

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

САЙФУТДИНОВА ЗУХРА АБДУРАШИД ҚИЗИ

**ЭРКАКЛАР БЕПУШТЛИГИНИНГ КЛИНИК ЛАБОРАТОР ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕЗОНЛАРИНИНГ ПРОГНОСТИК
АҲАМИЯТИ**

14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Science (DSc)

Сайфутдинова Зухра Абдурашид кизи

Эркаклар бепуштлигининг клиник лаборатор ва молекуляр-генетик
мезонларининг прогностик аҳамияти.....

3

Сайфутдинова Зухра Абдурашид кизи

Прогностическое значение клинических, лабораторных и
молекулярно-генетических критериев мужского бесплодия.....

21

Sayfutdinova Zukhra Abdurashid qizi

Prognostic Value of Clinical, Laboratory, and Molecular Genetic Markers
of Male Infertility.....

39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

44

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

САЙФУТДИНОВА ЗУХРА АБДУРАШИД ҚИЗИ

**ЭРКАКЛАР БЕПУШТЛИГИНИНГ КЛИНИК ЛАБОРАТОР ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕЗОНЛАРИНИНГ ПРОГНОСТИК
АҲАМИЯТИ**

14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2025.1.DSc/Tib1261 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Курбонова Зумрад Чутбаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Мўминова Нигора Хайруллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ахмедова Нилуфар Шариповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Носиров Фурқат Раупович
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашининг 2026 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2026 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)/

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Н. Арипов

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бепуштлиқ муаммоси нафақат тиббий, балки ижтимоий, оилавий ва демографик аҳамиятга эга бўлган долзарб масалалардан бири ҳисобланади. ЖССТ маълумотларига кўра, «...ҳар олтинчи жуфтликдан бирида бепуштлиқ кузатилиб, ҳолатларнинг тахминан ярмида асосий сабаб эркак омили билан боғлиқдир...»¹. Жаҳон миқёсида эркаклар бепуштлиги умумий ҳолатларнинг 40–50 % ини ташкил этади, бу эса муаммонинг кенг тарқалганлигини ва ундан келиб чиқадиган ижтимоий-демографик оқибатларнинг жиддийлигини кўрсатади. Эркак бепуштлигининг полиэтиологик табиати – генетик омиллар (AZF микроделециялари, CFTR мутациялари, Клайнфельтер синдроми), гормонал дисбаланс, инфекция-яллиғланиш ва иммунологик жараёнлар, анатомик ўзгаришлар (варикоцеле, крипторхизм), шунингдек экологик ва турмуш тарзи омилларининг мураккаб ўзаро таъсири – касалликнинг диагностикаси ва прогнозини қийинлаштиради. Жаҳон адабиётида тўпланган илмий маълумотлар асосан Ғарб популяцияларида олинган бўлиб, Марказий Осиё, жумладан Ўзбекистон аҳолисининг генетик, экологик ва ижтимоий-иқтисодий хусусиятларини тўлиқ акс эттирмайди. Натижада миллий популяцияда AZF ва CFTR каби генетик маркерларнинг тарқалиши, уларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлар билан боғлиқлиги ва прогностик қиймати, шунингдек интеграциялашган диагностик ёндашувлар етарлича ўрганилмаган бўлиб қолмоқда. Шу боис, эркаклар бепуштлигининг клиник-лаборатор ва молекуляр-генетик мезонларини комплекс ўрганиш, уларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш ва миллий шароитга мос диагностик-даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш долзарб илмий вазифа ҳисобланади.

Жаҳонда бепуштлиқни эрта ва аниқ ташхислаш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада индивидуаллаштирилган даволаш стратегияларини шакллантириш, Y-хромосома AZF микроделециялари ва CFTR ген мутацияларининг ўзбек популяциясидаги тарқалиш даражаси, уларнинг гормонал фенотиплар ва сперматогенез бузилиши даражаси билан боғлиқлигини ўрганиш, гипергонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик эугонадизм, гипергонадотропик эугонадизм ва гипогонадотропик гипогонадизм каби фенотипларнинг клиник-лаборатор ва репродуктив хусусиятларини баҳолаш, идиопатик бепуштлиқ ва оксидатив стресс механизмларининг патогенетик асосларини маҳаллий шароитда тасдиқлаш, миллий популяцияга хос генетик-клиник маълумотлар базасини яратиш, шу асосда амалий қўлланиши мумкин бўлган башоратловчи моделлар ва алгоритмларни ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, қўшимча

¹ World Health Organization (WHO). Infertility – Fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: who.int

репродуктив технологиялар самарадорлигини ошириш ҳамда эркаklar репродуктив саломатлигини муҳофаза қилиш борасида муайян чоратадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устивор 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, эркаklar бепуштлигининг клиник-эпидемиологик, этиопатогенетик ва молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганишга қаратилган тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чоратадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чоратадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чоратадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Эркаklar бепуштлигининг клиник, лаборатор, гормонал ва молекуляр-генетик мезонларини баҳолаш ҳамда унинг диагностик-прогностик ёндашувларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор, жумладан, етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда: World Health Organization (ЖССТ), Karolinska Institutet ва Karolinska University Hospital (Швеция), University of Florence ва University Hospital Careggi (Италия), National and Kapodistrian University of Athens ҳамда Attikon University Hospital (Греция), Royan Institute for Reproductive Biomedicine ва University of Tehran (Эрон), The University of Melbourne, Bio21

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

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <https://www.who.int>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39205920>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39358566>, <https://www.mdpi.com>, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10992998>, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12787072>, https://www.mediasphera.ru/issues/problem-reproduktii/2025/3/1102572172025031092?utm_source=chatgpt.com, сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Molecular Science and Biotechnology Institute (Австралия), University of Birmingham, Centre for Human Reproductive Science (Буюк Британия), University of Naples Federico II (Италия), Al-Farabi Kazakh National University, Institute of Genetics and Physiology (Қозғоғистон), Тошкент давлат тиббиёт университети, Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон).

Эркаклар бепуштлигининг клиник, лаборатор, гормонал ва молекуляр-генетик мезонларини баҳолаш ҳамда унинг диагностик-прогностик ёндашувларини такомиллаштириш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: спермани лаборатор текшириш усулларини стандартлаштириш, сперматозоидлар концентрацияси, ҳаракатчанлиги, морфологияси ва ҳаётийлигини баҳолаш мезонларини такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар амалга оширилган, спермограмма кўрсаткичларини стандартлаштириш ва уларнинг халқаро таққосланувчанлигини таъминлашнинг эркаклар репродуктив функциясини баҳолашдаги аҳамиятини асослаб берган (World Health Organization (ЖССТ), Karolinska Institutet ва Karolinska University Hospital (Швеция); Y-хромосоманинг AZF соҳасидаги микроделецияларнинг сперматогенез бузилишлари, азооспермия ва оғир олигозооспермия билан боғлиқлигини ўрганиб, уларни молекуляр-генетик диагностикада муҳим мезон сифатида баҳолаган (University of Florence ва University Hospital Careggi (Италия); CFTR генининг патоген вариантлари, обструктив азооспермия ва туғма икки томонлама уруғ чиқарувчи йўллар агенезияси ўртасидаги боғлиқликни асослаган (National and Kapodistrian University of Athens ҳамда Attikon University Hospital (Греция); эркаклар бепуштлигида номзод генлар, хромосомавий ўзгаришлар ва уларнинг репродуктив функция бузилишлари билан ўзаро боғлиқлиги ўрганилиб, мазкур патологиянинг юқори генетик гетерогенлиги кўрсатилган (Royan Institute for Reproductive Biomedicine ва University of Tehran (Эрон); сперматозоидлар шаклланиши ва функционал ҳолатининг молекуляр-генетик механизмларини ўрганиб, CEP76 генидаги ўзгаришларнинг сперматозоидлар морфофункционал бузилишлари билан боғлиқлигини кўрсатган (The University of Melbourne, Bio21 Molecular Science and Biotechnology Institute (Австралия); сперматозоидларнинг функционал кўрсаткичлари учун диагностик мезонларни ишлаб чиқиш ва уларнинг эркаклар бепуштлигини аниқлашдаги аҳамиятини баҳолаш бўйича тадқиқотлар олиб борган (University of Birmingham, Centre for Human Reproductive Science (Буюк Британия); яллиғланиш, оксидатив стресс ва сперматогенез бузилишларининг эркаклар бепуштлиги патогенезидаги ўзаро боғлиқлигини кўрсатиб, мазкур патологияни кўп омилли клиник ёндашув асосида баҳолаш зарурлигини асослаган (University of Naples Federico II (Италия); Марказий Осиё популяциясида эркак омилига боғлиқ бепуштликнинг тарқалиши ва клиник хусусиятлари ўрганилган (Al-Farabi Kazakh National University, Institute of Genetics and Physiology (Қозғоғистон); (Тошкент давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон).

Эркаклар бепуштлигининг клиник, лаборатор, гормонал ва молекуляр-генетик мезонларини баҳолаш ҳамда унинг диагностик-прогностик ёндашувларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: эркаклар бепуштлигини баҳолашда спермограмма ва гормонал кўрсаткичларни стандартлаштириш, Y-хромосома AZF соҳаси микроделециялари ҳамда CFTR генининг патоген вариантларини аниқлаш; генетик омилларни клиник фенотип ва сперматогенез ҳолати билан боғлиқ ҳолда баҳолаш, шунингдек комплекс диагностик ва прогностик ёндашувларни ишлаб чиқиш; Ўзбекистон популяциясида AZF микроделециялари ва CFTR ген мутацияларининг тарқалиши, уларнинг турли гормонал фенотиплар, сперматогенез бузилишларининг оғирлик даражаси ҳамда клиник-лаборатор кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги, шунингдек ушбу мезонларни интеграциялаш асосида индивидуал диагностик-прогностик моделларни ишлаб чиқиш масалалари етарлича ўрганиш; клиник, гормонал, спермограмма, иммунологик ва молекуляр-генетик кўрсаткичларни комплекс баҳолаш ҳамда эркаклар бепуштлигининг интеграциялашган диагностик-прогностик алгоритмини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон адабиётида эркаклар бепуштлигининг эпидемиологияси, клиник таснифи ва этиопатогенези бўйича ўтказилган тадқиқотларнинг ҳажми ҳамда чуқурлиги анчагина илгари силжишга олиб келган бўлса-да (Eisenberg ML, Esteves SC et al, 2023), бу билимларнинг аксарияти Ғарб мамлакатлари популяцияларида олинган маълумотларга асослангани улар Марказий Осиё, хусусан Ўзбекистон шароитидаги ўзига хос генетик, экологик ва ижтимоий-иқтисодий омилларнинг таъсирини тўлиқ акс эттирмайди. ЖССТ ва Европа урология ассоциацияси тавсиялари доирасида спермограмма, гормонал профиль ва генетик синамаларнинг стандартлаштирилиши (ЖССТ, 2021), AZFa делециясининг энг оғир прогнозли экани, унга қўшимча репродуктив технологиялар натижаларининг (Krausz C, et al, 2023), шунингдек CFTR мутацияларининг обструктив азооспермия ва туғма икки томонлама уруғ йулларининг епилиши йўқлиги билан боғлиқлиги (Kaltsas A, et al. 2025) каби фундаментал натижаларнинг маҳаллий популяцияда мувофиқлиги ва намоён бўлиш даражаси ҳамон етарлича ўрганилмаган.

Ўзбекистон ва Марказий Осиёда эркак омилига боғлиқ бепуштлиқ улуши юқори бўлишига қарамай (Kiani M, et al., 2024), миллий популяцияда азооспермия омили AZF микроделециялари, муковисцедоз трансмембрана ўтказувчанлик регулятори CFTR мутацияларининг тарқалиши, прогностик моделлар ва интеграциялашган диагностик ёндашувлар етарлича чуқур тадқиқ этилмаган. Идиопатик ҳолатлар улушининг юқорилиги (Al Wattar BH, et al., 2023), оксидатив стрессни патогенетик аҳамияти (Barone B, Amicuzi U, et al., 2026), ҳамда фолликулстимулловчи ва ингибин В каби гормонал маркерларнинг қўшимча репродуктив технологиялар натижаларини башорат қилишдаги ҳақиқий қиймати маҳаллий шароитда ҳали тасдиқланмаганлигича қолмоқда (Tsinda NNK, et al., 2025). Бу эса замонавий персоналлаштирилган

ёрдамни ривожлантириш учун нафақат янги маълумотларни тўплаш, балки мавжуд билимларни маҳаллий нуктаи назардан контекстда қайтадан синчковлик билан қайта кўриб чиқишни тақозо этади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мавофиқ №01.1800233 “Клиник лаборатор диагностикасининг замонавий молекуляр-генетик, цитологик, иммунологик ва биокимёвий аспекти. Касалликлар лаборатор диагностикасининг долзарб муаммолари” мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади эркаклар бепуштлигининг клиник-эпидемиологик, этиопатогенетик ва молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганиш, диагностик ва прогностик мезонларни такомиллаштириш ҳамда маҳаллий популяцияда самарали бошқарув стратегияларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистон популяциясида бирламчи эркаклар бепуштлигининг гормонал фенотиплари (гипергонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик, нормогонадотропик эугонадизм, гипергонадотропик эугонадизм ва гипогонадотропик гипогонадизм) бўйича тарқалишини аниқлаш ва уларнинг орттирилган хавф омиллари билан ассоциациясини таҳлил қилиш;

турли гормонал фенотипларда клиник-лаборатор ва репродуктив қуранишларнинг (спермограмма кўрсаткичлари, гормонал статус ва сперматогенез бузилиши даражаси) дифференциал хусусиятларини баҳолаш;

Y-хромосома AZF микроделециялари ва CFTR ген мутацияларининг гормонал фенотиплар бўйича тарқалишини ўрганиш ҳамда уларнинг сперматогенез бузилиши даражаси ва гормонал кўрсаткичлар билан боғлиқлигини аниқлаш;

клиник, гормонал, спермограмма ва иммунологик маркерлар асосида Y-хромосома AZF микроделецияларини башоратловчи предиктив модель ишлаб чиқиш ва унинг диагностик самарадорлигини баҳолаш;

олинган натижалар асосида эркаклар бепуштлигининг гормонал фенотипларини ҳисобга олган ҳолда интеграциялашган диагностик-прогностик ёндашув ва амалий тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент давлат тиббиёт университети ва унинг клиник базаларида текширувдан ўтказилган бирламчи эркаклар бепуштлиги билан касалланган 19 ёшдан 46 ёшгача бўлган 380 нафар эркак беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг клиник-анамнестик маълумотлари, антропометрик кўрсаткичлари, спермограмма натижалари, гормонал профиль (ФСГ, ЛГ, умумий тестостерон, пролактин, эстрадиол, ингибин В, витамин D3), молекуляр-генетик маркерлар (Y-хромосома AZF микроделециялари ва CFTR ген мутациялари) ҳамда улар асосида ишлаб

чиқилган предиктив модель ва интегратив диагностик-прогностик алгоритм олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида умумий клиник, андрологик, гормонал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистон популяциясида эркаклар бепуштлигининг эпидемиологияси, тарқалиши ва асосий хавф омиллари (генетик ва турмуш тарзига оид) йирик кўп марказли когортда ($n=380$) комплекс таҳлили асосида ҳудудий хусусиятларга боғлиқ этиопатогенетик механизмлар аниқланган;

бепуштликнинг гипергонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик эугонадизм, гипергонадотропик эугонадизм ва гипогонадотропик гипогонадизм каби беш гормонал фенотипи маҳаллий популяцияда ажратилиб, уларнинг клиник-лаборатор, репродуктив ва патогенетик хусусиятлари исботланган;

Y-хромосома AZF минтақаларидаги микроделециялар ва CFTR ген мутацияларининг ўзбек популяциясидаги тарқалиш даражаси, турли гормонал фенотиплар билан боғлиқлиги ҳамда сперматогенез бузилишининг оғирлик даражасига таъсири исботланган;

клиник, гормонал, спермограмма ва иммунологик маркерларнинг комбинацияси асосида Y-хромосома AZF микроделецияларини молекуляр-генетик текширувсиз олдиндан башоратловчи предиктив модель ишлаб чиқилган ва ROC-таҳлил ёрдамида унинг юқори диагностик самарадорлиги ($AUC \geq 0,80$) исботланган;

индивидуаллаштирилган даволаш стратегиясини белгилаш учун гормонал фенотиплаш, молекуляр-генетик маркерлар ва спермограмма кўрсаткичларини интеграциялаштирган диагностик-прогностик алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистон популяциясида бирламчи эркаклар бепуштлигининг гормонал фенотиплари (гипергонадотроп гипогонадизм, нормогонадотроп гипогонадизм, нормогонадотроп эугонадизм, гипергонадотроп эугонадизм ва гипогонадотроп гипогонадизм) бўйича тарқалиши ва уларнинг клиник-лаборатор ҳамда репродуктив профиллари аниқланган;

Y-хромосома AZF микроделециялари ва CFTR ген мутацияларининг гормонал фенотиплар билан боғлиқлиги ҳамда сперматогенез бузилиши даражасига таъсири аниқланган;

клиник, гормонал, спермограмма ва иммунологик маркерлар асосида Y-хромосома AZF микроделецияларини башоратловчи предиктив моделининг юқори диагностик самарадорлиги исботланган;

эркаклар бепуштлигининг гормонал фенотипларини ҳисобга олган ҳолда интеграциялашган диагностик-прогностик алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган

усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган умумий клиник, андрологик, гормонал, молекуляр-генетик ва статистик усуллари асосида эркаklar бепуштлигининг гормонал фенотиплари ва молекуляр-генетик маркерлари бўйича янгича ёндашув тизими натижаларининг ўзига хослиги, ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ҳулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эркаklar бепуштлигининг Ўзбекистон популяциясидаги эпидемиологияси ва хавф омиллари илк бор чуқур ўрганилганлиги, Y-хромосома AZF микроделециялари, CFTR ген мутациялари ва бошқа молекуляр-генетик маркерларнинг маҳаллий тарқалиши ҳамда прогностик қиймати аниқланганлиги, гипергонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик эугонадизм, гипергонадотропик эугонадизм ва гипогонадотропик гипогонадизм фенотипларининг клиник-лаборатор ва репродуктив профиллари дифференциал баҳоланганлиги, клиник, гормонал, спермограмма ва иммунологик маркерлар асосида AZF микроделецияларини башоратловчи предиктив модель ишлаб чиқилганлиги ҳамда клиник, гормонал ва генетик маълумотларни интеграциялашган диагностик-прогностик алгоритм яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эркаklar бепуштлигининг эрта ва дифференциал ташхисини такомиллаштириш, беморларни индивидуаллаштирилган ёндашув асосида даволаш стратегиялари самарадорлигини ошириш, диагностик-прогностик алгоритм ва амалий тавсияларни клиник амалиётга жорий этиш орқали ташхис қўйиш сифатини ошириш, асоратларнинг олдини олиш ва беморларнинг репродуктив натижалари ҳамда ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Эркаklar бепуштлигининг клиник лаборатор ва молекуляр-генетик мезонларининг прогностик аҳамияти бўйича олинган илмий натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор Ўзбекистон популяциясида эркаklar бепуштлигининг эпидемиологияси, тарқалиши ва асосий хавф омиллари (генетик ва турмуш тарзига оид) йирик кўп марказли когортда (n=380) комплекс таҳлили асосида ҳудудий хусусиятларга боғлиқ этиопатогенетик механизмлар аниқланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2026-йил 25-февралда 02-26/948-t-сон билан тасдиқланган «Эркаklar бепуштлигининг клиник, гормонал, спермограмма ҳамда молекуляр-генетик диагностика усуллари» ҳамда 2026 йил 25-февралда 02-26/949-t-сон билан тасдиқланган «Гипергонадотроп гипогонадизм аниқланган эркаklarда семинал, гормонал кўрсаткичлар ва AZF гени ўзгаришлари асосида интегратив ташхис алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қарши шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 02.04.2026 йилдаги 596-4-

69-ТВ/2026-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали бўйича 12.05.2026 йилдаги 50-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 10 июндаги 10/04-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* эркаklar бепуштлигининг асосий хавф омилларини эрта аниқлаш ва бартараф этиш репродуктив саломатликни сақлашга, oilаларда фарзандли бўлиш имкониятини оширишга ҳамда аҳоли репродуктив салоҳиятини яхшилашга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* хавф гуруҳларини эрта аниқлаш орқали беморларнинг такрорий текширувлари ва самарасиз даволаш ҳолатлари қисқариб, диагностика ва даволаш харажатларини камайтириш натижасида иқтисодий самарадорликка эришилади;

иккинчи илмий янгилик: бепуштликнинг гипергонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик гипогонадизм, нормогонадотропик эугонадизм, гипергонадотропик эугонадизм ва гипогонадотропик гипогонадизм каби беш гормонал фенотипи маҳаллий популяцияда ажратилиб, уларнинг клиник-лаборатор, репродуктив ва патогенетик хусусиятлари исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2026-йил 25-февралда 02-26/948-т-сон билан тасдиқланган «Эркаklar бепуштлигининг клиник, гормонал, спермограмма ҳамда молекуляр-генетик диагностика усуллари» ҳамда 2026 йил 25-февралда 02-26/949-т-сон билан тасдиқланган «Гипергонадотроп гипогонадизм аниқланган эркаklarда семинал, гормонал кўрсаткичлар ва AZF гени ўзгаришлари асосида интегратив ташхис алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қарши шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 02.04.2026 йилдаги 596-4-69-ТВ/2026-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали бўйича 12.05.2026 йилдаги 50-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 10 июндаги 10/04-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* гипогонадизм фенотипларини аниқ фарқлаш ҳар бир бемор учун индивидуал диагностик ва даволаш тактикасини танлаш имконини бериб, репродуктив функцияни тиклаш самарадорлигини оширишга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* касалликнинг фенотипларига асосланган ҳолда ташхис қўйиш орқали бир қатор қўшимча лаборатор ва инструментал текширувларни сонини камайтириш ҳисобига ортикча тиббий хизмат харажатлар миқдорини қисқартириш натижасида иқтисодий самарадорликка эришилади;

учинчи илмий янгилик: Y-хромосома AZF минтақаларидаги микроделециялар ва CFTR ген мутацияларининг ўзбек популяциясидаги тарқалиш даражаси, турли гормонал фенотиплар билан боғлиқлиги ҳамда сперматогенез бузилишининг оғирлик даражасига таъсири исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2026-йил 25-февралда 02-26/948-т-сон билан тасдиқланган «Эркаklar бепуштлигининг клиник, гормонал,

спермограмма ҳамда молекуляр-генетик диагностика усуллари» ҳамда 2026 йил 25-февралда 02-26/949-t-сон билан тасдиқланган «Гипергонадотроп гипогонадизм аниқланган эркакларда семинал, гормонал кўрсаткичлар ва AZF гени ўзгаришлари асосида интегратив ташхис алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қарши шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 02.04.2026 йилдаги 596-4-69-ТВ/2026-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали бўйича 12.05.2026 йилдаги 50-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 10 июндаги 10/04-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* AZF микроделециялари ва CFTR ген мутацияларини эрта аниқлаш ирсий хавфни баҳолаш, беморларга тўғри генетик маслаҳат бериш ва репродуктив режалаштиришни такомиллаштириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* CFTR мутацияларини аниқлашни амалиётга татбиқ этиш орқали эркаклар бепуштлигини генетик жиҳатдан аниқлаш самарадорлигини ошириб, даволаш натижаларини яхшилаш натижасида мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 828120 сўм (250 нафар бемор учун 207030000 сўм) маблағлар иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: клиник, гормонал, спермограмма ва иммунологик маркерларнинг комбинацияси асосида Y-хромосома AZF микроделецияларини молекуляр-генетик текширувсиз олдиндан башоратловчи предиктив модель ишлаб чиқилган ва ROC-таҳлил ёрдамида унинг юқори диагностик самарадорлиги ($AUC \geq 0,80$) исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2026-йил 25-февралда 02-26/948-t-сон билан тасдиқланган «Эркаклар бепуштлигининг клиник, гормонал, спермограмма ҳамда молекуляр-генетик диагностика усуллари» ҳамда 2026 йил 25-февралда 02-26/949-t-сон билан тасдиқланган «Гипергонадотроп гипогонадизм аниқланган эркакларда семинал, гормонал кўрсаткичлар ва AZF гени ўзгаришлари асосида интегратив ташхис алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қарши шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 02.04.2026 йилдаги 596-4-69-ТВ/2026-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали бўйича 12.05.2026 йилдаги 50-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 10 июндаги 10/04-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* AZF микроделецияларини юқори аниқлик билан башорат қилиш беморларни эрта саралаш, ўз вақтида генетик текширувларга йўналтириш ва репродуктив прогнозни яхшилашга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур предиктив моделдан фойдаланиш орқали генетик текширувларнинг клиник самарадорлигини ошириш ва аниқ ташхислаш натижасида иқтисодий самарадорликка эришилади;

бешинчи илмий янгилик: индивидуаллаштирилган даволаш стратегиясини белгилаш учун гормонал фенотиплаш, молекуляр-генетик маркерлар ва

спермограмма кўрсаткичларини интеграциялаштирган диагностик-прогностик алгоритм ишлаб чиқилганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан 2026-йил 25-февралда 02-26/948-т-сон билан тасдиқланган «Эркаklar бепуштлигининг клиник, гормонал, спермограмма ҳамда молекуляр-генетик диагностика усуллари» ҳамда 2026 йил 25-февралда 02-26/949-т-сон билан тасдиқланган «Гипергонадотроп гипогонадизм аниқланган эркаklarда семинал, гормонал кўрсаткичлар ва AZF гени ўзгаришлари асосида интегратив ташхис алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қарши шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 02.04.2026 йилдаги 596-4-69-ТВ/2026-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали бўйича 12.05.2026 йилдаги 50-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 10 июндаги 10/04-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* эркаklar бепуштлигини комплекс баҳолаш асосида ташхис қўйиш аниқлиги оширилиб, репродуктив саломатликни тиклаш, даволаш самарадорлигини ошириш ва оилаларда фарзандли бўлиш имкониятларини кенгайтиришга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* AZF микроделецияларини аниқлаш алгоритмидан фойдаланиш эркаklar бепуштлигини ташхислаш ва прогнослаш сифатини ошириш ҳисобига даволаш муддати қисқартириш натижасида мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 1345970 сўм маблағлар иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациясининг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 180 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади ва вазифалари асосланган, объект ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларга мувофиқлиги кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий текшириш натижалари, олинган натижалар илмий ҳамда амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «Эркаклар бепуштлигининг тарқалиши, этиопатогенези, диагностикаси ва даволаш тамойиллари (адабиётлар шарҳи)» деб номланган биринчи бобида сурункали эркаклар бепуштлиги ривожланишида асосий хавф омилларининг рўли, молекуляр генетика-асослари, механизмлари ва прогностик мезонлари, клиник, лаборатор ва инструментал ташхислашнинг илмий ва амалий натижаларини асослашда хорижий ва маҳаллий илмий манбаларнинг чуқур таҳлилида муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертация «Материаллар ва тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари ва усуллари келтирилган. Клиник тадқиқотлар 2023-2026 йиллар давомида “MEDIOFARM ЭКО” репродуктология марказида ўтказилди. Тадқиқотда асосий гуруҳ таркибида 19 ёшдан 46 ёшгача бўлган бирламчи эркаклар бепуштлиги билан касалланган 380 нафар эркак бемор олинган. Гормонал кўрсаткичларга кўра беморлар қуйидаги бешта гуруҳга ажратилди: гипергонадотроп гипогонадизм I гуруҳ ($n=218$), нормогонадотроп гипогонадизм (НормоГ)II гуруҳ ($n=71$), нормогонадотроп эугонадизм (НормоЭ)-III гуруҳ ($n=55$), гипергонадотроп эугонадизм (ГиперЭ)-IV гуруҳ ($n=23$) ва гипогонадотроп гипогонадизм (ГипоГ)V гуруҳ ($n=13$). Тадқиқотга барча беморлар ўз розилиги билан иштирок этишди.

Эркакларда бирламчи бепуштлини ташхислаш учун беморларда стандартлаштирилган спермограмма таҳлили ўтказилди. Эякулят намунаси таҳлили Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг инсон уруғини текшириш ва қайта ишлаш бўйича лаборатор қўлланмасининг 5-нашри (WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edition) талабларига мувофиқ амалга оширилди.

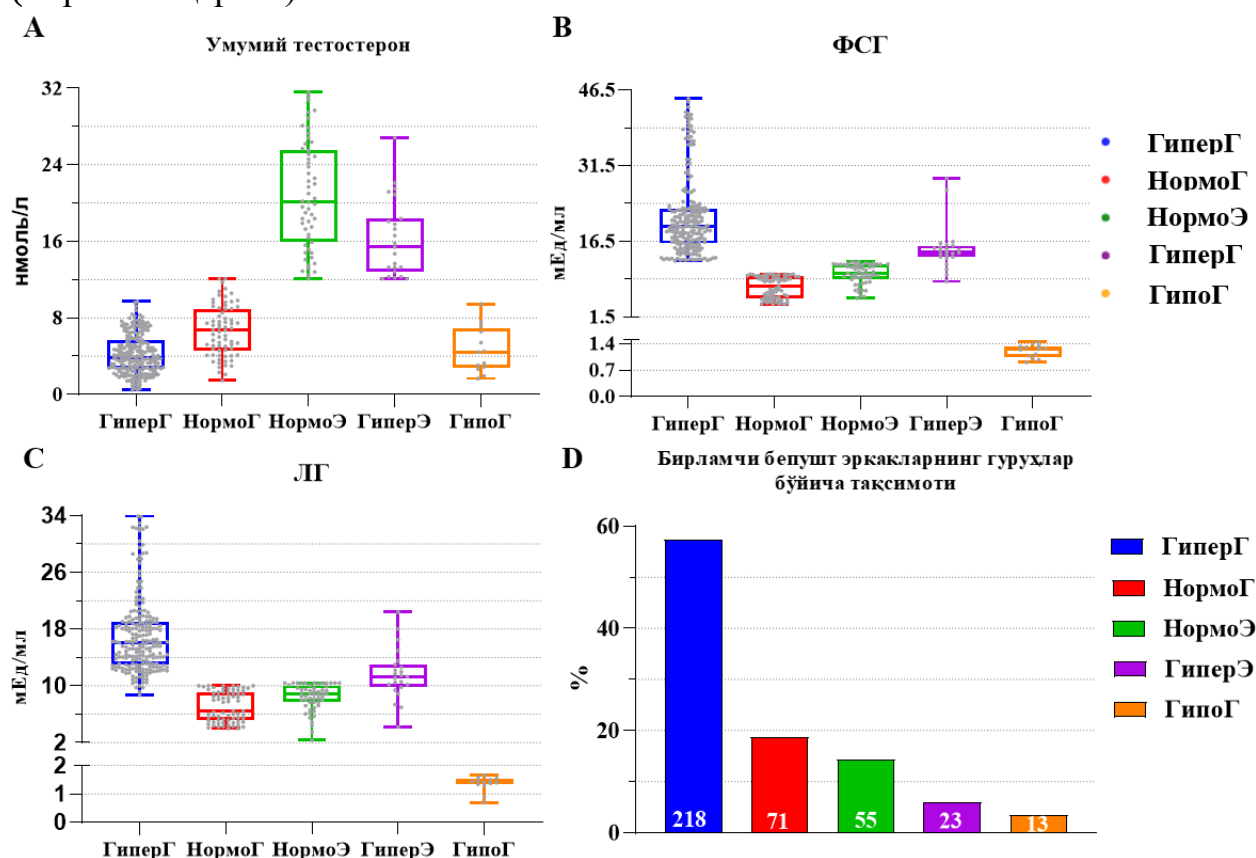
Гормонал текширувида фолликулостимулловчи гормон (ФСГ), лютеинизирловчи гормон (ЛГ), умумий тестостерон (УТ), пролактин (ПРЛ), эстрадиол (E_2), ингибин В (InhB) гормонал кўрсаткичларни комплекс баҳоланди.

Молекуляр-генетик таҳлилида биринчи AZFa локуси учун sY84, sY86 ва sY615; AZFb локуси учун sY127, sY134 ва sY142; AZFc локуси учун эса sY242, sY254, sY255, sY1125, sY1197, sY1206 ва sY1291 маркерлари ва CFTR генининг патоген вариантлари CFTR_F508del, CFTR_W1282X (p.Trp1282Ter), CFTR_N1303K (p.Asn1303Lys), CFTR_2143delT, CFTR_1677delTA, CFTR_3849+10kbC>T ва CFTR_dele2,3 (21 kb) мутациялари таҳлил қилинди.

Тадқиқот материалларига статистик ишлов бериш шахсий компьютерда ўрнатилган махсус статистик таҳлил дастурлари мажмуаси ёрдамида амалга оширилди. Бунда ўртача арифметик кўрсаткич (M), стандарт оғиш (σ) ва нисбий кўрсаткичлар (частота) (m) ҳисоблаб чиқилди. Ўртача кўрсаткичларни таққослашда олинган натижаларнинг статистик аҳамияти Стъудент t -критерийси орқали баҳоланди. $P<0.05$ даражасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли деб топилди. Клиник ва лаборатор натижаларни таҳлил қилишда статистик қайта ишлаш бўйича амалий тавсиялар инобатга олинди.

Диссертациянинг «Бепуштлиқ мавжуд эркакларда клиник-демографик хусусиятлари ва сперматограмма кўрсаткичлари» деб номлаган учинчи бобида турли гормонал фенотипларга эга эркакларда клиник-демографик кўрсаткичлари ва сперматогенез кўрсаткичларининг таққослама таҳлили олиб борилган.

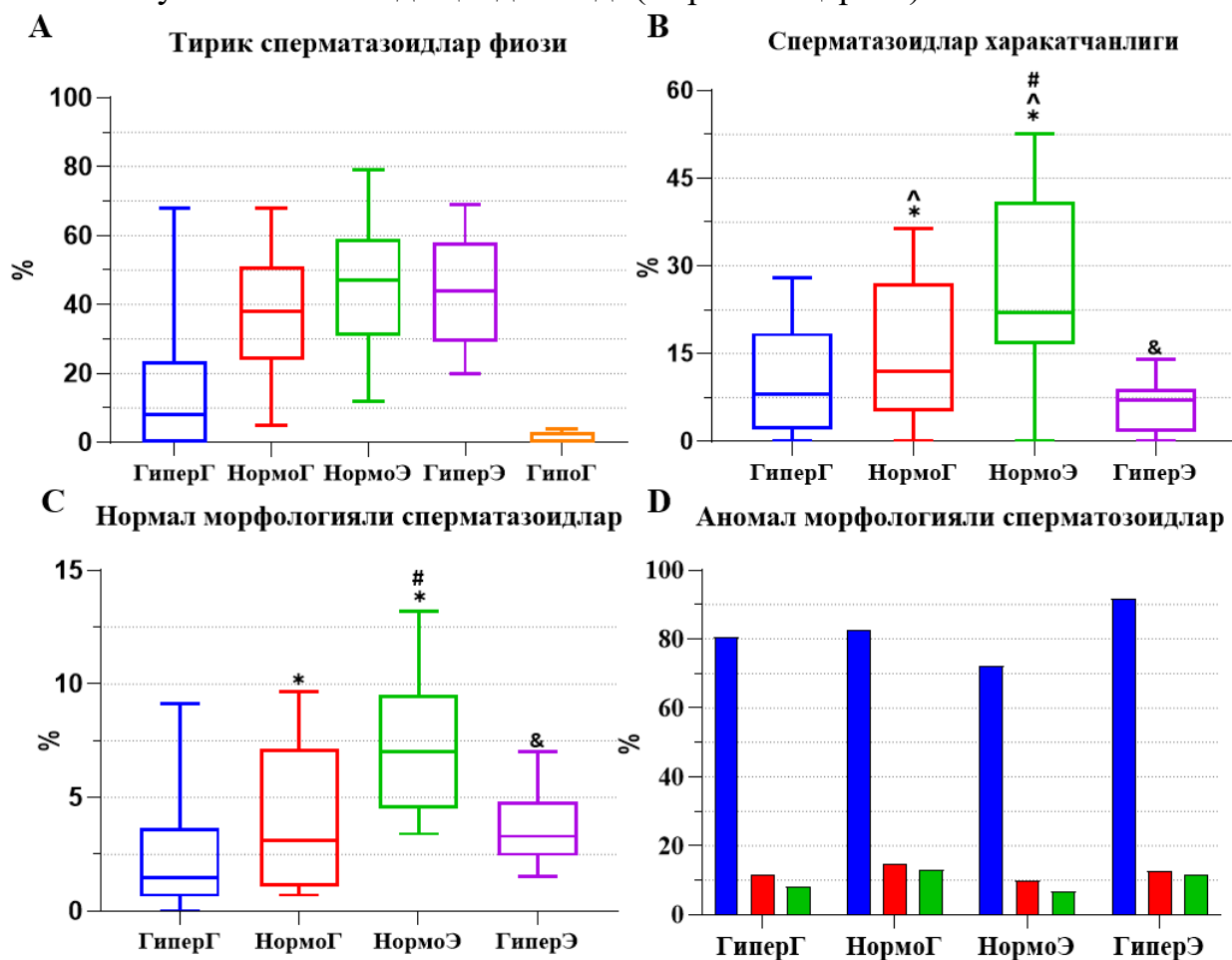
Беморларда репродуктив эндокрин функцияни баҳолаш мақсадида бешта гуруҳда гормонал профиль – фолликулостимулловчи гормон (ФСГ), лютеинизирловчи гормон (ЛГ) ва умумий тестостерон (УТ) кўрсаткичлари аниқланди. I-гуруҳда(ГиперГ)- тестостероннинг пастлиги ($УТ \leq 9,72$ нмоль/л), II- гуруҳда(НормоГ)- тестостероннинг пасайиши ($УТ \leq 9,72$ нмоль/л) андроген дефицитини, III- гуруҳда(НормоЭ)- гормонал кўрсаткичлар физиологик чегараларда бўлган, аммо сперматогенезнинг локал бузилишлари ёки генетик факторлар мавжудлиги, IV- гуруҳ (ГиперЭ)- ФСГ ва/ёки ЛГ юқори ($ФСГ \geq 12,4$ МЕ/л; $ЛГ \geq 7,6$ МЕ/л) бўлишига қарамасдан, тестостерон даражаси ҳали нормал чегарада ($УТ 9,72-31,6$ нмоль/л) сақланиб қолганлиги ҳамда тестикулалар функцияси пасайиши, V- гуруҳ (ГипоГ) ФСГ ($<1,5$ МЕ/л) ва ЛГ ($<1,42$ МЕ/л) даражаларининг пасайиши гипоталамо-гипофизар даражадаги бузилиш ва гонадотроп стимуляциянинг етишмаслиги натижасида тестостероннинг ҳам паст ($УТ \leq 9,72$ нмоль/л) даражада эканлиги қайд этилди (1- расмга қаранг)



1-расм. Бирламчи бепушт эркакларда гормонал профилга асосланган стратификация: умумий тестостерон (А), фолликулостимулловчи гормон (ФСГ) (В) ва лютеинлаштирувчи гормон (ЛГ) (С) кўрсаткичлари тақсимоти, шунингдек гуруҳлар бўйича беморлар улуши (D, %). Изох: ГиперГ – гипергонадотроп гипогонадизм; НормоГ – нормогонадотроп гипогонадизм; НормоЭ – нормогонадотроп

эугонадизм; ГиперЭ – гипергонадотроп эугонадизм; ГипоГ – гипогонадотроп гипогонадизм.

Сперматогенез ҳолатини баҳолаш эркаклар бепуштлигини комплекс таҳлил қилишда асосий босқичлардан бири ҳисобланади. Эякулят ҳажми таҳлилида гуруҳлар ўртасида муайян фарқлар кузатилди. Бу эса гормонал фенотиплар доирасида репродуктив безлар фаолиятининг турлича даражада иштирок этишини акс эттиради. Тадқиқот давомида, спермаграмма кўрсаткичларининг сифат таҳлили гуруҳлар ўртасида сперматогенез ҳолатининг яққол фарқланишини намоён этди. Нормоспермия энг юқори частота билан НормоЭ гуруҳида қайд этилиб (34,54%), ушбу кўрсаткич ГиперГ (0,92%), НормоГ (9,86%), ГиперЭ (0%) ва ГипоГ (0%) гуруҳларига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди. Енгил даражадали олигоспермия ҳам НормоЭ гуруҳида (32,7%), Ўрта даражадаги олигоспермия НормоГ гуруҳида (32,3%), Азооспермия ГипоГ гуруҳида (61,5%) энг юқори даражада қайд этилган бўлса, Оғир даражадаги олигоспермия барча гуруҳларда (ГиперГ – 36,23%, НормоГ – 22,54%, НормоЭ – 12,7%, ГиперЭ – 30,4%, ГипоГ – 30,8%) нисбатан ўхшаш частотада қайд этилди(2- расмга қаранг).



2-расм. Турли гуруҳларга мунсаб бирламчи бепушт эркакларда турли гормонал фенотиплар кесимида сперматозоидларнинг сифат кўрсаткичлари, хусусан функционал ва морфологик натижалари таққосламаси. Тирик сперматозоидлар улуши (А), ҳаракатчан сперматозоидлар улуши (В), Крюгер бўйича нормал морфология индекси (С) ва сперматозоидларда морфологик нуқсонлар тақсимооти (D).

Статистик аҳамиятлилик: ГиперГ гуруҳига нисбатан – * $p < 0,05$; ГипоГ гуруҳига нисбатан – ^ $p < 0,05$; НормоГ гуруҳига нисбатан – # $p < 0,05$; НормоЭ гуруҳига нисбатан – & $p < 0,05$. Изоҳ: ГиперГ – гипергонадотроп гипогонадизм; НормоГ – нормогонадотроп гипогонадизм; НормоЭ – нормогонадотроп эугонадизм; ГиперЭ – гипергонадотроп эугонадизм; ГипоГ –гипогонадотроп гипогонадизм.

Тирик сперматозоидлар улуши таҳлилида гуруҳлар ўртасида аниқ фарқланиш кузатилди. ГиперГ гуруҳида медиана қиймат 8,0% ни ташкил этди (25–75%: 0,0–23,5; мин–макс: 0–68), НормоГ гуруҳида 38,0% (24,0–51,0; мин–макс: 5–68), НормоЭ гуруҳида эса 47,0% (31,0–59,0; мин–макс: 12–79) бўлди. ГиперЭ гуруҳида ушбу кўрсаткич 44,0% (29,0–58,0; мин–макс: 20–69) ни ташкил этган бўлса, ГипоГ гуруҳида энг паст даража кузатилиб, медиана 0,0% (0,0–3,0; мин–макс: 0–4) ни ташкил этди

Сперматозоидлар ҳаракатчанлиги таҳлили ҳам юқорига ўхшаш тенденцияларни намоён этди. ГиперГ гуруҳида медиана 8,0% (25–75%: 2,0–18,5; мин–макс: 0–45), НормоГ гуруҳида 12,0% (5,0–27,0; мин–макс: 0–45), НормоЭ гуруҳида эса 22,0% (16,5–41,0; мин–макс: 0–54) ни ташкил этди. ГиперЭ гуруҳида ушбу кўрсаткич нисбатан паст бўлиб, медиана 7,0% (1,5–9,0; мин–макс: 0–14) ни ташкил қилди

Сперматозоидлар морфологик нуқсонлари таркибий таҳлилида барча гуруҳларда бош қисми нуқсонлари устувор эканлиги қайд этилди. ГиперГ гуруҳида бош қисми нуқсонлари 80,8%, бўйинча 11,5% ва дум қисми 8,3% ни ташкил этган бўлса, НормоГ гуруҳида мос равишда 82,8%, 14,8% ва 13,2% қайд этилди. НормоЭ гуруҳида бош қисми нуқсонлари нисбатан пастроқ бўлиб (72,4%), бўйинча (10,1%) ва дум қисми (6,8%) нуқсонлари ҳам камроқ учради. ГиперЭ гуруҳида эса бош қисми нуқсонлари энг юқори даражада кузатилиб (91,8%), бу морфогенез жараёнларидаги жиддий бузилишларни кўрсатади

Диссертациянинг «Эркаклар бепуштлигида гормонал ва молекуляр-генетик хусусиятлар» деб номлаган тўртинчи бобида гормонал бузилиш турига қараб беморларнинг гормонал профили ва молекуляр-генетик хусусиятлари кенг ёритилган.

Турли клиник-гормонал фенотипларга мансуб беморларда эндокрин кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили репродуктив тизим фаолиятидаги патофизиологик механизмларни янада чуқурроқ англаш имконини берди

Жумладан, ФСГ/ЛГ нисбатининг таҳлили гипоталамо-гипофизар-гонадал ўқ фаолиятида сезиларли фарқлар мавжудлигини кўрсатди (1-жадвалга қаранг)

1-жадвал

Турли гормонал гуруҳларда эндокрин профил кўрсаткичлари

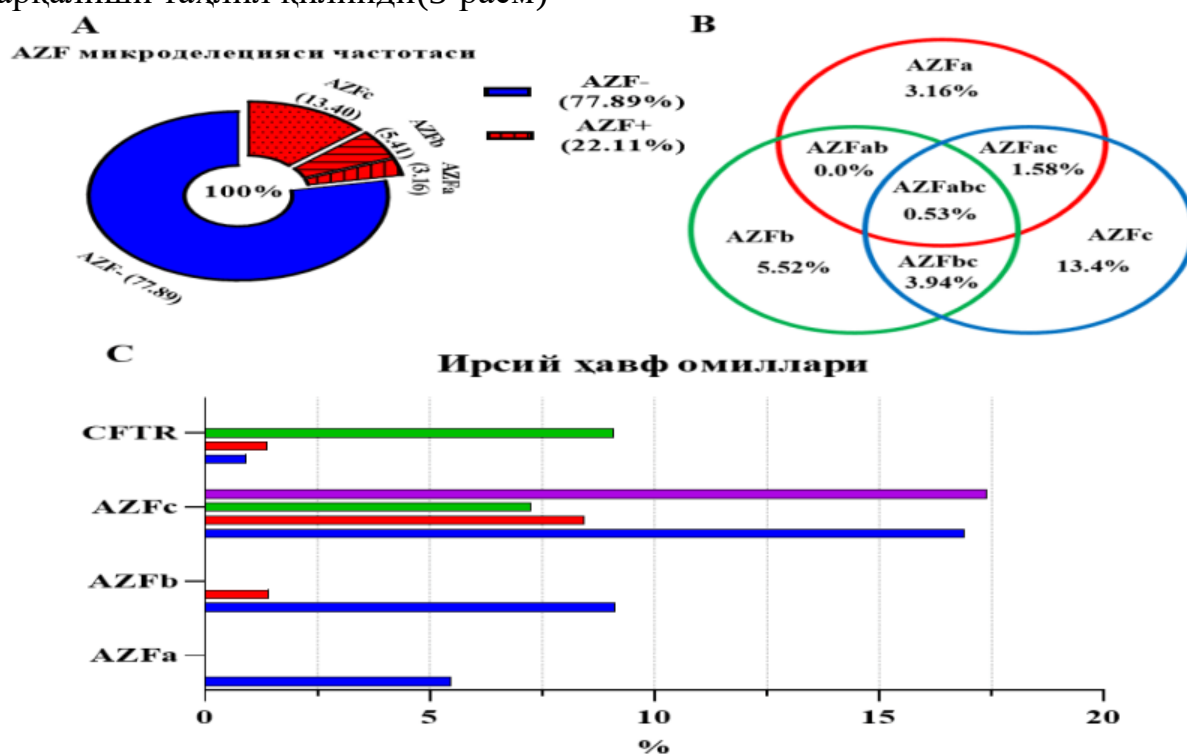
Кўрсаткичлар	ГиперГ N=218	НормоГ N=71	НормоЭ N=55	ГиперЭ N=23	ГипоГ N=13
ФСГ/ЛГ	0.85 ± 0.02	0.96 ± 0.01 ^{*^}	0.90 ± 0.04 ^{*^}	0.81 ± 0.06 ^{^#}	1.15 ± 0.08 [*]
ИнГБ (нг/мл)	86.58 ± 2.71	102.9 ± 5.4 ^{*^}	96.78 ± 6.76 ^{*^}	86.63 ± 8.78 [^]	58.5 ± 8.0 [*]
ПРЛ (нг/мл)	10.11 ± 0.46	7.74 ± 0.23 [*]	8.04 ± 0.40 [*]	8.81 ± 0.62	8.59 ± 1.12

Э2 (пг/мл)	7.10 ± 0.23	18.79 ± 1.23 ^{*^}	31.69 ± 1.09 ^{*^#}	29.44 ± 2.00 ^{*^#}	12.59 ± 1.31 [*]
УТ/Э2	17.37 ± 0.41	11.52 ± 0.59 [*]	20.03 ± 0.92 ^{*^#}	16.91 ± 0.93 ^{*^#&}	10.47 ± 1.81 [*]
ДЗ (нг/мл)	19.04 ± 0.51	17.24 ± 0.82 [*]	23.48 ± 1.02 ^{*^#}	15.12 ± 1.26 ^{*&}	16.32 ± 1.34 [*]

Изоҳлар: FSH – фолликулостимулловчи гормон; LH – лютеинловчи гормон; InhB – ингибин В; PRL – пролактин; E2 – эстрадиол (17β-эстрадиол); Т/Е2 – тестостерон/эстрадиол нисбати; ГиперГ — гипергонадотроп гипогонадизм; НормоГ – нормогонадотроп гипогонадизм; НормоЭ – нормогонадотроп зугонадизм; ГиперЭ – гипергонадотроп зугонадизм; ГипоГ – гипогонадотроп гипогонадизм. Статистик ишончлилик: ГиперГ гуруҳига нисбатан – * p < 0,05; ГипоГ гуруҳига нисбатан – ^ p < 0,05; НормоГ гуруҳига нисбатан – # p < 0,05; НормоЭ гуруҳига нисбатан – & p < 0,05.

1-жадвалда берилган маълумотларга асосланадиган бўлсак, ГиперГ гуруҳида мазкур кўрсаткич $0,85 \pm 0,02$ ни ташкил этган бўлса, НормоГ ва НормоЭ гуруҳларида у мос равишда $0,96 \pm 0,01$ ва $0,90 \pm 0,04$ га тенг бўлиб, ГиперГ ва ГипоГ гуруҳларига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли юқори экани аниқланди ($p < 0,05$). Бу ҳолат мазкур гуруҳларда гипофизар гонадотроп регуляция нисбатан мувозанатлашганлигини кўрсатиши мумкин. Шу билан бирга, ГиперЭ гуруҳида ФСГ/ЛГ нисбати $0,81 \pm 0,06$ ни ташкил этиб, НормоЭ ва ГипоГ гуруҳларига нисбатан сезиларли паст бўлгани кузатилди ($p < 0,05$). Аксинча, ГипоГ гуруҳида ушбу нисбатнинг $1,15 \pm 0,08$ гача ошгани гипофизар секрецияда ЛГ нисбатан камайиши ёки ФСГ компенсатор ошиши билан изоҳланиши мумкин.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида турли гормонал фенотипларда Y-хромосома AZF локуслари микроделециялари ҳамда CFTR мутацияларининг тарқалиши таҳлил қилинди (3-расм).



3-расм. Турли гормонал фенотипларда Y-хромосома AZF микроделециялари ва CFTR мутацияларининг тарқалиш хусусиятлари. А – Гипергонадотроп гипогонадизм

гуруҳида AZF+ ва AZF– фенотиплар ҳамда изоляцияланган AZF микроделециялари тарқалиши. В – Гипергонадотроп гипогонадизм гуруҳида AZF локусларининг комбинацияланган (қўшма) микроделеция вариантлари тақсимооти. С – Турли гормонал фенотипларда AZFa, AZFb, AZFc микроделециялари ва CFTR мутацияларининг қиёсий тарқалиши.

Олинган натижалар генетик дефектларнинг гормонал фенотиплар бўйича нотенг тақсимланганлигини ва уларнинг эркаклар бепуштлигининг турли патогенетик шакллари билан узвий боғлиқлигини кўрсатди

ГиперГ гуруҳида AZF микроделециялари энг юқори частотада қайд этилди. Хусусан, AZFa микроделецияси фақат ушбу гуруҳда аниқланиб, беморларнинг 5,48% ини ташкил этди. Шунингдек, AZFb микроделециялари ҳам асосан ГиперГ фенотипига хос бўлиб, 9,13% ҳолатларда қайд этилди. AZFc микроделецияси мазкур гуруҳда 16,89% частотада аниқланиб, энг кўп тарқалган генетик вариантлардан бири бўлди. НормоЭ гуруҳида AZFc микроделецияси 7,27% ҳолатларда қайд этилган бўлса, ушбу фенотипнинг асосий генетик хусусияти CFTR мутацияларининг юқори учраш частотаси билан ажралиб турди. CFTR мутациялари 9,1% беморларда аниқланиб, бошқа гормонал гуруҳларга нисбатан энг юқори кўрсаткични намоён қилди ва юқори статистик ишонччиликка эга бўлди ($p < 0,001$). Аниқланган мутациялар ичида фақат CFTR_F508del варианты қайд этилди ҳамда барча ҳолатларда у гетерозигот шаклда намоён бўлди. Шунингдек, CFTR мутацияси аниқланган барча беморларда спермаграмма таҳлиliga кўра азооспермия қайд этилди. CFTR генининг бошқа патоген вариантлари (CFTR_W1282X, CFTR_N1303K, CFTR_2143delT, CFTR_1677delTA, CFTR_3849+10kbC>T, CFTR_dele2,3 (21kb)) тадқиқот давомида аниқланмади

ГиперГ гуруҳида AZF микроделецияларининг учраш частотаси бошқа гормонал фенотиплар билан қиёсий статистик таҳлил қилинганда, айрим локуслар бўйича статистик жиҳатдан юқори ассоциация аниқланди (2-жадвал)

2-жадвал.

ГиперГ гуруҳида Y-хромосома AZF локуслари микроделецияларининг учраш сони ва статистик ассоциация таҳлили

Генетик омиллар	Гуруҳлар				χ^2	P	OR	95%CI
	ГиперГ		Бошқа гуруҳлар					
	n (218)	% (100)	n (162)	% (100)				
AZFa	12	5.50	0	0.00	9.18	0.002	19.56	1.14-334.9
AZFb	20	9.17	1	0.62	10.64	0.001	3.52	1.31-9.52
AZFc	37	16.97	14	8.64	5.32	0.021	1.90	1.13-3.18
AZFab	0	0.00	0	0.00	—	—	—	—
AZFac	2	0.91	0	0.00	1.49	0.222	3.74	0.18-78.3
AZFbc	15	6.88	0	0.00	11.6	<0.001	24.88	1.48-418.2

AZFabc	1	0.459	0	0.00	0.75	0.388	2.24	0.09-55.8
--------	---	-------	---	------	------	-------	------	-----------

2-жадвалда берилган маълумотларга қарасак, AZFa микроделецияси фақат ГиперГ гуруҳида қайд этилди ва ушбу фенотип билан кучли боғлиқликни намоён қилди ($\chi^2 = 9,18$; $p = 0,002$; OR = 19,56; 95% CI: 1,14–334,9). Бу натижа AZFa локуси делециялари асосан оғир бирламчи тестикуляр етишмовчилик билан ассоциацияланганлигини кўрсатади. Шунингдек, AZFb микроделециялари ҳам ГиперГ беморларда ишончли даражада юқори учраб, ушбу фенотипда уларнинг ривожланиш хавфи 3,5 марта юқори экани аниқланди ($\chi^2 = 10,64$; $p = 0,001$; OR = 3,52; 95% CI: 1,31–9,52). AZFc микроделецияси эса турли гормонал гуруҳларда нисбатан кенг тарқалган бўлишига қарамадан, ГиперГ гуруҳида унинг учраш эҳтимоли ҳам статистик жиҳатдан юқори бўлди ($\chi^2 = 5,32$; $p = 0,021$; OR = 1,90; 95% CI: 1,13–3,18). Комбинацияланган AZFbc микроделецияси фақат ГиперГ гуруҳида аниқланиб, энг юқори ассоциация кучини намоён қилди ($\chi^2 = 11,6$; $p < 0,001$; OR = 24,88; 95% CI: 1,48–418,2). Бу натижа кенг қамровли делециялар сперматоген эпителийнинг оғир ва комплекс зарарланиши билан боғлиқлигини тасдиқлайди.

CFTR мутациялари мазкур фенотип билан энг кучли ассоциацияланган генетик маркер сифатида намоён бўлди (3-жадвал)

3-жадвал.

НормоЭ фенотибида AZFc микроделецияси ва CFTR мутацияларининг учраш сони ва статистик ассоциация таҳлили

Генетик омиллар	Гуруҳлар				χ^2	P	OR	95%CI
	НормоЭ		Бошқа гуруҳлар					
	N (55)	% (100)	N (325)	% (100)				
AZFc	4	7.27	47	14.46	2.16	0.141	0.47	0.16-1.34
CFTR	5	9.10	1	1.41	16.84	<0.001	32.4	3.68-285.4

3-жадвалда берилган маълумотларга қарасак, CFTR мутациялари НормоЭ гуруҳида 9,10% ҳолатларда қайд этилиб, бошқа гормонал гуруҳларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли юқори экани аниқланди ($\chi^2 = 16,84$; $p < 0,001$). Эҳтимоллар нисбати таҳлили CFTR мутациялари НормоЭ фенотибида 32,4 марта юқори учраш хавфи билан боғлиқлигини кўрсатди (95% CI: 3,68–285,4). Бу натижалар гормонал профил нисбатан сақланган азооспермик беморларда CFTR генетик дефектларининг муҳим этиологик аҳамиятга эга эканини тасдиқлайди. AZFc микроделецияси НормоЭ гуруҳида 7,27% ҳолатларда қайд этилган бўлса-да, бошқа гуруҳлар билан қиёсий таҳлилда статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади ($\chi^2 = 2,16$; $p = 0,141$; OR = 0,47; 95% CI: 0,16–1,34)

AZF микроделециялари мавжудлигига кўра қайта стратификация қилинган беморларда гормонал профилни қиёсий баҳолаш, Y-хромосома делецияларининг нафақат сперматогенез, балки тестикулнинг эндокрин функциясига ҳам сезиларли таъсир кўрсатишини намоён қилди(4- жадвал)

4-жадвал

AZF микроделециялари натижасига кўра беморларда гормонал профилнинг қиёсий таҳлили

Гормонлар	AZF-	AZF+			
		Умумий	AZFa	AZFb	AZFc
УТ	4.70 ± 0.21	3.48 ± 0.135***	2.55 ± 0.18**	3.28 ± 0.17**	3.88 ± 0.16**
ИнгВ	96.79 ± 3.45	65.22 ± 2.93***	69.25 ± 9.36*	62.70 ± 6.28***	65.27 ± 3.18***
ФСГ	22.06 ± 0.71	21.69 ± 1.07	22.61 ± 2.74	22.47 ± 2.03	20.93 ± 1.43
ЛГ	16.62 ± 0.45	18.43 ± 0.64*	20.4 ± 1.56*	19.35 ± 1.50*	17.28 ± 0.68
ПРЛ	11.16 ± 0.62	7.73 ± 0.40***	7.33 ± 0.98	7.39 ± 0.84*	8.05 ± 0.52*
Э2	7.31 ± 0.32	6.63 ± 0.34	5.78 ± 0.39*	6.57 ± 2.73	6.86 ± 0.38
Т/Э2	18.86 ± 0.79	15.60 ± 0.68**	15.38 ± 1.60	14.4 ± 0.75**	16.31 ± 0.97

Изоҳлар: УТ – умумий тестостерон нмоль/л; ИнгВ – ингибин пг/мл; ФСГ – фолликулостимулловчи гормон МЕ/л; ЛГ – лютеинловчи гормон МЕ/л; ПРЛ – пролактин нг/мл; Э2 – эстрадиол пг/мл; УТ/Э2 – тестостерон/эстрадиол нисбати. Статистик аҳамиятлилиқ AZF– гуруҳига нисбатан: р < 0,05; ** р < 0,01; *** р < 0,001; **** р < 0,0001.

4-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, УТ даражаси AZF– гуруҳида $4,70 \pm 0,21$ нмоль/л ни ташкил этган бўлса, AZF+ беморларда ушбу кўрсаткич ишончли равишда паст бўлиб, $3,48 \pm 0,135$ нмоль/л га тенг бўлди (р < 0,001). AZF локуслари бўйича таҳлилда тестостероннинг энг паст даражаси AZFa микроделецияси мавжуд беморларда қайд этилди – $2,55 \pm 0,18$ нмоль/л, AZFb ва AZFc гуруҳларида эса мос равишда $3,28 \pm 0,17$ ва $3,88 \pm 0,16$ нмоль/л ни ташкил этди (р < 0,01). Бу натижалар AZF микроделециялари, айниқса AZFa ва AZFb локуслари, Лейдиг ҳужайралари функциясининг яққол сусайиши билан боғлиқлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «Эркаклар бепуштлиги фенотипларининг этиологик хусусияти ва прогностик моделлари» деб номлаган бешинчи бобида эркаклар бепуштлиги фенотипларида этиологик хусусиятларининг патогенетик профили ва AZF микроделецияларини аниқлаш ва башоратлашнинг клиник-лаборатор предиктив моделлари тўлиқ ёритилган. Эркаклар бепуштлигининг турли фенотиплари ривожланишида асосий этиологик омилларни баҳолаш мақсадида барча предикторлар бешта доменга ажратилган. Генетик омилларга AZF ва CFTR киритилган бўлса, яшаш тарзи натижасида орттирилган омилларга ёш, ТМИ ва зарарли одатлар киритилди. Орттирилган атроф муҳит омиллари паротит, варикоцеле, крипторхизм, ЖЙЮИ ва витамин D3 билан баҳоланди. Гормонал бузилишларга эса УТ, ФСГ, ЛГ, ингибин-В, пролактин, эстрадиол ҳамда ААР, SSI ва ASI индекслари киритилди. Идиопатик домен мустақил ўзгарувчи сифатида моделга киритилмади у маълум генетик, гормонал, ҳаёт тарзи ва орттирилган омиллар билан изоҳлаб бўлмаган қолдиқ этиологик улуш сифатида баҳоланди.

ГиперГ гуруҳида энг кучли боғлиқлик гормонал домен билан аниқланди, бунда генетик домен ҳам патогенетик жараённинг шаклланишида юқори аҳамиятга эга бўлди. НормоГ фенотибида асосий боғлиқлик гормонал ва генетик доменлар ўртасида кузатилиб, ушбу омилларнинг комплекс таъсири устунлик қилди. НормоЭ гуруҳида энг юқори кўрсаткич генетик домен ҳисобига қайд этилди, бу эса мазкур фенотипда молекуляр-генетик омилларнинг етакчи этиологик аҳамиятини кўрсатади. ГиперЭ фенотиби бошқа гуруҳлардан нисбатан мураккаб ва кўп омилли этиологик хусусиятлари билан ажралиб турди, унда бир нечта патогенетик механизмларнинг ўзаро таъсири намоён бўлди. ГипоГ гуруҳида эса гормонал домен устувор аҳамият касб этиб, мазкур фенотип шаклланишида эндокрин регуляция бузилишлари асосий ўринни эгаллади. (5-жадвал)

5-жадвал

Турли фенотипли эркаклар бепуштлиги ривожланишида генетик, ҳаёт тарзи, орттирилган ва гормонал доменларнинг ассоциациялари

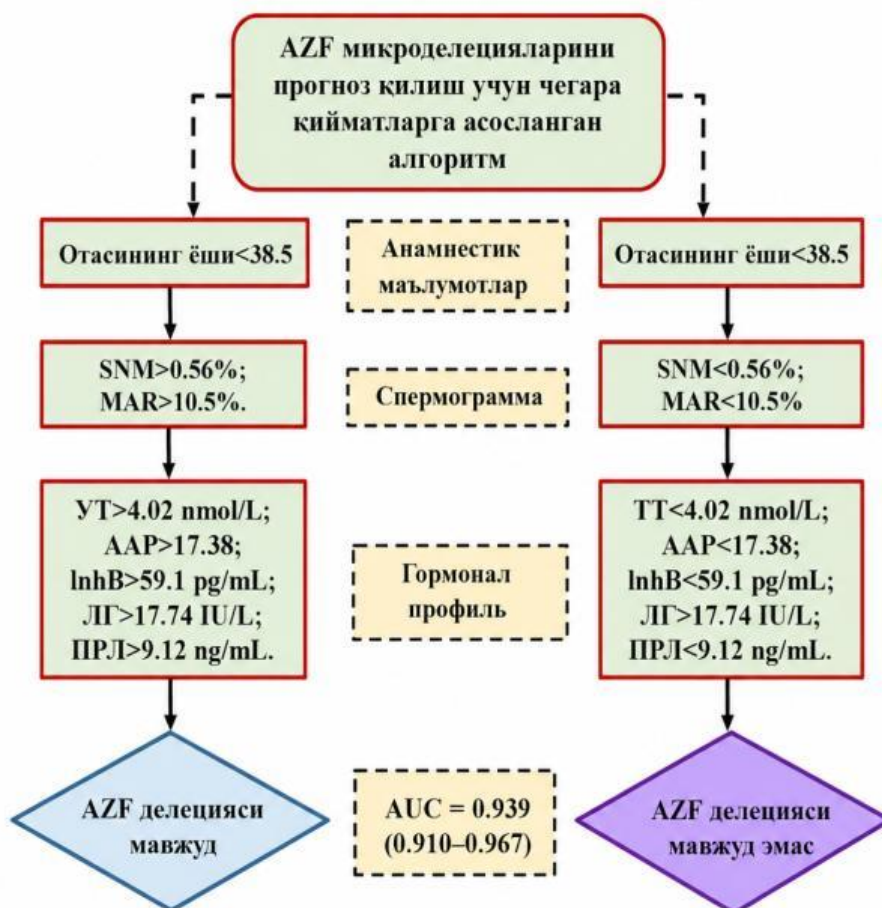
Гуруҳлар	aOR(log)			
	Генетик	Яшаш-тарзи	Орттирилган	Гормонал
ГиперГ	8.5 (0.75-22.4)*	0.524 (0.452-6.30)	0.843 (0.699-7.72)	11.9 (0.62-86.2)*
НормоГ	1.9 (0.84-29.7)*	0.012 (0.001-5.33)	1.82 (0.032-0.85)	2.13 (0.05-27.5)*
НормоЭ	3.1 (0.69-19.2)*	0.327 (0.14-4.55)	0.23 (0.118-5.31)*	0.14 (0.37-3.56)*
ГиперЭ	0.85 (0.25-12.4)*	0.89 (0.134-45.1)	1.27 (0.022-6.12)*	1.74 (0.06-52.5)*
ГипоГ	0.56 (0.02-0.94)	1.44 (0.032-13.24)	2.7 (0.72-19.72)	6.7 (1.17-59.3)*

Статистик аҳамиятлилиқ * – $p < 0,05$.

Кўп омилли логистик регрессия модели доирасида бажарилган Log-Odds Weight Decomposition таҳлили эркаклар бепуштлигининг турли фенотипларида патологик омилларнинг улушини аниқлаш барча доменлар учун олинган абсолют логарифмик имкониятлар нисбати (log OR) 100 фоизлик шкала билан баҳоланиб, ГиперГ фенотибида гормонал домен (31,4%) асосий этиологик ҳиссани ташкил қилган бўлса, идиопатик компонентнинг улуши (22,1%), генетик омиллар (21,4%), ҳаёт тарзи (10,3%) ва орттирилган омиллар (14,8%) ҳиссасига тўғри келди.

Эркаклар бепуштлигини аниқлаш ва башоратлашда AZF микроделецияларининг эҳтимолини клиник, спермограмма ва гормонал кўрсаткичлар асосида баҳолаш мумкин бўлган моделларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга касб этади. AZF микроделецияси мавжудлигини башоратловчи модел тузилди.

AZF скрининги диагностик алгоритм



Таҳлил натижаларига кўра, 38,5 ёшдан юқори бўлиш AZF микроделециялари хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлди. Сперматологик кўрсаткичлар ичида сперматозоидларнинг нормал морфологияси учун 0,56 ва MAR-тест учун 10,5% кесиш нуқталари аниқланди. Ушбу чегаралардан паст қийматлар юқори хавф билан боғлиқ бўлди. Гормонал профиль таҳлилида умумий тестостерон учун 4,02 нмоль/л, Т/Э2 нисбати учун 17,38, ингибин-В учун 59,1, лютеинловчи гормон учун 17,74 ва пролактин учун 9,12 кесиш нуқталари белгиланди. Умумий тестостерон, Т/Э2 нисбати, ингибин-В ва пролактиннинг паст қийматлари, шунингдек ЛГнинг юқори қийматлари AZF микроделециялари эҳтимолининг ошиши билан боғлиқ эканлиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон популяциясида бирламчи эркаклар бепуштлигининг энг кўп учрайдиган гормонал фенотиби ГиперГ бўлиб, у 57,36 % ни ташкил этади. Ундан кейинги ўринларда НормоГ (18,68 %), НормоЭ (14,47 %), ГиперЭ (6,05 %) ва ГипоГ (3,42 %) фенотиплари қайд этилди.

2. Орттирилган хавф омиллари гормонал фенотиплар бўйича бир хил тақсимланмайди. Эпидемик паротит ва крипторхизм асосан ГиперГ фенотиби билан статистик ишончли ассоциациялангани аниқланди. Вариоцеле ва жинсий йўл инфекциялари эса НормоЭ фенотиби билан юқори даражада боғлиқ бўлиб, бу фенотипда нонэндокрин омилларнинг етакчи ролини

кўрсатади. Тамаки чекиш ва метаболик омиллар эса нормогонадотроп шаклларда (НормоГ ва НормоЭ) юқори частотада учрайди. Бу натижалар эркаклар бепуштлиги патогенезида ташқи ва ички омилларнинг фенотипга боғлиқ селектив таъсирини тасдиқлайди.

3. Турли гормонал фенотипларда сперматогенез ва гормонал профиль сезиларли даражада фарқланади. ГиперГ ва ГипоГ фенотипларида сперматогенезнинг чуқур бузилишлари, азооспермия ва андроген етишмовчилиги устун бўлса, НормоЭ фенотипида сперматогенез нисбатан сақланган ҳолатда қолади. НормоГ фенотипи ўрта даражадаги сперматогенез бузилиши ва андроген-эстроген мувозанатининг бузилиши билан характерланса, ГиперЭ фенотипи эса компенсатор механизмлар сақланган ўтиш ҳолати сифатида намоён бўлди.

4. Молекуляр-генетик таҳлил натижаларига кўра, AZFa ва AZFb микроделециялари асосан ГиперГ фенотипи билан, AZFc микроделецияси эса ГиперГ ва ГиперЭ гуруҳларида юқори частотада учрайди. CFTR_F508del мутацияси эса фақат НормоЭ фенотипида ва фақат азооспермия билан кечувчи ҳолатларда аниқланди. Бу натижалар генетик дефектларнинг гормонал фенотиплар билан аниқ ассоциацияланганини ва уларнинг сперматогенез бузилиши оғирлигига таъсирини кўрсатади.

5. AZF микроделециялари мавжудлиги сперматогенезнинг оғир бузилишлари, азооспермия ҳамда ИнГБ, тестостерон ва Т/Э2 нисбатининг сезиларли пасайиши билан кучли боғлиқликка эга. AZF микроделецияларини башорат қилишда ИнГБ энг кучли мустақил биомаркер сифатида ажралди ($AUC = 0,739$). Клиник, гормонал, спермограмма ва иммунологик кўрсаткичларни интеграциялашган модел эса энг юқори диагностик самарадорликни намоёниш этди ($AUC = 0,939$). Ушбу натижалар эркаклар бепуштлигининг молекуляр диагностикасида интегратив ёндашувнинг юқори клиник ва прогностик аҳамиятини тасдиқлайди.

6. Эркаклар бепуштлигининг турли фенотипларида этиологик омилларнинг аҳамияти фенотипга хос хусусиятга эга бўлиб, ГиперГ ва ГипоГ фенотипларида гормонал домен етакчи роль ўйнади, НормоЭ фенотипида эса генетик омиллар устунлик қилди. AZF микроделецияларини башоратлаш учун ишлаб чиқилган клиник-лаборатор предиктив моделда бемор ёши, сперматозоидларнинг нормал морфологияси, MAR-тест, умумий тестостерон, Т/Э2 нисбати, ингибин-В, лютеинловчи гормон ва пролактиннинг диагностик чегара қийматлари юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Ушбу интеграциялашган модел AZF микроделецияларини аниқлашда юқори диагностик аниқликни намоёниш этди ($AUC = 0,939$) ҳамда эркаклар бепуштлигини молекуляр-генетик ташхислаш ва хавф гуруҳларини эрта саралашда клиник жиҳатдан самарали восита эканлигини тасдиқлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.02. ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

САЙФУТДИНОВА ЗУХРА АБДУРАШИД КИЗИ

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ,
ЛАБОРАТОРНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
КРИТЕРИЕВ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

14.00.25 — Клинико-лабораторная и функциональная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора медицинских наук (DSc)

ТАШКЕНТ – 2026

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Академии наук Республики Узбекистан под номером B2025.1.DSc/Tib1261.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-сайте Научного совета (www.tashmeduni.uz) и на информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Курбонова Зумрад Чутбаевна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Муминова Нигора Хайруллаевна
доктор медицинских наук, доцент

Ахмедова Нилуфар Шариповна
доктор медицинских наук, профессор

Носиров Фуркат Раупович
доктор медицинских наук, старший
сотрудник

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Разового Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.01.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2026 год.

(Протокол рассылки № ____ от «___» _____ 2026 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Н. Арипов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В мире проблема бесплодия является одним из актуальных вопросов, имеющих не только медицинское, но и социальное, семейное и демографическое значение. По данным ВОЗ, «...бесплодие наблюдается у каждой шестой пары, и примерно в половине случаев основной причиной является мужской фактор...». В мировом масштабе мужское бесплодие составляет 40–50% всех случаев, что указывает на широкую распространенность проблемы и серьезность вытекающих из нее социально-демографических последствий. Полиэтиологическая природа мужского бесплодия, представляющая собой сложное взаимодействие генетических факторов (микроделеции AZF, мутации CFTR, синдром Клайнфельтера), гормонального дисбаланса, инфекционно-воспалительных и иммунологических процессов, анатомических изменений (варикоцеле, крипторхизм), а также факторов окружающей среды и образа жизни, затрудняет диагностику и прогнозирование заболевания. Научные данные, накопленные в мировой литературе, в основном получены на западных популяциях и не в полной мере отражают генетические, экологические и социально-экономические особенности населения Центральной Азии, в том числе Узбекистана. В результате распространенность таких генетических маркеров, как AZF и CFTR, в национальной популяции, их связь с клинико-лабораторными показателями и прогностическая ценность, а также интегрированные диагностические подходы остаются недостаточно изученными. В связи с этим комплексное изучение клинико-лабораторных и молекулярно-генетических критериев мужского бесплодия, оценка их прогностической значимости и разработка лечебно-диагностических алгоритмов, адаптированных к национальным условиям, является актуальной научной задачей.

В мире проводится ряд целенаправленных научных исследований, посвящённых ранней и точной диагностике бесплодия. В этой связи особое значение приобретают исследования, направленные на формирование индивидуализированных стратегий лечения, изучение распространённости микроделеций AZF Y-хромосомы и мутаций гена CFTR в узбекской популяции, их взаимосвязи с гормональными фенотипами и степенью нарушения сперматогенеза; оценку клинико-лабораторных и репродуктивных особенностей таких фенотипов, как гипергонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный эугонадизм, гипергонадотропный эугонадизм и гипогонадотропный гипогонадизм; подтверждение в местных условиях патогенетических основ механизмов идиопатического бесплодия и оксидативного стресса; создание генетико-клинической базы данных, специфичной для национальной популяции, и разработку на её основе прогностических моделей и алгоритмов для практического применения.

В нашей стране реализуются определённые меры по развитию системы здравоохранения, приведению медицинской сферы в соответствие с

мировыми стандартами, в том числе по повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий и охране репродуктивного здоровья мужчин. В связи с этим, согласно семи приоритетным направлениям Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, в целях вывода медицинского обслуживания населения на новый уровень были определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг, оказываемых населению в рамках первичной медико-санитарной помощи...»¹. Исходя из этих задач, целесообразно проводить исследования, направленные на изучение клинико-эпидемиологических, этиопатогенетических и молекулярно-генетических особенностей мужского бесплодия.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определённых в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы," Указе от 12 ноября 2020 года № УП-6110 "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения," постановлениях от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 "О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике," от 25 мая 2021 года № ПП-5124 "О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения," от 28 июля 2021 года № ПП-5199 "О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения," а также в других нормативно-правовых актах, относящихся к данной деятельности.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на оценку клинических, лабораторных, гормональных и молекулярно-генетических критериев мужского бесплодия и совершенствование диагностико-прогностических подходов к нему, проводятся в ряде ведущих научных центров и высших учебных заведений мира, в том числе: World Health Organization (ВОЗ), Karolinska Institutet и Karolinska University Hospital (Швеция), University of Florence и University Hospital Careggi (Италия), National and Kapodistrian University of Athens и Attikon University Hospital (Греция), Royan Institute for Reproductive Biomedicine и University of Tehran (Иран), The University of Melbourne, Bio21 Molecular Science and Biotechnology Institute (Австралия), University of Birmingham, Centre for Human Reproductive Science (Великобритания), University of Naples Federico II (Италия), Al-Farabi Kazakh National University,

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Institute of Genetics and Physiology (Казахстан), Ташкентский государственный медицинский университет, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии (Узбекистан).

В результате научных исследований, посвященных оценке клинических, лабораторных, гормональных и молекулярно-генетических критериев мужского бесплодия и совершенствованию подходов к его диагностике и прогнозированию, были получены, в частности, следующие результаты: проведены исследования по стандартизации методов лабораторного анализа спермы и совершенствованию критериев оценки концентрации, подвижности, морфологии и жизнеспособности сперматозоидов, а также обоснована важность стандартизации показателей спермограммы и обеспечения их международной сопоставимости для оценки репродуктивной функции мужчин (World Health Organization (ВОЗ), Karolinska Institutet и Karolinska University Hospital (Швеция)); изучена взаимосвязь микроделений в AZF-регионе Y-хромосомы с нарушениями сперматогенеза, азооспермией и тяжелой олигозооспермией, и они были оценены как важный критерий в молекулярно-генетической диагностике (University of Florence и University Hospital Careggi (Италия)); обоснована связь между патогенными вариантами гена CFTR, обструктивной азооспермией и врожденной двусторонней агенезией семявыносящих путей (National and Kapodistrian University of Athens и Attikon University Hospital (Греция)); изучена взаимосвязь генов-кандидатов, хромосомных изменений и их связи с нарушениями репродуктивной функции при мужском бесплодии, что показало высокую генетическую гетерогенность данной патологии (Royan Institute for Reproductive Biomedicine и University of Tehran (Иран)); изучены молекулярно-генетические механизмы формирования и функционального состояния сперматозоидов и показана связь изменений в гене CEP76 с морфофункциональными нарушениями сперматозоидов (The University of Melbourne, Bio21 Molecular Science and Biotechnology Institute (Австралия)); проведены исследования по разработке диагностических критериев для функциональных показателей сперматозоидов и оценке их значимости в выявлении мужского бесплодия (University of Birmingham, Centre for Human Reproductive Science (Великобритания)); показана взаимосвязь между воспалением, окислительным стрессом и нарушениями сперматогенеза в патогенезе мужского бесплодия, что обосновало необходимость оценки данной патологии на основе многофакторного клинического подхода (University of Naples Federico II (Италия)); изучены распространенность и клинические особенности бесплодия, связанного с мужским фактором, в популяции Центральной Азии (Al-Farabi Kazakh National University, Institute of Genetics and Physiology (Казахстан)); (Ташкентский государственный медицинский университет (Узбекистан)). Научная значимость результатов исследования заключается в следующем: изучены патогенные варианты гена CFTR, обоснована связь между обструктивной азооспермией и врожденной двусторонней агенезией семявыносящих путей (National and Kapodistrian University of Athens и Attikon University Hospital (Греция); изучена взаимосвязь генов-кандидатов при

мужском бесплодии, хромосомных изменений и их взаимосвязь с нарушениями репродуктивной функции и показана высокая генетическая гетерогенность данной патологии (Royan Institute for Reproductive Biomedicine и University of Tehran (Иран); изучены молекулярно-генетические механизмы формирования и функционального состояния сперматозоидов и показана связь изменений в гене CEP76 с морфофункциональными нарушениями сперматозоидов (The University of Melbourne, Bio21 Molecular Science and Biotechnology Institute (Австралия); проведены исследования по разработке диагностических критериев функциональных показателей. Изучены распространенность и клинические особенности мужского бесплодия в популяции Центральной Азии (Al-Farabi Kazakh National University, Institute of Genetics and Physiology (Казахстан);

Ведутся научные исследования по ряду приоритетных направлений, связанных с оценкой клинических, лабораторных, гормональных и молекулярно-генетических критериев мужского бесплодия и совершенствованием подходов к его диагностике и прогнозированию. В частности, исследования проводятся в следующих областях: стандартизация показателей спермограммы и гормонального статуса при оценке мужского бесплодия, выявление микроделений в AZF-регионе Y-хромосомы и патогенных вариантов гена CFTR; оценка генетических факторов в их связи с клиническим фенотипом и состоянием сперматогенеза, а также разработка комплексных диагностических и прогностических подходов; изучение распространенности микроделений AZF и мутаций гена CFTR в популяции Узбекистана, их взаимосвязи с различными гормональными фенотипами, степенью тяжести нарушений сперматогенеза и клинико-лабораторными показателями, а также разработка индивидуальных диагностико-прогностических моделей на основе интеграции этих критериев; комплексная оценка клинических, гормональных, спермографических, иммунологических и молекулярно-генетических показателей и разработка интегрированного диагностико-прогностического алгоритма при мужском бесплодии.

Степень изученности проблемы. Несмотря на то, что объём и глубина исследований, посвящённых эпидемиологии, клинической классификации и этиопатогенезу мужского бесплодия в мировой литературе, привели к значительному прогрессу (Eisenberg ML, Esteves SC et al, 2023), большая часть этих знаний основана на данных, полученных в популяциях западных стран, и не отражает в полной мере влияние специфических генетических, экологических и социально-экономических факторов в условиях Центральной Азии, в частности Узбекистана. В рамках рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации урологов, несмотря на стандартизацию спермограммы, гормонального профиля и генетических тестов (ВОЗ, 2021), такие фундаментальные аспекты, как соответствие и степень проявления в местной популяции самого неблагоприятного прогноза при делеции AZFa, результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий при ней (Krausz C, et al, 2023), а также связь мутаций CFTR с обструктивной азооспермией и

врождённым двусторонним отсутствием семявыносящего протока (Kaltsas A, et al. 2025), остаются недостаточно изученными.

Несмотря на высокую долю мужского бесплодия в Узбекистане и Центральной Азии (Kiani M, et al., 2024), в национальной популяции недостаточно глубоко изучены такие факторы, как AZF-микроделеции при азооспермии, распространенность мутаций гена CFTR (регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе), а также прогностические модели и интегрированные диагностические подходы. Высокая доля идиопатических случаев (Al Wattar BH, et al., 2023), патогенетическое значение окислительного стресса (Barone B, Amicuzi U, et al., 2026), а также истинная ценность таких гормональных маркеров, как фолликулостимулирующий гормон и ингибин В, в прогнозировании результатов вспомогательных репродуктивных технологий в местных условиях все еще остаются неподтвержденными (Tsinda NNK, et al., 2025). Это требует не только сбора новых данных для развития современной персонализированной помощи, но и тщательного пересмотра существующих знаний в контексте местной специфики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, в котором выполнялась диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского государственного медицинского университета по теме No01.1800233 "Современные молекулярно-генетические, цитологические, иммунологические и биохимические аспекты клинической лабораторной диагностики. Актуальные проблемы лабораторной диагностики заболеваний."

Цель исследования — изучение клинико-эпидемиологических, этиопатогенетических и молекулярно-генетических особенностей мужского бесплодия, совершенствование диагностических и прогностических критериев, а также разработка эффективных стратегий ведения пациентов в местной популяции.

Задачи исследования:

Определить распространенность первичного мужского бесплодия в популяции Узбекистана по гормональным фенотипам (гипергонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный эугонадизм, гипергонадотропный эугонадизм и гипогонадотропный гипогонадизм) и проанализировать их ассоциацию с приобретенными факторами риска;

оценить дифференциальные особенности клинико-лабораторных и репродуктивных проявлений (показателей спермограммы, гормонального статуса и степени нарушения сперматогенеза) при различных гормональных фенотипах;

изучить распространенность микроделеций AZF-локуса Y-хромосомы и мутаций гена CFTR в зависимости от гормональных фенотипов, а также определить их связь со степенью нарушения сперматогенеза и гормональными показателями;

разработать предиктивную модель для прогнозирования микроделений AZF-локуса Y-хромосомы на основе клинических, гормональных, спермографических и иммунологических маркеров и оценить ее диагностическую эффективность;

на основе полученных результатов разработать интегрированный диагностико-прогностический подход и практические рекомендации с учетом гормональных фенотипов мужского бесплодия.

Объектом исследования выступили 380 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 46 лет с диагнозом "первичное мужское бесплодие," прошедших обследование в Ташкентском государственном медицинском университете и на его клинических базах.

Предметом исследования являлись клиничко-анамнестические данные пациентов, антропометрические показатели, результаты спермограммы, гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, общий тестостерон, пролактин, эстрадиол, ингибин В, витамин D3), молекулярно-генетические маркеры (микроделения AZF-локуса Y-хромосомы и мутации гена CFTR), а также разработанные на их основе предиктивная модель и интегративный диагностико-прогностический алгоритм.

Методы исследования. Для решения задач исследования использовались общеклинические, андрологические, гормональные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основе комплексного анализа крупной многоцентровой когорты (n=380) были выявлены этиопатогенетические механизмы мужского бесплодия, обусловленные региональными особенностями, с изучением его эпидемиологии, распространенности и основных факторов риска (генетических и связанных с образом жизни) в популяции Узбекистана;

в местной популяции выделены пять гормональных фенотипов бесплодия гипергонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный эугонадизм, гипергонадотропный эугонадизм и гипогонадотропный гипогонадизм и доказаны их клиничко-лабораторные, репродуктивные и патогенетические особенности;

Доказана распространенность микроделений в AZF-регионах Y-хромосомы и мутаций гена CFTR в узбекской популяции, их связь с различными гормональными фенотипами, а также влияние на степень тяжести нарушений сперматогенеза;

на основе комбинации клинических, гормональных, иммунологических маркеров и показателей спермограммы разработана предиктивная модель для прогнозирования микроделений в AZF-регионе Y-хромосомы без проведения молекулярно-генетического исследования, и с помощью ROC-анализа доказана ее высокая диагностическая эффективность ($AUC \geq 0,80$);

разработан диагностико-прогностический алгоритм, интегрирующий гормональное фенотипирование, молекулярно-генетические маркеры и показатели спермограммы для определения индивидуализированной стратегии лечения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Определена распространенность гормональных фенотипов первичного мужского бесплодия в популяции Узбекистана (гипергонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный эугонадизм, гипергонадотропный эугонадизм и гипогонадотропный гипогонадизм), а также установлены их клинико-лабораторные и репродуктивные профили;

Установлена связь микроделеций в AZF-регионе Y-хромосомы и мутаций гена CFTR с гормональными фенотипами, а также их влияние на степень нарушения сперматогенеза;

доказана высокая диагностическая эффективность предиктивной модели, прогнозирующей микроделеции в AZF-регионе Y-хромосомы на основе клинических, гормональных, иммунологических маркеров и показателей спермограммы;

разработан интегрированный диагностико-прогностический алгоритм с учетом гормональных фенотипов мужского бесплодия.

Достоверность результатов исследования обоснована теоретическим подходом и методами, использованными в работе, методологической корректностью проведенных исследований, достаточным количеством обследованных пациентов и современностью примененных методов. Она также подтверждается уникальностью результатов, полученных в рамках нового системного подхода к гормональным фенотипам и молекулярно-генетическим маркерам мужского бесплодия, который основан на взаимодополняющих общеклинических, андрологических, гормональных, молекулярно-генетических и статистических методах. Достоверность подкреплена сопоставлением с международным и отечественным опытом, а также выводами и подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые были глубоко изучены эпидемиология и факторы риска мужского бесплодия в популяции Узбекистана; определена распространенность в местной популяции и прогностическая ценность микроделеций AZF Y-хромосомы, мутаций гена CFTR и других молекулярно-генетических маркеров; проведена дифференциальная оценка клинико-лабораторных и репродуктивных профилей фенотипов гипергонадотропного гипогонадизма, нормогонадотропного гипогонадизма, нормогонадотропного эугонадизма, гипергонадотропного эугонадизма и гипогонадотропного гипогонадизма; на основе клинических, гормональных, иммунологических маркеров и показателей спермограммы разработана предиктивная модель для прогнозирования микроделеций AZF; а также создан интегрированный диагностико-прогностический алгоритм, объединяющий клинические, гормональные и генетические данные.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что они служат совершенствованию ранней и дифференциальной диагностики

мужского бесплодия, повышению эффективности стратегий лечения пациентов на основе индивидуализированного подхода, улучшению качества диагностики путем внедрения в клиническую практику диагностико-прогностического алгоритма и практических рекомендаций, а также способствуют предотвращению осложнений и улучшению репродуктивных результатов и качества жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных в ходе изучения прогностической значимости клинико-лабораторных и молекулярно-генетических критериев мужского бесплодия:

Первая научная новизна: предложения по выявлению этиопатогенетических механизмов, связанных с региональными особенностями, на основе комплексного анализа эпидемиологии, распространенности и основных факторов риска (генетических и образа жизни) мужского бесплодия в популяции Узбекистана в крупной многоцентровой когорте (n=380), были включены в содержание методических рекомендаций "Клинические, гормональные, спермограммные и молекулярно-генетические методы диагностики мужского бесплодия," утвержденных отделом координации научной деятельности Министерства здравоохранения за No 02-26/948-т от 25 февраля 2026 года, и "Интегративный алгоритм диагностики на основе семенных, гормональных показателей и изменений гена AZF у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом," утвержденных за No 02-26/949-т от 25 февраля 2026 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Каршинского городского медицинского объединения No 596-4-69-ТБ/2026 от 02.04.2026 г. и Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии No 50 от 12.05.2026 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 10/04 от 10 июня 2026 г.). *Социальная эффективность:* раннее выявление и устранение основных факторов риска мужского бесплодия служит сохранению репродуктивного здоровья, повышению возможности иметь детей в семьях и улучшению репродуктивного потенциала населения. *Экономическая эффективность:* экономическая эффективность достигается за счет сокращения повторных обследований пациентов и случаев неэффективного лечения, а также снижения затрат на диагностику и лечение благодаря раннему выявлению групп риска.

Вторая научная новизна: Предложения по выделению в местной популяции пяти гормональных фенотипов бесплодия (гипергонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный эугонадизм, гипергонадотропный эугонадизм и гипогонадотропный гипогонадизм) и доказательству их клинико-лабораторных, репродуктивных и патогенетических особенностей были включены в содержание методических рекомендаций: "Клинические, гормональные, спермограммные и молекулярно-генетические методы диагностики мужского бесплодия," утвержденных Отделом координации научной деятельности Министерства здравоохранения за No 02-26/948-т от 25 февраля 2026 года, и "Алгоритм

интегративной диагностики на основе семенных, гормональных показателей и изменений гена AZF у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом," утвержденных за No 02-26/949-т от 25 февраля 2026 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Каршинского городского медицинского объединения No 596-4-69-ТБ/2026 от 02.04.2026 г. и Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии No 50 от 12.05.2026 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 10/04 от 10 июня 2026 г.). *Социальная эффективность:* Четкая дифференциация фенотипов гипогонадизма позволяет выбирать индивидуальную тактику диагностики и лечения для каждого пациента, что способствует повышению эффективности восстановления репродуктивной функции. *Экономическая эффективность:* Экономическая эффективность достигается за счет сокращения избыточных расходов на медицинские услуги путем уменьшения количества ряда дополнительных лабораторных и инструментальных исследований при постановке диагноза на основе фенотипов заболевания. *Социальная эффективность:* четкая дифференциация фенотипов гипогонадизма позволяет выбирать индивидуальную диагностическую и лечебную тактику для каждого пациента, что способствует повышению эффективности восстановления репродуктивной функции.

третья научная новизна: Предложения, основанные на доказательствах распространённости микроделений в AZF-регионах Y-хромосомы и мутаций гена CFTR в узбекской популяции, их связи с различными гормональными фенотипами, а также влияния на степень тяжести нарушений сперматогенеза, включены в содержание методических рекомендаций: "Клинические, гормональные, спермограммные и молекулярно-генетические методы диагностики мужского бесплодия," утверждённых отделом координации научной деятельности Министерства здравоохранения за No 02-26/948-т от 25 февраля 2026 года, и "Алгоритм интегративной диагностики у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом на основе семенных, гормональных показателей и изменений гена AZF," утверждённых за No 02-26/949-т от 25 февраля 2026 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Каршинского городского медицинского объединения No 596-4-69-ТБ/2026 от 02.04.2026 г. и Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии No 50 от 12.05.2026 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 10/04 от 10 июня 2026 г.). *Социальная эффективность:* Раннее выявление микроделений AZF и мутаций гена CFTR позволяет оценить наследственный риск, предоставить пациентам надлежащее генетическое консультирование и усовершенствовать репродуктивное планирование. *Экономическая эффективность:* За счёт внедрения в практику выявления мутаций CFTR, что повысит эффективность генетической диагностики мужского бесплодия и улучшит результаты лечения, будет сэкономлено 828 120 сумов, затрачиваемых на стационарное

лечение одного пациента с данным заболеванием (207 030 000 сумов на 250 пациентов);

четвертая научная новизна: предложения, основанные на том, что была разработана предиктивная модель для прогнозирования микроделений AZF Y-хромосомы без молекулярно-генетического исследования на основе комбинации клинических, гормональных, спермограммных и иммунологических маркеров, и с помощью ROC-анализа была доказана ее высокая диагностическая эффективность ($AUC \geq 0,80$), были включены в содержание методических рекомендаций "Клинические, гормональные, спермограммные и молекулярно-генетические методы диагностики мужского бесплодия," утвержденных отделом координации научной деятельности Министерства здравоохранения за No 02-26/948-т от 25 февраля 2026 года, и "Алгоритм интегративной диагностики у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом на основе семенных, гормональных показателей и изменений гена AZF," утвержденных за No 02-26/949-т от 25 февраля 2026 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Каршинского городского медицинского объединения No 596-4-69-ТБ/2026 от 02.04.2026 г. и Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии No 50 от 12.05.2026 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 10/04 от 10 июня 2026 г.). *Социальная эффективность:* прогнозирование микроделений AZF с высокой точностью послужило основой для раннего скрининга пациентов, их своевременного направления на генетические исследования и улучшения репродуктивного прогноза. *Экономическая эффективность:* использование данной предиктивной модели позволяет повысить клиническую эффективность генетических исследований и достичь экономической эффективности за счет точной диагностики.

Пятая научная новизна: предложения по разработке диагностико-прогностического алгоритма, интегрирующего гормональное фенотипирование, молекулярно-генетические маркеры и показатели спермограммы для определения индивидуализированной стратегии лечения, были включены в содержание методических рекомендаций: "Клинические, гормональные, спермограммные и молекулярно-генетические методы диагностики мужского бесплодия," утвержденных отделом координации научной деятельности Министерства здравоохранения No 02-26/948-т от 25 февраля 2026 года, и "Интегративный алгоритм диагностики у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом на основе семенных, гормональных показателей и изменений гена AZF," утвержденных No 02-26/949-т от 25 февраля 2026 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Каршинского городского медицинского объединения No 596-4-69-ТБ/2026 от 02.04.2026 г. и Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии No 50 от 12.05.2026 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 10/04 от 10 июня 2026 г.). *Социальная эффективность:* повышена точность диагностики на основе комплексной

оценки мужского бесплодия, что послужило восстановлению репродуктивного здоровья, повышению эффективности лечения и расширению возможностей для рождения детей в семьях. *Экономическая эффективность*: использование алгоритма выявления микроделеций AZF позволяет сократить сроки лечения за счет повышения качества диагностики и прогнозирования мужского бесплодия, что приводит к экономии в среднем 1 345 970 сумов, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 13 статей — в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций. В частности, 8 статей опубликованы в республиканских и 4 — в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 180 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и необходимость проведённого исследования, его цель и задачи, охарактеризованы объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна работы и результаты её практической проверки, научная и практическая значимость полученных результатов, а также приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, об опубликованных работах и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации, **озаглавленной «Распространенность, этиопатогенез, диагностика и принципы лечения мужского бесплодия (обзор литературы)»**, разработан авторский подход к углубленному анализу зарубежных и отечественных научных источников при обосновании роли основных факторов риска, молекулярно-генетических основ, механизмов и прогностических критериев в развитии хронического мужского бесплодия, а также научных и практических результатов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** представлены объекты и методы исследования. Клинические исследования проводились с 2023 по 2026 год в центре репродуктологии "MEDIOFARM ЕКО." В исследовании приняли участие 380 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 46 лет с первичным мужским бесплодием, составивших основную группу. По гормональным показателям пациенты были разделены на следующие пять групп: I группа — гипергонадотропный гипогонадизм (n=218), II группа — нормогонадотропный гипогонадизм (NormoG) (n=71), III

группа – нормогонадотропный эугонадизм (NormoE) (n=55), IV группа – гипергонадотропный эугонадизм (GiperE) (n=23) и V группа – гипогонадотропный гипогонадизм (GipoG) (n=13). Все пациенты участвовали в исследовании на основе добровольного согласия.

Для диагностики первичного мужского бесплодия у пациентов проводился стандартизированный анализ спермы (спермограмма). Анализ образца эякулята проводился в соответствии с требованиями 5-го издания "Лабораторного руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека" (WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edition).

В рамках гормонального исследования была проведена комплексная оценка следующих показателей: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона (ОТ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2) и ингибина В (InhB).

При молекулярно-генетическом анализе были исследованы маркеры sY84, sY86 и sY615 для локуса AZFa; sY127, sY134 и sY142 для локуса AZFb; sY242, sY254, sY255, sY1125, sY1197, sY1206 и sY1291 для локуса AZFc, а также патогенные варианты (мутации) гена CFTR: CFTR_F508del, CFTR_W1282X (p.Trp1282Ter), CFTR_N1303K (p.Asn1303Lys), CFTR_2143delT, CFTR_1677delTA, CFTR_3849+10kbC>T и CFTR_dele2,3 (21 kb).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью специального пакета программ для статистического анализа, установленного на персональном компьютере. При этом были рассчитаны среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ) и относительные показатели (частота) (m). Статистическая значимость полученных результатов при сравнении средних показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми. При анализе клинических и лабораторных результатов были учтены практические рекомендации по статистической обработке.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Клинико-демографические особенности и показатели спермограммы у мужчин с бесплодием»**, проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей и показателей сперматогенеза у мужчин с различными гормональными фенотипами.

С целью оценки репродуктивной эндокринной функции у пациентов в пяти группах был определен гормональный профиль – показатели фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и общего тестостерона (ОТ). В I группе (ГиперГ) отмечался низкий уровень тестостерона ($ОТ \leq 9,72$ нмоль/л); во II группе (НормоГ) — снижение тестостерона ($ОТ \leq 9,72$ нмоль/л), указывающее на андрогенный дефицит; в III группе (НормоЭ) гормональные показатели находились в физиологических пределах, но имелись локальные нарушения сперматогенеза или наличие генетических факторов; в IV группе (ГиперЭ), несмотря на высокие уровни ФСГ и/или ЛГ ($ФСГ \geq 12,4$ МЕ/л; $ЛГ \geq 7,6$ МЕ/л), уровень тестостерона все еще

сохранялся в пределах нормы (ОТ 9,72–31,6 нмоль/л), однако наблюдалось снижение тестикулярной функции; в V группе (ГипоГ) было зафиксировано снижение уровней ФСГ (<1,5 МЕ/л) и ЛГ (<1,42 МЕ/л) и, как следствие нарушения на гипоталамо-гипофизарном уровне и недостаточной гонадотропной стимуляции, также низкий уровень тестостерона (ОТ ≤9,72 нмоль/л) (см. рис. 1).

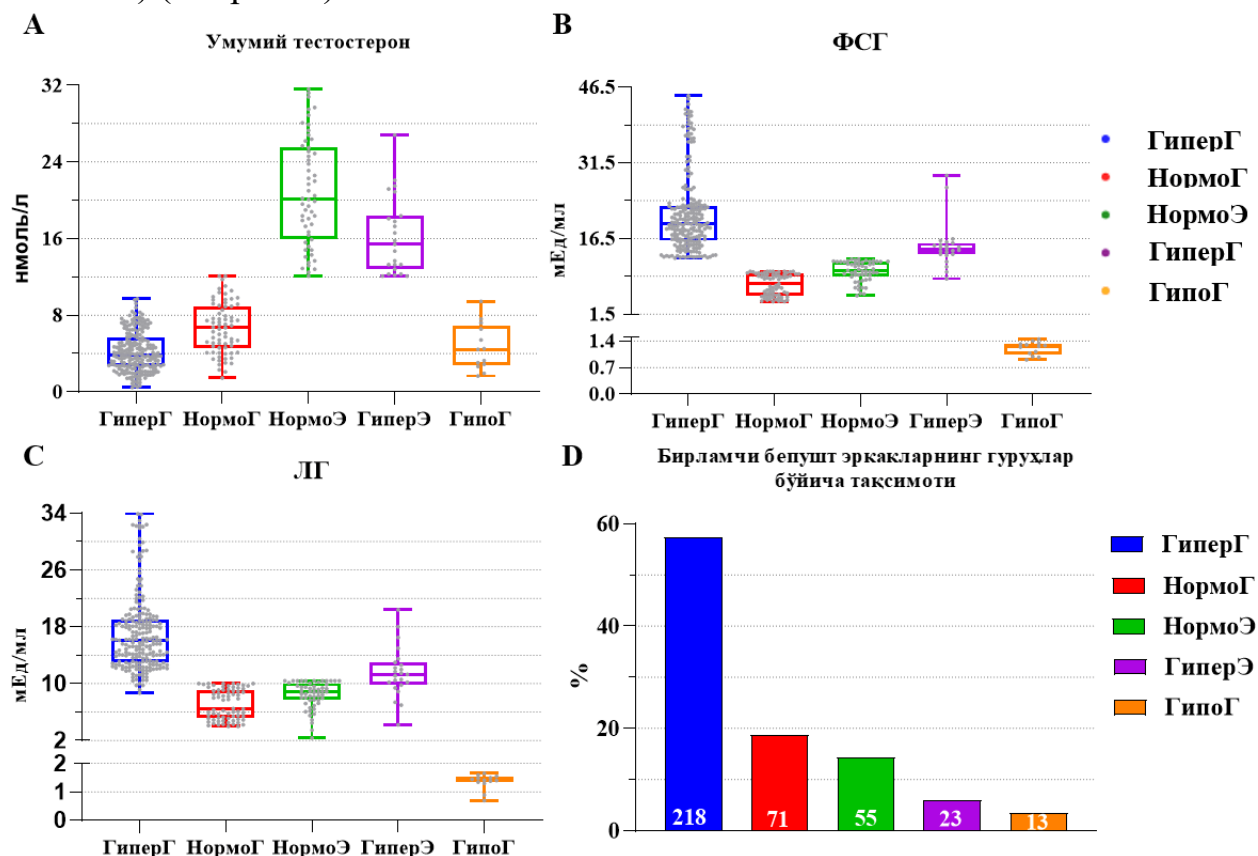


Рисунок 1. Стратификация мужчин с первичным бесплодием на основе гормонального профиля: распределение показателей общего тестостерона (А), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (В) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) (С), а также доля пациентов по группам (D, %). Примечание: ГиперГ – гипергонадотропный гипогонадизм; НормоГ – нормогонадотропный гипогонадизм; НормоЭ – нормогонадотропный эугонадизм; ГиперЭ – гипергонадотропный эугонадизм; ГипоГ – гипогонадотропный гипогонадизм.

Оценка состояния сперматогенеза является одним из ключевых этапов комплексного анализа мужского бесплодия. При анализе объема эякулята наблюдались определенные различия между группами, что отражает разную степень вовлеченности репродуктивных желез в рамках гормональных фенотипов. В ходе исследования качественный анализ показателей спермограммы продемонстрировал явные различия в состоянии сперматогенеза между группами. Нормоспермия с наибольшей частотой отмечалась в группе НормоЭ (34,54%), и этот показатель был значительно выше по сравнению с группами ГиперГ (0,92%), НормоГ (9,86%), ГиперЭ (0%) и ГипоГ (0%). В то время как олигоспермия легкой степени чаще всего регистрировалась в группе НормоЭ (32,7%), олигоспермия средней степени — в группе НормоГ (32,3%), а азооспермия — в группе ГипоГ (61,5%),

олигоспермия тяжелой степени отмечалась с относительно схожей частотой во всех группах (ГиперГ – 36,23%, НормоГ – 22,54%, НормоЭ – 12,7%, ГиперЭ – 30,4%, ГипоГ – 30,8%) (см. рис. 2).

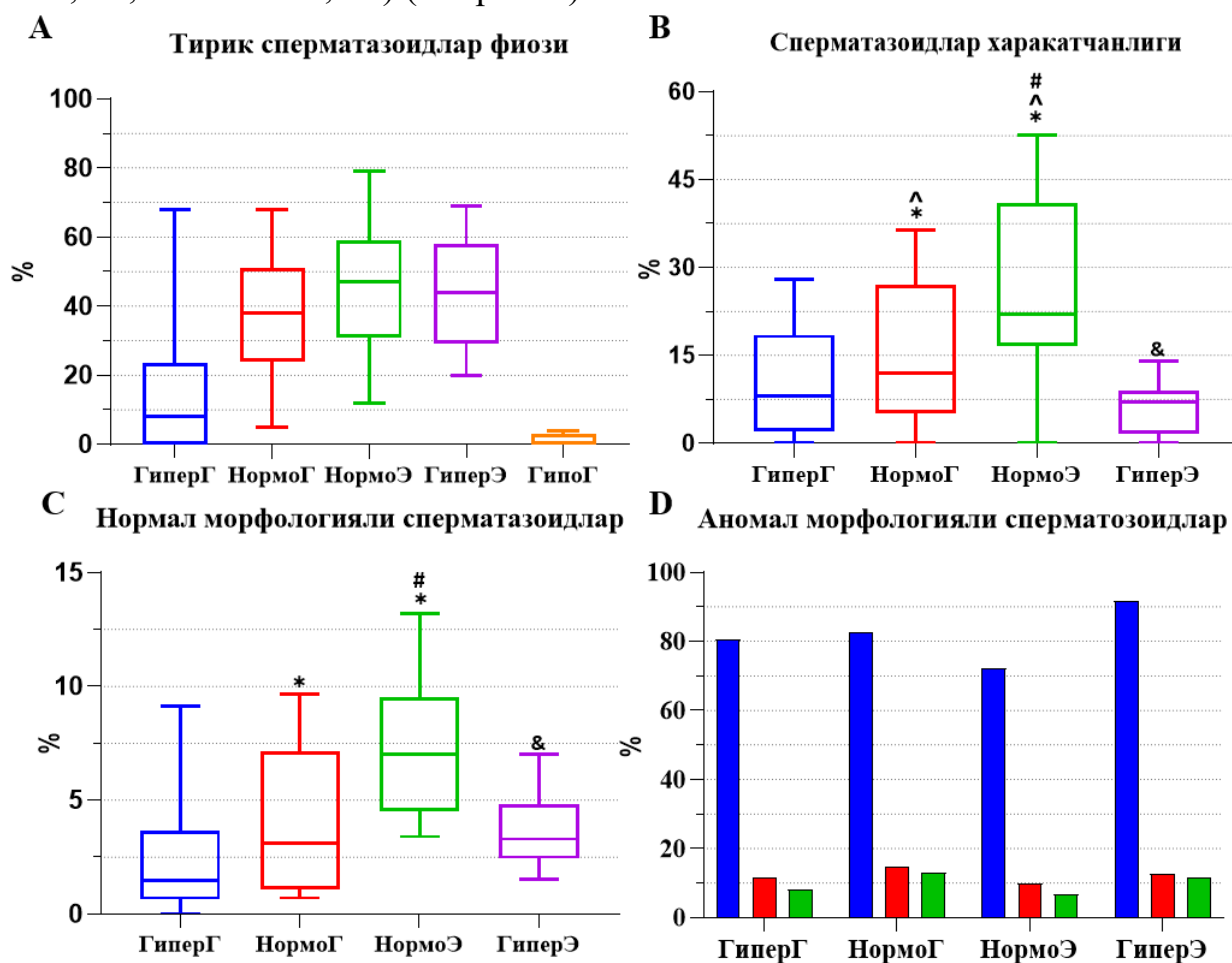


Рисунок 2. Сравнение качественных показателей сперматозоидов, в частности функциональных и морфологических результатов, у мужчин с первичным бесплодием в разрезе различных гормональных фенотипов. Доля живых сперматозоидов (А), доля подвижных сперматозоидов (В), индекс нормальной морфологии по Крюгеру (С) и распределение морфологических дефектов сперматозоидов (D). Статистическая значимость: по сравнению с группой ГиперГ – * $p < 0,05$; по сравнению с группой ГипоГ – ^ $p < 0,05$; по сравнению с группой НормоГ – # $p < 0,05$; по сравнению с группой НормоЭ – & $p < 0,05$. Примечание: ГиперГ – гипергонадотропный гипогонадизм; НормоГ – нормогонадотропный гипогонадизм; НормоЭ – нормогонадотропный эугонадизм; ГиперЭ – гипергонадотропный эугонадизм; ГипоГ – гипогонадотропный гипогонадизм. НормоЕ - нормогонадотропный эвгонадизм; ГиперЕ - гипергонадотропный эвгонадизм;

При анализе доли живых сперматозоидов наблюдались чёткие различия между группами. В группе ГиперГ медианное значение составило 8,0% (25–75%: 0,0–23,5; мин–макс: 0–68), в группе НормоГ – 38,0% (24,0–51,0; мин–макс: 5–68), а в группе НормоЭ – 47,0% (31,0–59,0; мин–макс: 12–79). В группе ГиперЭ данный показатель составил 44,0% (29,0–58,0; мин–макс: 20–69), тогда как в группе ГипоГ наблюдался самый низкий уровень, где медиана составила 0,0% (0,0–3,0; мин–макс: 0–4).

Анализ подвижности сперматозоидов также показал схожие тенденции. В группе ГиперГ медиана составила 8,0% (25–75%: 2,0–18,5; мин–макс: 0–45),

в группе НормоГ — 12,0% (5,0–27,0; мин–макс: 0–45), а в группе НормоЭ — 22,0% (16,5–41,0; мин–макс: 0–54). В группе ГиперЭ этот показатель был относительно низким, и медиана составила 7,0% (1,5–9,0; мин–макс: 0–14).

Структурный анализ морфологических дефектов сперматозоидов показал, что во всех группах преобладали дефекты головки. Если в группе ГиперГ дефекты головки составили 80,8%, шейки — 11,5% и хвоста — 8,3%, то в группе НормоГ были зафиксированы значения 82,8%, 14,8% и 13,2% соответственно. В группе НормоЭ доля дефектов головки была относительно ниже (72,4%), также реже встречались дефекты шейки (10,1%) и хвоста (6,8%). В группе ГиперЭ дефекты головки наблюдались на самом высоком уровне (91,8%), что указывает на серьезные нарушения в процессах морфогенеза.

В четвертой главе диссертации «Гормональные и молекулярно-генетические особенности при мужском бесплодии» подробно освещены гормональный профиль и молекулярно-генетические особенности пациентов в зависимости от типа гормонального нарушения.

Сравнительный анализ эндокринных показателей у пациентов с различными клинико-гормональными фенотипами позволил глубже понять патофизиологические механизмы функционирования репродуктивной системы.

В частности, анализ соотношения ФСГ/ЛГ показал наличие значительных различий в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (см. таблицу 1).

Таблица 1

Показатели эндокринного профиля в различных гормональных группах

Показатели	ГиперГ n=218	НормоГ n=71	НормоЭ n=55	ГиперЭ n=23	ГипоГ n=13
ФСГ/ЛГ	0,85±0,02	0,96±0,01 ^{*^}	0,90±0,04 ^{*^}	0,81±0,06 ^{^#}	1,15±0,08 [*]
Ингибин В (пг/мл)	86,58±2,71	102,9±5,4 ^{*^}	96,78±6,76 ^{*^}	86,63±8,78 [^]	58,5±8,0 [*]
ПРЛ (нг/мл)	10,11±0,46	7,74±0,23 [*]	8,04±0,40 [*]	8,81±0,62	8,59±1,12
Е2 (пг/мл)	7,10±0,23	18,79±1,23 ^{*^}	31,69±1,09 ^{*^#}	29,44±2,00 ^{*^#}	12,59±1,31 [*]
Т/Е2	17,37±0,41	11,52±0,59 [*]	20,03±0,92 ^{*^#}	16,91±0,93 ^{*^#&}	10,47±1,81 [*]
D3 (нг/мл)	19,04±0,51	17,24±0,82 [*]	23,48±1,02 ^{*^#}	15,12±1,26 ^{*&}	16,32±1,34 [*]

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; Ингибин В – ингибин В; ПРЛ – пролактин; Е2 – эстрадиол (17β-эстрадиол); Т/Е2 – соотношение тестостерон/эстрадиол; ГиперГ — гипергонадотропный гипогонадизм; НормоГ – нормогонадотропный гипогонадизм; НормоЭ – нормогонадотропный эугонадизм; ГиперЭ – гипергонадотропный эугонадизм; ГипоГ – гипогонадотропный гипогонадизм. Статистическая значимость различий: по сравнению с группой ГиперГ – * p<0,05; по сравнению с группой ГипоГ – ^ p<0,05; по сравнению с группой НормоГ – # p<0,05; по сравнению с группой НормоЭ – & p<0,05.

Согласно данным, представленным в таблице 1, если в группе ГиперГ данный показатель составил 0,85 ± 0,02, то в группах НормоГ и НормоЭ он был равен 0,96 ± 0,01 и 0,90 ± 0,04 соответственно, что оказалось статистически достоверно выше по сравнению с группами ГиперГ и ГипоГ (р

$< 0,05$). Данное обстоятельство может указывать на то, что в этих группах гипоталамическая гонадотропная регуляция является относительно сбалансированной. Вместе с тем, в группе ГиперЕ соотношение ФСГ/ЛГ составило $0,81 \pm 0,06$, и наблюдалось его значительное снижение по сравнению с группами НормоЕ и ГипоГ ($p < 0,05$). Напротив, повышение данного соотношения до $1,15 \pm 0,08$ в группе ГипоГ можно объяснить относительным снижением ЛГ в гипоталамической секреции или компенсаторным повышением ФСГ.

На следующем этапе исследования был проанализирован характер распространения микроделений локусов AZF Y-хромосомы и мутаций CFTR при различных гормональных фенотипах (рис. 3).

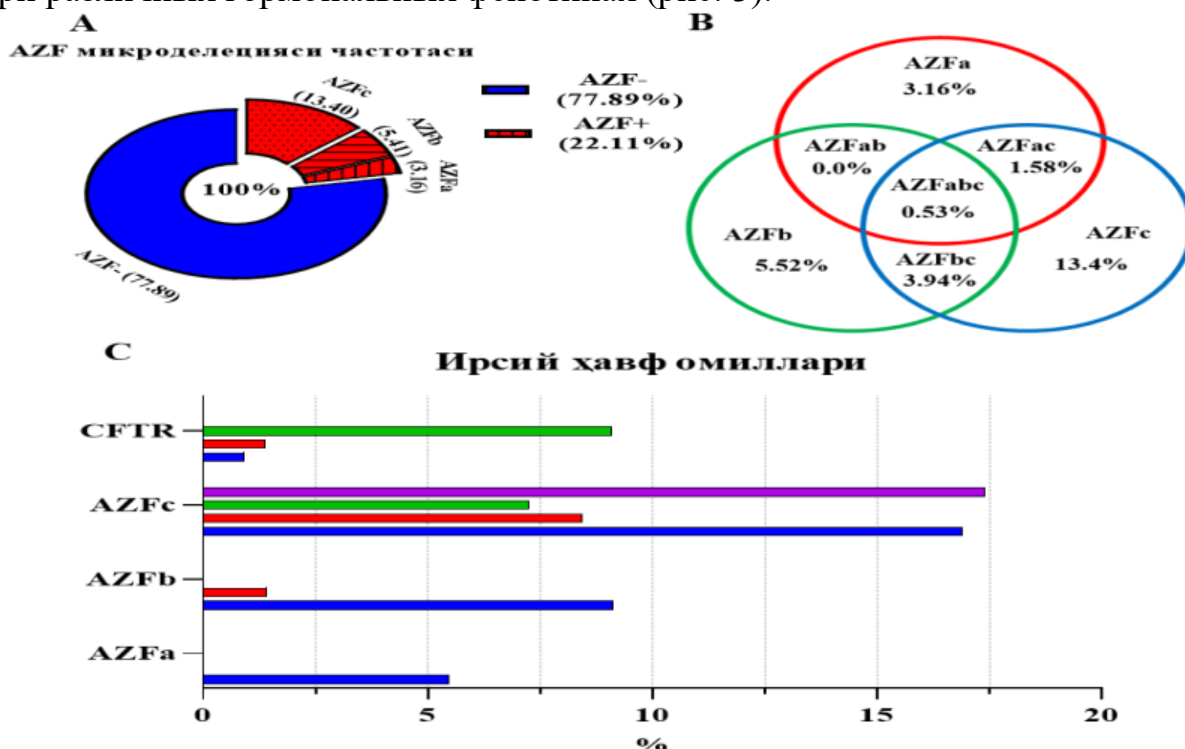


Рисунок 3. Особенности распространения микроделений AZF Y-хромосомы и мутаций CFTR при различных гормональных фенотипах. А – Распространенность фенотипов AZF+ и AZF-, а также изолированных микроделений AZF в группе с гипергонадотропным гипогонадизмом. Б – Распределение вариантов комбинированных (сочетанных) микроделений локусов AZF в группе с гипергонадотропным гипогонадизмом. В – Сравнительное распространение микроделений AZFa, AZFb, AZFc и мутаций CFTR при различных гормональных фенотипах.

Полученные результаты показали неравномерное распределение генетических дефектов по гормональным фенотипам и их тесную связь с различными патогенетическими формами мужского бесплодия.

В группе ГиперГ микроделеции AZF регистрировались с наивысшей частотой. В частности, микроделеция AZFa была выявлена только в этой группе, составив 5,48% от числа пациентов. Микроделеции AZFb также были характерны в основном для фенотипа ГиперГ и отмечались в 9,13% случаев. Микроделеция AZFc была обнаружена в данной группе с частотой 16,89% и

стала одним из самых распространенных генетических вариантов. В группе NormoE микроделеция AZFc была зарегистрирована в 7,27% случаев, при этом основной генетической особенностью этого фенотипа являлась высокая частота встречаемости мутаций CFTR. Мутации CFTR были выявлены у 9,1% пациентов, что продемонстрировало самый высокий показатель по сравнению с другими гормональными группами и имело высокую статистическую достоверность ($p < 0,001$). Среди выявленных мутаций был зафиксирован только вариант CFTR_F508del, и во всех случаях он проявлялся в гетерозиготной форме. Также у всех пациентов с выявленной мутацией CFTR по результатам спермограммы была отмечена азооспермия. Другие патогенные варианты гена CFTR (CFTR_W1282X, CFTR_N1303K, CFTR_2143delT, CFTR_1677delTA, CFTR_3849+10kbC>T, CFTR_dele2,3 (21kb)) в ходе исследования выявлены не были.

При сравнительном статистическом анализе частоты встречаемости микроделений AZF в группе GiperG с другими гормональными фенотипами была выявлена статистически значимая ассоциация по некоторым локусам (табл. 2).

Таблица 2.

Анализ частоты встречаемости и статистической ассоциации микроделений локусов AZF Y-хромосомы в группе GiperG

Генетическ ие факторы	Группы				χ^2	P	OR	95% CI
	GiperG		Другие группы					
	п (218)	% (100)	п (162)	% (100)				
AZFa	12	5,50	0	0,00	9,18	0,002	19,56	1,14-334,9
AZFb	20	9,17	1	0,62	10,64	0,001	3,52	1,31-9,52
AZFc	37	16,97	14	8,64	5,32	0,021	1,90	1,13-3,18
AZFab	0	0,00	0	0,00	—	—	—	—
AZFac	2	0,91	0	0,00	1,49	0,222	3,74	0,18-78,3
AZFbc	15	6,88	0	0,00	11,6	<0,001	24,88	1,48-418,2
AZFabc	1	0,459	0	0,00	0,75	0,388	2,24	0,09-55,8

Согласно данным, приведённым в таблице 2, микроделеция AZFa была зарегистрирована только в группе ГиперГ и продемонстрировала сильную связь с данным фенотипом ($\chi^2 = 9,18$; $p = 0,002$; ОШ = 19,56; 95% ДИ: 1,14–334,9). Этот результат указывает на то, что делеции локуса AZFa в основном ассоциированы с тяжёлой первичной тестикулярной недостаточностью. Также микроделеции AZFb достоверно чаще встречались у пациентов группы ГиперГ, и было установлено, что риск их развития при данном фенотипе в 3,5 раза выше ($\chi^2 = 10,64$; $p = 0,001$; ОШ = 3,52; 95% ДИ: 1,31–9,52). Несмотря на то, что микроделеция AZFc была относительно широко распространена в

различных гормональных группах, вероятность её встречаемости в группе ГиперГ также была статистически значимо выше ($\chi^2 = 5,32$; $p = 0,021$; ОШ = 1,90; 95% ДИ: 1,13–3,18). Комбинированная микроделеция AZFc была выявлена только в группе ГиперГ и продемонстрировала наибольшую силу ассоциации ($\chi^2 = 11,6$; $p < 0,001$; ОШ = 24,88; 95% ДИ: 1,48–418,2). Этот результат подтверждает, что обширные делеции связаны с тяжёлым и комплексным поражением сперматогенного эпителия.

Мутации CFTR проявили себя как генетические маркеры, наиболее сильно ассоциированные с данным фенотипом (таблица 3).

Таблица 3.

Анализ частоты встречаемости и статистической ассоциации микроделений AZFc и мутаций CFTR при фенотипе NormoE

Генетическ ие факторы	Группы				χ^2	р	ОШ	95% ДИ
	NormoE		Другие группы					
	N (55)	% (100)	N (325)	% (100)				
AZFc	4	7,27	47	14,46	2,16	0,141	0,47	0,16–1,34
CFTR	5	9,10	1	1,41	16,84	<0,001	32,4	3,68–285,4

Согласно данным таблицы 3, мутации гена CFTR были зарегистрированы в 9,10% случаев в группе NormoE, что было статистически достоверно выше по сравнению с другими гормональными группами ($\chi^2 = 16,84$; $p < 0,001$). Анализ отношения шансов показал, что мутации CFTR связаны с 32,4-кратным повышением риска их встречаемости при фенотипе NormoE (95% ДИ: 3,68–285,4). Эти результаты подтверждают важную этиологическую роль генетических дефектов CFTR у пациентов с азооспермией и относительно сохранным гормональным профилем. Хотя микроделеция AZFc была зарегистрирована в 7,27% случаев в группе NormoE, при сравнительном анализе с другими группами статистически значимой разницы не выявлено ($\chi^2 = 2,16$; $p = 0,141$; ОШ = 0,47; 95% ДИ: 0,16–1,34).

Сравнительная оценка гормонального профиля у пациентов, повторно стратифицированных по наличию микроделений AZF, показала, что делеции Y-хромосомы оказывают значительное влияние не только на сперматогенез, но и на эндокринную функцию яичек (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ гормонального профиля у пациентов в зависимости от наличия микроделений AZF

Гормоны	AZF-	AZF+			
		Общий	AZFa	AZFb	AZFc
Общий тестостерон	4,70 ± 0,21	3,48 ± 0,135	2,55 ± 0,18**	3,28 ± 0,17**	3,88 ± 0,16**
Ингибин В	96,79 ± 3,45	65,22 ± 2,93	69,25 ± 9,36*	62,70 ± 6,28	65,27 ± 3,18
ФСГ	22,06 ± 0,71	21,69 ± 1,07	22,61 ± 2,74	22,47 ± 2,03	20,93 ± 1,43

ЛГ	16,62 ± 0,45	18,43 ± 0,64*	20,4 ± 1,56*	19,35 ± 1,50*	17,28 ± 0,68
Пролактин	11,16 ± 0,62	7,73 ± 0,40	7,33 ± 0,98	7,39 ± 0,84*	8,05 ± 0,52*
Эстрадиол	7,31 ± 0,32	6,63 ± 0,34	5,78 ± 0,39*	6,57 ± 2,73	6,86 ± 0,38
Т/Э2	18,86 ± 0,79	15,60 ± 0,68**	15,38 ± 1,60	14,4 ± 0,75**	16,31 ± 0,97

Примечания: ОТ – общий тестостерон, нмоль/л; IngB – ингибин В, пг/мл; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л; ЛГ – лютеинизирующий гормон, МЕ/л; ПРЛ – пролактин, нг/мл; E2 – эстрадиол, пг/мл; ОТ/E2 – соотношение тестостерон/эстрадиол. Статистическая значимость по отношению к группе AZF–: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; p < 0,001; Согласно результатам, представленным в таблице 4, уровень УЗ в группе АЗФ-составил 4,70 ± 0,21 нмоль/л, тогда как у пациентов с АЗФ+ этот показатель был достоверно ниже и составил 3,48 ± 0,135 нмоль/л (p < 0,001). При анализе по локусам AZF самый низкий уровень тестостерона был зафиксирован у пациентов с микродефицитом AZFa - 2,55 ± 0,18 нмоль/л, тогда как в группах AZFb и AZFc он составил 3,28 ± 0,17 и 3,88 ± 0,16 нмоль/л соответственно (p < 0,01).

4-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, УТ даражаси AZF– гуруҳида 4,70 ± 0,21 нмоль/л ни ташкил этган бўлса, AZF+ беморларда ушбу кўрсаткич ишончли равишда паст бўлиб, 3,48 ± 0,135 нмоль/л га тенг бўлди (p < 0,001). AZF локуслари бўйича таҳлилда тестостероннинг энг паст даражаси AZFa микроделецияси мавжуд беморларда қайд этилди – 2,55 ± 0,18 нмоль/л, AZFb ва AZFc гуруҳларида эса мос равишда 3,28 ± 0,17 ва 3,88 ± 0,16 нмоль/л ни ташкил этди (p < 0,01). Бу натижалар AZF микроделециялари, айниқса AZFa ва AZFb локуслари, Лейдиг хужайралари функциясининг яққол сусайиши билан боғлиқлигини кўрсатади.

В пятой главе диссертации, озаглавленной **«Этиологические особенности и прогностические модели фенотипов мужского бесплодия»** подробно освещены патогенетический профиль этиологических особенностей при фенотипах мужского бесплодия, а также клинико-лабораторные предиктивные модели выявления и прогнозирования микроделеций AZF. С целью оценки основных этиологических факторов в развитии различных фенотипов мужского бесплодия все предикторы были разделены на пять доменов. В генетические факторы были включены AZF и CFTR, в то время как к факторам, приобретенным вследствие образа жизни, были отнесены возраст, ИМТ и вредные привычки. Приобретенные факторы окружающей среды оценивались по таким показателям, как эпидемический паротит, варикоцеле, крипторхизм, ИППП и витамин D3. В группу гормональных нарушений были включены ТТГ, ФСГ, ЛГ, ингибин В, пролактин, эстрадиол, а также индексы ААП, ССИ и АСИ. Идиопатический домен не был включен в модель в качестве независимой переменной; он оценивался как остаточная этиологическая доля, которую невозможно объяснить известными генетическими, гормональными факторами, факторами образа жизни и приобретенными факторами. Идиопатический домен не был включен в модель как независимая переменная - он оценивался как остаточная этиологическая доля, которую нельзя объяснить определенными генетическими, гормональными, образ жизни и приобретенными факторами.

В группе ГиперГ наиболее сильная связь была выявлена с гормональным доменом, при этом генетический домен также имел высокую значимость в формировании патогенетического процесса. При фенотипе NormoG основная

связь наблюдалась между гормональным и генетическим доменами, при этом преобладало комплексное влияние этих факторов. В группе NormoE самый высокий показатель был зафиксирован за счет генетического домена, что указывает на ведущую этиологическую значимость молекулярно-генетических факторов при данном фенотипе. Фенотип ГиперЕ отличался от других групп более сложными и многофакторными этиологическими особенностями, в которых проявлялось взаимодействие нескольких патогенетических механизмов. В группе ГипоГ гормональный домен имел преобладающее значение, и нарушения эндокринной регуляции занимали основное место в формировании данного фенотипа. (Таблица 5)

Таблица 5

Ассоциации генетического домена, домена образа жизни, приобретенного и гормонального доменов в развитии мужского бесплодия с различными фенотипами

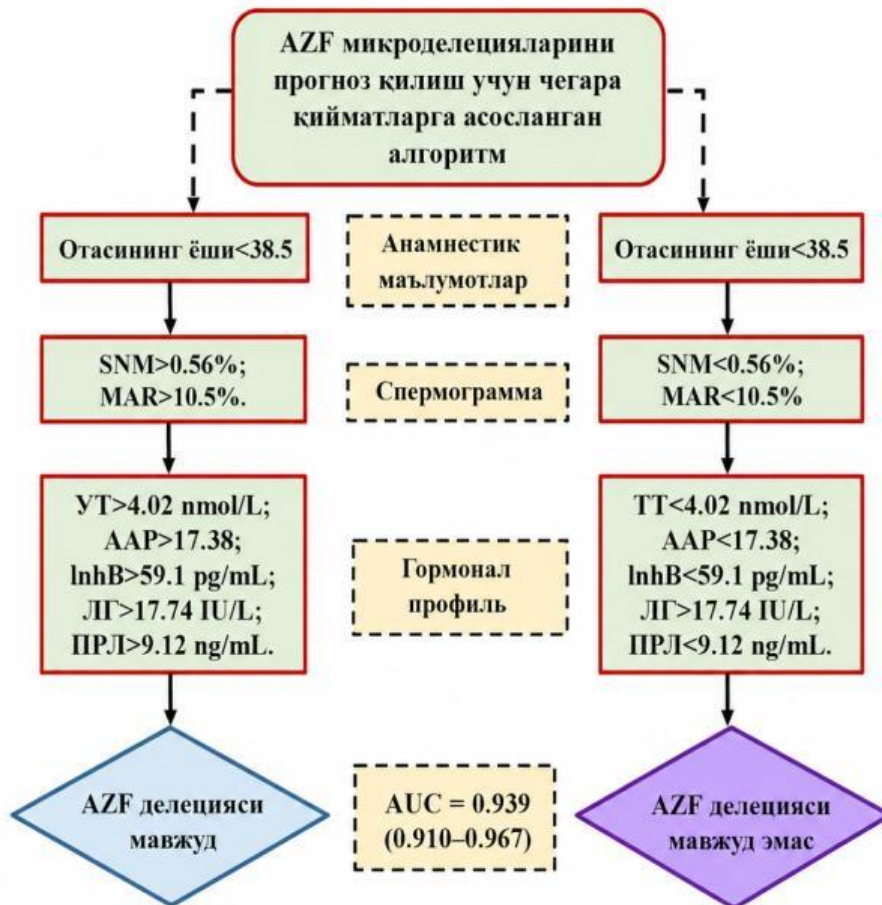
Группы	aOR (log)			
	Генетический	Образ жизни	Приобретенный	Гормональный
ГиперГ	8.5 (0.75-22.4) *	0.524 (0.452-6.30)	0.843 (0.699-7.72)	11.9 (0.62-86.2)*
1.9 (0.84-29.7)	0.012 (0.001-5.33)	1.82 (0.032-0.85)	1.82 (0.032-0.85)	3.1 (0.69-19.2)
0.327 (0.14-4.55)	3.1 (0.69-19.2)*	0.85 (0.25-12.4)	0.89 (0.134-45.1)	0.14 (0.37-3.56)*
0.56 (0.02-0.94)	1.44 (0.032-13.24)	2.7 (0.72-19.72)	1.27 (0.022-6.12)*	1.74 (0.06-52.5)*
ГипоГ	0.56 (0.02-0.94)	1.44 (0.032-13.24)	2.7 (0.72-19.72)	6.7 (1.17-59.3)*

Статистик ахамиятилилик * – $p < 0,05$.

Анализ методом декомпозиции весов логарифмов шансов (Log-Odds Weight Decomposition), выполненный в рамках многофакторной модели логистической регрессии, позволил определить долю патологических факторов в различных фенотипах мужского бесплодия. Абсолютное соотношение логарифмов шансов (log OR), полученное для всех доменов, оценивалось по 100-процентной шкале. При этом для фенотипа ГиперГ основной этиологический вклад вносил гормональный домен (31,4%), в то время как на долю идиопатического компонента пришлось 22,1%, генетических факторов – 21,4%, образа жизни – 10,3% и приобретенных факторов – 14,8%.

При выявлении и прогнозировании мужского бесплодия важное значение имеет разработка моделей, позволяющих оценить вероятность микроделеций AZF на основе клинических данных, показателей спермограммы и гормонального статуса. Была построена модель, прогнозирующая наличие микроделеций AZF.

AZF скрининги диагностика алгоритм



Согласно результатам анализа, возраст старше 38,5 лет был связан с повышенным риском микроделений AZF. Среди сперматологических показателей были определены пороговые значения (точки отсечения) 0,56 для нормальной морфологии сперматозоидов и 10,5% для MAR-теста. Значения ниже этих порогов были связаны с более высоким риском. При анализе гормонального профиля были определены пороговые значения: для общего тестостерона – 4,02 нмоль/л, для соотношения Т/Э2 – 17,38, для ингибина-В – 59,1, для лютеинизирующего гормона – 17,74 и для пролактина – 9,12. Установлено, что низкие значения общего тестостерона, соотношения Т/Э2, ингибина-В и пролактина, а также высокие значения ЛГ связаны с повышенной вероятностью микроделений AZF.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенным гормональным фенотипом первичного мужского бесплодия в популяции Узбекистана является гипергонадотропный (ГиперГ), составляющий 57,36% случаев. За ним следуют нормогонадотропный (НормоГ, 18,68%), нормоэстрогенный (НормоЭ, 14,47%), гиперэстрогенный (ГиперЭ, 6,05%) и гипогонадотропный (ГипоГ, 3,42%) фенотипы.

2. Приобретенные факторы риска распределены по гормональным фенотипам неравномерно. Установлено, что эпидемический паротит и

крипторхизм статистически достоверно ассоциированы преимущественно с фенотипом ГиперГ. Варикоцеле и инфекции половых путей, в свою очередь, в высокой степени связаны с фенотипом НормоЭ, что указывает на ведущую роль неэндокринных факторов в развитии данного фенотипа. Курение и метаболические факторы чаще встречаются при нормогонадотропных формах (НормоГ и НормоЭ). Эти результаты подтверждают фенотип-зависимое селективное влияние внешних и внутренних факторов на патогенез мужского бесплодия.

3. При различных гормональных фенотипах spermatogenesis и гормональный профиль значительно различаются. Если для фенотипов ГиперГ и ГипоГ характерны глубокие нарушения сперматогенеза, азооспермия и андрогенная недостаточность, то при фенотипе НормоЭ сперматогенез остается относительно сохранным. Фенотип НормоГ характеризуется нарушением сперматогенеза средней степени и дисбалансом андрогенов и эстрогенов, в то время как фенотип ГиперЭ проявляется как переходное состояние с сохраненными компенсаторными механизмами.

4. Согласно результатам молекулярно-генетического анализа, микроделеции AZFa и AZFb преимущественно ассоциированы с фенотипом ГиперГ, в то время как микроделеция AZFc встречается с высокой частотой в группах ГиперГ и ГиперЭ. Мутация CFTR_F508del была выявлена только при фенотипе НормоЭ и только в случаях, сопровождающихся азооспермией. Эти результаты указывают на чёткую ассоциацию генетических дефектов с гормональными фенотипами и их влияние на степень тяжести нарушений сперматогенеза.

5. Наличие микроделений AZF имеет сильную корреляцию с тяжёлыми нарушениями сперматогенеза, азооспермией, а также со значительным снижением уровня ингибина В, тестостерона и соотношения Т/Е2. В прогнозировании микроделений AZF ингибин В выделился как наиболее сильный независимый биомаркер (AUC = 0,739). Интегрированная модель, объединяющая клинические, гормональные, иммунологические показатели и данные спермограммы, продемонстрировала наивысшую диагностическую эффективность (AUC = 0,939). Эти результаты подтверждают высокую клиническую и прогностическую значимость интегративного подхода в молекулярной диагностике мужского бесплодия.

6. Значимость этиологических факторов при различных фенотипах мужского бесплодия была фенотип-специфической: при фенотипах ГиперГ и ГипоГ ведущую роль играл гормональный домен, тогда как при фенотипе НормоЭ преобладали генетические факторы. В разработанной клинко-лабораторной предиктивной модели для прогнозирования микроделений AZF было установлено, что диагностические пороговые значения возраста пациента, процента сперматозоидов с нормальной морфологией, MAR-теста, общего тестостерона, соотношения Т/Э2, ингибина-В, лютеинизирующего гормона и пролактина имеют высокую прогностическую значимость. Данная интегрированная модель продемонстрировала высокую диагностическую точность в выявлении микроделений AZF (AUC = 0,939) и подтвердила свою

клиническую эффективность в качестве инструмента для молекулярно-генетической диагностики мужского бесплодия и раннего скрининга групп риска.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREE DSc.06/2025.27.12.Tib.01.02.
AT TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

SAYFUTDINOVA ZUKHRA ABDURASHID KIZI

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL, LABORATORY, AND
MOLECULAR-GENETIC CRITERIA OF MALE INFERTILITY**

14.00.25 – Clinic–laboratory and functional diagnostics

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

TASHKENT – 2026

The topic of the doctoral dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan under the number B2025.1.DSc/Tib1261.

The dissertation was completed at Tashkent State Medical University.

The dissertation abstract is available in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on the Scientific Council's webpage (www.tashmeduni.uz) and on the "ZiyoNet" information and educational portal (www.ziyo.net).

Scientific Advisor:

Kurbonova Zumrad Chutbayevna

Doctor of Science in Medicine, Associate Professor

Official Opponents:

Muminova Nigora Khayrullayevna

Doctor of Science in Medicine, Associate Professor

Akhmedova Nilufar Sharipovna

Doctor of Science in Medicine, Professor

Nosirov Furqat Raupovich

Doctor of Science in Medicine, Senior Research Fellow

Leading Organization:

Andijan State Medical Institute

The defense of the dissertation will be held on “_____” _____ 2026, at _____ at the meeting of the Scientific Council No. DSc.06/2025.27.12.Tib.01.02. at Tashkent State Medical University (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25), e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent state medical university (registered under No. _____). (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2026 year.

(mailing report №. _____ on «_____» _____ 2026 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

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

A.N. Aripov

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

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of research: is to study the clinical-epidemiological, etiopathogenetic, and molecular-genetic characteristics of male infertility, to improve diagnostic and prognostic criteria, and to develop effective management strategies for the local population.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time in the Uzbek population, the etiopathogenetic mechanisms related to regional characteristics have been identified based on a comprehensive analysis of the epidemiology, prevalence, and key risk factors (genetic and lifestyle-related) of male infertility in a large multicenter cohort (n=380);

five hormonal phenotypes of infertility hypergonadotropic hypogonadism, normogonadotropic hypogonadism, normogonadotropic eugonadism, hypergonadotropic eugonadism, and hypogonadotropic hypogonadism—were identified in the local population, and their clinical, laboratory, reproductive, and pathogenetic characteristics were established;

the prevalence of microdeletions in the AZF regions of the Y-chromosome and CFTR gene mutations in the Uzbek population, their association with different hormonal phenotypes, and their impact on the severity of spermatogenesis impairment were determined;

a predictive model for anticipating Y-chromosome AZF microdeletions without molecular genetic testing was developed based on a combination of clinical, hormonal, spermogram, and immunological markers, and its high diagnostic efficacy ($AUC \geq 0.80$) was confirmed using ROC analysis;

A diagnostic and prognostic algorithm has been developed to determine an individualized treatment strategy, integrating hormonal phenotyping, molecular-genetic markers, and spermogram parameters.

Implementation of Research Findings.Based on the scientific findings regarding the prognostic significance of clinical, laboratory, and molecular-genetic criteria for male infertility:

First Scientific Novelty: For the first time, proposals on identifying etiopathogenetic mechanisms related to regional characteristics—based on a comprehensive analysis of the epidemiology, prevalence, and key risk factors (genetic and lifestyle-related) of male infertility in the Uzbek population within a large multicenter cohort (n=380)—have been incorporated into the methodological recommendations titled "Clinical, Hormonal, Spermogram, and Molecular-Genetic Diagnostic Methods for Male Infertility," approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health on February 25, 2026 (No. 02-26/948-t), and "Integrative Diagnosis Algorithm Based on Seminal and Hormonal Indicators and AZF Gene Changes in Men with Hypergonadotropic Hypogonadism," approved on February 25, 2026 (No. 02-26/949-t). This proposal was implemented into practice by Order No. 596-4-69-TB/2026 of the Karshi City Medical Association on April 2, 2026, and by Order No. 50 of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Urology on May 12, 2026 (Conclusion No. 10/04 of the Scientific and Technical

Council under the Ministry of Health, dated June 10, 2026). *Social Impact*: The early detection and elimination of key risk factors for male infertility contribute to preserving reproductive health, increasing the chances for families to have children, and improving the reproductive potential of the population. *Economic Efficiency*: Economic efficiency is achieved by reducing diagnostic and treatment costs. This is accomplished through the early identification of at-risk groups, which in turn decreases the need for repeat examinations and reduces instances of ineffective treatment for patients.

Second scientific novelty: The proposals for identifying five hormonal phenotypes of infertility in the local population hypergonadotropic hypogonadism, normogonadotropic hypogonadism, normogonadotropic eugonadism, hypergonadotropic eugonadism, and hypogonadotropic hypogonadism—and establishing their clinical, laboratory, reproductive, and pathogenetic characteristics have been incorporated into the methodological recommendations. These recommendations, "Clinical, hormonal, spermogram, and molecular-genetic diagnostic methods for male infertility" (No. 02-26/948-t, February 25, 2026) and "Integrative diagnostic algorithm based on seminal and hormonal indicators and AZF gene changes in men with hypergonadotropic hypogonadism" (No. 02-26/949-t, February 25, 2026), were approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health. This proposal was implemented by Order No. 596-4-69-TB/2026 of the Karshi City Medical Association on April 2, 2026, and by Order No. 50 of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology on May 12, 2026 (Conclusion No. 10/04 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health, dated June 10, 2026). *Social effectiveness*: The precise differentiation of hypogonadism phenotypes allows for the selection of individual diagnostic and treatment tactics for each patient, thereby helping to increase the effectiveness of restoring reproductive function. *Economic efficiency*: Economic efficiency is achieved by reducing the cost of unnecessary medical services. This is accomplished by decreasing the number of additional laboratory and instrumental examinations through a diagnosis based on the disease's phenotypes.

Third Scientific Novelty: Proposals regarding the established prevalence of Y-chromosome AZF microdeletions and CFTR gene mutations within the Uzbek population, their correlation with various hormonal phenotypes, and their impact on the severity of spermatogenesis disorders have been incorporated into the methodological recommendations titled "Clinical, Hormonal, Spermogram, and Molecular-Genetic Diagnostic Methods for Male Infertility" (approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health on February 25, 2026, under No. 02-26/948-t) and "Integrative Diagnostic Algorithm for Men with Hypergonadotropic Hypogonadism Based on Seminal and Hormonal Indicators and AZF Gene Changes" (approved on February 25, 2026, under No. 02-26/949-t). This proposal was implemented into practice through Order No. 596-4-69-TB/2026 of the Karshi City Medical Association, dated April 2, 2026, and Order No. 50 of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology, dated May 12, 2026 (Conclusion No. 10/04 of

the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health, dated June 10, 2026). *Social Impact*: Early detection of AZF microdeletions and CFTR gene mutations enables genetic risk assessment, provides patients with appropriate genetic counseling, and improves reproductive planning. *Economic Efficiency*: Implementing the detection of CFTR mutations into practice enhances the effectiveness of genetically diagnosing male infertility and improves treatment outcomes, resulting in savings of 828,120 UZS per patient (totaling 207,030,000 UZS for 250 patients) on inpatient treatment for this condition.

Fourth scientific novelty: A predictive model was developed to forecast Y-chromosome AZF microdeletions without molecular-genetic testing, based on a combination of clinical, hormonal, spermogram, and immunological markers. Proposals regarding the proof of its high diagnostic efficacy ($AUC \geq 0.80$) via ROC analysis have been incorporated into the methodological recommendations titled "Clinical, Hormonal, Spermogram, and Molecular-Genetic Diagnostic Methods for Male Infertility" (approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health on February 25, 2026, No. 02-26/948-t) and "Algorithm for Integrative Diagnosis in Men with Hypergonadotropic Hypogonadism Based on Seminal and Hormonal Indicators and AZF Gene Changes" (approved on February 25, 2026, No. 02-26/949-t). This proposal has been implemented into practice by order No. 596-4-69-TB/2026 dated April 2, 2026, for the Karshi City Medical Association and by order No. 50 dated May 12, 2026, for the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology (Conclusion No. 10/04 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health, dated June 10, 2026). *Social efficacy*: High-accuracy prediction of AZF microdeletions has facilitated early patient screening, timely referrals for genetic testing, and improved reproductive prognoses. *Economic efficiency*: The use of this predictive model achieves economic efficiency by increasing the clinical effectiveness of genetic testing and enabling accurate diagnosis.

Fifth scientific novelty: Proposals for a diagnostic-prognostic algorithm that integrates hormonal phenotyping, molecular-genetic markers, and spermogram indicators to determine an individualized treatment strategy have been incorporated into the methodological guidelines titled "Clinical, Hormonal, Spermogram, and Molecular-Genetic Diagnostic Methods for Male Infertility," approved by the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health on February 25, 2026, under No. 02-26/948-t, and "Integrative Diagnostic Algorithm Based on Seminal and Hormonal Indicators and Changes in the AZF Gene in Men with Hypergonadotropic Hypogonadism," approved on February 25, 2026, under No. 02-26/949-t. This proposal has been implemented in practice through Order No. 596-4-69-TB/2026 of the Karshi City Medical Association, dated April 2, 2026, and Order No. 50 of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Urology, dated May 12, 2026 (Conclusion No. 10/04 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health, dated June 10, 2026). *Social impact*: Based on a comprehensive assessment of male infertility, diagnostic accuracy was improved, which served to restore reproductive

health, increase treatment effectiveness, and expand opportunities for families to have children. *Economic efficiency*: Utilizing the algorithm for detecting AZF microdeletions improves the quality of diagnosis and prognosis of male infertility, which in turn reduces treatment duration. This results in an average saving of 1,345,970 UZS per patient that would otherwise be spent on inpatient treatment for this condition.

Structure and Volume of the Dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, and a list of references. The dissertation is 180 pages in length.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Kurbonova Z. Ch., Sayfutdinova Z.A., Axmedova D.B., To'layeva O.I. AZF genetik markerining roli bolalar sog'lig'iga ta'sir qiluvchi sigaret chekish va alkogol iste'molining omil sifatida // Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali ISSN:2181-4007 31(02)-2 2026 son, 209-213 betlar. journals.tnmu.uz/gtfj/article/view/4217

2. Sayfutdinova Z.A., Yarmuxammedov A. S., Sarsenbayeva U.A., Soxibova G.Y., AZF mikrodeletsiyalari va gormonal profillar bilan bog'liq bepustlik xususiyatlari // Tibbiyotda yangi kun. 3 (89) 2026 ISSN 2181-712X. ISSN 2181-2187. newdayworldmedicine.com/upload_files/journal_article/69cac2bea1e47

3. Kurbanova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Tojiboyeva D.A., Mirabdullaeva N.T., Urnashova G.U., Study of hormone imbalance in men with infertility// Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali ISSN:2181-4007 32(03)- 2026 son, 35-39 betlar. journals.tnmu.uz/index.php/gtfj/article/view/4555

4. Kurbonova Z. Ch., Sayfutdinova Z.A., Axmedova D.B., Shomansurova G.E. Характеристика гормональных нарушений у мужчин с бесплодием // Tibbiyot asoslari, №9, 2026. Jild 1, ISSN 3060-490X. 238-243 betlar. journals.tnmu.uz/tas/article/download/4021/4228/8199

5. Kurbanova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Axmedova D.B., Urnashova G.U. Распределение и клиническое значение микроделеций в azf-регионе хромосомы у при мужском бесплодии // Zamonaviy tibbiyot jurnali. №1, (12) 2026. Jild 2, 117-124 betlar. nashruz.uz/ru/article-open/?article_id=940&id=1.

6. Kurbanova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Axmedova D.B., Turaeva M.T. Влияние дефекта azf гена на параметры сперматогенеза у мужчин с бесплодием // Zamonaviy tibbiyot jurnali. №1, (12) 2026. Jild 2, 141-150 betlar. nashruz.uz/ru/article-open/?article_id=943&id=1

7. Yarmuxammedov A. S., Sayfutdinova Z.A., Axmedova D.B., Shomansurova G.E. Молекулярно-генетические и клинические особенности мужского бесплодия: микроделеции AZF, мутации CFTR и усиленные факторы риска // Tibbiyotda yangi kun. 3 (89) 2026 ISSN 2181-712X. ISSN 2181-2187. https://newdayworldmedicine.com/upload_files/journal_article/69cac3780dbb0.pdf

8. Kurbonova Z. Ch., Sayfutdinova Z.A., Tojiboyeva D.A., Ibragimova R.O. Diagnostic significance of the AZF gene in patients with hypergonadotropic hypogonadism // Tibbiyot asoslari, №10, 2026. Jild 1, ISSN 3060-490X. 139-143 betlar. journals.tnmu.uz/tas/article/view/4440

9. Kurbonova Z. Ch., Sayfutdinova Z.A., Yarmuxammedov A. S., Dulanova D.B., Sadikova N.M. Distribution and clinical significance of microdeletions in the AZF region of the y chromosome in male infertility // Eurasian Medical Research Periodical Volume: 56 Year: 2026 ISSN: 2795-7624 |geniusjournals.org/index.php/emrp/article/view/7556

10. Kurbonova Z. Ch., Sayfutdinova Z.A., Yarmuxammedov A. S., Dulanova D.B., Sadikova N.M., Islamova Z.S. The impact of the azf gene defect on

spermatogenesis parameters in infertility men// World Bulletin of Public Health (WBPH), <https://www.scholarexpress.net>, Volume-58 May 2026. ISSN: 2749-3644.

II бўлим (II часть; II part)

11. Sayfutdinova Z.A., Axmedova D.B., Isamatova E.O. Laboratory issues in the diagnosis of male infertility // World Bulletin of Public Health (WBPH), <https://www.scholarexpress.net>, ISSN: 2749-3644, Volume-43, February 2025

12. Kurbanova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Yarmuxammedov A. S., Dulanova D.B., Sadikova N.M., Islamova Z.S. The role of the azf genetic marker as a factor of cigarette smoking and alcohol consumption affecting children's health // World Bulletin of Public Health (WBPH), Volume-59 June 2026, ISSN: 2749-3644. [scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/6216](https://www.scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/6216)

13. Kurbanova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Yarmuxammedov A. S., Dulanova D.B., Sadikova N.M., Islamova Z.S. Characteristics of hormonal disorders in infertility in men // Texas Journal of Medical Science, June 2026 ISSN NO: 2770-2936 <https://zienjournals.com>

14. Saifutdinova Z.A., Kurbonova Z.Ch., Tojiboyeva D.A., Isamatova E.O. Laboratory tests for determining male infertility and their application in practice // Only English “Yosh olimlar xalqaro ilmiy-amaliy anjumaniga bag‘ishlangan maxsus son”. – O‘zbekiston tibbiyot axborotnomasi Tashkent, 2026. 215 b. repo.tma.uz/jspui/bitstream/1/3132/1/Only_English_2026_

15. Shomansurova G.E., Sayfutdinova Z.A. Клинико- иммунологические и молекулярно-генетические аспекты сперматогенеза у мужчин с бесплодием // Scientific conference “Problems and prospects of modern hematology” The Journal of Scientific and Innovative Therapy. 111-112 betlar.

16. Sayfutdinova Z.A., Sabitova Z.A., Nurillayeva G.S. Erkaklar bepushlik kasalligini laborator tekshiruvlarining olib borilishi va ularni amaliyotga tatbiq etish // Theory and analytical aspects of recent research International scientific-online conference Part 35: MAY 9th, 2025. interoncof.com/index.php/turkey/article/view/11260.

17. Sayfutdinova Z.A., Sabitova Z.A., Nurillayeva G.S. Erkaklar bepushligida AZF-geni tekshiruvining ahamiyati // Theory and analytical aspects of recent research International scientific-online conference Part 35: MAY 9th, 2025. interoncof.com/index.php/turkey/article/view/11261.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Босмахона лицензияси:

7716

