взаимосвязь между риском развития бесплодия и полиморфными вариантами гена MTR (A2756G), что позволяет сделать вывод об отсутствии самостоятельной роли этого гена в патогенезе нарушения фертильности ($OR\leq 1$; $p>0.05$). Обобщая результаты проведенного исследования, мы поддерживаем гипотезу о том, что в реализации репродуктивной дисфункции ключевую роль играет сочетание генов регуляторов фолатного обмена и пусковым фактором для развития нарушения фертильности является сочетанное носительство неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов этих генов.

4. В результате полученных данных усовершенствован и разработан новый алгоритм диагностики первичного бесплодия у женщин Узбекистана.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ



**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE AWARDING OF
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF HEMATOLOGY**

GASANOVA SHAKHINA SARDAROVNA

**MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF REPRODUCTIVE
DYSFUNCTION AND DEVELOPMENT OF PRIMARY INFERTILITY IN
WOMEN**

**14.00.16- Normal and pathological physiology
14.00.20 – Medical genetics**

ABSTRACT
of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences

TASHKENT – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.2.PhD/Tib3593.

The dissertation was completed at the Republican specialized scientific-practical medical center of hematology.

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

Scientific adviser:

Irgashev Dilmurad Saatovich

Doctor of Medical Sciences

Boboev Kodirjon Tohtaboevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Azimova Sevara Bahodirovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Mavlyanova Nigora Narimanovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Lead organization:

Bukhara State Medical Institute

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2024 at _____ hours at a meeting one-time Scientific Council based of the of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10 educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2 educational building «B» wing, 7 room. Tel/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2024.

(mailing protocol register No. _____ on «_____» _____ 2024).

G.I. Shaikhova

Chairman of the one-time Scientific Council based of the Scientific Council for the awarding of academic degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific Secretary of the one-time Scientific Council based of the Scientific Council for the awarding of academic degrees,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

R.D. Usmanov

Chairman of the One-time scientific seminar at the one-time Scientific Council based of the Scientific Council for the awarding of academic degrees,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study is to improve the assessment of molecular genetic aspects of reproductive dysfunction and pathogenetic indicators of the development of primary infertility in women.

The object of the study were 109 women diagnosed with impaired fertility who applied to the Doctor D clinic in Tashkent in 2019-2022, of which 40 women with primary infertility, 38 with combined infertility and 31 women with miscarriage, as well as 105 conditional - healthy women of the control group

Scientific novelty of the research is as follows:

Based on the data of numerical and structural chromosomal abnormalities in the structure of cytogenetic disorders in women with impaired fertility, the role of chromosomal and gene disorders in the pathogenesis of reproductive dysfunction in women of Uzbekistan has been proven;

the frequency and mutational spectra of systemic hormonal regulation genes involved in the control of folliculogenesis (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) were determined and their role in the pathogenesis of infertility in women was assessed. The feasibility of genetic testing of allelic polymorphism of prognostic marker genes in predicting the risk of impaired fertility has been established;

the frequency and mutational spectra of folate cycle genes in women with impaired fertility were determined. The role of polymorphisms C677T of the MTHFR gene and A66G of the MTRR gene in the development of miscarriage in primary infertility in women was assessed;

based on the results of molecular genetic studies, a method of primary prevention of infertility has been proven to restore reproductive function and prevent its disorders in Uzbek women.

Implementation of the research results: Based on scientific results obtained on the basis of molecular genetic aspects of reproductive dysfunction and the development of primary infertility in women:

first scientific novelty: based on the identification of numerical and structural chromosomal abnormalities in the structure of cytogenetic disorders in women with impaired fertility, evidence of the role of chromosomal and gene disorders in the pathogenesis of reproductive dysfunction in women of Uzbekistan is included in the content of the methodological recommendation «Diagnostics of A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene in case of infertility and recurrent miscarriage», approved by the coordination and expert council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated August 15, 2023. This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated 08/15/2023, as well as the laboratory and clinic of «DoktorD-IVF» LLC No. 3 dated 07/24/2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 02/37 dated July 8, 2024). *Social effectiveness:* based on cyto- and molecular genetic studies, a connection has been established between age and TMI indicators of chromosomal and gene disorders in the pathogenesis of reproductive dysfunction in women of Uzbekistan, characteristics of the duration of infertility in subgroups of

patients, the role of age in reproductive problems, the role of diseases of the endocrine system affecting women's health, the age-related impact of a decrease in ovarian reserve and deterioration in egg quality on reproductive outcomes, which made it possible to improve the diagnostic procedure. *Economic efficiency*: as a result of preventing infertility in women of childbearing age, preventing mental changes caused by them and preserving the family, as well as restoring the health of patients, 15,600,000 UZS will be saved, spent on inpatient treatment of this disease once a year for seven days;

second scientific novelty: substantiation of the frequency and mutational spectra of systemic genes of hormonal regulation involved in the control of folliculogenesis (A2039G FSHR, Ala593Pro LHCGR) and assessment of their role in the pathogenesis of infertility in women, as well as the feasibility of genetic testing of allelic polymorphism of prognostic marker genes in predicting the risk of impaired fertility, is included in the content of the methodological recommendation «Diagnostics of A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene in case of infertility and recurrent miscarriage», approved by the coordination and expert council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated August 15, 2023. This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated 08/15/2023, as well as the laboratory and clinic of «DoktorD-IVF» LLC No. 3 dated 07/24/2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 02/37 dated July 8, 2024). *Social effectiveness*: based on cyto- and molecular genetic studies, a connection has been established between age and TMI indicators of chromosomal and gene disorders in the pathogenesis of reproductive dysfunction in women of Uzbekistan, characteristics of the duration of infertility in subgroups of patients, the role of age in reproductive problems, the role of diseases of the endocrine system affecting women's health, the age-related impact of a decrease in ovarian reserve and deterioration in egg quality on reproductive outcomes, which made it possible to improve the diagnostic procedure. *Economic efficiency*: as a result of preventing infertility in women of childbearing age, preventing mental changes caused by them and preserving the family, as well as restoring the health of patients, 15,600,000 UZS will be saved, spent on inpatient treatment of this disease once a year for seven days;

third scientific novelty: evidence of the frequency and mutational spectra of folate cycle genes in women with impaired fertility, as well as the role of polymorphisms C677T of the MTHFR gene and A66G of the MTRR gene in the development of miscarriage in primary infertility in women, is included in the content of the methodological recommendation «Diagnostics of A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene in case of infertility and recurrent miscarriage», approved by the coordination and expert council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated August 15, 2023. This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated 08/15/2023, as well as the laboratory and clinic of «DoktorD-IVF» LLC No. 3 dated 07/24/2023

(conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 02/37 dated July 8, 2024). *Social effectiveness*: based on cyto- and molecular genetic studies, a connection has been established between age and TMI indicators of chromosomal and gene disorders in the pathogenesis of reproductive dysfunction in women of Uzbekistan, characteristics of the duration of infertility in subgroups of patients, the role of age in reproductive problems, the role of diseases of the endocrine system affecting women's health, the age-related impact of a decrease in ovarian reserve and deterioration in egg quality on reproductive outcomes, which made it possible to improve the diagnostic procedure. *Economic efficiency*: as a result of preventing infertility in women of childbearing age, preventing mental changes caused by them and preserving the family, as well as restoring the health of patients, 15,600,000 UZS will be saved, spent on inpatient treatment of this disease once a year for seven days;

fourth scientific novelty: based on the results of molecular genetic studies, evidence of a method of primary prevention of infertility for restoring reproductive function and preventing its disorders in Uzbek women, is included in the content of the methodological recommendation «Diagnostics of A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene in case of infertility and recurrent miscarriage», approved by the coordination and expert council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated August 15, 2023. This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology No. 7/1 dated 08/15/2023, as well as the laboratory and clinic of «DoktorD-IVF» LLC No. 3 dated 07/24/2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 02/37 dated July 8, 2024). *Social effectiveness*: based on cyto- and molecular genetic studies, a connection has been established between age and TMI indicators of chromosomal and gene disorders in the pathogenesis of reproductive dysfunction in women of Uzbekistan, characteristics of the duration of infertility in subgroups of patients, the role of age in reproductive problems, the role of diseases of the endocrine system affecting women's health, the age-related impact of a decrease in ovarian reserve and deterioration in egg quality on reproductive outcomes, which made it possible to improve the diagnostic procedure. *Economic efficiency*: as a result of preventing infertility in women of childbearing age, preventing mental changes caused by them and preserving the family, as well as restoring the health of patients, 15,600,000 UZS will be saved, spent on inpatient treatment of this disease once a year for seven days.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation was 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С. Анализ ассоциации полиморфизма A2756G гена MTR у женщин с нарушением фертильности // Новый день в медицине. – Бухара, 2022. – №5(43). – С. 88-94 (14.00.00; №22).

2. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С. Анализ ассоциации полиморфизма Ala593Pro гена LHCGR, как фактор развития первичного бесплодия у женщин // Новый день в медицине. – Бухара, 2022. – №8(46). –С. 191-196 (14.00.00; №22).

3. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С. Study of polymorphism Ile22Met (A66G, rs1801394) OF the MTRR gene in the development of fertility disorders in women of the uzbek population // Журнал биомедицины и практики. – Ташкент, 2022. – Т.7. – №6. – С. 336-344 (14.00.00; №24).

4. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С. Анализ ассоциации полиморфизма A2039C гена FSHR у женщин с нарушением фертильности в узбекской популяции // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2023. – №102. – С. 27-31 (14.00.00; №14).

5. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С., Музаффарова М.Х., Югай Е.С. Клинико-генетические аспекты бесплодия // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2021. – №2. – С. 119-136 (14.00.00; №15).

6. Gasanova Sh.S., Boboev K.T., Irgashev D.S. Chromosomal abnormalities in uzbek women with primary infertility // American Journal of Clinical and Experimental Immunology ISSN:2164-7712/AJCEIO157703 – 2024; 13(4):165-176 (14.00.00; №1).

II бўлим (II часть; II part)

7. Gasanova Sh.S., Boboev K.T., Irgashev D.S. Prevalence of chromosomal abnormalities in women of the uzbek population with infertility // American Journal Of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation eISSN: 2771-2753. –2024. – Т.4. – №04. – Р. 41-54.

8. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С. Анализ полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR при невынашивании беременности при первичном бесплодии женщин Узбекистана // The Journal of Humanities & Natural Sciences – 2024. – №15 (10). Vol. – С. 97-100.

9. Гасанова Ш.С., Иргашев Д.С., Музаффарова М.Х. Клинико-генетические аспекты у женщин с бесплодием неясного генеза //Сборник статей по материалам XLVIII международной научно-практической конференции Современная медицина: Новые подходы и актуальные исследования - N5 (44) ISSN 2541-9854. – Москва, 2021. С. 27-31.

10. Гасанова Ш.С., Иргашев Д.С., Музаффарова. Анализ вклада полиморфизма C677 гена MTHFR в развитие бесплодия неясного генеза у

женщин узбекской национальности // Сборник тезисов по материалам The III «Modern Challenges to science and practice». - Варна, Болгария, 2022. С. 301-303.

11. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A2039G гена FSHR в узбекской популяции // Сборник тезисов XXXII Международной конференции РАРЧ-2022 «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – Казань, 2022. С. 28-29.

12. Гасанова Ш.С., Бобоев К.Т., Иргашев Д.С. Диагностика полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR при бесплодии и привычном невынашивании беременности. Методическая рекомендация. – Ташкент, 2023.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 17.10.2024 йил
Бичими 60x84 1/16 . «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,75. Адади 100. Буюртма № 196

**«Fan va ta'lim poligraf» MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**