**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ФАХРУТДИНОВА СЕВАРА СРАЖИТДИНОВНА

ТУХУМДОНЛАРНИНГ МУДДАТДАН АВВАЛГИ ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ПРОГНОЗ ҚИЛИШДА КЛИНИК-ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРНИНГ ЎРНИ

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент – 2019

УЎК: 618.1:612.621.31:616.45

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Фахрутдинова Севара Сражитдиновна
Тухумдонларнинг муддатдан аввалги
етишмовчилигини прогноз қилишда
клиник-генетик маркерларнинг ўрни 3

Фахрутдинова Севара Сражитдиновна
Роль клинико-генетических маркеров в
прогнозировании преждевременной недостаточности
яичников 23

Fakhrutdinova Sevara Srajitdinovna
The role of clinical genetic markers in prediction
of premature failure ovary 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works …….. 46

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ФАХРУТДИНОВА СЕВАРА СРАЖИТДИНОВНА

ТУХУМДОНЛАРНИНГ МУДДАТДАН АВВАЛГИ ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ПРОГНОЗ ҚИЛИШДА КЛИНИК-ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРНИНГ ЎРНИ

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.4.PhD/Tib422 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: **Хайдарова Феруза Алимовна**
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар: **Нажмутдинова Дилором Камариддиновна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гельдиева Маргарита Сабировна
биологик фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли бир марталик Илмий кенгашнинг 2019 йил «_____»_____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Форобий кўчаси, 2 Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация иши билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Форобий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси. Тел./факс: (+99871) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2019 йил «____»_____ да тарқатилди.

(2019 йил «____»_____ даги _____рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Б.Х. Шагазатова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

С.И. Исмаилов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилиги (ТМАЕ) долзарб тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... ТМАЕнинг аёллар орасида учраши 1–3% дан 10% гачани ташкил этади»[1]. «Касаллик иккиламчи аменорея, гипоэстерогения ва гонадотропинлар миқдорининг ортиши билан тавсифланувчи симптомлар мажмуаси бўлиб, 40 ёшгача бўлган аёлларда кузатилади. 10–28% ҳолатларда бирламчи аменорея бўлган бемор аёлларда, 4–18% ҳолатларда иккиламчи аменорея бўлган бемор аёлларда кузатилган»[2]. Эпидемиологик тадқиқотларга кўра, «... касаллик бемор ёши билан узвий боғлиқ бўлиб, 20 ёшгача бўлган аёлларда ТМАЕ 1:10 000 частота билан учраса, 30–40 ёшдаги аёлларда 1:1000 частотада учрайди»[3].

Жаҳонда фертил ёшидаги аёллар касалликларини аниқлаш, иммуногенетик тадқиқотлар асосида касалликни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилигининг гетероген сабабларини, ферментатив, аутоиммун, инфекцион-токсик, ятроген ва психологик омилларини, гонадотропинлар миқдорлари билан боғлиқ жараёнларни аниқлаш, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгаришларини ўрганиш, генетик маркерларни аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Касалликка дахлдор генлар мутациясини эрта ташхислаш ҳамда керакли рационал даволаш-профилактик тадбирларни белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, репродуктив ёшдаги аёллар орасида турли касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилинч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш»[4] вазифалари белгиланган. Бу борада аҳоли, жумладан, аёллар саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, ТМАЕ ривожланиш жараёнининг янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

1World Health Organization website, 2014.
2 Cooper A., 2011; Baber R.J., 2016
3 Silva CA., 2014; Fenton AJ., 2015;
[4] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стартегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ–2650-сон «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тухумдонлар барвақт етишмовчилиги синдроми (ТМАЕ) – жинсий стероидлар нуқсонлари фонидаги иккиламчи гипергонадотроп аменорея билан тавсифланадиган патология ҳисобланади (Боярский К.Ю. ва ҳаммуаллифлари, 2009; Александрова Н.В., 2007). E.Kalu ва ҳаммуаллифлари (2011) тадқиқотларида тасдиқланишича, ТМАЕ бемор аёлларида 50% ҳолатда овулятор даврлар мавжуд, 5–10% ҳолатда эса ҳомиладорлик эҳтимоли бор (Герасимов А.М., 2007; Назаренко Т.А., 2009). Г.И.Табеева ва ҳаммуаллифлари (2009) «тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилиги» терминини ўз тадқиқотларида ҳайз даврининг дафъатан тикланиш имконияти ҳамда 10–20% ҳолларда – ҳомиладорлик рўй беришига таяниб, тўғри деб ҳисоблайдилар. «Барвақт тухумдонлар етишмовчилиги» термини патогенетик жиҳатдан нисбатан тўғри деб ҳисобланади, бироқ тухумдон бирламчи аменореясига (гонадлар дисгенезияси) хос патологиядан иборат. I.L.Laml, L.A. Sehulz−Lobmeyr «резистент тухумдонлар синдроми» ва «тухумдонлар заифлашиш синдроми» (уларда фолликуляр бўшлиқнинг умуман йўқлиги ва фолликулаларда дегенератив ўзгаришлар) тушунчаларини ажратишган. Сўнгги маълумотларга кўра, изланувчилар Albright F. et al. аввалроқ таклиф этган «барвақт тухумдонлар етишмовчилиги» терминини қабул қилиш мақсадга мувофиқ деган хулосага келдилар (Дедова И.И. ва ҳаммуаллифлари, 2007).

Бугунга қадар ТМАЕ патогенези етарлича ўрганилмаган. Ушбу касаллик содир бўлишининг ягона сабаби мавжуд эмас (Hompes P.G. et al., 2007). Ҳозирда ТМАЕнинг турли ифодаланишиларига боғлиқ бўлган ген-номзодлари фаол изланмоқда, бир қанча геном ассоциациялар (GWAS) натижалари эълон қилинган (Legro R.S. et al., 2015). Бироқ аниқланган геном полиморфизмларининг ТМАЕ клиник белгилари билан ўзаро алоқаси аниқ тасдиқланмаган ва ҳар доим ҳам кузатилмаяпти. Бу ҳолат ТМАЕ эҳтимолий предикторлари ва унинг ёш жиҳатидаги модификацияларини яна излашга сабаб бўлади.

Камсонли беморларда ўтказилган тадқиқотларнинг чегараланган миқдори, шунингдек, олинган натижаларнинг ноаниқлиги ТМАЕда фолликулогенез бузилишларининг ген-номзодлари билан ўзаро алоқаси яққол намоён бўлмаяпти. Шу билан бирга ушбу йўналишда олиб борилаётган тадқиқотларни ўтказиш ҳам илмий, ҳам амалий нуқтаи назардан аҳамият касб этмоқда. ТМАЕни фолликулогенез бузилиши билан уйғун ҳолат деб ифодалаш мумкин. Бу бошқа ген-номзодларнинг полиморф вариантлари ўрнини ўрганиш, жумладан, ТМАЕ ва унинг асоратлари ривожланишида номзод бўлиш эҳтимоли бўлган FSHR генини ўрганиш учун асос бўлади (Cordts E.B. et al., 2015). Шуни айтиш керакки, бу каби масалалар якка ҳолдаги илмий нашрларда ёритилган. Айримлари FSHR генининг ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларида самарадорлигидаги ўрнини баҳолашга тегишли бўлса, бошқалари – FSHR генини мутациясининг ТМАЕ бўлган аёлларда овариал захираси тезкор заифлашиши билан ўзаро боғлиқлигига тегишли бўлган.

Сўнгги йилларда аниқланишича, менопауза (ҳайзнинг тўхташи) давридаги аёлларда минерал компонентни йўқотиш жараёни тезлашади (Compston J., 2014). Бир неча йиллар давомида Ўзбекистонда постменопауза даври аёлларида остеопороз тарқалиши бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Л.С.Аббосхўжаева маълумотларига кўра, 1 йилдан ортиқ менопауза даврида бўлган 50 ёш ва ундан катта 2329 нафар аёлларнинг скрининг тадқиқоти 32,6% аёлда суяк тўқимаси минерал зичлиги (СТМЗ)нинг меъёрий кўрсаткичлари, 34,0% да остеопения ва 33,4% аёлда остепорозни кўрсатган. Ёш кўрсаткичлари кўтарилган сари аёлларда СТМЗ миқдори пасайиб бориши кузатилди: 50–59 ёш – 86,4%; 60–69 ёш – 12,3%; 70–76 ёш – 1,3% (Аббосхўжаева Л.С., 2017). Ўзбекистонда ТМАЕ мавжуд аёлларда СТМЗнинг пасайиши бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Шундай қилиб, мураккаб ва кўп омилли патология саналган тухумдонлар барвақт етишмовчилиги охиригача ўрганилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Репродуктив эндокринология» (2017–2019 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аёлларда тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилигини прогнозлашда клиник-генетик маркерларни аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

республиканинг танланган ҳудудларида аёллар тухумдони муддатидан аввалги етишмовчилиги тарқалганлигини ўрганиш;

аёлларда ТМАЕ ривожланишига таъсир қилувчи хавф омилларини аниқлаш;

ТМАЕ мавжуд ва менопауза давридаги аёллар клиник-гормонал ҳолати ҳамда суяк тўқимаси минерал зичлигини қиёсий тарзда ўрганиш;

текширилаётган аёллар руҳий ҳолати ва сексуал фаолиятига ТМАЕ таъсирини аниқлаш;

ТМАЕ ривожланишига дахлдор *FSHR* генининг rs6165 ва rs6166 полиморфизмларини аниқлаш;

репродуктив ёшдаги аёлларда ТМАЕ ривожланиши ва унинг асоратлари прогностик мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти республиканинг танланган ҳудудларидаги фертил ёшидаги 3421 нафар аёллар скрининги натижалари ва 85 нафар ТМАЕ мавжуд бемор аёллар проспектив натижаларидан иборат.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби гормонал, биокимёвий ва тиббий-генетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, тиббий-генетик, икки қувватли рентген абсорбциометрия (ИҚРА) ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

фертил ёшдаги қизлар (сибслар) фолликуляр аппаратининг заифлашиш ёши уларнинг оналарида (пробандлар) касаллик бошланиш ёшидан олдинроқ келиши исботланган;

тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги билан суяк тўқималаридаги минераллар алмашинуви жараёнлари ўзаро патогенетик боғлиқлиги исботланган;

суяк тўқимаси минерал зичлиги билан қондаги фолликулостимулловчи гормон (ФСГ) миқдори кўрсаткичлари орасида бевосита боғлиқлик аниқланган;

илк бор тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги шаклланишига дахлдор *FSHR* генининг полиморфизми аниқланган;

тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилигини эрта прогнозлашда тухумдонлар анатомик-функционал ҳолатини тавсифловчи аҳамиятли гормонал ва генетик маркерлар аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аёллар суяк тўқимасининг минерал зичлиги кўрсаткичларига боғлиқ ТМАЕ ривожланиши хавф гуруҳини прогнозлаш усули ишлаб чиқилган;

эстероген танқислиги бўлган аёлларда *FSHR* генининг rs 6165 + rs 6166 полиморфизми ассоциациялари аниқланган;

тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги ривожланиши ва унинг асоратларини эрта ташхислаш усуллари такомиллаштирилган;

тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги мавжуд аёлларда руҳий ва сексуал бузилишларни аниқлаш учун FSFI сўровномаси ишлаб чиқилган;

соғлиқни сақлаш тизимининг дастлабки бўғини учун тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги мавжуд аёллар мониторинги харитаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар

билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти шундаки, аёлларда тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилигини прогнозлашда клиник-генетик маркерларни аниқлаш ва ташхислашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Шунингдек, касалликда тухумдонлар анатомик-функционал ҳолати, суяк тўқималаридаги жараёнлар, суяк тўқимаси минерал зичлиги ва ФСГ миқдорининг бевосита боғлиқлиги, шаклланишга дахлдор *FSHR* генининг полиморфизми ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган аёллар суяк тўқимасининг минерал зичлиги кўрсаткичларига боғлиқ ТМАЕ ривожланиши хавфи гуруҳини прогнозлаш усули, эстероген танқислиги бўлган аёлларда *FSHR* генининг rs6165+rs6166 полиморфизми ассоциациялари, аёлларда руҳий ва сексуал бузилишларни аниқлаш учун FSFI сўровномаси, тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги мавжуд аёллар мониторинги харитаси касалликни эрта ташхислаш, асоратлар ривожланишининг олдини олиш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аёлларда тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилигини прогнозлашда клиник-генетик маркерларни аниқлаш ва ташхислашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилиги бўлган аёлларда суяк тўқимасининг паст минерал зичлигини аниқлаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 октябрдаги 8н-д/223-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилиги бўлган аёлларни ташхислаш, остеопороз ривожланиши хавфи даражаларини аниқлаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилади;

тухумдонларнинг муддатдан аввалги етишмовчилигини прогнозлашда клиник-генетик маркерларни аниқлаш ва ташхислашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Тошкент шаҳар эндокринологик диспансери ва Тошкент вилоят эндокринологик диспансери амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 октябрдаги 8н-д/223-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали касаллик асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда беморларнинг стационарда даволаниш муддатини қисқартириш хисобига иқтисодий самарадорликни таъминлайди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдонлар муддатдан аввалги етишмовчилигининг клиник-генетик тавсифи»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётлар маълумотлари таҳлили ўтказилган. Мазкур патологиянинг тиббий-ижтимоий жиҳатлари ҳақидаги маълумотлар баён этилган, ТМАЕнинг айрим патогенетик хусусиятлари ёритилган. Алоҳида эътибор ТМАЕ бўлган аёлларда суяк тўқимаси минерал зичлигининг тиббий-генетик жиҳатлари ва уларни ўрганишга қаратилган.

Диссертациянинг **«Текширилган аёлларнинг тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширилган ТМАЕ бўлган аёлларнинг умумий тавсифи келтирилган. Хоразм, Самарқанд, Бухоро, Тошкент вилоятлари ва Тошкент шаҳрида истиқомат қилаётган репродуктив ёшдаги аёллар орасида ТМАЕ учраш частотасини ўрганиш жараёни менструал функциялар, фертилликнинг регуляцияси, анамнестик акушерлик ва гинекологик маълумотлари, наслий мойиллик, преморбид фон, умумий жисмоний ҳолат, сексуал фаолиятнинг бузилиши ва соматик статус каби масалаларга асосланиб ишлаб чиқилган сўровномага мувофиқ ўтказилди. Етакчи ҳудудлар танлови «конверт услуби» орқали, яъни тасодифий равишда ўтказилди. Сўровнома Тошкентда 635949 нафар, Бухоро вилоятида 517217, Хоразм вилоятида 491641, Самарқанд вилоятида 939736 нафар репродуктив ёшдаги аёлларда ўтказилган.

Намунанинг ҳисоби $n_i = n\dfrac{N_i p_i q_i}{\sum N_i p_i q_i}$ формула ёрдамида ўтказилди, бунда n – изланаётган намуна миқдори; N – аҳоли сони; p ва q – бош мажмуада ҳар бир синфнинг улуши ва унга қарама қарши катталик.

Умумий ҳисобда фертил ёшдаги 3421 нафар аёл, шундан Хоразм вилоятидан – 940, Самарқанд вилоятидан – 716, Бухоро вилоятидан – 754, Тошкент вилоятидан – 272, Тошкент шаҳридан – 739 нафар бемор скрининг текширувидан ўтган.

Ўтказилган скрининг доирасида интервьюерларга ТМАЕ кечишининг хусусиятлари ва ифодаланишлари ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Ёш градацияси 18–45 ёшни ташкил этди.

Тадқиқотга киритилиш мезонлари: 18–40 ёш оралиғи; 6 ой ва ундан кўп муддатда ҳайз йўқлиги.

Тадқиқотдан истисно бўлиш мезонлари: 18 ёшгача бўлган қизлар ва 40 ёшдан юқори бўлган аёллар, бирламчи гонадотроп аменорея, оғир наслий касалликлар (галактоземия, блефарофимоз), гонадотроп аменореянинг ятроген сабаблари (тухумдонларда жарроҳлик амалиётлари, кимётерапия, нур касаллиги).

Ишнинг иккинчи босқичида ТМАЕ аниқланган 85 нафар бемор аёлда клиник-лаборатория текшируви ўтказилди (ўртача ёш 31,4±0,5 ни, касалликнинг ўртача давомийлиги 4,9±0,2 йилни, касаллик бошланишидаги ёш 29,2±1,1 ни ташкил этди).

Маълумотлар объективизацияси учун постменопауза давридаги 30 нафар аёлдан иборат қиёсий гуруҳ ташкил этилди, уларда менопауза даври бошланиши 45–55 ёшни ташкил этган, ўртача ёш 52,3±0,5 дан иборат бўлди. Постменопаузанинг давомийлиги – 1–10 йилни (4,9±0,6 йил) ташкил этди.

Қиёсий таҳлилни ўтказиш учун репродуктив ёшдаги аменорея белгилари бўлмаган 30 нафар аёлдан иборат назорат гуруҳи ташкил этилди.

Аёлларни клиник-лаборатория текшируви қуйидагиларни ўз ичига олди:

1. Анамнез, репродуктив функциялар шикоятлари, суяк минерал зичлиги пасайиш хавфи омилларини ўрганиш, умумий ва гинекологик кўрик ўтказиш, тана вазни индекси, бел ва бўкса айланасини аниқлаш, сут безлари пальпацияси ва кўригидан иборат клиник-анамнестик услуб.

2. Фолликулостимулловчи гормон (ФСГ), лютеинловчи гормон (ЛГ), тиреотроп гормони (ТТГ), ДГЭА-С, пролактин, эстрадиол, умумий тестостерон, паратгормон концентрациялари, IMMUNOTECH (Чехия) стандарт тўпламларини қўллаш орқали радиоиммунологик услуб ёрдамида.

3. СТМЗни ўрганиш учун умуртқа бел бўлимининг иккиқувватли рентген абсорбциометрия (ИҚРА) услуби ва бўкса суякларининг проксимал бўлимининг (neck mean, total mean) GE Lunar Corporation (США) Prodigy компаниясининг суяк рентген денситометрида ўтказилди.

4. ТМАЕ аёллари орасида сексуал бузилишлар сўровнома асосида аниқланди. Мустақил тўлдириладиган сўровнома уч қисмга бўлинди. Унинг биринчи қисми аёлнинг ижтимоий-демографик параметрлари ҳақидаги маълумотларни олиш учун ишлаб чиқилган. Сўровноманинг иккинчи қисми «Аёллар сексуал функцияси индекси» (АСФИ) сўрови бўйича 19 та савол ва жавобдан иборат бўлди. АСФИ хоҳиш, ҳаяжонланиш, любрикация, оргазм, қониқиш ва оғриқли ҳиссиётлар каби олти кўрсаткичдан иборат бўлди.

5. Генетик тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти қошидаги Immunogen test ИДМ ва ЎзР ССВ Эндокринология РИИАТМ орасидаги келишувга асосан ўтказилди. ЎзР ССВ Эндокринология РИИАТМ етакчи тадқиқотлари доирасида қўйилган вазифаларга асосан ПЦР-тўплам ишлаб чиқиш ва 83 нафар шахснинг генотипик профили – FSHR (rs6165 ва rs6166) генини ўрганиш учун кейинги генотиплаш бўйича биотехнологик, биоахборот ишлар амалга оширилди.

Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили вариацион статистика услублари ёрдамида ўтказилди. Ўртача фарқланишлар ишончлилиги Стьюдент (*t*) мезони асосида тақсимлашнинг меъёрий текшируви ва умумлашган дисперсиялар тенглигида (F – Фишер мезони) хато эҳтимолини ҳисоблаш (P) билан баҳоланди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) услубларини қўллаш орқали ўтказилди.

Диссертациянинг **«Тухумдонлар муддатдан аввалги етишмовчилиги бўлган аёллар клиник-метаболик, гормонал статуси ва суяк тўқимаси минерал зичлигининг қиёсий тавсифи»** деб номланган учинчи бобида ТМАЕ бўлган аёлларнинг клиник, антропометрик ва ускунавий тадқиқотлари натижалари таҳлил қилинди.

Ўтказилган таҳлил натижасида 3421 нафар сўровномадан ўтган аёллар орасидан бир гуруҳ ажратиб олинди, улардан 779 нафарида (22,8%) 6 ой ва ундан ортиқ вақт мобайнида ҳайз келмаган. Аёллар ўртача ёши 40,8±0,3 ёшни (18 дан 45 ёшгача) ташкил этди.

40 ёшгача бўлган 454 нафар аёлдан иборат (скринингдан ўтган аёллар умумий миқдорининг 13,3% и ва аменореяси бўлган аёллар умумий миқдоридан 58,3% и) гуруҳ танлаб олинди. Қолган аёллар 41–45 ёш оралиғида (325/779; 41,7%), яъни эрта менопауза даврида бўлдилар.

Кейинги босқичда биз томонимиздан 454 аёлнинг жиддий клиник текшируви ўтказилди, улардан 85 нафарида ФСГ юқори даражаси (25 МЕ/л дан юқори, 61,5±2,3 МЕ/л) аниқланди, улар аменорея бўлган аёллар умумий миқдорининг 10,9% ини (85/779) ва умумий сўровномадан ўтган аёлларнинг 2,5% ини (85/3421) ташкил этди.

Аёл жинсий аъзоларининг туғма нуқсонлари, шунингдек, гонадалар дисгинезияси 101 нафар қизда, постовариоэктомия 268 нафар беморда ва тухумдонлар барвақт етишмовчилиги 85 беморда аниқланган.

Шундай қилиб, бирламчи тухумдон етишмовчилиги ва иккиламчи тухумдон етишмовчилигининг турли шакллари кузатилган беморларнинг улуши скрининг тадқиқотидан ўтган аёллар умумий миқдорининг 22,8%ини ташкил этди. Гипергонадотроп аменорея тузилмаси 3,0% ҳолатда гонадалар дисгинезиялари турли шакллари, 7,8% ҳолда постовариоэктомия синдроми ва 2,5% ҳолатда тухумдонлар барвақт етишмовчилиги билан ифодаланган. Бизнинг маълумотларимизга кўра, аменорея тузилмасидаги ТМАЕ 10,9% ни ташкил этди, олинган натижалар халқаро кўрсаткичларга 10–28% ҳолда мос келган (Жахур Н.А., 2011; Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al., 2010).

Ишнинг иккинчи босқичида ТМАЕ аниқланган 85 нафар бемор аёлда клиник-лаборатор текширув ўтказилди (ўртача ёш 31,4±0,5 ни, касалликнинг

ўртача давомийлиги 4,9±0,2 йилни, касаллик бошланишидаги ёш 29,2±1,1 ни ташкил этди).

20 ёшгача бўлган ТМАЕ бемор аёллари 9,1% ни, 36 ёшдан катта аёллар 34,1% ни ташкил этди. ТМАЕ учраш частотаси ва бемор аёлнинг ёши орасида кучли корреляцион алоқа ўрнатилди (r=0,702; P<0,05).

Бемор аёлларимиз оналарининг оилавий анамнези синчковлик билан ўрганилганда тухумдонлар функциясининг эрта сўниши 30 нафар (35.3%) аёлда аниқланди. 12 онада (14,1%) тухумдонлар барвақт етишмовчилиги 40 ёшгача содир бўлган, бунда оналар тухумдонлари функциясининг эрта сўниши ўртача ёши 37,9±1,3 ни, қизларида эса 29,9±1,9 ни ташкил этган.

18 (21,2%) нафар онада эрта менопауза (45 ёшгача) кузатилган. Бу ҳолда оналарда тухумдонлар функциясининг сўниши 43,2±0,2 га, қизларида эса 33,1±2,9 ёшга тўғри келди. Фолликуляр аппаратнинг заифлашиш муддати қиз фарзандларда (сибслар), бизнинг маълумотларимизга кўра, оналари (пробанд) касалликлари бошланғич давридан гуруҳ бўйича ўртача 10,1±1,2 йилга олдинроқ содир бўлгани аниқланди.

Клиник-анамнестик хавф омилларини инобатга олган ҳолда ТМАЕ ривожланиши имкониятларини баҳолаш бўйича кўп омилли таҳлил маълумотлари шуни кўрсатдики, бемор аёллар ёши ва уларнинг оналари менопаузаси муддати орасида ўзаро корреляцион алоқа мавжуддир (r=0.789; P<0.05).

Шу билан бирга биз томонимиздан 24,7% (21/85) аёллар қариндошлик никоҳларида туғилганликлари аниқланди.

ТМАЕ 52,9% аёлларида преморбид фонини ўрганишда юқори инфекцион индекс (болалик даврида 3 дан ортиқ инфекция бўлиши) эътиборимизни тортди. Бунда бошдан кечирилган қизилча (42,4%) ва эпидемик паротитнинг (54,1%) частотаси аҳоли маълумотларига нисбатан, мос равишда, 3 ва 1,7 мартага юқори бўлган.

Бошдан кечирилган экстрагенитал касалликлар орасида аутоиммун генезли касалликлар частотаси юқорилиги кузатилган. 85 нафар бемор аёлдан 4 тасида (4,7%) тухумдонлар заифлашиш синдроми ревматоид артрит билан, 18 нафарида (21,2%) аутоиммун тиреоидит билан, 3 нафарида (3.5 %) витилиго билан ёндош келган.

ТМАЕ бемор аёлларида менструал функцияни баҳолашда аниқланишича, менархе ёши гуруҳ бўйича 11,1±1,3 ни ташкил этди, бунда 84,5% беморларда ҳайз цикли меъёрий бўлган. Менархе билан олигоменорея шаклидаги бузилишлар 15,5% беморда кузатилган. Аксарият беморларда касалликнинг бошланишида ҳайз цикли кечга қолиши аниқланган.

Репродуктив функциянинг табиати таҳлили натижасида 85 нафар ТМАЕ бемор аёлидан 35 (41,2%) нафарида анамнезда туғруқлар, 12 (14,1%) нафарида абортлар ва бола тушиш ҳолатлари 5 (5.9%) нафар аёлда аниқланди. 85 нафар ТМАЕ бўлган бемор аёлларнинг 13 (15,3%) нафарида бирламчи ва 12 (14,1%) нафар аёлда иккиламчи бепуштлик аниқланган.

Кичик тос аъзоларининг УТТ да овариал захирасини баҳолашда тухумдонлар фолликуляр аппаратининг заифлашиши белгилари (тухумдонлар

ҳажми кичрайиши ва антрал фолликулалар миқдори камайиши < 5-7) 81,2% ТМАЕ бемор аёлларида (69/85) кузатилди. 27,1% (22/85%) беморда тухумдонлар аниқланмади ёки улар жуда кичрайиб кетган (1,22±0,68 см^2).

Қизиш, юрак тез уриши, ҳорғинлик каби шикоятлар кўринишидаги вазомотор ва эмоционал-вегетатив ифодаланишлар 77,4% беморда аниқланган. ТМАЕ бемор аёлларининг ярмидан ортиғида (56,85%) бош оғриқлари ва артериал қон босими кескин ошиши туфайли юрак безовталиги ва тез уриб кетишидан (56,5%) шикоятлар бўлган.

ТМАЕ беморларида ЛГ ва ФСГ ўртача миқдори репродуктив ёш аёлларининг меъёрий кўрсаткичларидан аҳамиятли равишда юқори бўлган ва мос равишда 41,2±2,1 ва 31,0±1,6 МЕ/л ни ташкил этган (1-жадвал).

1-жадвал

ТМАЕ мавжуд аёлларнинг гормонал текшируви натижалари

Кўрсаткич	Меъёрлар (n=30)	Асосий гуруҳ, (n=85) M±δ
ФСГ, МЕ/л	10,1±0,3	41,2±2,1*
ЛГ, МЕ/л	7,17±2,3	31,0±1,6*
Пролактин, нг/мл	10,87±0,5	9,9±0,5
ТТГ, мМЕ/л	1,7±0,1	2,67±0,2*
Паратгормон, пг/мл	31,8±3,2	56,6±0,41
Эстрадиол, пг/мл	115,24±15,27	70,4±4,2*
Тестостерон, нмоль/л	1,59±0,08	1,39±0,1
ДГАС, мкг/мл	293,8±3,8	172,8±4,6*

Изоҳ: * – меъёрга нисбатан фарқланишлар (P<0,01–0,001).

Эстрадиол концентрацияси мунтазам ҳайз цикли бўлган аёлларнинг эрта фолликуляр фазаси меъёрий кўрсаткичларидан паст бўлган ва 70,4±4,2 пг/мл ни ташкил этган, бунда 57 нафар (67,1%) беморда эстрадиол даражаси 70 пг/мл дан ошмаган ва ўртача 52,1±4,2 пг/мл га тенг бўлган.

Шуни айтиш керакки, ТМАЕ бўлган аёллар гуруҳларида тестостерон миқдори ўртача 1,39±0,08 нмоль/л ни ташкил этди, 60% беморларда эса (51/85) 0,1 дан 0,9 нмоль/л гача ўзгарган (ўртача кўрсаткич 0,54±0,03 нмоль/л), бу ҳол барқарор гипоандроген ҳолат деб талқин этилади. ТМАЕ беморларида ДГЭА-С концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан ишончли пасайган эди (293,8±3,8 мкг/л га қарши 172,8±4,6), бироқ бунда меъёр чегараларида қолган.

175 нафар аёл сўровномадан ўтди, улардан биринчи гуруҳ 105 нафар эрта менопауза бўлган аёлдан ташкил топди ва иккинчи гуруҳга ТМАЕ бўлган 70 нафар аёл киритилди. Якуний баллар ва АСФИ параметрларини таҳлилида хоҳиш, ҳаяжонланиш (P<0,05), оргазм (P<0,05), диспаренурия (P<0,01) да биринчи ва иккинчи гуруҳлар орасида статистик фарқланишлар кузатилди (2-жадвал).

2-жадвал

Гуруҳлар орасида аёллар сексуал функцияси индексининг кўрсаткичлари

Параметрлар	1-гуруҳ (n=105)	2-гуруҳ (n=70)	P
Хоҳиш	3,2±0,15	2,8±0,11	<0,05
Любрикация	4,4±0,1	4,2±0,10	
Ҳаяжонланиш	3,8±0,13	3,4±0,12	>0,05
Оргазм	4,1±0,06	3,7±0,08	<0,01
Диспаренурия	4,1±0,06	4,0±0,09	<0,01
Қониқиш	4,4±0,08	4,0±0,09	<0,05
Умумий балл	24,1±0,50	22,2±0,47	<0,01

АСФИ бўйича умумий ўртача баллар ТМАЕ кузатилган аёлларда ишончли паст бўлди ва 24,1±0,5 (P<0,01) баллга қарши 22,2±0,47 баллни ташкил этди.

Гуруҳларда депрессиянинг учраш частотаси биринчи ва иккинчи гуруҳларда, мос равишда, 40,9% (43/105) ва 50,0% (35/70) га тенг бўлди. Бекнинг депрессия шкаласи (БДШ) бўйича ўртача баллар таҳлилида гуруҳлар орасида статистик фарқланишлар аниқланган (P<0,01): биринчи гуруҳда ўртача кўрсаткичлар 28,9±0,45, иккинчи гуруҳда 17,8±0,23 га тенг бўлди. ТМАЕ бўлган аёлларда сексуал бузилишлар юзага келиш хавфи табиий менопауза бўлган аёлларга нисбатан 9,5 баробар катта бўлди. ТМАЕ бўлган 77,1% аёлда психопатологик ва субъектив сексуал бузилишлар биргаликда кучайиш тамойилига эга бўлиб, бу невротик бузилишлар қаторида жинсий муносабатдан ва умуман, оилавий ҳаётдан қониқиш ҳиссига ҳам салбий таъсир кўрсатиши мумкин, албатта, бунда никоҳ истиқболида пессимистик тасаввур ҳосил бўлади. Кейинги босқичда ТМАЕ беморлари ва менопауза давридаги аёлларда клиник-метаболик, гормонал статус, суяк тўқимаси минерал зичлиги ўзаро алоқаси кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили маълумотлари ўрганилди. Тадқиқот асосига 55 нафар ТМАЕ бўлган бемор аёлларнинг клиник-лаборатория текшируви натижалари олинди (ўртача ёш 30,1±5,6 ёш, касалликнинг ўртача давомийлиги 4,9±0,2 йил, касаллик бошланиши ўртача 29,2±1,1 ёш). Қиёсий гуруҳ постменопауза давридаги 30 нафар аёлдан иборат бўлиб, уларда менопауза бошланиши 45 дан 55 ёшгача тўғри келди, ўртача ёш 52,3±0,5 га тенг бўлди. Постменопаузанинг давомийлиги 1–10 йилдан иборат (4,9±0,6 йил).

3-жадвалдан кўриниб турибдики, тадқиқот вақтидаги ёш ва Э-танқислик (эстроген танқислиги ҳолати) бошланган давр ёши орасида (аменорея ёки постменопауза) фарқ иккала гуруҳда ҳам статистик аҳамиятли бўлган (P<0,001). ТВИ (тана вазни индекси)нинг ишончли юқори кўрсаткичлари қиёсий гуруҳда кузатилди (22,6±2,9 кг/м^2 га қарши 28,1±4,9, P<0,05), бу эса бел ва бўкса айланалари ўлчамларида ҳам ўз аксини топди (P<0,05).

3-жадвал

ТМАЕ ва постменопаузадаги аёлларнинг клиник тавсифи

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=55), M±δ	Қиёсий гуруҳ (n=30), M±δ
Ёш, йил	30,1±5,6*	56,3±4,6
Э-танқислик бошланиши ёши, ёш	29,2±1,1*	50,4±2,7
Э-танқислик давомийлиги, йил	4,9±4,1	5,6±3,0
Бўй, см	164,1±5,6*	161,2±5,5
Тана вазни, кг	60,9±7,8*	73,0±13,2
Тана вазни индекси, кг/м^2	22,6±2,9*	28,1 ± 4,9
Бел айланаси, см	73,3±5,7 *	78,3±4,3
Бўкса айланаси, см	100,1±4,6 *	103,7±4,6

Изоҳ: * – маълумотларнинг гуруҳлар бўйича фарқи; ^P<0,001. Э-танқислик – эстероген танқис ҳолат.

Денситометрия кўрсаткичлари асосида умуртқанинг бел бўлимида паст СТМЗ (суяк тўқималари минерал зичлиги) асосий гуруҳнинг 23,6% (13/55) беморида кузатилган, бунда бўкса бўйни СТМЗ пастлиги ТМАЕ бўлган 5,5% (3/55) беморда аниқланган, барча кўрсатилган ҳолатлар умуртқанинг бел соҳаси паст СТМЗ билан ёндош бўлган (4-жадвал).

4-жадвал

ТМАЕ бўлган ва постменопаузадаги аёлларда суяк тўқимасининг асосий тавсифлари

Кўрсаткич	Меъёр	Асосий гуруҳ (n=55), M±δ	Қиёсий гуруҳ (n=30), M±δ
BMD (L1-L4), г/см^2		1,06±0,14	0,89±0,09
Т-мезон (L1-L4)	>-1,0	-1,0 ± 1,1*	-2,9 ± 0,5
Z -мезон (L1-L4)	>-2,0	-1,0 ± 1,1*	-1,8 ± 0,3
BMD (neck mean), г/см^2		0,91 ± 0,10*	0,77 ± 0,16
Т-мезон (neck mean)	>-1,0	-0,9 ± 0,7*	-1,8 ± 0,5
Z-мезон (neck mean)	>-2,0	-0,7 ± 0,8	-0,7 ± 0,4
BMD (total mean), г/см^2		0,92 ± 0,11	0,79 ± 0,21
Т-мезон (total mean)	>-1,0	-0,7 ± 0,8*	-1,5 ± 0,7
Z-мезон (total mean)	>-2,0	-0,6 ± 0,9	-0,5 ± 0,4
BMC (L1-L4), г		53,3 ± 9,3*	42,6 ± 8,2
BMC (neck mean), г		4,3 ± 0,5*	3,8 ± 0,5

Изоҳ: * – ТМАЕ ва постменопаузадаги аёлларга нисбатан натижаларнинг ишончлилиги (P<0,05–0,01).

Қиёсий гуруҳда СТМЗ паст кўрсаткичлари 63,3% ҳолатда (19/30), улар орасида умуртқа поғонасининг бел бўлимининг остеопорози 90% ҳолатда учраган (27/30), қиёсий гуруҳнинг бир беморида бўкса бўйни, 2 аёлда (6,7%)

бир вақтнинг ўзида умуртқа поғонаси бел бўлими ва бўкса бўйнида остеопороз кузатилган.

Суяк тўқимасининг асосий тавсифлари ва ТМАЕ беморларининг ёш чегаралари орасидаги олинган корреляция коэффицентлари 5-жадвалда келтирилган.

ТМАЕ беморларида аменорея бошланган ёш чегараси ва умуртқа поғонасининг бел бўлими ҳамда бўкса бўйни суяк тўқимасининг асосий тавсифлари орасидаги ўртача ва кучли аҳамиятли ижобий корреляцион боғланиш кузатилган. Аменорея давомийлиги ва иккала текширилаётган локализациянинг суяк тўқималари асосий тавсифи орасидаги ўртача салбий корреляция ҳам ТМАЕ беморларига хос бўлди.

5-жадвал

ТМАЕ да суяк тўқимаси тавсифи ва ёш тавсифлари орасидаги корреляция коэффицентлари

	BMD, г/см^2	Z-мезон	T-мезон
L1-L4			
Ёш	0,42	0,42	-
Аменорея бошланган ёш	0,54	0,56	0,54
Аменореянинг давомийлиги, йил	-0,45	-0,48	-0,44
Эстрадиол, пмоль/л	0,60	0,61	0,60
ФСГ, МЕ/л	-0,43	-0,49	-0,52
ЛГ, МЕ/л	-0,44	-0,51	-0,53
Парагормон, пг/мл	-0,52	-0,49	-0,46
Neck mean			
Ёш	0,38	0,46	-
Аменорея бошланган ёш	-0,35	-0,55	0,37
Аменореянинг давомийлиги, йил	0,226	-0,38	-0,34
Эстрадиол, пмоль/л	0,235	0,39	0,57
ФСГ, МЕ/л	-0,50	-0,43	-0,38
ЛГ, МЕ/л	-0,52	-0,49	-0,42
Парагормон, пг/мл	-0,41	-0,39	-0,26
Total mean			
Ёш	0,35	0,43	0,35
Аменорея бошланган ёш	0,46	0,54	0,46
Аменореянинг давомийлиги, йил	-0,37	-0,42	-0,37
Эстрадиол, пмоль/л	0,54	0,58	0,41
ФСГ, МЕ/л	-0,61	-0,48	-0,53
ЛГ, МЕ/л	-0,23	-0,38	-0,41
Парагормон, пг/мл	0,45	0,39	0,55

Шунингдек, ФСГ миқдори ва умуртқа поғонасининг бел бўлими СТМЗ кўрсаткичлари орасидаги статистик аҳамиятли алоқа ҳам аниқланган, бу маълумот L.Sun ва ҳаммуаллифлари (2009) фикрига мос келади, улар талқинида ФСГ остекластлар орқали бевосита суяк резорбциясини назорат қилади,

дейилган. ТМАЕда ФСГ ва бўкса бўйни СТМЗ орасидаги ўртача кучдаги қарама қарши корреляциялар аниқланган (r=–0,304; P=0,04). Бўкса бўйнида трабекуляр эмас, кортикал тўқиманинг кўпроқ бўлишини инобатга олиб, ТМАЕ гуруҳчасида ФСГ нинг метаболик жиҳатдан камроқ фаол бўлган кортикал тўқимага таъсири эҳтимоли мавжуд. B.Devleta ва ҳаммуаллифлари (2004) маълумотларига кўра, ФСГ ва умуртқа поғонасининг трабекуляр тўқимаси устувор бўлган бел бўлими орасида қарама қарши корреляция кузатилган (P=0,05).

ТМАЕ бўлган беморларда СТМЗ корреляцион муносабатнинг қиёслама таҳлилида шу аниқландики, ТМАЕда суяк тўқимасининг ҳолатига аменорея бошланган вақтдаги ёш ҳамда ФСГ ва эстрадиолнинг концентрациялари асосий таъсир кўрсатади. Олинган натижалар асосида мазкур тоифа аёлларида СТМЗ паст бўлиш эҳтимолини баҳолаш учун формула тузилган:

$$y=2,67+0,22*ДА-0,29*ТВИ+0,74*ФСГ/10.$$

Ушбу модель аменорея давомийлиги, ТВИ кўрсаткичлари ва ФСГ кўрсаткичларига асосланди. Таклиф этилган формула ёрдамида ТМАЕ бўлган аёлларда суяк тўқимаси минерал зичлиги паст бўлиши эҳтимоли y ҳисобланади. Демак, агар кўрсаткичлар $y>0$ бўлса, СТМЗ хавфи юқори бўлади; агар $y<-1,0$ бўлса, СТМЗ хавфи пастлигини билдиради; агар $-1,0\leq y\leq 0$ бўлса, СТМЗ ривожланишининг ўрта хавфини англатади.

Диссертациянинг **«Тухумдонлар муддатидан аввалги етишмов-чилиги ривожланишида айрим генетик маркерларнинг ўрни»** деб номланган тўртинчи бобида молекуляр-генетик тадқиқотларнинг маълумотлари таҳлил қилинган. Умумий ҳисобда 83 намуна генотипланган. 8-жадвалда ТМАЕ бемор аёллари ва назорат гуруҳи аёлларида FSHR гени rs6166 аллели ва полиморфизмининг тақсимланиш таҳлили натижалари келтирилган.

6-жадвалдан кўриниб турибдики, иккала гуруҳда G (меъёрий) ва A (номақбул) аллеллар устун келган: мос равишда улар асосий гуруҳда текширилган беморларнинг 55,4 ва 44,5% и, назорат гуруҳида эса 66,1 ва 33,9% ида аниқланган. Бунда умумий ва назорат гуруҳларида аллеллар частотасининг тақсимланишидаги фарқланишлар ноаниқ бўлди (χ^2=1.7; P=0.2; OR=1.6; 95% CI 0.80-3.053). Бу мазкур мутациянинг биз томонимиздан ўрганилган генларда паст частотаси билан боғлиқ.

Беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида G/G меъёрий генотипининг тақсимланиши частотаси мос равишда 34,5% (19/55) ва 42,9% (12/28)ни ташкил этди. Беморлар гуруҳида меъёрий генотип тақсимланишининг бу каби фарқланишлари худди шундай статистик ноаниқ бўлди (χ^2=0,5; P=0,5). Асосий гуруҳ беморларида ушбу генетик маркернинг мутант гетерозигот G/A генотипи 41,8% ни (23/55), назорат гуруҳи аёлларида эса 46,4% (13/28) ни ташкил этди.

Ушбу маркернинг A/A гомозигот мутацияси асосий гуруҳда 2 мартага кўпроқ учраган ва 10,7% га қарши 23,6% ни ташкил этган (χ^2=2.0; P=0.2; OR=2.6; 95% CI 0.66-9.94). Имкониятлар нисбати коэффицентига кўра (OR), G/A генотипи мавжудлигида ТМАЕ ривожланиш хавфи 2,2 мартага кўпаяди. Бироқ ТМАЕ бўлган бемор аёлларда G/A гетерозигот генотипи частотаси

тақсимланишининг кўрсаткичлари кўтарилишига қарамай, статистик аҳамиятли фарқлар сезилмади (χ^2=2.0; P=0.2; OR=2.6; 95% CI 0.66-9.94). Олинган маълумотлардан фарқли равишда, бу каби статистик ноаниқлик, эҳтимол, текширувда қатнашган беморлар миқдори камлиги билан боғлиқ бўлиши ҳам мумкин. FSHR гени rs6166 полиморфизмининг прогностик самараси 0,54, ўзига хослиги эса 0,65 ни ташкил этди.

6-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларида (OR ва RR) FSHR гени rs6166 аллели ва полиморфизм генотипларининг учраш частотасидаги фарқланишлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотипларининг миқдори				Статистик фарқланиш
	Асосий гуруҳ (n=55)		Назорат (n=28)		
	n	%	n	%	
Аллел G	61	55.4	37	66.1	χ^2=1.7; P=0.2; OR=1.6; 95%CI 0.80- 3.053 RR=1.3; 95% CI 0.86- 2.0
Аллел A	49	44.5	19	33.9	
G/G генотипи	19	34.5	12	42.9	χ^2=0.5; P=0.5; OR=0.7; 95% CI 0.27- 1.78 RR=0.8; 95% CI 0.459- 1.413
G/A генотипи	23	41.8	13	46.4	χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.8; 95% CI 0.331- 2.07 RR=0.9; 95% CI 0.543-1.493
A/A генотипи	13	23.6	3	10.7	χ^2=2.0; P=0.2; OR=2.6; 95% CI 0.66-9.94 RR=2.2; 95% CI 0.68-7.108

Асосий гуруҳ ва назорат гуруҳларида G/G генотиплари орасида популяцион танлов H_{obs} ва H_{exp} катталиклари, мос равишда 0,34 ва 0,44 ни, A/A генотипи бўйича 0,24 ва 0,11 ни ташкил этди. Бунда текширилаётган гуруҳларда гетерозиготлар назоратдаги частотаси гетерозиготлар кутилаётган частотасига таққослаганда ишончсиз юқори бўлди.

Асосий гуруҳда G/A гетерозиготлари пасайиши 14% даражасида бўлган, бу вақтда назорат гуруҳида 2% даражасида кўтарилиш аниқланган (мос равишда, D=-0,14 и D=+0.02). Кутилаётган гетерозиготликнинг текширувдаги тадқиқот гуруҳларидан нисбий оғиши мазкур локус бўйича танланган генлар орасидаги аҳамиятли фарқлар йўқлигидан дарак берди (P>0.05).

FSHR гени rs6165 полиморф локуси аллеллари ва генотиплари частотасининг тақсимланишини баҳолаш натижалари 7-жадвалда келтирилган. Асосий гуруҳ бемор аёлларида A ва G аллеллари частотаси мос равишда 41,8 ва 58,2% ни, назорат гуруҳида эса 35,7 ва 64,3% ни ташкил этди. FSHR гени rs6165 A аллели ташувчиларининг назорат гуруҳи аёлларига нисбатан асосий гуруҳ аёллари орасидаги устунлиги статистик аҳамиятсиз бўлди (χ^2=0.6; P=0.4; OR=1.3; 95%CI 0.66-2.51). Бу танланган генларнинг таққосланишида функционал чала генотипларнинг тақсимланиш таҳлилига кўра, G/A гетерозигот генотипи бўлган индивидларда ТМАЕ ривожланиш имкони

нисбати 0,9 га тенг бўлиб, маълумотларнинг статистик ишлови вақтида аниқлиги бўлмаган (χ^2=0.05; P=0.8; OR=0.9; 95%CI 0.35-2.25).

7-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларида FSHR G/A гени rs6165 полиморфизми аллеллари ва генотиплари учраш частотасидаги фарқланишлар (OR и RR)

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотипларининг миқдори				Статистик фарқланиш
	Асосий гуруҳ (n=55)		Назорат (n=28)		
	n	%	n	%	
Аллел G	64	58.2	36	64.3	χ^2=0.6; P=0.4; OR=1.3; 95% CI 0.66- 2.51 RR=1.2; 95% CI 0.773- 1.773
Аллел A	46	41.8	20	35.7	
G/G генотипи	17	30.9	10	35.7	χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.8; 95% CI 0.30- 2.106 RR=0.9; 95% CI 0.45-1.633
G/A генотипи	30	54.5	16	57.1	χ^2=0.05; P=0.8; OR=0.9; 95% CI 0.35-2.25 RR=0.9; 95% CI 0.63-1.42
A/A генотипи	8	14.6	2	7.1	χ^2=1.0; P=0.8; OR=2.2; 95% CI 0.437-11.2 RR=2.0; 95% CI 0.46- 8.955

Кутилганидек, ТМАЕ бўлган бемор аёллар гуруҳида G/G гомозигот генотипи частотаси назорат гуруҳидаги шахсларга нисбатан (35,7%) пасайиб борган (30,9%). Мазкур генотип ташувчиларида ТМАЕ ривожланиш хавфининг ҳисобланган кўрсаткичи ишончсиз натижа берди (χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.8; 95% CI 0.30- 2.106).

Ўрганилаётган танланган генларда A/A гомозигот генотипининг тақсимланиши аниқ фарқланмаган. Мазкур генотипнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан (7,1%) асосий гуруҳ бемор аёлларида (14,6%) 2 баробарга ошиши кузатилган. Бунда ТМАЕ ривожланиш хавфи юқори бўлган (OR=2,2; 95% CI 0.437-11.2). Бироқ бу каби фарқланиш статистик аҳамиятсиз бўлди (χ^2=1.0; P=0.8), балки бу ҳол танланманинг кам сонлигига боғлиқдир.

Мазкур локуснинг ўзига хослиги ва самарадорлигини ўрганишда биз томонимиздан AUC 0,52, SP эса 0,36 ни ташкил этиши аниқланди. Популяцион танловда A/A ёввойи генотип паст частота билан тавсифланди ва унинг частотаси кутилаётган кўрсаткичга нисбатан пасайган.

Гетерозигот генотипнинг амалдаги тақсимланиши назарий тақсимланишга нисбатан аҳамиятсиз кўтарилган (0.54 га қарши 0.49; χ^2 = 0.03; P>0.05). A/A номақбул генотипининг назорат остидаги тақсимланиши назарийга нисбатан ноаниқ пасайган (0.17 га қарши 0.14; χ^2 = 0.07; P>0.05).

Кутилаётган гетерозиготликдан назоратдаги гетерозиготликнинг нисбий ўзгариши ижобий бўлди, яъни назоратдаги гетерозиготлик даражаси асосий

гуруҳ ва назорат гуруҳларида кутилаётгандан ортиқ бўлди (D=+0.1; гетерозиготларнинг ўртача ортиқчалиги).

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимиз натижалари қуйидаги хулосаларга келишга имкон берди: ТМАЕ патогенезида аёлларда FSHR гени rs6165+rs6166 полиморфизмлари (айниқса, A/A гомозигот генотипи) иштирок этади.

FSHR гени rs6165+rs6166 полиморфизмлари аллел вариантларининг ген-ген ўзаро таъсири тадқиқотининг натижаларида биз томонимиздан шу аниқландики, FSHR гени rs6165+rs6166 полиморфизмлари функционал номақбул генотиплари бирикмаси ТМАЕ шаклланиш хавфини 3.7 мартага оширади (χ^2=4.1; P=0.04; OR=3.7; 95% CI0.98- 14.05).

FSHR гени rs6166 генотипига боғлиқ бўлган СТМЗ кўрсаткичларининг таҳлилидан шу аён бўлдики, АА генотипли ТМАЕ ташувчи аёлларда СТМЗ кўрсаткичлари G/G генотипи ташувчиларига нисбатан анча паст бўлади (8-жадвал).

8-жадвал

FSHR гени rs6166 генотипига боғлиқ бўлган ТМАЕ бемор аёлларида суяк тўқимасининг асосий тавсифи

Кўрсаткич	Меъёр	A/A генотипи	G/G генотипи
BMD (L1-L4), г/см^2		1,21±0,13	0,91±0,08
Т-мезон (L1-L4)	>-1,0	-1,12 ± 0,98*	-1,9 ± 0,5
Z -мезон (L1-L4)	>-2,0	-1,22 ± 1,1*	-2,0 ± 0,3
BMD (neck mean), г/см^2		0,98 ± 0,12*	0,76 ± 0,21
Т-мезон (neck mean)	>-1,0	-0,78 ± 0,65*	-1,5 ± 0,32
Z-мезон (neck mean)	>-2,0	-0,74± 0,75	-0,73±0,38
BMD (total mean), г/см^2		0,89 ± 0,13	0,81 ± 0,15
Т-мезон (total mean)	>-1,0	-0,68 ± 0,54*	-1,49± 0,65
Z -мезон (total mean)	>-2,0	-0,58±0,76	-0,49±0,3
BMC (L1-L4), г		52,8±6,2*	39,89±5,2
BMC (neck mean), г		4,9±0,46*	3,76±0,46

Изоҳ: * – гуруҳлар орасидаги маълумотларнинг аниқлиги.

Жадвалда кўрсатилган маълумотларга кўра, СТМЗ паст кўрсаткичлари FSHR гени rs6166 A/A генотипи бўлган аёлларда қайд этилган. Шу тариқа, юқорида айтилганлар асосида, ТМАЕ бўлган аёллар FSHR гени полиморфизмининг СТМЗ ва суяк тўқимаси алмашинувига таъсири мавжуд эканлиги ҳақида хулоса қилиш мумкин.

ХУЛОСА

1. Ўзбекистоннинг беш танланган ҳудудида ТМАЕ учраш частотаси 3421 нафар сўровнома қилинган аёлларнинг 2,5% ини ташкил қилди. ТМАЕ бўлган аёлларнинг ўртача ёши 31,4±0,5 ни ташкил этди.

2. ТМАЕ ривожланиши хавфи мавжуд гуруҳдаги бемор аёллар менархенинг эрта бошланиши (37,6%), менопауза эрта бошланиши бўйича наслий мойиллик (35,3%) ҳамда анамнезида болалик ёшида 3 дан ортиқ инфекцион касалликларни бошдан кечирганлиги (52,9%) ва аутоиммун касалликлари бўлиши (30,6%) билан фарқланишади.

3. ТМАЕни прогнозловчи клиник-гормонал маркерлар ФСГ кўрсаткичлари 25 МЕ/л дан ошиши (r=0,61; P<0,01), эстрадиол кўрсаткичларининг 75 пг/мл дан пасайиши (r=0,47; P<0,01), ультратовуш тадқиқотида антрал фолликулалар миқдорининг пасайиши (6 дан кам) ҳисобланади (r=0,75; P<0,01).

4. Паст СТМЗ бўлган гуруҳда тадқиқот ўтказилган даврда бемор аёлларнинг ёши ҳамда аменорея бошлангандаги ёши меъёрий СТМЗ га нисбатан аҳамиятли равишда кичик бўлган (P<0,01; P<0,001), бу ҳолат эстроген танқислиги бошланган ёшнинг ўрни, айниқса, суяк массаси тўлақонли ривожланган даврга ишора қилади.

5. ТМАЕ 77,1% аёлда руҳий-патологик ва субъектив сексуал бузилишлар ўзаро таъсирлашиб, кучайиш тамойилига эгалиги туфайли психологик издан чиқишларнинг кечишига салбий таъсир кўрсатади, жинсий алоқалар ва оиладан қониқмаслик ҳиссини, никоҳ тушунчаси истиқболига пессимистик қарашларни юзага келтиради.

6. FSHR гени rs6165+rs6166 полиморфизмлари аллел вариантларининг ген-ген ўзаро таъсири тадқиқотининг натижаларида биз томонимиздан шу аниқландики, FSHR гени rs6165+rs6166 полиморфизмлари функционал номақбул генотиплари бирикмаси ТМАЕ шаклланиш хавфини 3,7 мартага аҳамиятли оширади. A/A генотипини ташувчи аёлларда FSHR гени rs6166 мавжудлигига боғлиқ равишда СТМЗ ва суяк тўқимаси алмашинувининг паст кўрсаткичлари орасида ўзаро алоқа ўрнатилди, бу ҳолат остеопороз эрта бошланиши ва профилактик чора-тадбирлар ўтказиш заруриятидан гувоҳлик беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ФАХРУТДИНОВА СЕВАРА СРАЖИТДИНОВНА

РОЛЬ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.4.PhD/Tib422.

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

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

Научный руководитель:	**Хайдарова Феруза Алимовна** доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	**Нажмутдинова Дилором Камариддиновна** доктор медицинских наук, профессор
	Гельдиева Маргарита Сабировна Доктор биологических наук
Ведущая организация:	**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии**

Защита диссертации состоится «___» _____2019 г. в «___» часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99871) 150–78–25, e-mail: tta2005@mai.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 год.

(Реестр протокола рассылки № _____от _____ 2019 года).

А.Г. Гадаев
председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.Х. Шагазатова
ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) считается актуальной медицинской и социальной проблемой. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...частота ПНЯ составляет от 1–3% до 10% женской популяции»[1]. «ПНЯ – это симптомокомплекс, характеризующийся вторичной аменореей, симптомами гипоэстрогении и повышением уровня гонадотропинов и наблюдающийся у женщин в возрасте до 40 лет. Она встречается у 10–28% пациенток с первичной аменореей, у 4–18% женщин с вторичной аменореей»[2]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, «...данное заболевание тесно связано с возрастом: у женщин в возрасте до 20 лет ПНЯ встречается с частотой 1:10 000, а в возрасте от 30 до 40 – 1:1000»[3].

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям по определению болезней женщин фертильного возраста, совершенствованию методов ранней диагностики, лечению и профилактике на основе иммуногенетических исследований. В этой сфере приоритетными направлениями научных исследований остаются определение гетерогенных причин ПНЯ, генетических, ферментативных, аутоиммунных, инфекционно-токсических, ятрогенных и психологических факторов, определение изменений ее биохимических и иммунологических показателей. Раннее прогнозирование мутации генов, связанных с этой болезнью, а также назначение рациональных мер по ее лечению и профилактике являются актуальными проблемами специалистов данной области.

В Республике Узбекистан особое внимание уделяется социальной защите населения и усовершенствованию системы здравоохранения, в частности улучшению качества ранней диагностики, лечению и профилактике различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. На период 2017–2021 годов в стране разработана Стратегия действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям[4], где обозначено: «…необходимо развивать сферу здравоохранения, в первую очередь ее первичное звено и скорую неотложную помощь, направленных на улучшение удобства и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания, формирование здорового образа жизни среди населения, укреплению материально-технической базы медицинских учреждений…». В этой связи особую значимость приобретают, в частности, укрепление здоровья женщин, особенно уточнение новых моментов в генезе развития, и разработка современных высокоэффективных методов лечения ПНЯ.

---

[1] World Health Organization website, 2014.
[2] Cooper A., 2011; Baber R.J., 2016
[3] Silva CA., 2014; Fenton AJ., 2015;
[4] Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит решению задач, указанных в Указе Президента Республики Узбекистан УП-№ 4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегических мерах по развитию Республики Узбекистан» и Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-№ 2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по усовершенствованию системы защиты материнства и детства в Узбекистане на период 2016–2020 гг.», ПП-№3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на период 2017–2021 гг.» и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Синдром преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) – патология, которая характеризуется вторичной гипергонадотропной аменореей на фоне дефицита половых стероидов (Боярский К.Ю. и соавт., 2009; Александрова Н.В., 2007). В исследованиях E. Kalu и соавторов (2011) доказано, что у пациенток с ПНЯ в 50% случаев возможны овуляторные циклы, а в 5–10% – возможна беременность (Герасимов А.М., 2007; Назаренко Т.А., 2009). Г.И. Табеева и соавторы (2009) термин «преждевременная недостаточность яичников» считают правомерным, опираясь в своих исследованиях на возможность спонтанного восстановления ритма менструаций, а также в 10–20% случаев – наступления беременности. I.L.Laml, L.A.Sehulz-Lobmeyr разделяют понятия «синдром резистентных яичников» и «синдром истощения яичников» (полное отсутствие в них фолликулярного пула и дегенеративные изменения в фолликулах). По последним данным, исследователи пришли к заключению о целесообразности возвращения к ранее предложенному F.Albright et al. термину «преждевременная недостаточность яичников» (Дедова И.И.и соавт., 2007).

До настоящего времени патогенез ПНЯ изучен недостаточно. Нет единого мнения о причине возникновения данного заболевания (Hompes P.G., et al., 2007). В настоящее время активно ведется поиск генов-кандидатов, ассоциированных с различными проявлениями ПНЯ, опубликованы результаты нескольких исследований геномных ассоциаций (GWAS) (Legro R.S., et al., 2015). Однако взаимосвязь выявленных генетических полиморфизмов с клиническими проявлениями ПНЯ четко не доказана и не всегда прослеживается. Этим обосновывается необходимость дальнейшего поиска возможных предикторов ПНЯ и его модификации в возрастном аспекте.

Ограниченное количество проведенных исследований, выполненных на малых выборках больных, а также неоднозначность полученных результатов не дают четких представлений о взаимосвязи генов-кандидатов с нарушениями фолликулогенеза при ПНЯ. Вместе с тем проведение исследований в данном направлении небезынтересно как с научной, так и с практической точки зрения. ПНЯ можно рассматривать как состояние, ассоциированное с нарушением

фолликулогенеза. Это дает основание для изучения роли полиморфных вариантов других генов-кандидатов, в частности гена FSHR при данной патологии, который, возможно, будет являться кандидатом в развитии ПНЯ и его осложнений (Cordts E.B., et al., 2015). Следует отметить, что подобные вопросы освещены лишь в единичных научных публикациях. Одни из них касаются оценки роли гена FSHR в эффективности проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий, другие – взаимосвязи мутации гена FSHR с быстрым истощением овариального резерва у женщин с ПНЯ.

В последние годы было установлено, что у женщин менопаузального периода ускоряется потеря минерального компонента (Compston J., 2014). В течение нескольких лет в Узбекистане ведутся исследования по распространенности остеопороза у женщин постменопаузального периода. Так, по данным Л.С. Аббосхужаевой, скрининговое обследование 2329 женщин в возрасте 50 лет и старше, находящихся в менопаузе более 1 года, показало, что нормальные показатели МПКТ были у 32,6% женщин, остеопения – у 34,0% и остеопороз – у 33,4% обследованных. По мере увеличения возраста наблюдается тенденция к снижению числа женщин со сниженной МПКТ: 50–59 лет – 86,4%; 60–69 лет – 12,3%; 70–76 лет – 1,3% (Л.С.Аббосхужаева, 2017). В Узбекистане исследования по снижению минеральной плотности костной ткани у женщин с ПНЯ не проводились.

Таким образом, преждевременная недостаточность яичников, являющаяся сложной и мультифакторной патологией, до конца не изучена.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научным направлением Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии «Репродуктивная эндокринология» (2017–2019 гг.).

Целью исследования явилось определение клинико-генетических маркеров при прогнозировании преждевременной недостаточности яичников у женщин.

Задачи исследования:

изучить распространенность преждевременной недостаточности яичников в пяти пилотных регионах Республики Узбекистан;

изучить факторы риска, влияющие на развитие ПНЯ у женщин;

изучить клинико-гормональный статус, минеральную плотность костной ткани пациенток с ПНЯ и женщин менопаузального периода в сравнительном аспекте;

изучить влияние ПНЯ на психологический статус и сексуальную функцию обследуемых женщин;

изучить значение некоторых генетических маркеров, в частности полиморфизма rs6165 и rs6166 гена FSHR, в развитии ПНЯ;

разработать прогностические критерии развития ПНЯ и его осложнений у женщин репродуктивного возраста.

Объект исследования составили данные скрининга 3421 женщины фертильного возраста и клинико-лабораторного обследования 85 пациенток с ПНЯ из пилотных регионов республики.

Предметом исследования служили результаты гормонального, биохимического и медико-генетического исследования крови из вены и ее сыворотки.

Методы исследования. В работе использованы общеклинические клинические, биохимические, медико-генетические, данные двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что возраст истощения фолликулярного аппарата у дочерей фертильного возраста (сибсов) опережал возраст начала заболевания их матерей (пробандов);

доказано, что процессы минерального обмена в костной ткани имеют патогенетические взаимосвязи с ПНЯ;

выявлена непосредственная связь между показателями минеральной плотности костной ткани и уровнем фолликулостимулирующим гормоном в крови (ФСГ);

впервые определен полиморфизм связанного с формированием ПНЯ гена *FSHR*;

выделены наиболее значимые гормональные и генетические маркеры, характеризующие анатомо-функциональное состояние яичников при раннем прогнозировании формирования ПНЯ.

Практические результаты исследования.

разработан метод прогнозирования группы риска развития ПНЯ в зависимости от показателей минеральной плотности кости женщин;

определена ассоциация полиморфизма rs6165 и rs6166 гена FSHR у женщин при дефиците эстрогена;

разработаны методы раннего прогноза развития преждевременной недостаточности яичников и ее последствий;

разработан опросник FSFI для установления психических и сексуальных нарушений у женщин с ПНЯ;

разработана карта мониторинга женщин с преждевременной недостаточностью яичников для первичного звена здравоохранения.

Достоверность результатов исследования подтверждается соответствием примененных подходов и методов, теоретических данных с полученными результатами, правильностью исследований с точки зрения методологии, достаточным количеством больных, обработанностью материала методами статистических исследований, а также сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, подтверждением сделанных выводов и результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Результаты работы имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы развития ПНЯ.

Полученные данные молекулярно-генетических исследований позволяют определить их роль в патогенезе данной патологии. Усовершенствована методика диагностики женщин фертильного возраста с ПНЯ и предложена дорожная карта для первичного звена здравоохранения.

Практическая значимость результатов исследования объясняется созданием условий для ранней диагностики, предотвращения развития последствий, увеличения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных, разработкой метода прогнозирования группы риска развития ПНЯ в зависимости от показателей минеральной плотности костной ткани, определением ассоциации полиморфизма rs6165 и rs6166 гена FSHR у женщин при дефиците эстрогена, разработкой вопросника FSFI по определению психологических и сексуальных отклонений у женщин и разработкой карт мониторинга женщин с ПНЯ.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по определению клинико-генетических маркеров и по разработке новых методов диагностики преждевременной недостаточности яичников у женщин:

внедрены методические рекомендации «Определение низкой минеральной плотности костной ткани у женщин с преждевременной недостаточностью яичников» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-д/223 от 24.10.2018 г.). Данные методические рекомендации служат прогнозированию преждевременной недостаточности яичников у женщин, определению степени риска развития остеопороза, прогнозированию течения болезни и применению мер своевременного лечения ПНЯ у женщин;

научные результаты исследования по определению клинико-генетических маркеров преждевременной недостаточности яичников и новые методы прогнозирования внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практику Ташкентского городского эндокринологического диспансера и Ташкентского областного эндокринологического диспансера (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-д/223 от 24.10.2018 г.). Внедренные результаты способствуют улучшению качества медицинской помощи, уменьшению последствий болезни и улучшению качества жизни больных путем применения новых способов прогнозирования и лечения, а также обеспечивают экономическую эффективность за счет сокращения сроков лечения больных в стационарах.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан, сформулированы цели и задачи, указаны объект и предмет исследования, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены перечень внедрений результатов исследования в практику, сведения об опубликованных работах и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Клинико-генетическая характеристика преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста»** приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Отражены данные о медико-социальных аспектах данной патологии, описаны некоторые варианты патогенетических особенностей ПНЯ. Особое внимание было уделено медико-генетическим аспектам и изучению минеральной плотности костной ткани у женщин при ПНЯ.

Во второй главе диссертации **«Характеристика обследованных женщин и примененные методы обследования»** дана общая характеристика обследованных женщин с ПНЯ. Изучение частоты встречаемости ПНЯ среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в Хорезмской, Самаркандской, Бухарской, Ташкентской областях и г. Ташкенте, было проведено согласно разработанной анкете-опроснику, который включал вопросы, касающиеся менструальной функции, регулирования фертильности, анамнестических акушерских и гинекологических данных, наследственной отягощенности, преморбидного фона, общего физического состояния, нарушения сексуальной функции и соматического статуса. Выбор пилотных регионов осуществлялся «методом конвертов», т.е. регионы были выбраны случайно. На момент анкетирования в Ташкенте проживало 635949 женщин репродуктивного возраста, в Бухарской области 517217 женщин, в Хорезмской области 491641, Самаркандской области 939736 женщин репродуктивного возраста.

Расчет выборки проводили по формуле $n_i = n\frac{N_i p_i q_i}{\sum N_i p_i q_i}$, где n – искомая численность выборки; N – численность популяции; p и q – доля и противоположная ей величина в каждом из классов генеральной совокупности.

В общей сложности скрининг прошла 3421 женщина фертильного возраста, из них из Хорезмской области – 940; Самаркандской – 716; Бухарской – 754; Ташкентской – 272 и из г. Ташкента – 739.

В рамках проведенного скрининга интервьюерам была предоставлена информация о проявлениях и особенностях течения ПНЯ. Возрастная градация составила от 18 до 45 лет.

Критерии включения в исследование: возраст женщин от 18 до 40 лет; отсутствие менструации 6 и более месяцев.

Критерии исключения из исследования: возраст до 18 и свыше 40 лет, первичная гипергонадотропная аменорея, тяжелые наследственные заболевания (галактоземия, блефарофимоз), ятрогенные причины гипергонадотропной аменореи (операции на яичниках, химиотерапия, лучевая терапия).

На втором этапе работы проведено ретроспективное клинико-лабораторное обследование 85 пациенток с ПНЯ (средний возраст 31,4±0,5 года, средняя продолжительность заболевания 4,9±0,2 года, возраст дебюта заболевания – 29,2±1,1 года).

Для объективизации данных была создана группа сравнения из 30 женщин в постменопаузе, возраст наступления менопаузы у которых составил от 45 до 55 лет, средний возраст 52,3±0,5 лет. Длительность постменопаузы 1⁻10 лет (4,9±0,6 лет).

Для проведения сравнительного анализа создана контрольная группа, состоящая из 30 женщин репродуктивного возраста, не имеющих признаков аменореи.

Клинико-лабораторные исследования женщин состояли из следующих.

1. Клинико-анамнестический метод, включающий изучение анамнеза, жалоб репродуктивной функции, факторов риска снижения минеральной плотности кости, проведение общего и гинекологического осмотра, определение индекса массы тела, окружности талии и бедер, осмотр и пальпацию молочных желез.

2. Концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), ДГЭА-С, пролактина, эстрадиола, общего тестостерона, паратгормона, при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов IMMUNOTECH (Чехия).

3. Изучение МПКТ проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренных костей (neck mean, total mean) на рентгеновском костном денситометре Prodigy компании GE Lunar Corporation (США).

4. Определение сексуальных нарушений среди женщин с ПНЯ проводилась на основании анкет-опросников. Анкета для самостоятельного заполнения была разделена на три части. Первая часть была разработана для получения данных о социально-демографических параметрах женщины. Вторая часть анкеты состояла из опросника «Индекс женской сексуальной функции» (ИЖСФ), который включал 19 вопросов с ответами. ИЖСФ включал в себя шесть параметров, такие как желание, возбуждение, любрикация, оргазм, удовлетворение и болевые ощущения.

5. Генетические исследования выполнялись согласно договору между НДЦ Immunogen test при Институте иммунологии и геномики человека АН РУз и РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз. Согласно поставленным задачам в рамках пилотных исследований РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз, были проведены

биотехнологические, биоинформационные работы по разработке ПЦР-набора и последующее генотипирование 83 лиц для изучения генотипического профиля – гена FSHR (rs6165 и rs6166).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (*t*) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе диссертации **«Сравнительная характеристика клинико-метаболического и гормонального статуса, минеральной плотности костной ткани пациенток с преждевременной недостаточностью яичников»** проанализированы результаты клинических, антропометрических и инструментальных исследований женщин с ПНЯ.

В результате проведенного анализа среди 3421 анкетированной была выделена группа женщин, из них самостоятельные менструации отсутствуют 6 и более месяцев у 779 женщин, что составило 22,8%. Средний возраст женщин составил 40,8±0,3 лет (от 18 до 45 лет).

Была отобрана группа, состоящая из 454 женщин до 40 лет (13.3% от общего числа женщин, прошедших скрининг, и 58.3% от числа женщин с аменорей). Все остальные женщины (325/779; 41,7%) находились в возрасте от 41 до 45 лет, т.е. в ранней менопаузе.

На дальнейшем этапе нами проведено тщательное клиническое обследование 454 женщин, из них у 85 установлен высокий уровень ФСГ (свыше 25 МЕ/л, 61,5±2,3 МЕ/л), которые составили 10,9% (85/779) от общего количества женщин с аменореей и 2,5% от общего количества анкетированных (85/3421).

Врожденные аномалии развития женских половых органов, в том числе и дисгенезия гонад, были верифицированы у 101 девочки, синдром постовариоэктомии – у 268 больных и преждевременная недостаточность яичников – у 85 пациенток.

Таким образом, доля больных с первичной и различными формами вторичной яичниковой недостаточности составила 22,8% от общего количества женщин, прошедших скрининговые исследования. Структура гипергонадотропной аменореи в 3,0% случаев была представлена различными формами дисгенезии гонад, в 7,8% – синдромом постовариоэктомии и в 2,5% – преждевременной недостаточностью яичников. По нашим данным, ПНЯ в структуре аменореи составляет 10,9%, полученные нами данные соответствуют международным показателям: от 10 до 28% случаев (Жахур Н.А., 2011; Vujovic S., Brincat M., Erel T., et al., 2010).

На втором этапе работы проведено клинико-лабораторное обследование 85 пациенток с ПНЯ (средний возраст 31,4±0,5 года, средняя продолжительность заболевания 4,9±0,2 года, возраст дебюта заболевания – 29,2±1,1 года).

Женщины с ПНЯ в возрасте до 20 лет составляют 9,1%, а женщины старше 36 лет – 34,1%. Установлена корреляционная сильная прямая взаимосвязь частоты встречаемости ПНЯ и возраста пациентки (r=0,702; P<0,05).

При тщательном изучении семейного анамнеза у 30 (35,3%) матерей наших пациенток отмечено раннее выключение функции яичников. У 12 (14,1%) матерей преждевременная недостаточность яичников возникла в возрасте до 40 лет, при этом средний возраст выключения функций яичников у матерей составил 37,9±1,3 года, а у дочерей 29,9±1,9.

У 18 (21,2%) матерей отмечена ранняя менопауза (до 45 лет). В этом случае средний возраст выключения функций яичников у матерей составил 43,2±0,2 года, а у дочерей 33,1±2,9. Возраст истощения фолликулярного аппарата у дочерей (сибсов), согласно нашим данным, опережал возраст начала заболевания их матерей (пробандов) в среднем по группе на 10,1±1,2 года (P<0,05).

Данные многофакторного анализа оценки шансов развития ПНЯ с учетом клинико-анамнестических факторов риска указывают на высокую корреляционную взаимосвязь между возрастом пациенток и возрастом менопаузы у матерей пациенток (r=0.789; P<0.05).

Также нами было установлено, что 24,7% женщин были рождены от родственных браков (21/85).

При изучении преморбидного фона у 52,9% больных с ПНЯ обращал на себя внимание высокий инфекционный индекс (более 3 инфекций в детском возрасте). При этом частота перенесенной краснухи (42,4%) и эпидемического паротита (54,1%) в 3 и 1,7 раза соответственно превышала популяционные данные.

Из перенесенных экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание значительная частота заболеваний аутоиммунного генеза. Из 85 больных у 4 пациенток (4,8%) синдром истощения яичников сочетался с ревматоидным артритом, у 18 (21,2%) – с аутоиммунным тиреоидитом, у 3 (3,5%%) – с витилиго.

При оценке менструальной функции у пациенток с ПНЯ было установлено, что возраст менархе в целом по группе составил 11,1±1,3 года, при этом у 84,5% больных менструации были регулярными. Нарушения по типу олигоменореи с менархе отмечены у 15,5% больных. У большинства больных в начале заболевания прогрессировали задержки менструаций.

При анализе характера репродуктивной функции было установлено, что 35 (41,2%) из 85 пациенток с ПНЯ имели в анамнезе роды, 12 (14,1%) ⁻ аборты и 5 (5,9%) ⁻ самопроизвольные выкидыши. Из 85 пациенток с ПНЯ у 13 (15,3%) женщин отмечалось первичное бесплодие, а у 12 (14.1%) женщин вторичное.

При оценке овариального резерва с помощью УЗИ органов малого таза были выявлены признаки истощения фолликулярного аппарата яичников (уменьшение объема яичников и снижение числа антральных фолликулов < 5⁻7) у 81,2% женщин (69/85) с ПНЯ. У 27,1% яичники не были обнаружены (22/85%) либо были очень маленькими (1,22±0,68 см^2).

Вазомоторные и эмоционально-вегетативные проявления в виде жалоб на приливы «жара», сердцебиение, повышенную утомляемость отмечены у 77,4% больных. Больше половины женщин с ПНЯ (56,85%) жалуются на головные боли и резкие подъемы артериального давления с сердцебиением, учащением пульса (56,5%).

Средний уровень ЛГ и ФСГ у больных с ПНЯ значительно превышал нормативные показатели для женщин репродуктивного возраста, составляя соответственно 41,2±2,1 и 31,0±1,6 МЕ/л (табл. 1).

Таблица 1

Результаты гормонального обследования пациенток с ПНЯ

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=85) M±δ
ФСГ, МЕ/л	10,1±0,3	41,2±2,1*
ЛГ, МЕ/л	7,17±2,3	31,0±1,6*
Пролактин, нг/мл	10,87±0,5	9,9±0,5
ТТГ, мМЕ/л	1,7±0,1	2,67±0,2*
Паратгормон, пг/мл	31,8±3,2	56,6±0,41
Эстрадиол, пг/мл	115,24±15,27	70,4±4,2*
Тестостерон, нмоль/л	1,59±0,08	1,39±0,1
ДГАС, мкг/мл	293,8±3,8	172,8±4,6*

Примечания. * – Различия по сравнению с нормой (P<0,01–0,001).

Концентрация эстрадиола была ниже нормативных показателей ранней фолликулярной фазы у женщин с регулярными менструациями и составила 70,4±4,2 пг/мл, при этом у 57 (67,1%) пациенток уровень эстрадиола не превышал 70 пмоль/л и в среднем составил 52,1±4,2 пмоль/л.

Следует отметить, что в среднем по группе у женщин с ПНЯ уровень тестостерона составил 1,39±0,08 нмоль/л, а у 60% больных (51/85) варьировал от 0,1 до 0,9 нмоль/л (среднее значение 0,54±0,03 нмоль/л), что расценивается как стойкое гипоандрогенное состояние. Концентрация ДГЭА-С у пациенток с ПНЯ также была достоверно снижена по сравнению с группой контроля (172,8±4,6 против 293,8±3,8 мкг/л), но при этом оставалась в пределах нормы.

Было опрошено 175 женщин, из них первую группу составили 105 женщин с ранней менопаузой, во вторую группу были включены 70 женщин с ПНЯ. При анализе итогового балла и параметров ИЖСФ между первой и второй группой наблюдались статистические различия в таких параметрах как желание, возбуждение (P<0,05), оргазм (P<0,05), диспаренурия (P<0,01) (табл. 2).

Таблица 2

Значения индекса женской сексуальной функции среди групп

Параметр	1 группа (n=105)	2 группа (n=70)	P
Желание	3,2±0,15	2,8±0,11	<0,05
Любрикация	4,4±0,1	4,2±0,10	
Возбуждение	3,8±0,13	3,4±0,12	>0,05
Оргазм	4,1±0,06	3,7±0,08	<0,01
Диспаренурия	4,1±0,06	4,0±0,09	<0,01
Удовлетворение	4,4±0,08	4,0±0,09	<0,05
Общий балл	24,1±0,50	22,2±0,47	<0,01

Общий средний балл по ИЖСФ был достоверно ниже у женщин с ПНЯ и составил 22,2±0,47 балла против 24,1±0,5 (P<0,01) балла.

Частота встречаемости депрессии в группах составила 40,9% (43/105) и 50,0% (35/70) соответственно в первой и во второй группах. При анализе средних баллов по шкале депрессии Бека (ШДБ) установлены статистические различия между группами (P<0,01), так, средние показатели в первой группе составили 28,9±0,45, а во второй группе – 17,8±0,23. Женщины с ПНЯ имели 9,5-кратный высокий риск возникновения сексуальных нарушений, чем женщины с естественной менопаузой. У 77,1% женщин с ПНЯ психопатологические и субъективные сексуальные нарушения имеют тенденцию к взаимному усилению с формированием «порочного круга», что в целом негативно влияет как на течение невротических расстройств, так и на удовлетворенность интимными отношениями и браком в целом, порождая пессимистическое видение перспектив брачного союза.

На дальнейшем этапе проведено изучение данных сравнительного анализа показателей взаимосвязи клинико-метаболического, гормонального статуса, минеральной плотности костной ткани у пациенток с ПНЯ и женщин менопаузального периода. В основу исследования положены данные клинико-лабораторного обследования 55 пациенток с ПНЯ (средний возраст – 30,1±5,6 года, средняя продолжительность заболевания – 4,9±0,2 года, возраст дебюта заболевания – 29,2±1,1 года). Группу сравнения составили 30 женщин в постменопаузе: возраст наступления менопаузы у них составил от 45 до 55 лет, средний возраст составил 52,3±0,5 лет. Длительность постменопаузы – 1⁻10 лет (4,9±0,6 лет). Как видно из табл. 3, существует статистически значимое различие между возрастом на момент исследования и возрастом начала Э-дефицитного состояния (аменореи или постменопаузы) в обеих группах (P<0,001). Достоверно высокие показатели ИМТ отмечались в группе сравнения (28,1±4,9 против 22,6±2,9 кг/м^2, P<0,05), что нашло отражение и на показателях окружности талии и бедер (P<0,05).

Таблица 3

Клиническая характеристика пациенток с ПНЯ и в постменопаузе

Показатель	Основная группа (n=55), M±δ	Группа сравнения (n=30),M±δ
Возраст, лет	30,1±5,6*	56,3±4,6
Возраст начала Э-дефицита, лет	29,2±1,1*	50,4±2,7
Длительность Э-дефицита, лет	4,9±4,1	5,6±3,0
Рост, см	164,1±5,6*	161,2±5,5
Масса тела, кг	60,9±7,8*	73,0±13,2
Индекс массы тела, кг/м^2	22,6±2,9*	28,1 ± 4,9
Окружность талии, см	73,3±5,7 *	78,3±4,3
Окружность бедер, см	100,1±4,6 *	103,7±4,6

Примечание: * – различия данных по группам ^P<0,001; Э-дефицит – эстроген-дефицитное состояние.

Концентрация эстрадиола была ниже нормы в обеих группах, что подтверждает наличие дефицита эстрогенов у всех обследуемых пациенток. Концентрации ФСГ и ЛГ превышали норму как в основной группе, так и в группе сравнения, при этом средние значения ФСГ и ЛГ в постменопаузе были значимо выше по сравнению с группой женщин с ПНЯ (P<0,001). Средние концентрации пролактина, ТТГ, паратгормона в пределах нормативных значений позволяют исключить гиперпролактинемию и заболевания щитовидной и паращитовидных желез.

На основании денситометрических показателей было установлено, что низкая МПК в поясничном отделе позвоночника наблюдалась у 23,6% (13/55) пациенток основной группы, тогда как низкая МПКТ шейки бедра была обнаружена в 5,5% (3/55) пациенток с ПНЯ, все указанные случаи сопровождались низкой МПК поясничного отдела позвоночника (табл. 4).

Таблица 4

Основные характеристики костной ткани у пациенток с ПНЯ и в постменопаузе (ПМО)

Показатель	Норма	Основная группа, (n=55), M±δ	Группа сравнения, (n=30), M±δ
BMD (L1-L4), г/см^2		1,06±0,14	0,89±0,09
T-критерий (L1-L4)	>-1,0	-1,0 ± 1,1*	-2,9 ± 0,5
Z-критерий (L1-L4)	>-2,0	-1,0 ± 1,1*	-1,8 ± 0,3
BMD (neck mean), г/см^2		0,91 ± 0,10*	0,77 ± 0,16
T-критерий (neck mean)	>-1,0	-0,9 ± 0,7*	-1,8 ± 0,5
Z-критерий (neck mean)	>-2,0	-0,7 ± 0,8	-0,7 ± 0,4
BMD (total mean), г/см^2		0,92 ± 0,11	0,79 ± 0,21
T-критерий (total mean)	>-1,0	-0,7 ± 0,8*	-1,5 ± 0,7
Z-критерий (total mean)	>-2,0	-0,6 ± 0,9	-0,5 ± 0,4
BMC (L1-L4), г		53,3 ± 9,3*	42,6 ± 8,2
BMC (neck mean), г		4,3 ± 0,5*	3,8 ± 0,5

Примечание. * – ;Достоверность данных по отношению пациенток с ПНЯ и в постменопаузе (P<0,05–0,01).

В группе сравнения низкие показатели МПКТ были зарегистрированы в 63,3% случаев (19/30), среди них остеопороз только поясничного отдела позвоночника встречался в 90% случаях (27/30), у 1 пациентки из группы сравнения (3,3%) только шейки бедра, у 2 женщин (6,7%) одновременно поясничного отдела позвоночника и шейки бедра.

Полученные коэффициенты корреляции между основными характеристиками костной ткани и возрастными характеристиками пациенток с ПНЯ представлены в табл. 5. У пациенток с ПНЯ отмечались значимые средние и сильные положительные корреляционные зависимости между возрастом начала аменореи и основными характеристиками костной ткани как поясничного отдела позвоночника, так и шейки бедра.

Таблица 5

Коэффициенты корреляции между характеристиками костной ткани и возрастными характеристиками при ПНЯ

Показатель	BMD, г/см^2	Z-критерий	T-критерий
L1-L4			
Возраст, лет	0,42	0,42	-
Возраст начала аменореи, лет	0,54	0,56	0,54
Длительность аменореи, лет	-0,45	-0,48	-0,44
Эстрадиол, пмоль/л	0,60	0,61	0,60
ФСГ, МЕ/л	-0,43	-0,49	-0,52
ЛГ, МЕ/л	-0,44	-0,51	-0,53
Парагормон, пг/мл	-0,52	-0,49	-0,46
Neck mean			
Возраст, лет	0,38	0,46	-
Возраст начала аменореи, лет	-0,35	-0,55	0,37
Длительность аменореи, лет	0,226	-0,38	-0,34
Эстрадиол, пмоль/л	0,235	0,39	0,57
ФСГ, МЕ/л	-0,50	-0,43	-0,38
ЛГ, МЕ/л	-0,52	-0,49	-0,42
Паратгормон, пг/мл	-0,41	-0,39	-0,26
Total mean			
Возраст, лет	0,35	0,43	0,35
Возраст начала аменореи, лет	0,46	0,54	0,46
Длительность аменореи, лет	-0,37	-0,42	-0,37
Эстрадиол, пмоль/л	0,54	0,58	0,41
ФСГ, МЕ/л	-0,61	-0,48	-0,53
ЛГ, МЕ/л	-0,23	-0,38	-0,41
Парагормон, пг/мл	0,45	0,39	0,55

Средние отрицательные корреляции между длительностью аменореи и основными характеристиками костной ткани обеих исследуемых локализаций

также были характерны для ПНЯ. Была получена статистически значимая связь между уровнем ФСГ и показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника, что совпадает с точкой зрения L. Sun и соавторов (2009), которые высказали предположение, что ФСГ прямо регулирует костную резорбцию через остеокласты. При ПНЯ получены обратные корреляции средней силы между уровнем ФСГ и МПК шейки бедра (r=–0,304; P=0,04). С учетом преобладания в шейке бедра кортикальной, а не трабекулярной ткани можно предположить влияние ФСГ на менее метаболически активную кортикальную ткань в подгруппе ПНЯ. По данным B. Devleta и соавторов (2004) наблюдается обратная корреляция между уровнем ФСГ и МПКТ в отделах с преобладанием трабекулярной ткани – в поясничном отделе позвоночника (P=0,05).

При сравнительном анализе корреляционных зависимостей МПК у пациенток с ПНЯ было выявлено, что при ПНЯ основное влияние на состояние костной ткани оказывают возраст на момент начала аменореи, а также концентрация ФСГ и эстрадиола. На основании полученных данных выведена формула для оценки вероятности наличия низкой МПК у данной категории женщин:

$$y=2,67+0,22*ДА-0,29*ИМТ+0,74*ФСГ/10.$$

Данная модель основывается на показателях длительности аменореи, ИМТ и показателях ФСГ. С помощью предложенной формулы рассчитывается вероятность (y) наличия низкой минеральной плотности костной ткани у женщин с ПНЯ; так, если показатели $y>0$, то вероятность наличия сниженной МПКТ высокая; если $y<-1,0$ – низкий риск МПКТ; если $-1,0\leq y\leq 0$ – средний риск развития МПКТ.

В четвертой главе диссертации «**Роль некоторых генетических маркеров в развитии преждевременной недостаточности яичников**» проанализированы данные молекулярно-генетических исследований. Всего было генотипировано 83 образца. В табл. 6 представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs6166 гена FSHR у пациенток с ПНЯ и женщин контрольной группы.

Как видно из табл. 6, в обеих группах преобладал нормальный аллель G (нормальный) и A (неблагоприятные) аллели: в основной группе выявлены соответственно у 55,4 и у 44,5% обследованных, а в группе контроля – у 66,1 и 33,9%. При этом различия в распределении частот аллелей в общей и контрольной группах оказались недостоверными (χ^2=1.7; P=0.2; OR=1.6; 95%CI 0.80 – 3.053). Это обусловлено низкой частотой данной мутации в изученных нами генах.

Частота распределения нормального генотипа G/G в группе больных и в контрольной группе составила соответственно 34,5% (19/55) и 42,9% (12/28). Такие различия в распределении нормального генотипа в группах больных также оказались статистически недостоверными (χ^2=0,5; P=0,5). Распределение мутантного гетерозиготного G/A генотипа данного генетического маркера у пациенток основной группы составило 41,8% (23/55), а у женщин контрольной группы – 46,4% (13/28).

Таблица 6

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs6166 гена FSHR в основной и контрольной группах (OR и RR)

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Статистическое различие
	основная группа (n=55)		контроль (n=28)		
	абс.	%	абс.	%	
Аллель G	61	55.4	37	66.1	χ^2=1.7; P=0.2; OR=1.6; 95%CI 0.80- 3.053 RR=1.3; 95%CI 0.86- 2.0
Аллель A	49	44.5	19	33.9	
Генотип G/G	19	34.5	12	42.9	χ^2=0.5; P=0.5; OR=0.7; 95%CI 0.27- 1.78 RR=0.8; 95%CI 0.459- 1.413
Генотип G/A	23	41.8	13	46.4	χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.8; 95%CI 0.331- 2.07 RR=0.9; 95%CI 0.543-1.493
Генотип A/A	13	23.6	3	10.7	χ^2=2.0; P=0.2; OR=2.6; 95%CI 0.66-9.94 RR=2.2; 95%CI 0.68-7.108

Гомозиготная мутация A/A данного маркера почти в 2 раза чаще встречалась в основной группе и составила 23,6% против 10,7% (χ^2=2.0; P=0.2; OR=2.6; 95%CI 0.66–9.94). Согласно коэффициенту отношения шансов (OR), риск развития ПНЯ при наличии генотипа G/A увеличивается более чем в 2,2 раза. Однако несмотря на такое увеличение распределения частот гетерозиготного генотипа G/A у женщин с ПНЯ, статистически значимых различий не обнаружено (χ^2=2.0; P=0.2; OR=2.6; 95%CI 0.66–9.94). Такая статистическая недостоверность в различии полученных данных, возможно, связана со сравнительно малым количеством обследованных. Прогностическая эффективность полиморфизма rs6166 гена FSHR составляет 0,54, а специфичность – 0,65.

В популяционной выборке величины H_{obs} и H_{exp} в основной и контрольной группах составили среди генотипов G/G соответственно 0.34 и 0.44, по генотипу A/A – 0,24 и 0,11. При этом наблюдаемая частота гетерозигот в исследованных группах была недостоверно высокой по сравнению с ожидаемой частотой гетерозигот.

Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs6165 гена FSHR представлены в табл. 7. Частота A и G аллелей у пациенток основной группы составила соответственно 41,8 и 58,2%, а в контрольной группе – 35,7 и 64,3%. Преобладание носителей аллеля A rs6165 гена FSHR среди женщин основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы оказалось статистически незначимым (χ^2=0.6; P=0.4; OR=1.3; 95%CI 0.66–2.51).

Таблица 7

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма FSHR G/A rs6165 в основной и контрольной группах (OR и RR)

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Статистическое различие
	основная группа (n=55)		контроль (n=28)		
	абс.	%	абс.	%	
Аллель G	64	58.2	36	64.3	χ^2=0.6; P=0.4; OR=1.3; 95%CI 0.66- 2.51 RR=1.2; 95%CI 0.773- 1.773
Аллель A	46	41.8	20	35.7	
Генотип G/G	17	30.9	10	35.7	χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.8; 95%CI 0.30- 2.106 RR=0.9; 95%CI 0.45-1.633
Генотип G/A	30	54.5	16	57.1	χ^2=0.05; P=0.8; OR=0.9; 95%CI 0.35-2.25 RR=0.9; 95%CI 0.63-1.42
Генотип A/A	8	14.6	2	7.1	χ^2=1.0; P=0.8; OR=2.2; 95%CI 0.437-11.2 RR=2.0; 95%CI 0.46- 8.955

Анализ распределения функционально неполноценных генотипов в этих сравнительных выборках показал, что у индивидов с наличием гетерозиготного генотипа G/A соотношение шансов развития ПНЯ равно 0,9, при статистической обработке данных достоверности не получено (χ^2=0.05; P=0.8; OR=0.9; 95%CI 0.35–2.25).

Как и ожидалось, частота гомозиготного генотипа G/G в группе пациенток с ПНЯ имела более выраженную тенденцию к снижению (30,9%), чем у лиц контрольной группы (35,7%). Вычисленный показатель риска развития ПНЯ у носителей данного генотипа оказался недостоверным (χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.8; 95%CI 0.30–2.106).

Распределение гомозиготного генотипа A/A в изучаемых выборках достоверно не различалось. Отмечалось 2-кратное повышение частоты данного генотипа у пациенток основной группы (14,6%) по сравнению с контрольной группой (7,1%). При этом риск развития ПНЯ был высоким (OR=2,2; 95% CI 0.437–11.2). Однако такое различие оказалось статистически незначимым (χ^2=1.0; P=0.8), что, возможно, связано с немногочисленностью выборки.

При изучении специфичности и эффективности данного локуса нами установлено, что AUC составил 0,52, а SP – 0,36. В популяционной выборке дикий генотип A/A характеризовался низкой частотой и его частота снижена по сравнению с ожидаемыми (соответственно 0.14 против 0.17; χ^2 = 0.27; P>0.4).

Фактическое распределение гетерозиготного генотипа незначительно повышено по сравнению с теоретическим (соответственно 0.54 против 0.49; χ^2 = 0.03; P>0.05). Наблюдаемое распределение неблагоприятного генотипа A/A

также недостоверно снижено по сравнению с теоретическим (0.14 против 0.17; χ^2 = 0.07; P>0.05).

Относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой оказалось положительным, т.е. уровень наблюдаемой гетерозиготности был больше ожидаемого (D=+0.1; умеренный избыток гетерозигот) в основной группе и в группе сравнения.

Таким образом, результаты наших исследований позволили сделать следующие выводы: в патогенезе ПНЯ у женщин участвуют полиморфизмы rs6165 и rs6166 гена FSHR (особенно гомозиготный генотип A/A).

В результате исследования ген-генных взаимодействий аллельных вариантов полиморфизма rs6165 и rs6166 гена FSHR нами было установлено, что сочетание функционально неблагоприятных генотипов полиморфизмов rs 6165 + rs 6166 гена FSHR в 3.7 раза значимо повышает риск формирования ПНЯ (χ^2=4.1; P=0.04; OR=3.7; 95% CI0.98–14.05).

При анализе показателей МПК в зависимости от генотипа FSHR rs6166 нами установлено, что у женщин с ПНЯ, носительниц генотипа A/A, показатели МПК более низкие, чем при носительстве генотипа G/G (табл. 8).

Таблица 8

Основные характеристики костной ткани у пациенток с ПНЯ в зависимости от генотипа FSHR rs6166

Показатель	Норма	Генотип AA	Генотип GG
BMD (L1-L4), г/см^2		1,21±0,13	0,91±0,08
T-критерий (L1-L4)	>-1,0	-1,12 ± 0,98*	-1,9 ± 0,5
Z-критерий (L1-L4)	>-2,0	-1,22 ± 1,1*	-2,0 ± 0,3
BMD (neck mean), г/см^2		0,98 ± 0,12*	0,76 ± 0,21
T-критерий (neck mean)	>-1,0	-0,78 ± 0,65*	-1,5 ± 0,32
Z-критерий (neck mean)	>-2,0	-0,74± 0,75	-0,73±0,38
BMD (total mean), г/см^2		0,89 ± 0,13	0,81 ± 0,15
T-критерий (total mean)	>-1,0	-0,68 ± 0,54*	-1,49± 0,65
Z-критерий (total mean)	>-2,0	-0,58±0,76	-0,49±0,3
BMC (L1-L4), г		52,8±6,2*	39,89±5,2
BMC (neck mean), г		4,9±0,46*	3,76±0,46

Примечание. * – Достоверность данных между группами (P<0,05).

Как видно из представленных в табл. 8 данных, низкие показатели МПКТ были зарегистрированы у женщин с AA генотипом FSHR rs6166. Таким образом, на основании изложенного выше можно сделать вывод о влиянии полиморфизма гена FSHR на МПКТ и обмен в костной ткани у женщин с ПНЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота встречаемости ПНЯ в пяти пилотных регионах Узбекистана составляет 2,5% от 3421 анкетированной женщины. Средний возраст женщин с ПНЯ составляет 31,4±0,5 лет.

2. Женщин, входящих в группу риска развития ПНЯ, отличают раннее начало менархе (37,6%), наследственная отягощенность по раннему наступлению менопаузы (35,3%), а также наличие в анамнезе перенесенных более 3 инфекционных заболеваний в детском возрасте (52,9%) и наличие аутоиммунных заболеваний (30,6%).

3. Клинико-гормональными маркерами прогнозирования ПНЯ является повышение показателей ФСГ свыше 25 МЕ/л ($r=0,61$; $P<0,01$), снижение показателей эстрадиола ниже 75 пг/мл ($r=0,47$; $P<0,01$), снижение количества антральных фолликулов (менее 6 шт.) при ультразвуковом исследовании ($r=0,75$; $P<0,01$).

4. На момент исследования в группе с низкой МПКТ возраст пациенток, а также возраст начала аменореи значимо меньше по сравнению с группой с нормальной МПКТ ($P<0,01$; $P<0,001$), что указывает на роль возраста начала эстрогендефицитного состояния, а именно факта полноценного набора пиковой костной массы.

5. У 77,1% женщин с ПНЯ психопатологические и субъективные сексуальные нарушения имеют тенденцию к взаимному усилению, что негативно влияет как на течение психологических расстройств, так и на удовлетворенность интимными отношениями и браком, порождая пессимистическое видение перспектив брачного союза.

6. В результате исследования ген-генных взаимодействий аллельных вариантов полиморфизма rs6165 и rs6166 гена FSHR нами было установлено, что сочетание функционально неблагоприятных генотипов полиморфизмов rs6165 + rs 6166 гена FSHR в 3,7 раза значимо повышает риск формирования ПНЯ. Установлена взаимосвязь низких показателей МПКТ и наличия полиморфизма гена FSHR rs6166 у женщин-носительниц генотипа AA ($r=0,845$; $P<0,01$), что свидетельствует о раннем развитии остеопороза и необходимости проведения профилактических мероприятий.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY**

FAKHRUTDINOVA SEVARA SRAJITDINOVNA

THE ROLE OF CLINICAL-GENETIC MARKERS IN PREDICTION OF PREMATURE OVARIAN FAILURE

14.00.03- Endocrinology

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

Tashkent – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.4.PhD/Tib422.

The dissertation was prepared at Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashpmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific chief:	**Khaidarova Feruza Alimovna** Doctor of Science in Medicine
Official opponents:	**Najmutdinova Dilorom Kamariddinovna** Doctor of Science in Medicine, Professor
	Geldieva Margarita Sabirovna Doctor of Science in Biology
Leading organization:	**The republican specialized scientific - practical medical centre of obstetrics and gynecology**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2019, at_____at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Academy of Medicine, (registered No.___), (Address: 100109. Tashkent, Farabi street, 2. Tel fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2019 year.

(mailing report №.___ on «_____» _____ 2019 year).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

B.H. Shagazatova
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

S.I. Ismailov
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees. Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is a study of the role of molecular genetic markers in the development and course of PNY in women of the reproductive period, as well as predicting the development of complications depending on the clinical and metabolic, hormonal status and bone mineral density.

The object of the research is screening data for 3,421 women of fertile age, of which 940 are from the Khorezm region; 716 from Samarkand; 754 from Bukhara; 272 from Tashkent region and 739 from Tashkent city, of which 85 patients with PNI underwent a prospective clinical and laboratory examination.

Scientific novelty of the research consists of the following:

it was proved that the age of depletion of the follicular apparatus in daughters (siblings) was ahead of the age of onset of the disease of their mothers (probands);

it is proved that the processes in the bone tissue have pathogenic relationships in the MOT;

a statistically significant relationship between the level of FSH and BMD indices was obtained, which indicates direct regulation of FSH for bone resorption;

It is proved that the most favorable / projection genotype for FSHR G> A rs6166 is the GG genotype, while the AA genotype is risky;

the most prognostic significant hormonal and genetic markers characterizing the anatomical and functional state of the ovaries were identified and their role in the early prediction of the formation of POI was established.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results, the following were introduced:

There were introduced methodical recommendations «Determination of low mineral density of bone tissue in women with premature ovarian failure» (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d /223 of 10.24.2018). These guidelines will make it possible, based on data on the duration of amenorrhea, BMI and FSH, to determine the degree of risk of osteoporosis in women with POIS.

The results of the study were introduced into practical health care, including the practice of the Tashkent City Endocrinology Dispensary and the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d / 223 dated 10.24.2018). This method will reduce the economic costs of conducting a comprehensive examination of patients by almost 3 times and proceed differentially to the appointment of X-ray densitometry.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of introduction, 4 chapters, conclusion, list of literature used. The volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (часть I; part I)

1. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Современные аспекты этиологии, клиники и диагностики преждевременной недостаточности яичников у женщин // Журнал клинической и теоретический медицины. – 2017. – №5. – С. 149 – 151 (14.00.00; №3).

2. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Частота встречаемости преждевременной недостаточности яичников в Хорезмском регионе Республики Узбекистан // Педиатрия. – 2018. – №2. – С. 103 – 107 (14.00.00; №16).

3. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Частота встречаемости преждевременной недостаточности яичников в Республике Узбекистан на примере пилотных регионов //Вестник ТМА. – 2018. – №2. – С. 115 – 118. (14.00.00; № 13).

4. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Особенности минеральной плотности костной ткани при преждевременной недостаточности яичников // Вестник врача. – 2018. – №3. – С. 41 – 43. (14.00.00; №20).

5. Faxrutdinova S.S., Xaydarova F.A. Sexual Dysfunctions among the women with preterm ovarian failure // European Science Review. – 2018. - №5-6. – P.218-219. (14.00.00; № 19).

6. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А., Маннапова У.Р. Преждевременная недостаточность яичников. Сексуальные аспекты // Журнал клинической и теоретический медицины. – 2018. – №5. – С. 153 – 155 (14.00.00; №3).

7. Хайдарова Ф.А. Фахрутдинова С.Н. Генетические маркеры в прогнозировании преждевременной недостаточности яичников // Вестник врача – 2018. – №4. – С. 71 – 74. (14.00.00; №20).

II бўлим (часть II; part II)

8. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Impact of metabolic syndrome on menopausal women quality of life and sexual function / Сборник тезисов II Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины». – Баку, 2013. – С. 31.

9. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Наличие мутации ингибина α-субъединицы при преждевременной недостаточности яичников у женщин в Узбекистане / Сборник тезисов XIV Всероссийского научного форума Мать и Дитя. V съезд акушеров-гинекологов России. – Москва, 2013. – С 352.

10. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Existence of Inhibin α Gene Mutation in Women with Premature Ovarian Failure // Gynecological Endocrinology 2014 16th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence (Italy), 2014

11. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Particular features of familiar and sporadic premature ovarian failure //Gynecological Endocrinology. Сборник тезисов

17-й всемирный конгресс ISGE Италия, 2016. – Италия, 2016; 32(S1):1-189. P 102.

12. Faxrutdinova S.S., Xaydarova F.A. Ovarian function and pregnancies in Women with premature ovarian failure //Gynecological Endocrinology. Сборник тезисов 18-й всемирный конгресс ISGE Италия, 2018. – С/ P30

13. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Определение низкой минеральной плотности костной ткани у женщин с преждевременной недостаточностью яичников: методические рекомендации. – 2018. – 28 с.

14. Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С., Шакиров Х.Ш. Менопауза: клиник қўлланма.-2018.- 144 с.

15. Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С. Тестостерон и качество жизни женщины (обзор литературы) // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 2 (42). – С.137 – 142.

16. Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С. Сравнительные эффекты заместительной гормональной терапии на климактерические симптомы и сексуальную функцию у женщин в постменопаузе // Журнал клинической и теоретический медицины. – 2012. – №6. – С. 175 – 178 (14.00.00; №3).

17. Фахрутдинова С.С., Хайдарова Ф.А. Распространенность сексуальных нарушений у женщин с естественной и хирургической менопаузой в Узбекистане / Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов.– Москва, 2012. – С 498.

18. Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С., Шариксиева М., Шарустамова З.А. Манопауза и метаболический синдром / Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Метоболический синдром: патогенез, диагностика и лечение». – Ташкент, 2011. – С. 140-141.

Автореферат «Til va adabiyot ta’limi» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (22.02.2019 йил).

Босишга рухсат этилди: «___»_____2019 йил.
Бичими 60x84 $^{1}/_{16}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади: 100. Буюртма: № 24.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.