

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib 30.03.**

РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМий-ТАДҚИҚОТ
ИНСТИТУТИ**

МАКСУДОВА ФЕРУЗА ТАИРОВНА

**ТАЖРИБАДАГИ ПОСТНАТАЛ ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗИ
СИНДРОМИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК ШАКЛЛАНИШИ МЕХАНИЗМИ
ВА УНИНГ КОРРЕКЦИЯСИ**

14.00.16 – Нормал и патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)

ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ–2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Максудова Феруза Таировна

Тажрибадаги постнатал тухумдонлар
поликистози синдроми патогенетик шаклланиши
механизми ва унинг коррекцияси..... 3

Максудова Феруза Таировна

Патогенетические механизмы формирования
постнатального синдрома поликистозных
яичников в эксперименте и его коррекция..... 27

Maksudova Feruza Tairovna

Pathogenetic mechanisms of formation
of a post-natal syndrome of polycystous
ovaries in an experiment
and its correction..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib 30.03.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ
ИНСТИТУТИ**

МАКСУДОВА ФЕРУЗА ТАИРОВНА

**ТАЖРИБАДАГИ ПОСТНАТАЛ ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗИ
СИНДРОМИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК ШАКЛЛАНИШИ МЕХАНИЗМИ
ВА УНИНГ КОРРЕКЦИЯСИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

ТОШКЕНТ–2019

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар
Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.4.PhD/Tib518 рақам билан
рўйхатга олинган.**

Диссертация Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Каримов Хамид Якубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Зокиров Ёрқин Узуевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Нажмутдинова Дилором Қамариддиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Андижон Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: +99871 150-78-25).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж. Эрматов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Б.У. Ирискулов

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

КИРИШ (докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда дунё олимлари орасида муҳим тиббий муаммолардан бири – аёллар репродуктив саломатлиги ҳолатини ўрганишга бўлган қизиқиш тобора ортиб бормоқда.¹ АҚШ ва Европа мамлакатлари ҳамда Австралияда фертил ёшдаги аёллар орасида тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПКС) 6–9% дан 19,9% гача, менструал циклининг бузилиши 17,4% дан 46,4% гача, гиперандроген – 72,1% дан 82% гача, анавулятор бепуштлик – 55% дан 91% гача ҳолатда аниқланган.² Бугунги кунда аёлларда бепуштлик каби фертиллилик бузилишига олиб келувчи энг кўп учровчи сабабларидан бири бу эндокрин профил механизмларининг бузилиши, жумладан, тухумдонларнинг поликистоз синдроми ҳисобланади. ТПКСнинг полиэндокрин патологияли эканлигини ҳисобга олган ҳолда ҳозирги вақтда ёғ тўқимаси ва буйрак усти бези, тухумдонлар, гипоталам-гипофизар тизим иштироки билан шаклланивчи синдромлар механизмини ўрганиш бўйича илмий-тадқиқот ишлари фаол олиб борилмоқда³. Патологиянинг этиологияси ва патогенезини яхшироқ тушуниш имконини берувчи инсон иштирокидаги илмий тажрибаларни ўтказишда чегаралар мавжудлиги уларни лаборатория ҳайвонларида ўтказиш заруриятини юзага келтирди.

Жаҳонда тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланишининг патогенетик механизмлари ва уни коррекциялаш юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада урғочи каламушларда ҳомиладорлик натижаларига экспериментал гиперандрогенизация таъсири, қорин ичи гиперандрогенизланган авлод постнатал ривожланишининг ўзига хос хусусиятлари, ТПКСли каламушлар буйрак усти бези, ёғ тўқимаси ва жигар, тухумдонлар морфологиясининг ўзига хос хусусиятлари, гиперандрогенли каламушларда эндокрин профили динамикасини ўрганиш, синдромнинг шаклланишида липид ва углевод алмашинув кўрсаткичлари ўзгаришининг шзига хос хусусиятлари ҳамда уларнинг инсулинрезистентлик билан алоқаси баҳолаш, ТПКСни ривожланишини секинлаштиришда даволаш самарадорлигини баҳолаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда мамлакатимизда тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланишининг патогенетик механизмлари ва уни коррекциялаш ҳамда бартараф этиш бўйича қатор ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳоли саломатлигини яхшилаш ва мустаҳкамлашга қаратилган комплекс чора-тадбирларни татбиқ

¹Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А. и соавт. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте. Клинические рекомендации. - М., 2015.– 22 с.;

²Панарина О.В., Рашидова М.А., Бельнская Л.В., Трофимова Т.А. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников. Acta biomedica scientifica, 2017, Том 2, №4. С. 9–14.

³Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H (2012). Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. Review of Endocrinology, 33 (5), 812–41;

етиш, касалланиш кўрсаткичларини камайтириш, генларга боғлиқ бўлган касалликларнинг олдини олиш ва ҳаёт давомийлигини ошириш...»га қаратилган муҳим вазифалар қўйилган.¹ Ушбу вазифаларни бажариш турли касалликларни профилактикалаш ва ташхислаш, тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш, тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланишининг патогенетик механизмларини чуқур ўрганиш, уни коррекциялашга ёрдам беради ва шу орқали аёлларда касалланиш даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли Фармони билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси» 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 оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда дунёнинг бир қатор илмий тадқиқот марказларида ТПКСни шаклланиш механизмлари ва уларни коррекция қилиш йўллари излашни ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилмоқда (Fauser B. C., Tarlatzis B. C., Rebar R. W., (2012) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) the Amsterdam ESHRE/ASRM-Spon-sored 3 rd PCOS Consensus Workshop Group). Маълумки индивидумни кўп омилли патологияга, жумладан ТПКСга мойиллигида ташқи муҳит омилларининг таъсири ва организм конституцияси каби омиллари муҳим аҳамият касб этади. Организмга ташқи муҳит омилларининг таъсири қанчалик жадал бўлса, касалликни ривожланиш эҳтимоли шунча юқори бўшлади. ТПКСни шаклланиш генезида асосий ўринни гипоталамо-гипофизар тизимнинг марказий бўлимлари даражасидаги эндокрин бузилишларга ажратилади, улар тухумдонлар, буйрак усти безлари ва б. ўзгаришларда модификатор ролини ўйнайди (Адамян Л.В. ва б., 2014, 2015). Сўнгги йилларда юқори технологияларга асосланган инновацион технологиялар янада кенгроқ ўрганилмоқда ва бу шаклланиш механизми, ривожланиш хавфини башоратлаш, ташхислаш, даволаш ва касалликнинг олдини олиш каби муҳим жиҳатларни ўз ичига олувчи персонифицирланган тиббиёт асосларни ишлаб чиқишга яқинлашиш имконини беради.

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли фармони

Ўзбекистонда, ТПКСли аёллар орасида гипофиз-гонадалар ўқининг функционал ҳолатини ўрганишга бағишланган, ТПКСли аёлларда Кушингнинг субклиник синдроми кечишининг ўзига хос хусусиятлари ва сонини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган (Ю.М.Ўрмонова ва бошқалар).

ТПКСни ривожланишини патогенетик аспектларини ўрганиш бўйича тадқиқот натижаларини мавжуд бўлган нашрларда яқуний хулоса қилиш имконини бермайди, бу билан боғлиқ ҳолда ТПКСни тажрибада ривожланишига олиб келувчи механизмларини ўрганиш долзарб бўлиб, унинг асосида генезнинг кам ўрганилган томонларини очиб бериш имконияти ва касалликни коррекциялаш йўллари кидириб топиш имконини бермоқда.

Мамлакатимизда ТПКСни ривожланиш механизмларини ўрганишга оид инновацион ва илмий ютуқларни амалиётга жорий этиш бўйича самарали усуллар яратилмоқда.

ТПКС ривожланишининг турли жиҳатларини ўрганиш бўйича ечимини топмаган саволлар, карама-қарши натижалар унинг патогенетик асосларини атрофлича ўрганиш зарурлигини тасдиқлайди. Марказий Осиё, хусусан, Ўзбекистон ҳудудида бундай тадқиқотлар ТПКСни башоратлаш, олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш имконини беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институтининг ППИ–149 «Касалликлар профилактикаси, дифференциал терапия усуллари ҳамда даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш, шунингдек, генетик полиморфизм таъсири асосидаги атроф-муҳит омилларининг нохуш таъсири ва инсон организми патологик ҳолатининг бошқа детерминантлари» мавзусидаги илмий-тадқиқот иши режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тухумдонларнинг постнатал поликистоз синдромини шаклланишини патогенетик механизмларини ўрганиш асосида уни коррекция қилиш усулларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Xiao-Yan Wu et al. (2010) бўйича гиперандрогенизация усули билан ТПКСнинг тажриба моделини яратиш;

урғочи каламушлардаги ҳомиладорлик яқунига тажриба гиперандрогенизацияси таъсири ва қорин ичи гиперандрогенизланган авлод постнатал ривожланишининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш;

ТПКСли каламушлар буйрак усти бези, ёғ тўқимаси ва жигар, тухумдонлар морфологиясининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш;

гиперандрогенли каламушлар эндокрин профили динамикасини ўрганиш, унинг тухумдонлар поликистоз синдроми ривожланишидаги хавф билан боғлиқлигини белгилаш;

тухумдонлар поликистоз синдроми шаклланишида углевод ва липид алмашинув кўрсаткичлари ўзгаришининг ўзига хос хусусиятлари ва уларнинг инсулинрезистентлик билан алоқасини баҳолаш;

ТПКС секинлашишини ривожлантиришда метформин самарадорлигини асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси виварийси шароитида бўлган урғочи каламушлар (n=96)–пренатал гиперандрогенизирланган ҳомиладор каламушлар авлодлари (n=90) олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ТПКСни ҳомиладорлик якуни ва авлодни ривожланиши, тажриба ҳайвонларининг гормонал, углевод ва липид статуси асосий кўрсаткичларини миқдорий аниқлашга кўрсатадиган таъсирини баҳолаш; ТПКС ривожланишини секинлаштириш усулларини излаш ҳисобланган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида экспериментал, морфологик, биокимёвий ва статистик усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

каламушлар гиперандрогенизацияси асосида каламушлардаги ҳомиладорлик кечишининг ўзига хос патогенетик хусусиятлари, пренатал гиперандрогенизацияланган авлодни постнатал ривожланишидаги ўзгаришлари асосланган;

тажриба шароитида тухумдонлар, жигар, буйрак усти бези, ёғ ва скелет мушак тўқималари тузилишининг морфологик ўзига хослигини баҳолаш асосида тухумдонлар поликистоз синдроми ривожланишига пренатал гиперандрогенияни ўрни исботланган;

каламушлардаги қорин ичи гиперандрогенизациясини таъсири орқали тухумдонлар поликистоз синдроми ривожланишида гормонал, углевод ва липид статусини ўзаро боғлиқлиги асосланган;

жигар, тухумдонлар, ёғ тўқимаси, буйрак усти бези ва скелет мушакларининг структурасида морфологик ўзгаришлари гормонал, углевод ва липид дисбаланси билан ўзаро алоқаси экспериментал тухумдонлар поликистоз синдроми репродуктив ва метаболик бузилишлар патогенезидаги ўрни асосланган;

тухумдонлар поликистоз синдроми шаклланишини патогенетик механизмлари асосида касалликда бузилишларини коррекция қилишда метформинни ижобий таъсир механизми асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гиперандрогенизирланган ҳайвонлар пренатал авлодларининг постнатал ривожланиши ўзига хосликларини ўрганиш, анамнезида гиперандрогения мавжуд бўлган ТПКС ривожланишини клиник башорат қилиш мезонларини ишлаб чиқишга ёрдам берган;

ТПКСнинг клиник кечиш вариантларини ўз вақтида башорат қилиш даволашнинг янада мос бўлган тактикасини аниқлаш, бепуштлиқ даражасини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш ва даволаш учун моддий сарф-харажатларни камайтириш имконини берган;

олинган натижалар соҳага тегишли олий ўқув юртлари ва умумий амалиёт врачлари, эндокринологлар ва гинекологларнинг дипломдан кейинги таълим муассасалари ўқув жараёнида қўлланилиши мумкинлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сони етарлилиги, тухумдонлар поликистоз синдроми шаклланиши ва коррекциялашнинг патогенетик механизмларини ўрганишда адекват ва юқори даражада махсус замонавий усулларнинг қўлланганлиги, экспериментал, морфологик, биокимёвий ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти тажрибада ТПКСнинг патогенез механизмларга тавсифи сезиларли даражада кенгайтирилганлиги, экспериментал гиперандрогенияда морфологик ва биокимёвий ўзгаришлар орасидаги алоқа аниқланганлиги, касаллик ривожланишидаги ҳавф омиллари, шунингдек, касалликни коррекциялаш усуллари асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти экспериментал модел асосида касалликда юзага келадиган ўзгаришларни коррекциялашда терапевтик ёндашувнинг асосланганлиги ва ташхислашнинг такомиллаштирилганлиги ТПКСли беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тажрибада тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланишининг патогенетик механизмлари ва уни коррекциялаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тажрибада тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланиш механизмларини ўзига хослиги ва уни коррекция қилиш» услубий қўланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 декабрдаги 8н-р/360 -сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўланма аёлларда тухумдонлар поликистоз синдроми натижасида юзага келадиган бепуштликни олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

«Семириш ва аёлнинг репродуктив саломатлиги» услубий қўланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 28 октябрдаги 8м-/160-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўланма моддалар алмашинувининг бузилиши натижасида юзага келадиган семириш, аёлларда андроген гормонларининг миқдорининг ошиши ва ҳайз бузилиши ва бепуштликни олдини олиш механизмларини самарали татбиқ қилишга имконини берган;

тажрибада тухумдонлар постнатал поликистоз синдромини шаклланиш механизмларини ўзига хослиги ва уни коррекция қилиш самарасини ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси олий ўқув юртлиаро илмий лабораторияси, Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 декабрдаги 8н-р/360-сон маълумотномаси). Олинган натижаларини амалиётга жорий этилиши метформинни қўллаш натижасида эркин адрогенлар миқдорининг меъёрлаштирилиши, эстроген гормонининг тикланиши ва бунинг натижасида ФСГ даражасининг ортиши; фолликулаларининг этилиши даражасининг меъёрлашиши орқали тухумдон поликистози билан аёллар сонини камайтириш ва беморлар яшаш сифатини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

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 ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланиши патогенетик механизмларининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи боби учта кичик бўлимлардан ташкил топган бўлиб, унда тухумдонлар поликистоз синдроми патофизиологик асослари бўйича маълумотлар, синдромнинг умумий муаммолар ҳолати, шунингдек, тажрибада тухумдонлар поликистоз синдроми ривожланиш механизмлари келтирилган. Илмий натижаларда акс этмаган масалалар ажратилган. Касалликни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усулларининг

афзалликлари ва камчиликлари кўриб чиқилган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган томонлари белгиланган.

Диссертациянинг «Тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланишининг патогенетик механизмларини ўрганиш ва уни коррекциялашнинг материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида экспериментал материал, ТПКС моделлаштириш бўйича тадқиқот дизайни ва тадқиқот усуллари батафсил баён этилган.

Ҳайвонларда олиб борилган барча муолажалар 1985 йилда халқаро илмий ташкилотлар Кенгаши (CIOMS. Geneva, 1985) томонидан тиббий биологик тадқиқотларни ҳайвонларда олиб бориш бўйича ишлаб чиқилган халқаро тавсиялар (этик кодекс)га мос ҳолда олиб борилди.

ТПКСнинг тажриба модели Xiao-Yan Wu et al. (2010)га мос ҳолда яратилган. Усул асосида касаллик индукцияси ҳомиладорликнинг 16–19 кунни ҳомиладор каламушларга 1 мл кунжут ёғида эритилган эркин тестетеронни (5 мг) киритиш йўли билан ҳосил қилиш ётади; натижада гиперандрогенизирланган урғочи каламушлар авлодида ТПКС ривожланди. Айнан шу авлодлар ушбу тадқиқотнинг асосий объекти бўлиб ҳисобланди.

Тадқиқот мақсадига мос ҳолда ҳомиладор урғочи каламушлар ҳомиладорликнинг 15 -кунда 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ (интакт гуруҳ) – 30 нафар ҳомиладор каламуш; 2-гуруҳ (таққослаш гуруҳи) – 30 нафар ҳомиладор каламуш киритилган бўлиб, уларда ҳомиладорликнинг 16 ва 19-кунларида тери остига 1,0 мл кунжут ёғи юборилди; 3-гуруҳ (асосий гиперандрогенизацияланган гуруҳ) – 30 нафар ҳомиладор каламушлардан иборат бўлиб, уларга ҳомиладорликнинг 16–19-кунларида тери остига 1,0 мл кунжут ёғида эритилган 5 мг эркин Т (Т–1500; Сигма) юборилди.

Ҳар бир гуруҳда 48 нафардан урғочи каламушлардан иборат бўлган иккинчи ва учинчи гуруҳдаги Т₂ урғочи каламушлар 2 кичик гуруҳга ажратилди: 2А (n=32) ва 3А (n=32) кичик гуруҳлари юқори калорияли парҳезга ўтказилди (High-Fat Diet (HFD)) (5,24 ккал/г: ёғлар 60%, углеводлар 20% ва оқсиллар 20%); 2Б (n=16) ва 3Б (n=16) кичик гуруҳлар одатдаги овқатланиш рационида бўлди (RD) (3,30 ккал/г: ёғлар 15%, углеводлар 62% ва оқсиллар 23%).

Экспериментал ТПКСда бузилишларни коррекциялашда метформиннинг самарадорлигини баҳолаш мақсадида 60 яшаш кундан бошлаб 2А ва 3А кичик гуруҳ ҳайвонлари яна икки кичик гуруҳга бўлинди. 2А₁ (М) (n=6) ва 3А₁ (М) (n=6) кичик гуруҳ ҳайвонлари метформинни бир ой давомида 40 мг/кг/сутка дозада қабул қилдилар, 2 А₂ (Н₂О) (n=6) ва 3А₂ (Н₂О) (n=6) кичик гуруҳи эса метформин қабул қилмади.

Каламушларнинг 60 ва 90 яшаш кунда енгил эфир наркози остида уларнинг сўйилиши амалга оширилди. Алоҳида пробиркага ҳайвонлар қони йиғилиб, 15 дақиқа давомида 1000 айл/дақиқасига центрифугалаш йўли билан зардоби ажратиб олиниб, 20°С да сақланди.

Илмий ишни бажаришда комплекс тадқиқот усуллари қўлланилди: биокимёвий тадқиқот усуллари таркибига эндокрин профил, липид ва

углевод алмашинув кўрсаткичларини ўрганиш киритилди; гормонларни тадқиқ қилиш Германиянинг «Human» фирмаси стандарт жамланмаларини қўллаш йўли билан шу фирма томонидан ишлаб чиқилган иммунофермент анализаторда иммунофермент тадқиқ қилинди. Бунинг учун пролактин, лютеинзацияловчи гормон (ЛГ), фолликуллостимулловчи гормон (ФСГ), эстрадиол, умумий тестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат (ДРЭАс) ва инсулин миқдори аниқланди. Ҳайвонлар қон зардобдаги липид алмашинув ҳолатини ўрганиш мақсадида умумий холестерин миқдори (УХС), триглицеридлар (ТГ), холестерин (ХС), жуда паст липопротеидлар (ЖПЗЛ), паст (ПЗЛП) ва юқори зичлиги липопротеидлар (ЮЗЛП) «Mindray» MR (Германия) автоматлаштирилган биокимёвий анализаторида Германиянинг «Human» фирмаси томонидан ишлаб чиқилган махсус реактивлар жамланмаси ёрдамида аниқланди. Олинган маълумотлар асосида Н.К.Климов, Н.Г.Никульчева (1995) усули бўйича атерогенликнинг холестерин коэффициенти ҳисобланди.

Углевод алмашинувини баҳолаш қон зардобдаги глюкоза ва С реактив оксил (СРб) миқдорини ўрганиш асосида амалга оширилди, улар Германиянинг «Human» фирмаси томонидан таклиф этилган автоматлаштирилган биокимёвий анализаторда «Mindray» MR (Германия) махсус реактивлар жамланмаси ёрдамида аниқланди. Ушбу кўрсаткичларга қўшимча равишда НОМА (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) ва Саго индекслари ёрдамида инсулинрезистентлик (ИР) мавжудлиги аниқланди.

Морфологик тадқиқот усуллари.Пренатал гиперандрогенизацияланган ҳайвонларда жигар, тухумдонлар, скелет мушаклари, ёғ тўқимаси ва буйрак усти безининг структур компонентларининг морфологик ва морфометрик таҳлили ўтказилди. Декаптациядан сўнг жигар, тухумдонлар, скелет мушаклари, ёғ тўқимаси ва буйрак усти беги тўқималаридан олинган бўлакчалар 48 соат давомида 10% ли нейтрал формалин эритмасида фиксацияланди, 2–4 соат давомида оқиб турган сувда ювилгандан сўнг хлороформ ва ошиб борувчи концентрацияли спиртда сувсизлантириш ўтказилди, сўнг унга мум билан парафин қуйилди. Парафинли блоклардан қалинлиги 5–8 мкм ли гистологик кесмалар тайёрланди, улар эса қуйидаги гистологик ва гистокимёвий усуллар билан бўялди: умумий морфология учун гематоксилин ва эозин билан бўялди; мукополисахаридлар ва гликогенни аниқлаш учун – ШИК реакция усулидан фойдаланилди; коллаген толаларни аниқлаш учун – Ван-Гизон усулидан фойдаланилди. Ёруғлик микроскопияси «NOVEL» (Хитой) фирмасининг фотомикроскоп остида 10 окулярда ва 20, 40 ва 90 объективда ўтказилди; кесманинг маълумот берувчи қисмлари суратга туширилди ва кейинчалик қайта ишланди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Pentium – IV персонал компютерида Microsoft Office Excel – 2012 дастур пакети ёрдамида статистик қайта ишлаш функцияларини қўллаган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «Урғочи каламушлар ҳомиладорлиги якуни ва авлод постнатал ривожланишига гиперандрогенизациянинг таъсири»

деб номланган учинчи бобида урғочи каламушларда хомиладорлик якуни ва авлоднинг постнатал ривожланишига гиперандрогенизация таъсирининг таҳлил натижалари маълумотлари ёритилган.

3.1. Гиперандрогенизацияланган урғочи каламушлар хомиладорлик кечиши ва якунларининг ўзига хос хусусиятлари. Гестациянинг 16–19-кунида бўлган хомиладор каламушларда экспериментал гиперандрогенизация хомиладорлик якунига, шунингдек, туғруқдан кейинги даврда урғочи каламушларни ўзини тутишига салбий таъсир кўрсатди. Бунда ушбу гуруҳга кирувчи каламушлар хомиласининг жисмоний ривожланиши (оғирлиги ва тана узунлиги) 1 ва 2-гуруҳга кирувчи хайвонлар хомиласига нисбатан ишончли равишда, ўртача 1,75 ва 1,19 марта паст натижага эга бўлди. Тажриба гуруҳида ўлик хомидалар сони $84,5 \pm 1,82$ ни ташкил этди (барча янги туғилганларнинг 57%и), бу гиперандрогенизациянинг салбий таъсири билан боғлиқ, шу билан бир вақтда қолган гуруҳларда ўлик хомидалар аниқланмади.

3.2. Пренатал гиперандрогенизацияланган урғочи хайвонларнинг умумий постнатал ривожланиши. Бачадон ичи гиперандрогенизацияланган урғочи каламушлар постнатал ривожланишини ўрганиш шуни кўрсатдики, биринчи ҳафта давомида барча учта кузатув гуруҳида ҳам туғилган авлод орасида (T_2) авлодларнинг ўлиши кузатилди, улар қуйидаги кўрсаткичлар билан тавсифланди: 1-гуруҳда – 2; 2-гуруҳда – 3; 3-гуруҳда – 17 нафар каламуш болалари ўлган. Бундан келиб чиқадиги, биринчи гуруҳда яшовчанлик 99,08%, 2-гуруҳда – 95,4%, 3-гуруҳда эса ушбу кўрсаткич 86,3% ни ташкил этди. Туғилганининг 14-кунидан сўнг 3 гуруҳдаги каламуш болаларининг жисмоний ривожланиши биринчи ва иккинчи гуруҳга исбатан сезиларли даражада паст бўлди (1-жадвал).

1- жадвал

Туғилганининг 14-кунида бачадон ичи гиперандрогенизацияланган каламушларнинг жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари (T_2), (M+m)

| Хайвонлар гуруҳи | Тана вазни, г | Кетле индекси | Тана узунлиги, см | Дум узунлиги, см |
|------------------|---------------|---------------|-------------------|------------------|
| 1-гуруҳ | 59,4+0,006 | 3,9+0,005 | 12,4+0,008 | 9,5+0,005 |
| 2-гуруҳ | 59,2+0,006* | 3,9+0,003 | 12,4+0,007 | 9,5+0,008 |
| 3-гуруҳ | 47,1+0,45*** | 3,8+0,036*** | 11,2+0,006*** | 8,7+0,007*** |

Эслатма: * – 1 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончилиги (* – $P < 0,05$; *** – $P < 0,001$).

Хайвонлари гуруҳига мос ҳолда туғилганининг 30-кунига келиб T_2 урғочи каламушлар T_1 «она» урғочи ва T_2 эркак жинсидаги каламуш болаларидан ажратилди, T_2 ни турли овқатланиш рационига ўтказиш мақсадида барча 2 ва 3-гуруҳга кирувчи хайвонлар қўшимча равишда яна икки кичик гуруҳга бўлиб чиқилди: 2А (n=36) ва 2Б (n=12); 3А (n=36) ва 3Б

(n=12) (А кичик гуруҳи НFD липид парҳезига ўтказилди, Б кичик гуруҳи эса RD одатий овқатланиш рационада бўлди).

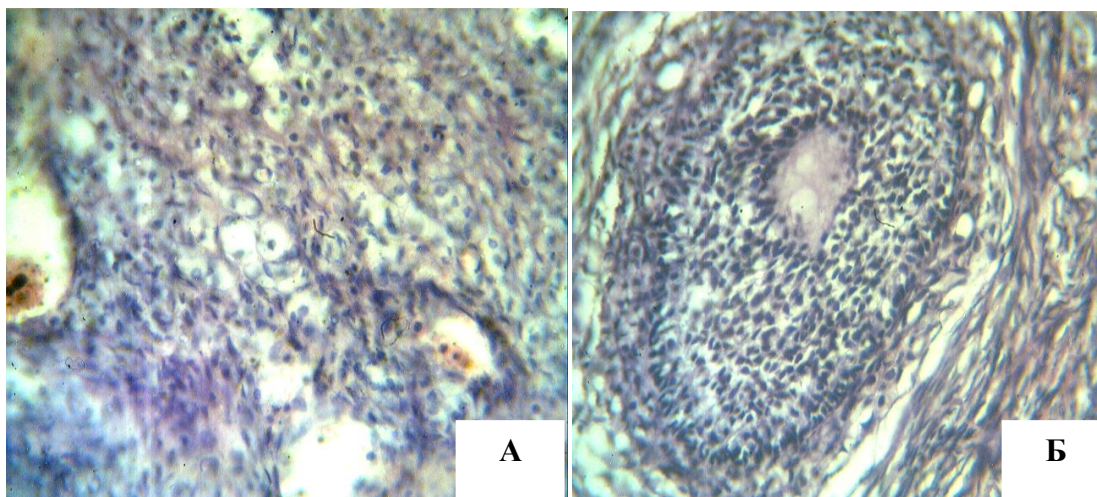
Туғилганидан бошлаб икки ой давомида ҳайвонлар устида олиб борилган кузатувлар шуни кўрсатдики, 2-гуруҳга кирувчи каламушларда жадал суратда тана оғирлиги ошиб борди, аммо биринчи гуруҳ каламушларига нисбатан уларнинг фаоллик даражаси пасайди. Демак, 60-кунга келиб, 2А кичик гуруҳидаги ҳайвонларнинг тана оғирлиги 1-гуруҳдаги каламушларнинг тана оғирлигига нисбатан 1,3 мартага, 3А кичик гуруҳига нисбатан эса 1,6 мартага ошди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида шу нарса аниқландики, овқат таркибида ёғнинг юқори миқдорда бўлиши 2 ва 3-гуруҳнинг А кичик гуруҳига кирувчи каламушлар тана оғирлигининг 60-кунга келиб 26,9% ва 37,5% га ортишига олиб келади ($P \leq 0,001$), бу танадаги ёғ депоси ортиши билан боғлиқ бўлди, бундан умумий ёғ тўқимаси массаси 1,3 дан 1,6 марта ортишидан далолат беради ($P \leq 0,001$). Бу ҳолат стандарт парҳезде бўлган биринчи гуруҳ каламушлари натижалари билан таққослаб ҳайвонларда ўтказилган патологоанатомик тадқиқотларда аниқланган.

Каламушларнинг репродуктив тизим ривожланиш ҳолатининг ўзига хосликларини ўрганиш натижасида шу аниқландики, пренатал гиперандрогенизация улардаги репродуктив тизим ривожланишининг издан чиқишига олиб келади (жинсий етилиш юзага чиқишининг ортда қолиши ва диэструс фазаси ҳисобига эстрал цикллар фазасини узайиши).

3.3. Пренатал гиперандрогенизирланган каламушлар органларининг морфологияси. Жигарнинг морфологик Гиперандрогенизацияда жигарнинг морфологик структурасини ўрганишни таҳлил қилиш натижасида гепатоцитларни майда ёки йирик томчили ёғ дистрофияси кўринишидаги диффуз дистрофик ўзгаришлари ривожланиши аниқланди, улар кўпроқ учинчи централобуляр функционал минтақада ва кам ҳолларда жигар бўлмаларининг 2 оралик функционал минтақасида жойлашади. Жигар паренхимасининг ёғли дистрофияси липоген некроз централобуляр ўчоқларининг юзага келиши, липофусцин пигментининг цитоплазмада тўпланиши, гликоген тўпланиш ҳисобига ядролар кариоплазмаси вакуолизацияси билан бирга кечади. Жигар тўқимаси томир-стромал компоненти томонидан эозинофиллар, макрофаглар аралашмаси билан перипортал лимфоид инфилтрациянинг ривожланиши қайд этилди, шунингдек, баъзида номахсус гранулема шаклланиши кузатилди. Цитоплазмадаги макрофаглар липидоген пигментлар сақлайди. Бўлмалараро ўт йўлларида тез-тез холестаз қайд этилди. Шу нарсани таъкидлаш зарурки, гиперандрогенизациянинг барча ҳолатларида перипортал лимфоид инфилтрация таркибида шиш, миксаматоз, мукоидизация ва бириктирувчи тўқима липоматози билан бир қаторда етилган хужайралар аниқланди. Каламушларнинг пренатал гиперандрогенизацияси тухумдонлар структурасида сезиларли ўзгаришларга олиб келди ва уларнинг вазифаси бузилишига ҳам сабаб бўлди. Юзага келган ўзгаришлар таққослаш ҳамда назорат гуруҳларига нисбатан солиштирилганда фолликулалар атрезияси ва

бўшлиқ фоликулаларида кўплаб кисталар ривожланиши оқибатида фоликулаларнинг умумий сони камайиши мавжудлиги билан тавсифланди. Фолликуляр киста шаклланиши каламушларнинг жинсий етилиши бузилиши ҳамда мос ҳолда юқорида келтириб ўтилган диэстураснинг узайган фазалари аниқланиши, шунингдек ушбу тадқиқот давомидаги кузатувларда пренатал гиперандрогенизирланган гормонал фонда кейинчалик келтириладиган ўзгаришлар асоси бўлиши мумкин.



1-расм. Каламуш тухумдони фолликуласини цитоскопияси:
А – фолликуланинг атрезияси, Б – тухумдон фолликуласининг шаклланиши.

Пренатал гиперандрогенизирланган ҳайвонларда скелет мушакларини морфологик ўрганиш дистрофик, деструктив дисрегенератор ўзгаришлар тарқалиши ва ривожланиши яққол намоён бўлишини аниқлади. Бунда ўраб турган фасция ва интерстициал бириктирувчи тўқима томонидан строма-томир оксил ташкиллаштирилмаган ҳолатлар, атрофдаги бириктирувчи тўқима томонидан эса ёғ тўқимасининг ўсиши ва мушак хужайраларида паренхиматоз оксил дистрофияси ривожланиши қайд этилди. Гиперандрогенизация учун хос бўлган ушбу патоморфологик ўзгаришлар атрофия, метабolik меолиз ва склет мушакларининг ўчоқли некрози, лимфогистиоцитар хужайраларнинг жавоб яллиғланиш инфильтрацияси ривожланиши билан кузатилди.

Ёғ тўқимасини морфологик кўриниши бириктирувчи тўқимали қатламлар қаватида бирламчи ривожланувчи патоморфологик ўзгаришлар ва томирлар атрофида думалоқ хужайралар кўринишида ҳамда лимфогистиоцитар хужайралар пролифeрацияси билан тавсифланди. Шу билан бирга томирлар кенгайиши, уларнинг деворлари юққалашиши ва периваскуляр бўшлиқда диапедез қон қуюлишларнинг ривожланиши кузатилди. Ёғ тўқимаси таркибида кўп томчили қўнғир ёғ тўқимаси миқдори кескин ортиб, эндокрин безга бўлмачалар ва ацинусларни эслатувчи кўриниш берди.

Пренатал гиперандрогенизацияланган каламушларни морфологик тадқиқ қилиш, ҳайвонлардаги буйрак усти безларида барча зоналарнинг

сезиларли морфологик қайта қурилиши юзага келиши, паренхиматоз ҳужайралар цитоплазмалари вакуолизациясининг кучайиши кўринишидаги дистрофик ва деструктив ўзгаришлар тавсифланиши, интерстициал тўқимада қон қуюлишлар ва томирларда тўлақонлик ҳамда яққол намоён бўлган кенгайишни хулосалаш имконини берди.

Диссертациянинг «Каламушлардаги эндокрин профил, углевод ва липид алмашинуви кўрсаткичлар ҳолатига пренатал гиперандрогенизация таъсири ва уларни коррекциялаш усуллари» деб номланган тўртинчи бобида пренатал гиперандрогенияни эндокрин профил, липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичлари ҳолатига таъсири, шунингдек, аниқланган бузилишларни бартараф этишда метформин самарадорлигини баҳолаш борасида олиб борилган ишлар келтирилган.

4.1.Каламушлар ҳаётининг 60-кунда эндокрин профил кўрсаткичлар ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари. Пренатал гиперандрогенизацияланган ҳайвонларда эндокрин профилини ўрганиш натижалари таҳлили пролактин ва ЛГ даражаси ортиши билан тавсифланувчи сезиларли ўзгаришларни кўрсатди, улар ўртасида ижобий корреляцион алоқа аниқланди. Бу эса ўз навбатида тухумдонларда фолликулаларнинг ўсиши бузилиши ва кейинчалик уларда кистоз атрезиялар ривожланишига олиб келди. Бу ўзгаришлар ФСГ миқдори пасайиши билан бирга кузатилди. ФСГ даражаси паст бўлган фонда гранулёз ҳужайраларда ароматаз фаоллик пасайиши юзага келди, у эса андрогенларнинг эстерогенларга трансформацияланиш механизмига сабаб бўлди ва бунинг натижасида андрогенлар тўпланиши ва эстерогенлар етишмовчилиги юзага келди. Мазкур жараёнлар гранулёз ҳужайралар атрофиясига олиб келиб, ФСГ ажраб чиқиш даражасини янада кўпроқ пасайтирди, шу билан бирга ТПКСни янада гиперандрогенияга олиб келди (2-жадвал).

2 жадвал

Тажрибанинг 60 кунда тадқиқ қилинаётган гуруҳ ҳайвонлари қон зардобда ўрганилаётган гормонлар ўртача катталигининг якуний белгилари, (M±m)

| Ҳайвонлар гуруҳи | Эстрадиол, (pg/ml) | Тестостерон, (ng/ml) | Кортизол, (mg/dl) | ДНЕА-с, (mkg/ml) |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|
| 1 гуруҳ (интакт), (n=20) | 46,9±1,3 | 0,38±0,011 | 62,7±1,2 | 1,3±0,10 |
| 2 гуруҳ А (HFD), (n=12) | 81,6±1,6*** | 0,46±0,02* | 73,0±1,3*** | 1,6±0,11* |
| 2 гуруҳ Б (RD), (n=12) | 47,0±1,6 | 0,39±0,01 | 63,6±2,0 | 1,5±0,08 |
| 3 гуруҳ А (HFD), (n=12) | 211,4±2,1*** | 0,98±0,09*** | 193,4±6,5*** | 3,1±0,08*** |
| 3 гуруҳ Б (RD), (n=12) | 97,5±3,3*** | 0,81±0,05*** | 163,7±4,3*** | 2,8±0,14*** |

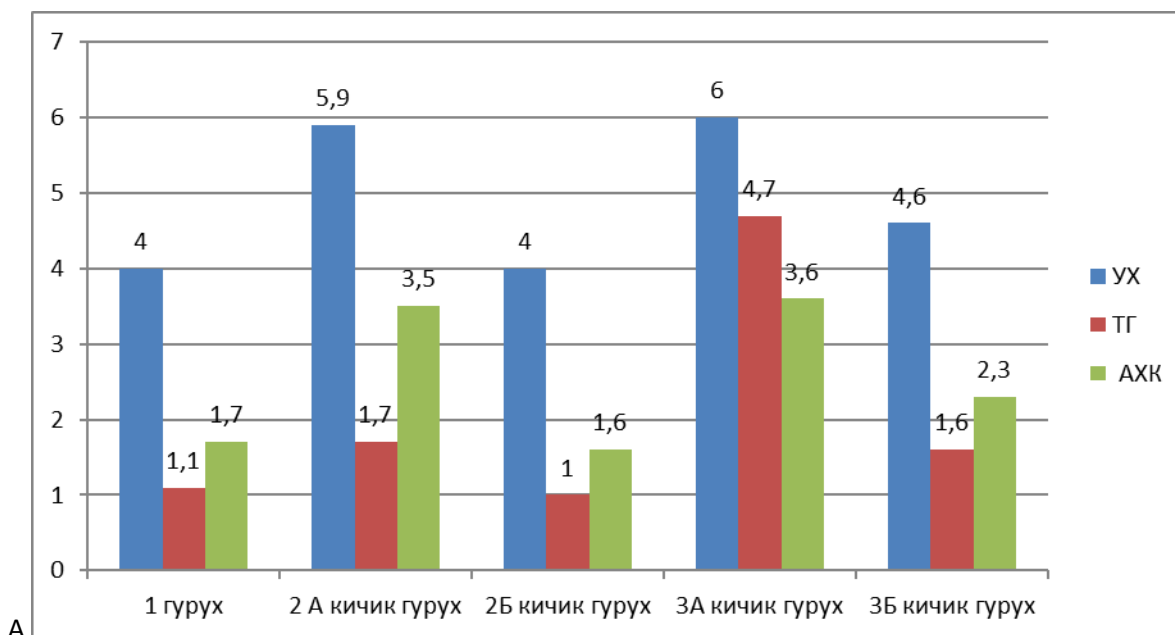
Эслатма: * – интакт гуруҳ кўрсаткичига нисбатан ишончилиги (* – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001).

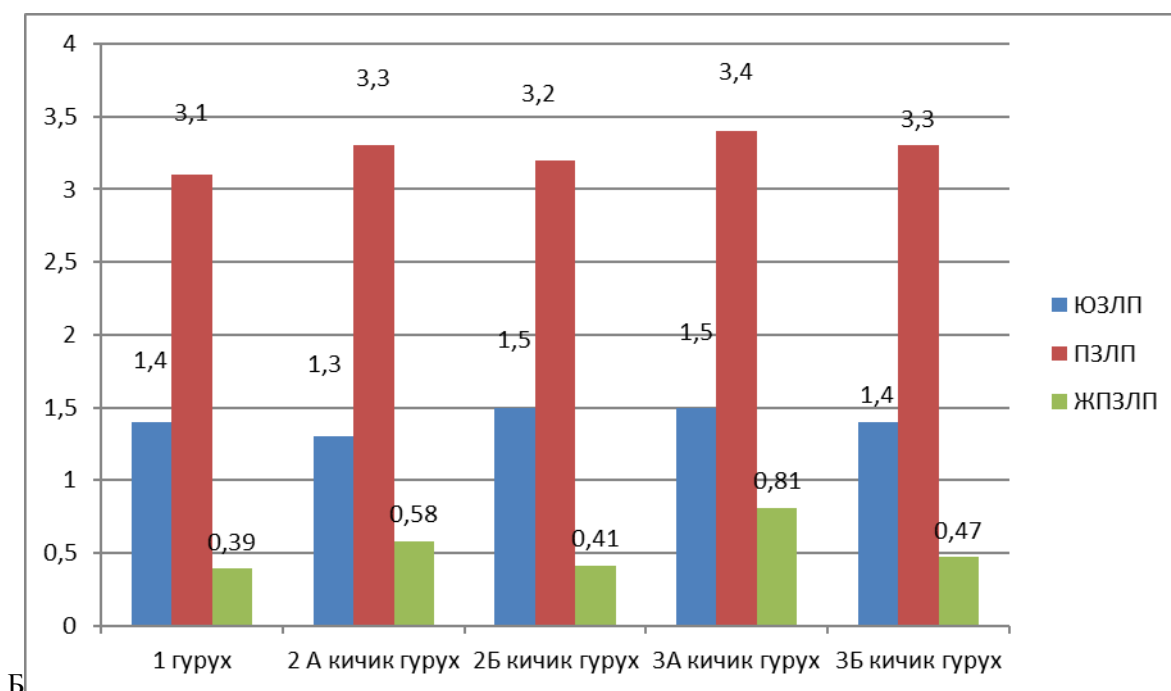
Шу билан бирга эстрадиол ва тестостерон, шунингдек, ўзаро ижобий корреляцион алоқада бўлган буйрак усти беги гармонлари белгиларининг ишончли ортиши кузатилди. Тестостерон миқдорининг ортиши тестостеронэстрадиол-боғловчи глобулин (ТЭСГ) синтези пасайиши

ҳисобига юзага келган бўлиши мумкин. Аниқланган фактлар фолликулогенездаги чуқур ўзгаришлардан далолат беради, бу эса морфологик тадқиқотларда буйрак усти беши ва тухумдонларда структур ўзгаришлар аниқланиши билан тасдиқланди.

4.2. Ҳаётининг 60 кунда пренатал гиперандрогенизацияланган каламушларда липид алмашинув кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятлари. Липидли парҳезда бўлган 2А ва 3А кичик гуруҳлардаги ҳайвонларда липидли спекторни ўрганиш, уларда гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, ЮЗЛПларнинг камайиши фонида ПЗЛП ва ЖПЗЛП даражаси ортишини кўрсатди. Бу тажрибанинг 60 кунда атерогенлик индекси ортишига олиб келди. Юқорида келтирилган фактлар шуни кўрсатадики, пренатал гиперандрогенизацияланган каламушларда метаболик синдромга хос аралаш типдаги дислипидемия ривожланади (IV–V типлар), бу эса каламушларда ТПКС ривожланишида асосий мезонлардан бири бўлиб ҳисобланади (2-А ва Б расмлар).

Ҳайвонларда дислипидемия ривожланишида гиперандрогенизациянинг аҳамияти бевосита унинг липид алмашинувига таъсири билан аниқланди. Бир томондан гиперандрогенизация ЖПЗЛП синтези ортиши ва ПЗЛП диссемиляцияси пасайишига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида андрогенизирланган ҳайвонлар қон зардобида ПЗЛП ва ЖПЗЛП даражаси ортишига олиб келади; иккинчи томондан эса гиперандрогенизация ЮЗЛП синтези пасайишига олиб келиши мумкин. Ўз навбатида инсулин даражасининг ортиши липид алмашинуви бузилишини чақиритиши мумкин, бунинг натижасида эса қон зардобида ёмон ва фойдали холестерин ўртасидаги корреляция бузилиши, яъни ЛПнинг атероген фракцияларини ортиши (ЖПЗЛП, ПЗЛП) ва антиатероген ЮЗЛП даражасининг пасайиши юзага келади.





2-А ва Б расм. Ҳайвонлар гуруҳ ида липид спектори кўрсаткичларини қиёсий тавсифи.

Олиб борилган ушбу илмий-тадқиқотда яна бир муҳим жиҳат аниқландики, у ҳайвонлардаги липид метаболизмининг яққол намоён бўлган бузилиши, ҳайвонларда юзага келган семириш ҳолатига ҳам салбий таъсир кўрсатди. Ушбу фактни семириш ҳолати кузатилган 2А ва 3А кичик гуруҳидаги ҳайвонларда дислипидемиянинг яққол намоён бўлган даражаси ортиши тасдиқлайди. Демак, семириш кузатилган ҳайвонларда ХС ва ТГнинг ўртача миқдори сезиларли даражада юқори бўлди, ЛПВПнинг ўртача миқдори эса семириш кузатилмаган ҳайвонларга нисбатан солиштирилганда ишончли бўлди (1-гуруҳ ва 2Б кичик гуруҳ), бунинг оқибатида эса 2А да атерогенликнинг холестерин коэффиценти ишончли ортиши қайд этилди (мос ҳолда 2,1 ва 2,2 марта) ва 3А кичик гуруҳда бу натижа (мос ҳолда 2,12 ва 2,3 марта юқори)га эга бўлди.

Липидлар метаболизми бузилиши, шунингдек, ФСГ даражасининг пасайиши пролактин даражасининг ортишини кучайтириши мумкин, бундан кўрсатилган гормонлар концентрацияси билан ЮЗЛП ўртасидаги корреляцион алоқа қайд этилганлиги далолат беради ($r=-0,35$, $r=0,60$ ва $r=0,30$ га мос ҳолда), ПЗЛП билан пролактин ва ФСГ ўртасида ($r=-0,31$ ва $r=-0,43$ га мос ҳолда) ва ЖПЗЛП билан пролактин ва ФСГ ўртасида ($r=0,26$ ва $r=-0,68$ га мос ҳолда).

Қондаги атерогенликнинг холестеринли коэффиценти ортиши эстрадиол ва тестостерон таъсири остида ҳам бўлиши мумкин, буни эстрадиол билан ПЗЛП ва ЖПЗЛП ўртасидаги ижобий корреляциянинг мавжудлиги ҳам тасдиқлайди ($r=0,56$ ва $r=0,34$); ТГ билан тестостерон ва ЮЗЛП ўртасида ($r=0,52$ ва $r=0,41$). Эстрадиол ва умумий холестерин ($r=-0,27$), тестостерон ва умумий холестерин ($r=-0,27$) орасида аниқланган

салбий корреляция ушбу гормонларнинг липидлар метаболизмига кўрсатадиган юқори даражадаги салбий таъсирдан далолат бериши мумкин. Липидлар метаболизми бузилишлари ривожланишига қўшадиган ҳиссаси, ДНЕА-с ва ТГ концентрацияси ортиши орасида ижобий корреляцион алоқанинг аниқланганлигидан далолат беради ($r=0,43$ га мос ҳолда). Шу билан боғлиқ ҳолда келтирилган маълумотлардан пренатал гиперандрогенизацияланган хайвонларда липид алмашинуви бузилиши мураккаблашишида гормонал статуснинг ўрганилган кўрсаткичларининг юқори даражада аҳамияти эканлиги кўриниб турибди.

Шундай қилиб, пренатал гиперандрогенизацияланган каламушларда умумий холестерин, триглицеридлар ва атерогенликнинг холестеринли коэффициенти даражаси ортишининг юқори даражада бўлишига қондаги липид статус бузилиши хос бўлиб, булар семириш ҳолати кузатилган хайвонларда яққол намоён бўлди, улар эса эндокрин профил ўзгаришларини мураккаблаштирди. Бунда семириш қўшимча нохуш омил сифатида юзага келиб, липид бузилишлар ҳолатини мураккаблаштирди.

4.3. Ҳаётининг 60 кунда бўлган пренатал гиперандрогенизацияланган каламушларда углевод алмашинув кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятлари. 2 ва 3-гурӯх хайвонларида углевод алмашинув кўрсаткичларини ўрганиш гиперандрогенизацияланган А кичик гурӯх хайвонларида яққол намоён бўлган гипергликемия ва гиперинсуленемия мавжудлигини кўрсатди. Таъкидлаш керакки, пренатал гиперандрогенизацияланган хайвонларда қон зардобиди СРБ даражасининг (2–3 марта) кескин ортиши қайд этилди, бу, айниқса, юқори калорияли парҳез билан боқилган хайвонлар гурӯҳида кўпроқ кузатилди. Бундан кўринадики, ушбу икки омилнинг бирга келиши тизимли яллиғланиш жавоб жараёнларини тезлаштириб, синергик таъсир кўрсатади (3-жадвал).

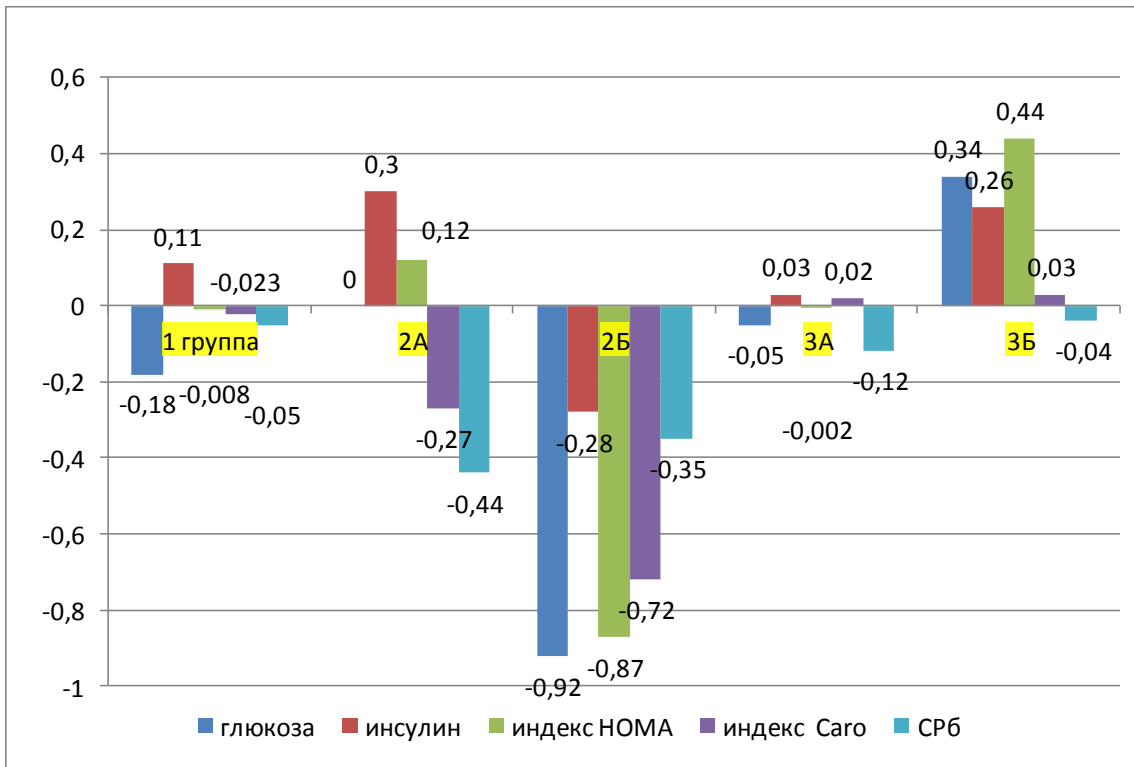
3- жадвал

Тажрибанинг 60 кунда бўлган хайвонлар қон зардобиди углевод алмашинув кўрсаткичлари, ($M \pm m$).

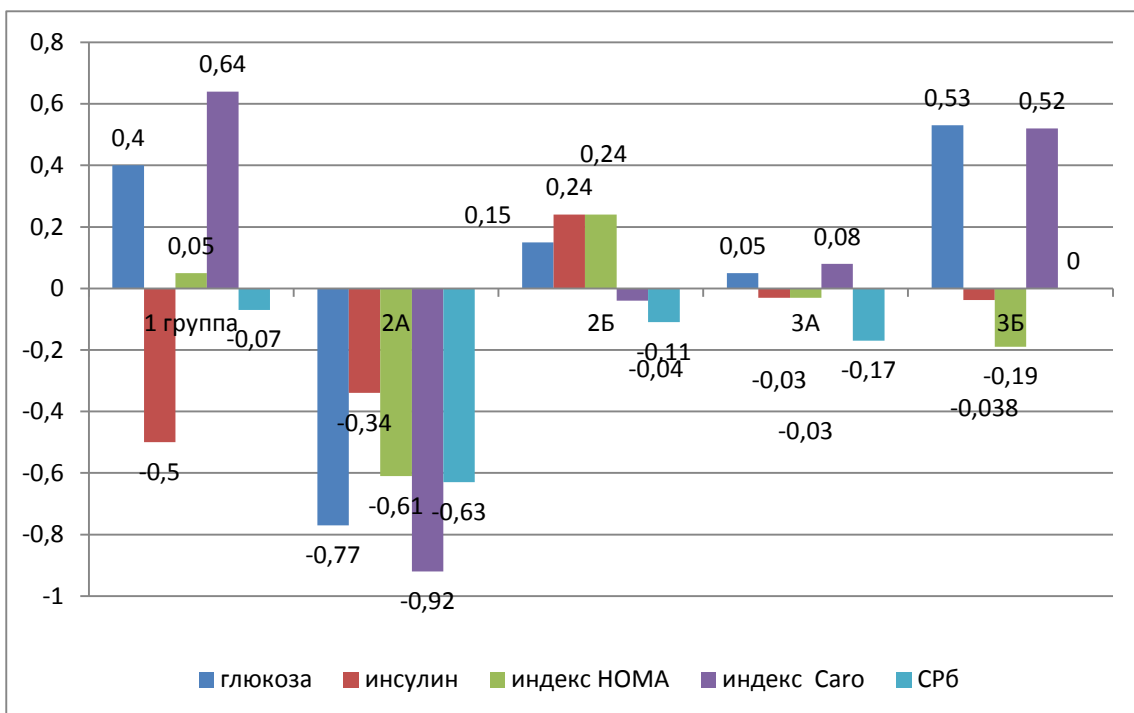
| Кўрсаткичлар | 1 гурӯх | 2 гурӯх | | 3 гурӯх | |
|-----------------------|-----------|---------------|-----------|--------------|--------------|
| | | 2А | 2Б | 3А | 3Б |
| Глюкоза, (ммоль/л) | 4,0±0,15 | 5,4±0,18*** | 4,5±0,16* | 6,5±0,10*** | 6,1±0,08*** |
| Инсулин, (МЕКД/мл) | 11,2±0,31 | 20,8±0,53*** | 11,6±0,25 | 26,1±0,63*** | 22,9±0,70*** |
| СРБ | 3,9±0,23, | 4,3±0,33*** | 4,2±0,31 | 6,1±0,34*** | 6,0±0,37*** |
| НОМА индекси | 2,0±0,10 | 5,0±0,29*** | 2,3±0,10* | 7,5±0,15*** | 6,2±0,17*** |
| Саго индекси | 0,36±0,02 | 0,26±0,005*** | 0,38±0,02 | 0,25±0,01*** | 0,27±0,01*** |

Эслатма: * - интакт гурӯҳга нисбатан (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

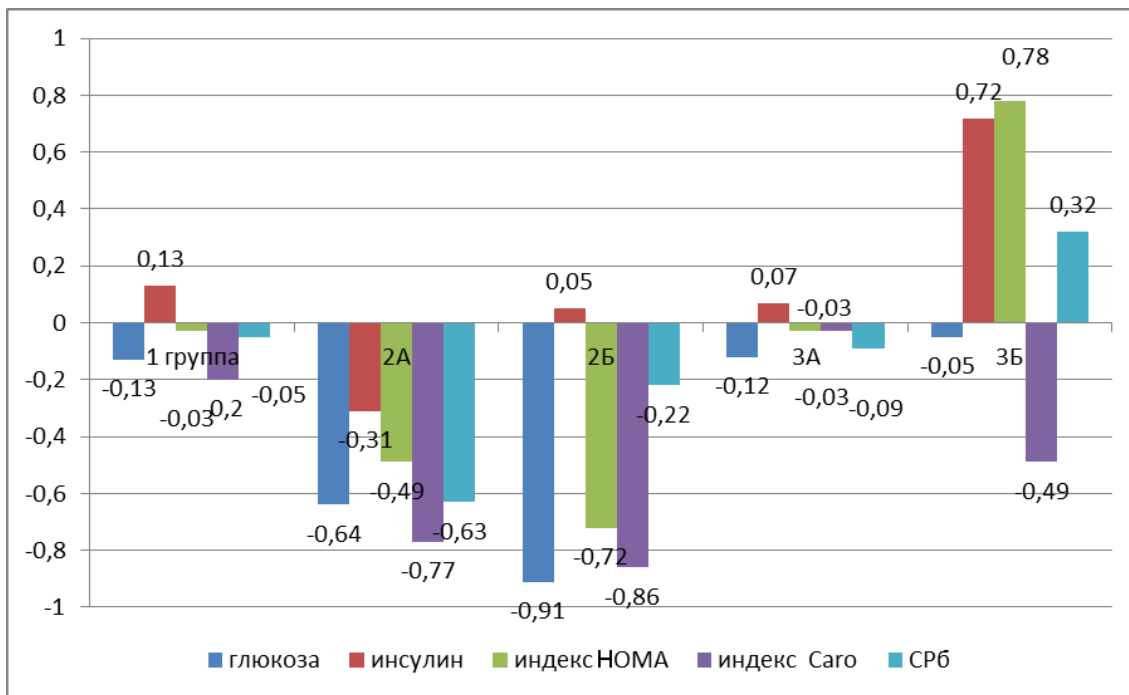
Ушбу ўзгаришлар тана оғирлигининг юқори белгиси, Кетле индекси ва умумий ёғ массаси билан корреляцияга эга бўлди (3-А, Б, В расмлар).



А



Б



В

3 расм. Тана оғирлиги (А), Кетле индекси (Б), ёғ тўқимасининг умумий оғирлиги (В) ни углевод алмашинув кўрсаткичлари билан аниқланган корреляцион алоқасининг қиёсий тавсифи.

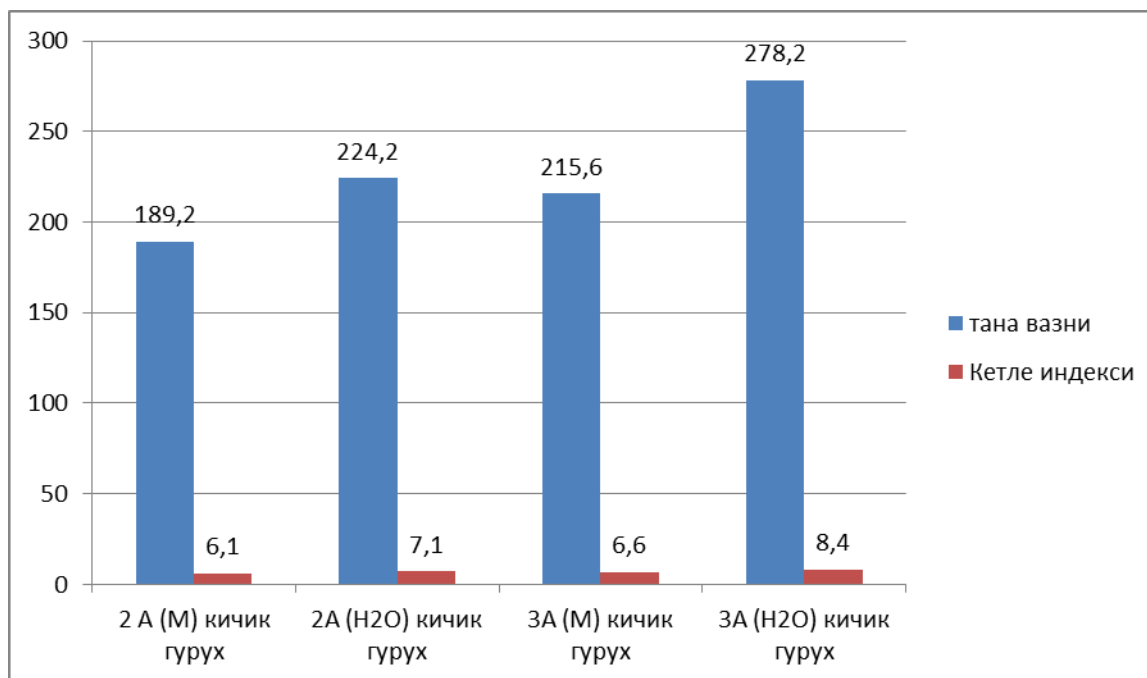
Барча ўтказилган тадқиқотлар натижасига кўра катта ёшли урғочи каламушга кечки гестацион давр давомида туғруқдан олдин андрогенлар билан транзитор таъсир этилиши авлодда тана оғирлиги, Кетле индекси ва умумий семириш ортишини чақиради, булар эса эндокрин профил, углевод ва липидлар алмашинувидаги дисбаланс билан биргаликда кузатилади.

4.4.Пренатал гиперандрогенизацияланган ҳайвонларда аниқланган бузилишларни метформин қўллаш йўли билан коррекциялаш самарадорлигини баҳолаш. Тажриба ҳайвонларида эндокрин профили, липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичларини комплекс ўрганиш, семириш ва ўрганилаётган тўқималардаги морфологик ўзгаришлар билан корреляцияда бўлган сезиларли силжишларни аниқлашга имкон берди. Ушбу барча ўзгаришлар халқаро Роттердам ташхис мезонларига мос ҳолда (2003) ТПКС ривожланишини тавсифлайди.

Юқорида тақдим этилган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда аниқланган бузилишларни коррекция қилишда кўп қиррали таъсирга эга дори воситаси, бигуанидлар гуруҳининг вакили – метформин гидрохлорид (Германия) самарадорлигини ўрганиш олиб борилаётган ушбу тадқиқотнинг кейинги муҳим босқичи бўлиб ҳисобланади. Мазкур дори воситаси 2 ва 3-гуруҳларнинг А (М) кичик гуруҳи (HFD) ҳайвонларига бир ой давомида 40 мг/кг/кун миқдорда буюрилди. 2A₁ (М) ва 3A₁ (М) кичик гуруҳ ҳайвонларида дори қабул қилингандан бир ой ўтиб ҳам жисмоний ва морфологик, ҳам лаборатор кўрсаткичлари томонидан ижобий самара қайд этилди.

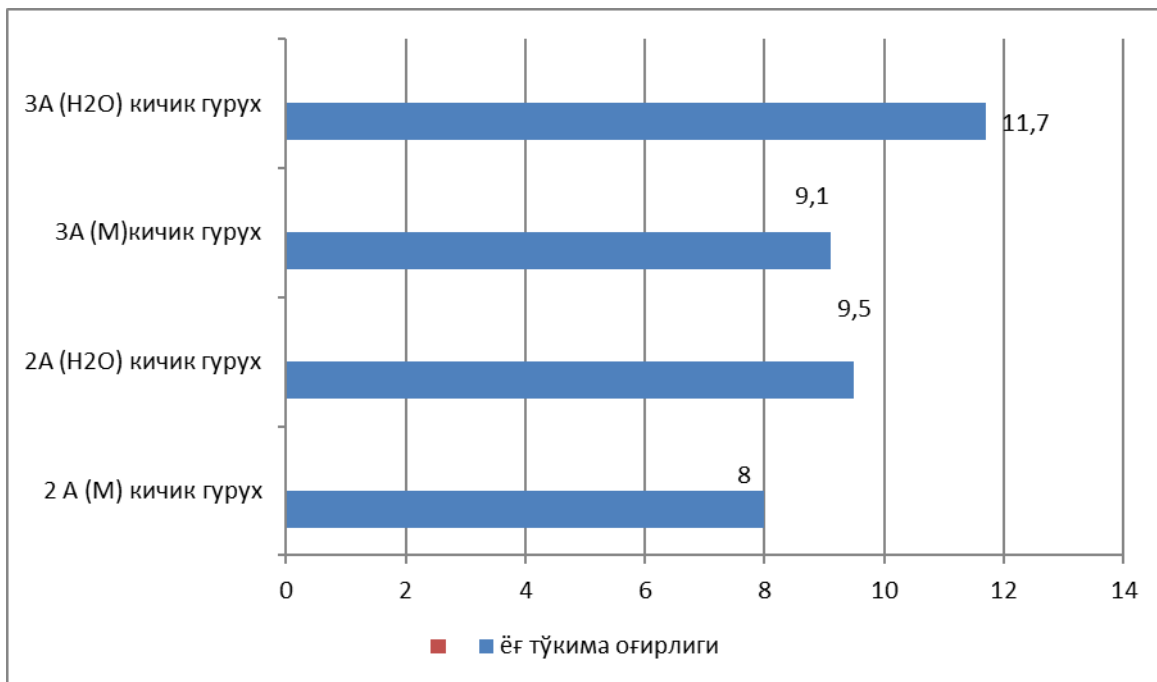
Демак, 2A₁ (М) андрогенизацияланмаган кичик гуруҳ ҳайвонларида тана оғирлиги, Кетле индекси ва ёғ тўқимасининг умумий оғирлиги

кўрсаткичлари белгилари интакт гуруҳидаги худди шундай кўрсаткич белгиларига янада яқинлашади, 3A₂ (M) андрогенизирланган кичик гуруҳда эса мазкур белгилар ижобий динамикага эга бўлди, бироқ шунга қарамасдан натижалар биринчи гуруҳ натижаларидан юқориликча қолди, бу эса гиперандрогения таъсири остида каламушларда янада чуқур ўзгаришлар бўлишидан далолат беради (4 ва 5-расмлар).



4-расм. 2A ва 3A ҳайвонларида Кетле индекси ва тана оғирлигини қиёсий баҳолаш.

Жигар ва тухумдон тўқималари таркибий қисмларининг морфологик таҳлили уларнинг нисбий тикланишини кўрсатди, хусусан, даволашдан сўнг жигар тўқимасида дисциркулятор, дистрофик жараёнлар белгиларининг барқарорлашуви қайд этилди, яллиғланиш белгилари бутунлай йўқолди. Гепатоцитлар нормал гистоархитектоникага эга бўлиб, барча морфофункционал доираларда ёғ ва оксил дистрофия белгилари камайди. Тухумдон фолликулалар бўшлиғи сақланди ва кисталар шаклланиши кузатилмади. Бундай фолликулалар атрофида интерстициал тўқима ҳам тухумдон учун ўз гистоархитектоник хусусиятини сақлади. 2A₁ (M) ва 3 A₁ (M) кичик гуруҳларда даволаш ўтказилгандан сўнг ҳайвонлардаги гормонал фонни ўрганиш натижасида даволаш ўтказилмаган 2A₂ (H₂O) кичик гуруҳидаги худди шу каби белгилар билан солиштирилганда ЛГ ва пролактин секрецияси 1,65 (6,9±0,16 lu/l; P≤0,05) ва 1,39 мартага мос ҳолда (13,8±1,1 lu/l; P≤0,001); 1,26 марта (5,4±1,1 lu/l; P≥0,05) ва 3,0 марта (4,9±1,3 lu/l; P≥0,05) мос ҳолда пасайганлиги қайд этилди. Метформин қабул қилиш фониди 2A₁ (M) кичик гуруҳи ҳайвонларида ФСГ даражаси 1,07 марта кўтарилди (5,6±0,72 lu/l; P≥0,05), 3A₁ (M) кичик гуруҳида эса ФСГ юқори ишончли даражада 1,22 марта ошди (21,2±0,43 lu/l; P≤0,001).



5-расм. 2A ва 3A хайвонларида ёғ тўқима оғирлигини қиёсий баҳолаш.

Шу билан бир қаторда ҳар икки кичик гуруҳда эстрадиол ва тестестрон кескин пасайиши қайд этилди—2A₁ (M) ($58,0 \pm 6,0$ pg/l, $P \geq 0,05$ ва $0,36 \pm 0,05$ pg/l, $P \geq 0,05$ мос ҳолда) ва 3A₁ (M) ($69,8 \pm 8,6$ pg/l, $P \leq 0,05$ ва $0,56 \pm 0,04$ pg/l, $P \leq 0,001$ мос ҳолда). Кўрсатилган кичик гуруҳларда буйрак усти безининг кортизол ва ДНЕА-с гормонлари кўрсаткичлари таҳлил диамикаси даволаш фониди ўхшаш ижобий ўзгаришларни аниқлади. Демак, даволаш фониди 2A₁ (M) ва 3A₁(M) кичик гуруҳларида кортизол даражаси даволаш ўтказилмаган хайвонларга нисбатан 2,3 ($68,6 \pm 2,1$ mg/dl; $P > 0,05$) ва 1,44 ($133,1 \pm 1,7$ mg/dl; $P < 0,01$) мартага мос ҳолда пасайди, ДНЕА-с даражаси эса 1,65 мартага ($1,7 \pm 0,27$ mkg/ml; $P > 0,05$) ва 1,2 мартага ($3,5 \pm 0,21$ mkg/ml; $P < 0,001$) мос ҳолда пасайди.

Гормонал дисбалансга препаратнинг коррекцияловчи ижобий таъсири хайвонлардаги гормонлар кўрсаткичи тана оғирлиги, Кетле индекси ва умумий ёғ тўқима оғирлигининг пасайиши ўртасидаги ижобий корреляцион алоқа мавжудлиги билан тасдиқланди: 3A₁ (M) кичик гуруҳида тана оғирлигини пасайиши ФСГ даражасининг ортиши ($r=0,34$), эстрадиол ($r=0,35$) ва тестестерон ($r=0,64$) даражасининг пасайиши билан; Кетле индексининг пасайиши ва пролактин ($r=0,24$) даражасининг пасайиши ўртасида, ФСГнинг ортиши ($r=0,34$) тестестерон ($r=0,34$) ва ДНЕА-с ($r=0,49$) пасайиши билан; умумий ёғ тўқимаси оғирлигининг пасайиши билан ФСГ даражасининг ортиши ($r=0,35$), эстрадиол ($r=0,38$) ва тестестерон миқдори пасайиши ($r=0,62$) ўртасида.

Даволаш фониди гормонлар кўрсаткичларининг динамикасини баҳолаш билан бирга липид алмашинувлар кўрсаткичлари ҳолати ҳам ўрганилди. Таҳлил давомида 2A₁ (M) ва 3A₁ (M) кичик гуруҳларида умумий холестерин ($4,6 \pm 0,17$ ммоль/л, $P < 0,05$ ва $6,1 \pm 0,19$ ммоль/л, $P < 0,001$, мос ҳолда), триглицеридлар ($1,5 \pm 0,06$ ммоль/л, $P < 0,001$ ва $1,5 \pm 0,06$ ммоль/л, $P < 0,001$, мос

ҳолда), ПЗЛП ($3,2 \pm 0,16$ ммоль/л, $P < 0,01$ ва $3,3 \pm 0,11$ ммоль/л, $P < 0,001$, мос ҳолда), ЖПЗЛП ($0,47 \pm 0,02$ экст. бир., $P < 0,001$ ва $0,53 \pm 0,02$ экст. бир., $P < 0,001$, га мос ҳолда) даражасини пасайиши қайд этилди. Даволаш ўтказилмаган A_2 (H_2O) кичик гуруҳ ҳайвонларига солиштирилганда холестерин атерогенлиги коэффицентининг даволаш ўтказилган $2A_1$ (М) ва $3A_1$ (М) кичик гуруҳларида $1,5$ ($2,6 \pm 0,11$; $P < 0,01$) ва $1,1$ ($3,3 \pm 0,18$; $P < 0,001$) мартага мос ҳолда пасайди (4-жадвал).

4-жадвал

Ҳайвонларда метформинни қўлашидан кейин липид алмашинувлар кўрсаткичлари, $M \pm m$

| Кўрсаткичлар | Ҳайвонлар гуруҳи | | | | |
|----------------|------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | 1 гуруҳ | 2 A_1 (М) гуруҳча | 2 A_2 (H_2O) гуруҳча | 3 A_1 (М) гуруҳча | 3 A_2 (H_2O) гуруҳча |
| УХ, ммоль/л | $3,9 \pm 0,11$ | $4,6 \pm 0,17^*$ | $6,3 \pm 0,12^{***}$ | $6,1 \pm 0,19^{***}$ | $6,5 \pm 0,16^{***}$ |
| ТГ, ммоль/л | $1,1 \pm 0,05$ | $1,5 \pm 0,06^{***}$ | $1,7 \pm 0,07^{***}$ | $1,5 \pm 0,06^{***}$ | $1,9 \pm 0,08^{***}$ |
| ЮЗЛП, ммоль/л | $1,3 \pm 0,03$ | $1,3 \pm 0,05$ | $1,3 \pm 0,04$ | $1,4 \pm 0,04^*$ | $1,4 \pm 0,04^*$ |
| ПЗЛП, ммоль/л | $2,4 \pm 0,11$ | $3,2 \pm 0,16^{**}$ | $3,4 \pm 0,13^{***}$ | $3,3 \pm 0,11^{***}$ | $3,4 \pm 0,16^{***}$ |
| ЖПЗЛП, ед.экт. | $0,37 \pm 0,02$ | $0,47 \pm 0,02^{***}$ | $0,58 \pm 0,04^{**}$ * | $0,53 \pm 0,02^{**}$ * | $0,75 \pm 0,03^{***}$ |
| АХК | $2,1 \pm 0,10$ | $2,6 \pm 0,11^{**}$ | $3,9 \pm 0,19^{***}$ | $3,3 \pm 0,18^{***}$ | $3,6 \pm 0,08^{***}$ |

Эслатма: * – интакт гуруҳга нисбатан (* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$).

Углевод алмашинувини динамикада ўрганиш таҳлил қилинганда глюкоза, инсулин ҳамда СРБ даражаси $2A_1$ (М) ва $3A_1$ (М) кичик гуруҳи ҳайвонларида даволаш ўтказилгандан бир ой ўтиб ишончли $1,39$ ($3,8 \pm 0,18$; $P > 0,05$) ва $1,2$ ($5,6 \pm 0,15$) мартага; $2,1$ ($7,7 \pm 0,53$; $P < 0,05$) ва $1,44$ ($19,1 \pm 1,24$; $P < 0,001$) мартага; шунингдек, $1,08$ ($3,5 \pm 0,22$) ва $1,07$ ($6,7 \pm 0,36$; $P < 0,001$) марта га мос ҳолда пасайишини кўрсатди. Бу ўзгаришлар иккала кичик гуруҳларда НОМА индексининг $2,8$ ($1,3 \pm 0,13$; $P < 0,001$) ва $1,73$ ($4,8 \pm 0,36$; $P < 0,001$) мартага мос ҳолда пасайиши билан ҳамда Саго индекси ишончли $1,47$ ($0,50 \pm 0,026$; $P < 0,001$) ва $1,2$ ($0,30 \pm 0,029$; $P < 0,001$) мартага мос ҳолда ошиши билан бирга кечди.

Дори воситаси таъсирида углевод алашинув кўрсаткичлари динамикада таҳлил қилинганда аниқланган ўзгаришлар инсулин таъсир механизмлари фаоллиги ортиши натижасида глюкозанинг периферик сарфи ортиши натижаси бўлиш эҳтимоллиги юқори. Буни ўз навбатида базал инсулин даражаси пасайиши билан глюкоза концентрацияси пасайиши ўртасидаги ижобий корреляцион алоқа мавжудлиги исботлайди – $2A_1$ (М) ($r=0,63$).

Юқорида баён этилганларни умумлаштирган ҳолда хулоса қилиш мумкинки, ТПКС патогенези етарли даражада мураккаб бўлиб, унинг кўплаб жиҳатлари ноаниқлигича қолмоқда. Бироқ тажриба шароитида унинг ривожланиши комплекс ўрганилиши организм тизимларининг турли

йўналган дисбалансига олиб келадиган механизмлар бошланишига гиперандрогения таъсирининг муҳим ролини баҳолаш имконини беради.

Тадқиқот давомида олиб борилган тажрибаларда гиперандрогения жигар, тухумдон, скелет мушаклари, буйрак усти беши ва ёғ тўқималар тузилишида морфологик қайта қурилишлар ва ўзгаришлар билан бирга келган эндокрин, липид ва углевод алмашинувлари бузилишларига олиб келиши аниқланди. Шундан келиб чиққан ҳолда ушбу тадқиқотлар давомида амалга оширилган тажрибада ТПКС ривожланиши асосий механизмларининг юзага келиши мумкин бўлган схемаси таклиф этилди.

Ҳайвонларда тана вазни камайиши, жигар ва тухумдон таркибий қисмлари нисбий қайта тикланиши, зардобдаги ЛГ, тестостерон, буйрак усти беши гормонлари миқдори пасайиши, ФСГ даражаси ортиши, липид ва углевод алмашинув кўрсаткичларининг пасайиши мазкур ҳолатда метформин самарадорлигининг мезони бўлиб ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

«Тухумдонлар постнатал поликистоз синдроми шаклланишининг патогенетик механизмлари ва уни коррекция қилиш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Урғочи ҳомиладор каламушлар ҳомиладорлигининг 16 ва 19-кунда экспериментал гиперандрогенизациялаш ҳомиладорлик якунига салбий таъсир кўрсатади, бунда 57% ҳолатда ҳомила ўлик туғилиши, биринчи ҳафта давомида тирик қолишнинг 77% гача пасайиши, ҳаётининг биринчи ойи давомида умумий жисмоний ривожланишнинг ортда қолиши ва авлоднинг жинсий етилиши кечикиши кузатилади.

2. Каламушлардаги пренатал гиперандрогенизация жигар, тухумдонлар, ёғ тўқимаси, скелет мушаклари ва буйрак усти безлари морфогенезига салбий таъсир кўрсатади: жигарларда ёғли дистрофия шаклланади; тухумдонларда фолликулларнинг умумий сони камади ва уларнинг кистоз атрезияси кузатилади; скелет мушакларида тарқоқ дистрофик ва деструктив ўзгаришлар намоён бўлади; қўнғир ёғ тўқимаси миқдори ортади; буйрак усти беши барча зоналари морфологик қайта қурилади.

3. Гиперандрогения билан каламушларнинг эндокрин пррфилида пролактин ва ЛГ нинг 2,7 ва 3,8 мартага ишончли ортиши билан тавсифланади, ФСГнинг 2,0 мартага пасайиши, эстрадиол ва тестостероннинг 3,3 ва 2,4 мартага ортиши, кортизол ва ДНЕА-с 4,4 ва 2,3 мартага ортиши кузатилади. Аниқланган гормонал номуносивлик тухумдонлар поликистоз синдроминанинг эндокринологик кўриниши бўлиб ҳисобланади.

4. Пренатал гиперандрогенизацияланган ҳайвонларда липид ва углевод алмашинув ҳолатини ўрганиш уларнинг тана оғирлиги ортиши билан намоён бўлувчи гипергликемия ($6,3 \pm 0,09$ ммоль/л), гиперинсулинемия

($24,5 \pm 0,67$ МЕКД/мл), инсулинрезистентлик (ХОМА индекси – $6,85 \pm 0,16$ ва Саго индекси – $0,26 \pm 0,01$) ҳамда гиперлипедемия (УХ – $5,3 \pm 0,11$ ммоль/л; триглицеридлар – $3,15 \pm 1,49$ ммоль/л; ПЗЛП – $3,35 \pm 0,11$ ммоль/л; ЖПЗЛП – $0,64 \pm 0,04$ бир. экст) корреляцияда бўлиб, буларнинг барчаси тухумдонлар поликистоз синдроми метаболик бузилишлари намоён бўлиш патогенезининг муҳим бўғини ҳисобланади. Бунда семириш синдром кечишини оғирлаштирувчи кўшимча омил сифатида ажралиб чиқади.

5. Метформинни қўллаш самарадорлиги мезонлари бўлиб ўрганилган тўқималар ва тизимларда ҳайвонлар тана оғирлиги пасайиши билан корреляцион алоқада бўлган жигар ва тухумдон тўқималари таркибий қисмларининг нисбий тикланиши, зардобдаги ЛГ, тестостерон ва буйрак усти беги гормонларининг пасайиши, ФСГ даражасининг ортиши, липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичларининг пасайиши ҳисобланади

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 27.06.2017.Tib 30.03.
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И
ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

МАКСУДОВА ФЕРУЗА ТАИРОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ПОСТНАТАЛЬНОГО СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ**

14.00.16 – нормальная и патологическая физиология

**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 № B2018.4.PhD/Tib518.

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте Гематологии и переливания крови.

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

Научный руководитель: **Каримов Хамид Якубович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Зокиров Ёркин Узуевич**
доктор медицинских наук, профессор

Нажмутдинова Дилором Қамариддиновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.
(протокол рассылки № ___ от «___» _____ 2019 года).

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж. Эрматов

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

Б.У. Ирискулов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время все больший интерес ученых во всем мире привлекает изучение одной из важных медицинских проблем-состояния репродуктивного здоровья женщин¹. В США, в странах Европы, и в Австралии синдром поликистозных яичников (СПКЯ) среди женщин фертильного возраста выявляется в 6 - 19,9 % случаев, состояния с нарушениями менструального цикла - от 17,4 % до 46,4 %, гиперандрогения - от 72,1 до 82 % случаев, ановуляторное бесплодие – от 55 до 91 % случаев². На сегодняшний день, одной из наиболее частых причин, приводящих к нарушению фертильности у женщин, т.е. к бесплодию, являются нарушения механизмов эндокринного профиля, в частности, синдром поликистозных яичников. С учетом того, что СПКЯ является полиэндокринной патологией, в настоящее время активно ведутся научно-исследовательские изыскания по изучению механизмов формирования синдрома с участием гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, яичников и жировой ткани³. Наличие ограничений в проведении научных экспериментов с участием людей для изучения механизмов формирования СПКЯ, позволяющих лучше понять этиологию и патогенез патологии, возникла необходимость их проведения на лабораторных животных.

С целью изучения патогенетических механизмов формирования постнатального синдрома поликистозных яичников и повышения эффективности его коррекции в мире проводится ряд научных исследований. Особое значение имеют исследования по изучению влияния экспериментальной гиперандрогенизации на исход беременности у самок крыс, особенностей постнатального развития внутриутробно гиперандрогенизированного потомства, особенностей морфологии печени, яичников, жировой ткани и надпочечников у крыс с СПКЯ, динамики эндокринного профиля у крыс с гиперандрогенией, установление его связи с риском развития синдрома поликистоза яичников, оценка особенностей изменения показателей липидного и углеводного обменов при формировании синдрома и их связь с инсулинорезистентностью, оценка эффективности лечения в замедлении развития СПКЯ.

В настоящее время в нашей стране осуществляется ряд работ по изучению патогенетических механизмов формирования постнатального синдрома поликистозных яичников, его коррекции и устранению.

¹ Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А. и соавт. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте Клинические рекомендации (протокол лечения). - М., 2015. - 22 С.

² Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). Acta biomedica scientifica, 2017, Том 2, №4. С.9-14;

³ Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H (2012). Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. Review of Endocrinology, 33 (5), 812-41;

В Республике Узбекистан в Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы поставлены задачи «...внедрения мероприятий по укреплению и улучшению здоровья населения, снижению показателей заболеваемости, предупреждению генетических заболеваний и увеличению продолжительности жизни...»¹. Выполнение этих задач способствует проведению профилактики и диагностики различных заболеваний, повышению качества оказания медицинского обслуживания, улучшению применения современных технологий. Решению этих задач способствует и глубокое изучение патогенетических механизмов формирования постнатального синдрома поликистозных яичников, и его коррекции, что создает научную основу для снижения заболеваемости у женщин.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время в ряде крупных научно-исследовательских центров мира проводятся исследования по изучению механизмов формирования СПКЯ и поиску путей их коррекции (Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW (2012) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group.). Известно, что в предрасположенности индивидуума к многофакторной патологии, в частности к СПКЯ, немало- важную роль играют конституция организма и воздействие внешних факторов среды. Чем интенсивнее воздействие факторов окружающей среды на организм, тем выше вероятность возникновения заболевания. Основная роль в генезе формирования СПКЯ отводится эндокринным нарушениям на уровне центральных отделов гипоталамо-гипофизарной системы, играющим роль модификаторов изменений в яичниках, надпочечниках и т.д. (Адамян Л.В. и др. , 2014, 2015). В последние годы все шире изучаются инновационные стратегии, основанные на высоких технологиях, что позволяет подойти к разработке основ персонифицированной медицины, включающих в себя такие важные

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 07 февраля 2017 г.

аспекты, как механизмы формирования, прогнозирование рисков развития, диагностика, лечение и профилактика заболеваний.

В Узбекистане проведены исследования, посвященные изучению функционального состояния оси «Гипофиз—гонады» при СПКЯ, частоты и особенностей течения субклинического синдрома Кушинга у женщин с СПКЯ (Урманова Ю.М. и др., 2016, 2017). Имеющиеся публикации результатов исследований по изучению патогенетических аспектов развития СПКЯ не позволяют сделать однозначных выводов, в связи с чем актуальным является изучение механизмов развития СПКЯ в эксперименте, на основе чего возможно раскрытие малоизученных сторон генеза и поиск методов коррекции заболевания. В нашей стране ставится задача по изучению механизмов развития СПКЯ и внедрению научных и инновационных достижений для разработки эффективных методов лечения и профилактики заболевания.

Остающиеся нерешенными вопросы, противоречивые результаты по изучению различных аспектов развития СПКЯ, подтверждают необходимость всестороннего изучения его патогенетических основ. Исследования этого рода на территории Центральной Азии, в частности, в Узбекистане дают возможность разработки эффективных методов прогнозирования, профилактики и лечения СПКЯ.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови ППИ-149 «Разработка новых видов лечения и методов дифференцированной терапии и профилактики заболеваний, а так же неблагоприятного влияния факторов окружающей среды, на основе выявления генетического полиморфизма и других детерминант патологических состояний организма человека» (2015-2017).

Цель исследования оптимизировать методы коррекции синдрома поликистозных яичников на основе изучения патогенетических механизмов его формирования в постнатальном периоде на модели заболевания в эксперименте (гиперандрогения).

Задачи исследования:

создать экспериментальную модель СПКЯ методом гиперандрогенизации по Xiao-Yan Wu et al. (2010);

изучить влияние экспериментальной гиперандрогенизации на исход беременности у самок крыс и выявить особенности постнатального развития внутриутробно гиперандрогенизированного потомства;

изучить особенности морфологии печени, яичников, жировой ткани и надпочечников у крыс с СПКЯ;

изучить динамику эндокринного профиля у крыс с гиперандрогенией, установить его связь с риском развития синдрома поликистоза яичников;

оценить особенности изменения показателей липидного и углеводного обменов при формировании синдрома поликистозных яичников и их связь с

инсулинорезистентностью;

изучить эффективность метформина в замедлении развития СПКЯ.

Объектом исследования явились крысы самки (n=96) - потомки пренатально гиперандрогенизированных беременных крыс (n=90), находившихся в условиях вивария Ташкентской медицинской академии. Исследована сыворотка крови, а также ткани печени, яичников, жировой ткани и надпочечников исследуемых животных.

Предметом исследования явилась оценка влияния СПКЯ на исход беременности и развития потомства, количественное определение основных показателей гормонального, углеводного, липидного статуса и морфологии органов экспериментальных животных; поиск методов замедления развития СПКЯ.

Методы исследования. Для реализации задач исследования были использованы экспериментальные, морфологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основе гиперандрогенизации крыс обосновано изучение особенностей исхода беременности у крыс и постнатального развития пренатально гиперандрогенизированного потомства;

установлена роль пренатальной гиперандрогении в развитии СПКЯ на основе изучения морфологических особенностей структуры яичников, печени, надпочечников, жировой и скелетной мышечной тканей, в условиях эксперимента;

на экспериментальных моделях СПКЯ, полученных посредством внутриутробной гиперандрогенизации беременных крыс осуществлен комплексный подход в изучении состояния, взаимосвязи и роли гормонального, углеводного и липидного статуса в развитии синдрома поликистозных яичников;

изучена взаимосвязь и взаимообусловленность морфологических изменений в структуре печени, яичников, жировой ткани, надпочечников и скелетных мышц с гормональным, углеводным и липидным дисбалансом, а также определено их место в патогенезе репродуктивных и метаболических нарушений при экспериментальном СПКЯ;

на основе полученных результатов проведенного экспериментального исследования, позволившего уточнить патогенетические механизмы формирования СПКЯ, систематизирована схема патогенеза развития синдрома, выявлен механизм положительного действия метформина в коррекции заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем

изучение особенностей постнатального развития потомков пренатально гиперандрогенизированных животных способствует разработке критериев клинических прогнозов развития у женщин СПКЯ с наличием в анамнезе гиперандрогении.

своевременное прогнозирование вариантов клинического течения СПКЯ позволяет определить более адекватную тактику лечения, уменьшить

уровень бесплодия, улучшить качество жизни и сократить материальные затраты на лечение;

полученные результаты могут быть использованы в учебном процессе профильных ВУЗов и в учреждениях последипломного образования врачей общей практики, эндокринологов и гинекологов.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных современных методов изучения патогенетических механизмов формирования и коррекции синдрома поликистозных яичников, достаточным числом экспериментальных животных и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы заключается в том, что существенно расширена характеристика механизмов патогенеза СПКЯ в эксперименте, установлена взаимосвязь морфологических и биохимических изменений при экспериментальной гиперандрогении; обоснованы факторы риска развития, а также методы коррекции заболевания.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что на основе экспериментальной модели усовершенствована диагностика и обоснован терапевтический подход к коррекции нарушений при заболевании, что в свою очередь послужит улучшению качества жизни пациенток с СПКЯ.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов, полученных при изучении патогенетических механизмов формирования синдрома поликистозных яичников в эксперименте и его коррекции утверждены методические рекомендации:

«Особенности механизмов формирования постнатального синдрома поликистозных яичников в эксперименте и его коррекция» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 21 декабря 2018 года №8н-р/360). Данные методические рекомендации предоставляют возможность предупреждения и повышения эффективности профилактики бесплодия у женщин, развивающегося в результате синдрома поликистозных яичников;

утверждены методические рекомендации: «Ожирение и репродуктивное здоровье женщины» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 28 октября 2011 года №8м/160). Данные методические рекомендации предоставляют возможность эффективного внедрения мероприятий, предупреждающих развитие СПКЯ вследствие нарушения обмена веществ (ожирения), повышения у женщин уровня андрогенов, нарушения менструального цикла и бесплодия;

Полученные результаты исследования по изучению в эксперименте механизмов формирования синдрома поликистозных яичников и повышению эффективности его коррекции, были внедрены в практику здравоохранения, в

том числе, в деятельность Межвузовской научно-исследовательской лаборатории при Ташкентской медицинской академии, используется в клинической деятельности Республиканского научно-практического специализированного медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова, (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 21 декабря 2018 года №8н-р/360). Внедрение основных результатов исследования по применению метформина, нормализующего уровня свободных андрогенов на основе восстановления равновесия эстрогенов, повышения уровня ФСГ и нормализации созревания фолликулов, способствует уменьшению числа заболеваний и повышению качества жизни женщин с поликистозом яичников.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснована актуальность и значение, востребованность темы диссертации, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Патофизиологические основы синдрома поликистозных яичников»**, состоящей из трех разделов, представлены опубликованные данные об общем состоянии проблемы и механизмах развития синдрома поликистозных яичников, о патофизиологических основах развития синдрома поликистозных яичников. Выделены вопросы, не нашедшие отражения в научных публикациях. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы изучения патогенетических механизмов формирования постнатального синдрома поликистозных яичников в эксперименте и его коррекция»** посвящена

описанию экспериментального материала, дизайна исследования по моделированию СПКЯ и методов исследования Экспериментальная модель СПКЯ создана в соответствии с рекомендациями Xiao-Yan Wu et al. (2010). В основе метода – индукция заболевания путем введения свободного тестостерона (5 мг), растворенного в 1 мл кунжутного масла, беременным крысам на 16-19 день беременности; в результате у самок потомства гиперандрогенизированных крыс развивается СПКЯ. Именно эти потомки стали основным объектом наших исследований.

Все процедуры, проведенные на животных, проводились в соответствии с международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, разработанными в 1985 году Советом международных научных организаций (CIOMS, Geneva, 1985).

В соответствии с данными исследования, на 15-й день беременности крысы-самки были распределены на 3 группы: 1-я группа – (интактная группа) – 30 беременных крыс; 2-я группа – (группа сравнения) – 30 беременных крыс, которым с 16 по 19 день беременности подкожно вводили кунжутное масло в дозе 1,0 мл; 3-я группа – (основная гиперандрогенизированная группа) – 30 беременных крыс, которым в период 16-19 дней беременности подкожно вводили 5 мг свободного тестостерона (Т-1500; Сигма), растворенного в 1,0 мл кунжутного масла.

На 30-е сутки от рождения приплод от самок 2-ой и 3-й групп (по 48 крысят в каждой группе) был разделен на 2 подгруппы: 2 А (n=32) и 3А (n=32) подгруппы – находились на высококалорийной диете (High-Fat Diet (HFD) (5,24 ккал/г: жиров 60%, углеводов 20%, и белков 20%); 2 Б (n=16) и 3Б (n=16) подгруппы – находились на обычном питании (RD) (3,30 ккал/г: жир 15%, углеводы 62% и белки 23%); воду животные получали по потребности.

С целью оценки эффективности метформина в коррекции нарушений при экспериментальной СПКЯ животные 2 А и 3-А подгрупп с 60 дня жизни были разделены еще на 2 подгруппы. Животные 2 А₁ (М) (n=6) и 3А₁ (М) (n=6) подгрупп получали метформин в дозе 40 мг/кг/сут в течение 1 месяца, 2 А₂ (Н₂О) (n=6) и 3 А₂ (Н₂О) (n=6) подгруппы метформин не получали.

На 60-е и 90-е сутки жизни этих крыс под легким эфирным наркозом производили их забой. Органы животных всех групп подвергнуты морфологическим исследованиям, а кровь использована для проведения биохимических исследований: кровь собирали в отдельные пробирки, сыворотку отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 15 мин и сохраняли при -20°C.

В работе применялся комплекс методов исследования: биохимические методы обследования включали изучение показателей эндокринного профиля, липидного и углеводного обмена; исследования гормонов проводили методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе фирмы «Human» (Германия) с использованием стандартных

наборов этой же фирмы. Определяли содержание пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, общего тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭАс) и инсулина. С целью изучения состояния липидного обмена в сыворотке крови животных определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), липопротеидов очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности на автоматизированном биохимическом анализаторе «Mindray» MR- (Германия) с помощью специальных наборов реактивов фирмы «Human» (Германия). На основании полученных данных рассчитывали холестериновый коэффициент атерогенности (ХКА) по А. Н. Климову, Н. Г. Никульчевой (1995).

Оценка углеводного обмена производилась на основании изучения содержания глюкозы и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, которые определяли на автоматизированном биохимическом анализаторе «Mindray» MR- (Германия) с помощью специальных наборов реактивов фирмы «Human» (Германия). В дополнение к этим показателям определяли наличие инсулинорезистентности (ИР) с помощью индекса НОМА (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) и Caro.

Морфологические методы исследования. Проведен морфологический и морфометрический анализ структурных компонентов печени, яичников, скелетной мышечной, жировой ткани и надпочечников у потомков пренатально гиперандрогенизированных животных. После декапитации кусочки тканей печени, яичников, скелетной, мышечной, жировой ткани и надпочечников фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов; после промывки в проточной воде длительностью 2-4 часа, проводилось обезвоживание проб в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, затем пробы заливались в парафин с воском. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 5-8 мкм, которые были окрашены следующими гистологическим и гистохимическими методами: для общей морфологии окрашивали гематоксилином и эозином; для выявления мукополисахаридов и гликогена – методом ШИК реакции; для выявления коллагеновых волокон – методом Ван-Гизона. Световую микроскопию проводили под фотомикроскопом фирмы «NOVEL» (Китай) при окуляре 10 и объективе 20, 40 и 90; информативные участки среза фотографировались с последующей обработкой.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации **«Влияние гиперандрогенизации на исход беременности самок крыс и постнатальное развитие потомства»** освещены результаты анализа влияния гиперандрогенизации на исход беременности самок крыс и постнатальное развитие потомства.

3.1. Особенности течения и исхода беременности при гиперандрогенизации беременных самок-крыс. Экспериментальная гиперандрогенизация беременных крыс с 16 по 19 сутки гестации отрицательно влияет на исход беременности, а также на поведение самок в постродовом периоде: физическое развитие (масса и длина) плодов в этой группе крыс достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах (в среднем в 1,75 и 1,19 раза). В опытной группе общее количество мертвых плодов составило $84,5 \pm 1,82$, (57% всех новорожденных) в то время как в остальных группах мертвых плодов не выявлено.

3.2. Общее постнатальное развитие потомков пренатально гиперандрогенизированных беременных животных. Изучение постнатального развития внутриутробно гиперандрогенизированных самок крыс показало, что в течение первой недели после рождения среди рожденного потомства (T_2) во всех трех группах наблюдалась смертность потомства, которая характеризовалась следующими показателями: в 1-ой группе - 2; во 2-й - 3; в 3-й – 17 крысят. Из этого следует, что выживаемость в 1-й группе составила 99,08%, во 2-й группе – 95,4%, тогда как в 3-й группе этот показатель был в пределах 86,3%. К 14 дню после рождения физическое развитие крысят 3 группы было существенно ниже, чем 1-й и 2-й группы (табл. 1.).

Таблица 1

Показатели физического развития внутриутробно гиперандрогенизированных крыс (T_2) на 14-е сутки от рождения, (M+m).

| Группа животных | Масса тела, гр. | Индекс Кетле | Длина тела, см. | Длина хвоста, см. |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| 1 группа | $59,4 \pm 0,006$ | $3,9 \pm 0,005$ | $12,4 \pm 0,008$ | $9,5 \pm 0,005$ |
| 2 группа | $59,2 \pm 0,006^*$ | $3,9 \pm 0,003$ | $12,4 \pm 0,007$ | $9,5 \pm 0,008$ |
| 3 группа | $47,1 \pm 0,45^{***}$ | $3,8 \pm 0,036^{***}$ | $11,2 \pm 0,006^{***}$ | $8,7 \pm 0,007^{***}$ |

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями 1 группы (*- $P < 0,05$; ***- $P < 0,001$).

С конца первого месяца после рождения крысята в 3-й группе стали интенсивно развиваться, повысилась их активность в потреблении корма, в связи с чем быстрее нарастала масса и длина тела; в результате масса этих крысят отставала от крысят 1-й и 2-й групп лишь в 1,26 раза, что возможно связано с переходом животных с 4-ой недели на самостоятельное питание.

В соответствии с поставленными задачами с 30-х суток от рождения весь приплод отделили от самок-«матерей». С целью перевода исследуемых самок на различные рационы питания животных во 2-й и 3-й группах дополнительно разделили на две подгруппы: 2А (n=36) и 2Б (n=12); 3А (n=36) и 3Б (n=12). А подгруппы – переведены на липидную диету – HFD, Б подгруппы на обычный рацион питания – RD.

Дальнейшие наблюдения за животными в течение 2-го месяца от рождения показали, что крысы во 2-ой и 3-ей группе стали интенсивнее

набирать вес, чем животные в 1-й группе. Так, к 60-м суткам масса тела животных в 2А подгруппе превышала таковую в 1-ой группе в 1,3 раза, а в 3А - в 1,6 раза.

В результате проведенных исследований установлено, что пища с высоким содержанием жиров приводит у крыс А- подгрупп 2-й и 3-й группы к увеличению массы тела животных на 60-е сутки жизни на 26,9% и 37,5% ($p < 0,001$), что обусловлено ростом массы жировых депо, о чем свидетельствует повышение общей массы жировой ткани в 1,3 и 1,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 1-й группой крыс, получавших стандартную диету, что было констатировано при патологоанатомическом исследовании животных.

Изучение особенностей состояния развития репродуктивной системы у самок крыс-потомков выявило, что пренатальная гиперандрогенизация приводит к нарушению развития их репродуктивной системы (отставание наступления полового созревания и удлинение фаз эстральных циклов, преимущественно за счет фазы диэструса).

3.3. Морфология органов пренатально гиперандрогенизированных крыс. Проведен морфологический анализ структурных компонентов печени, яичников, скелетной мышечной, жировой ткани и надпочечников у пренатально гиперандрогенизированных животных.

Анализ изучения морфологической структуры печени при гиперандрогенизации выявил развитие выраженных диффузных дистрофических изменений в виде мелкокапельной или крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, которые чаще располагались в третьей центрлобулярной функциональной зоне и реже во-2 промежуточной функциональной зоне долек печени. Жировая дистрофия паренхимы печени сопровождалась появлением центрлобулярных очагов липогенного некроза, скоплением в цитоплазме пигмента липофусцина, вакуолизацией кариоплазмы ядер за счет скопления гликогена. Со стороны сосудисто-стромального компонента ткани печени отмечалось развитие перипортальной лимфоидной инфильтрации с примесью макрофагов, эозинофилов, а также иногда формированием неспецифической гранулемы. Макрофаги в цитоплазме содержали липидогенные пигменты. В междольковых желчных протоках часто отмечался холестаз. Необходимо отметить тот факт, что во всех случаях при гиперандрогенизации в составе перипортальной лимфоидной инфильтрации обнаруживались тучные клетки наряду с отеком, миксаматозом, мукоидизацией и липоматозом соединительной ткани.

Пренатальная гиперандрогенизация крыс привела к значительным изменениям в структуре яичников, и, соответственно, стала причиной нарушения их функционирования. Изменения характеризовались уменьшением общего числа фолликулов в сравнении с таковыми в группах сравнения и контроля, вследствие атрезии фолликулов (рис А) и развития из полостных фолликулов множества кист. Формирование фолликулярных кист (рис В) возможно и является основой нарушения полового созревания крыс и

соответственно описанных выше удлинения фазы диэструса, а также приведенных далее изменений в гормональном фоне пренатально гиперандрогенизированных крыс в наших наблюдениях.

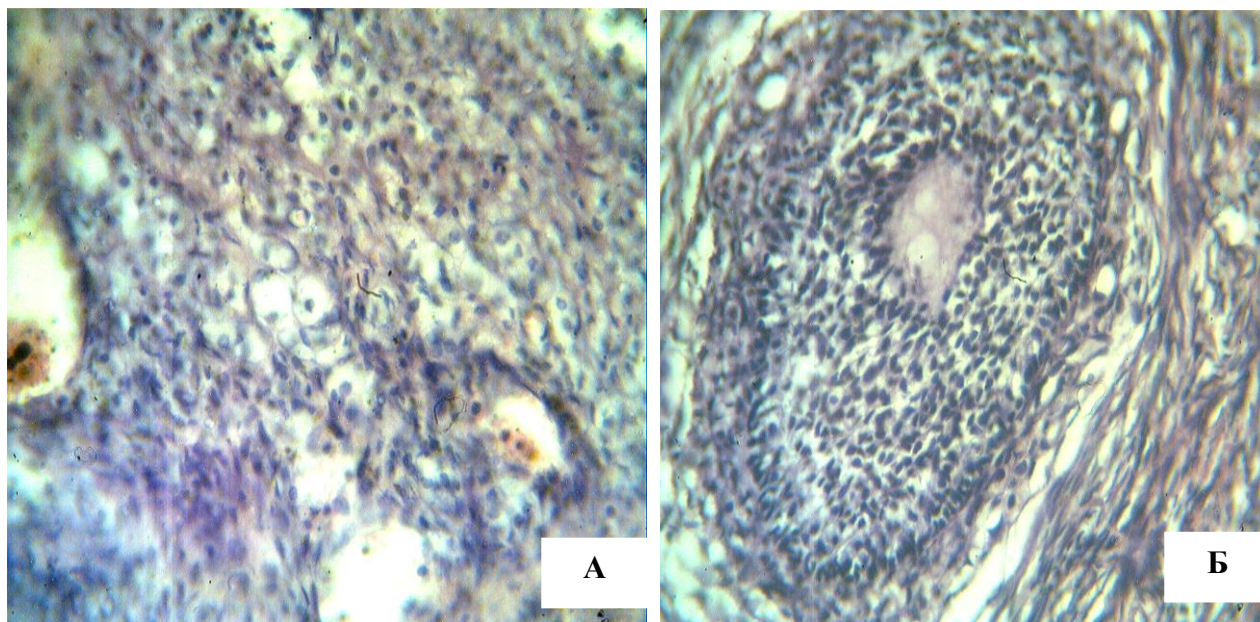


Рис. 1. Цитоскопия фолликулов яичника крыс: А-атрезия фолликулов, Б-формирование фолликулярных кист

Морфологическое изучение скелетных мышц у пренатально гиперандрогенизированных животных выявило развитие выраженных и распространенных дистрофических, деструктивно дисрегенераторных изменений. При этом, со стороны окружающей фасции и интерстициальной соединительной ткани отмечалось развитие строма-сосудистых белковых дезорганизационных явлений, а со стороны окружающей соединительной ткани - проращение жировой ткани и развитие в мышечных клетках паренхиматозной белковой дистрофии. Эти патоморфологические изменения, характерные для гиперандрогенизации, сопровождались атрофией, метаболическим миолизом и очаговым некрозом скелетных мышц с развитием ответной воспалительной инфильтраций лимфогистиоцитарными клетками.

Морфологическая картина жировой ткани, характеризовалась патоморфологическими изменениями первоначально развивающимися в толще соединительнотканых прослоек и вокруг сосудов в виде появления тучных клеток и пролиферации лимфогистиоцитарных клеток. Наряду с этим наблюдалось расширение сосудов, истончение их стенки и развитие диапедезного кровоизлияния в периваскулярные пространства. В составе жировой ткани резко увеличивалось количество многокапельной бурой жировой ткани, напоминая эндокринную железу наличием ячеек и ацинусов. Морфологическое исследование надпочечников пренатально гиперандрогенизированных крыс позволяет заключить, что в надпочечниках животных происходит значительная морфологическая перестройка всех зон, характеризующаяся дистрофическими и деструктивными изменениями в виде усиления вакуолизации цитоплазмы паренхиматозных клеток, выраженным

расширением и полнокровием сосудов и кровоизлиянием в интерстициальную ткань.

Четвертая глава диссертации «Влияние пренатальной гиперандрогенизации на состояние показателей эндокринного профиля, углеводного и липидного обмена у крыс и методы их коррекции» посвящена изучению влияния пренатальной гиперандрогении на состояние показателей эндокринного профиля, липидного и углеводного обмена, а также оценке эффективности метформина в коррекции выявленных нарушений.

4.1. Особенности состояния показателей эндокринного профиля у крыс на 60-е сутки жизни. Анализ результатов изучения эндокринного профиля у пренатально гиперандрогенизированных животных на 60-е сутки жизни показал значительные изменения, характеризующиеся повышением уровня пролактина и ЛГ, между которыми выявлена положительная корреляционная связь. В свою очередь, это приводит к нарушению в яичниках роста фолликулов и к последующей их кистозной атрезии. Эти нарушения сочетались со снижением содержания ФСГ. На фоне низкого уровня ФСГ происходит снижение ароматазной активности гранулёзных клеток, что способствует механизму трансформации андрогенов в эстрогены и как результат этого возникает накопление андрогенов и дефицит эстрогенов. Данные процессы приводят к атрофии клетки гранулёзы, что в ещё большей степени угнетает секрецию ФСГ, и усиливает гиперандрогению при СПКЯ (таблица 2).

Таблица 2

Значение средних величин исследуемых гормонов в сыворотке крови исследуемых групп на 60-й день эксперимента, (M±m).

| Группа животных | Эстрадиол, (pg/ml) | Тестостерон, (ng/ml) | Кортизол, (mg/dl) | ДНЕА-с, (mkg/ml) |
|------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|------------------|
| 1 группа (интактная), (n=20) | 46,9±1,3 | 0,38±0,011 | 62,7±1,2 | 1,3±0,10 |
| 2 группа А (HFD), (n=12) | 81,6±1,6*** | 0,46±0,02* | 73,0±1,3*** | 1,6±0,11* |
| 2 группа Б (RD), (n=12) | 47,0±1,6 | 0,39±0,01 | 63,6±2,0 | 1,5±0,08 |
| 3 группа А (HFD), (n=12) | 211,4±2,1*** | 0,98±0,09*** | 193,4±6,5*** | 3,1±0,08*** |
| 3 группа Б (RD), (n=12) | 97,5±3,3*** | 0,81±0,05*** | 163,7±4,3*** | 2,8±0,14*** |

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями интактной группы (*-P<0,05; **- P<0,01; ***- P<0,001).

Наряду с этим наблюдалось достоверное увеличение значений эстрадиола и тестостерона, а также надпочечниковых гормонов, находившиеся между собой в положительной корреляционной связи. Повышение содержания тестостерона происходит возможно за счет снижения синтеза тестостеронэстрадиол-связывающего глобулина (ТЭСГ). Выявленные факты свидетельствуют о глубоких нарушениях в фолликулогенезе, что подтверждается и обнаруженными структурными изменениями в яичниках и надпочечниках при морфологическом исследовании.

4.2. Особенности показателей липидного обмена у пренатально гиперандрогенизированных крыс на 60-е сутки жизни. Изучение липидного спектра у животных 2А и 3А подгрупп, находившихся на липидной диете, показал развитие у них гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, повышение уровня ЛПНП и ЛПОНП, на фоне уменьшения ЛПВП. Это приводило к повышению индекса атерогенности к 60-му дню эксперимента. Вышеприведенные факты указывают на то, что у пренатально гиперандрогенизированных крыс развивается дислипидемия смешанного типа (IV-й и V-й типы), характерная для метаболического синдрома, что является одним из главных критериев развития СПКЯ у крыс (рис 2А и Б.).

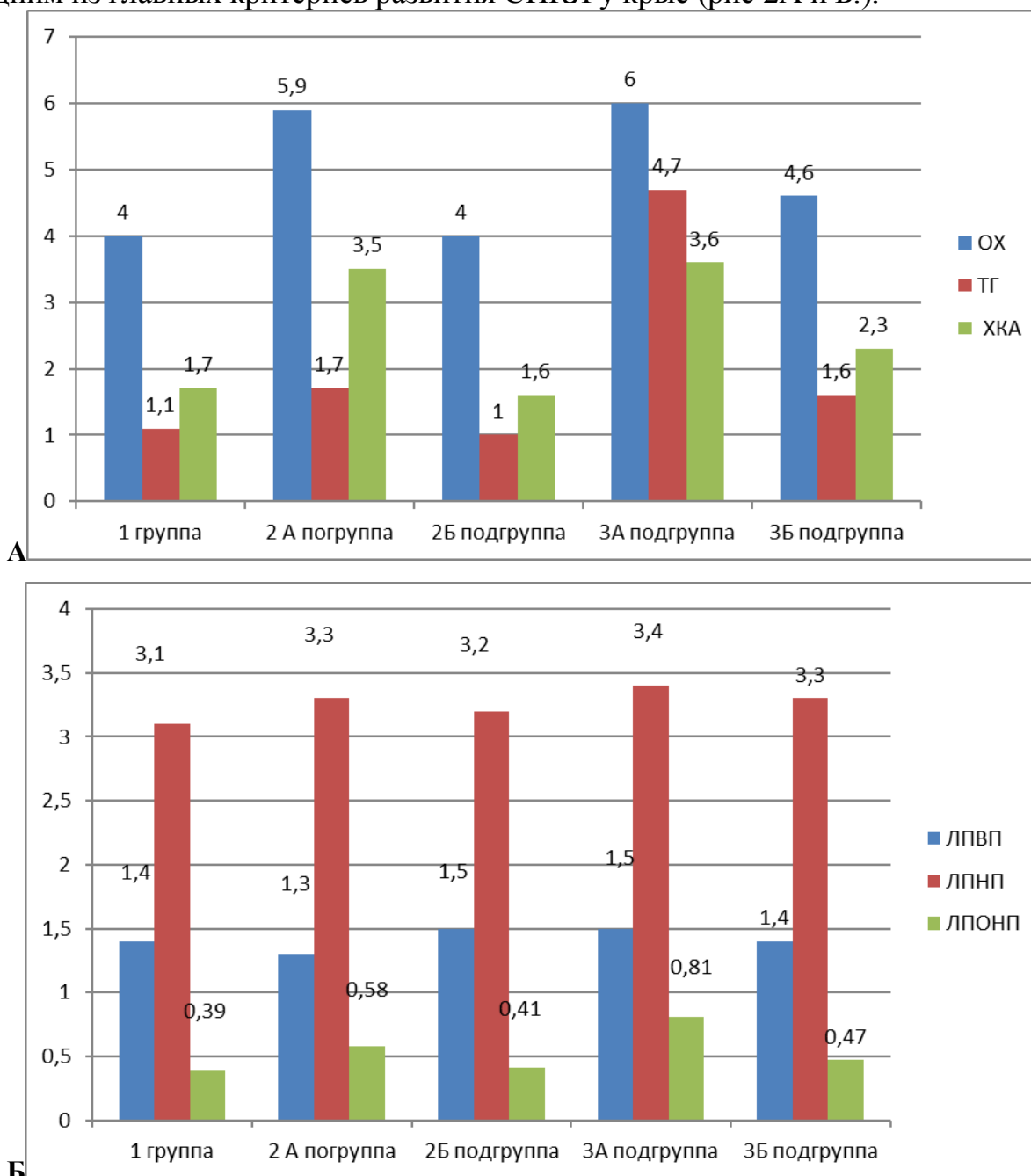


Рис.2. А и Б. Сравнительная характеристика показателей липидного спектра в группах животных.

Роль гиперандрогенизации в развитии дислипидемии у животных определяется непосредственным ее влиянием на липидный обмен. С одной стороны гиперандрогенизация способствует повышению синтеза ЛПОНП и угнетению диссимиляции ЛПНП, что в свою очередь приводит к повышению уровня ЛПОНП и ЛПНП в сыворотке крови гиперандрогенизированных животных, а с другой стороны, гиперандрогенизация может приводить к угнетению синтеза ЛПВП. В свою очередь, повышение уровня инсулина также вызывает нарушения в обмене липидов, результатом чего является нарушение корреляции между плохими и полезными холестеридами в сыворотке крови, т.е. повышение атерогенных фракций ЛП (ЛПОНП, ЛПНП) и снижением уровня антиатерогенных ЛПВП.

В нашем исследовании выявлена еще одна особенность, заключающаяся в том, что на выраженное нарушение метаболизма липидов у животных неблагоприятное влияние оказывало также и ожирение. Этот факт подтверждает большая степень выраженности дислипидемии во 2А и 3А подгруппах животных, у которых наблюдалось ожирение. Так, средний уровень ХС и ТГ был значительно выше у животных с ожирением, а средний уровень ЛПВП – достоверно более низким в сравнении с животными без ожирения (1-я группа и 2 Б подгруппа), и как следствие этого регистрировалось достоверное повышение холестеринового коэффициента атерогенности в 2А (в 2,1 и 2,2 раза, соответственно) и 3А (в 2,12 и 2,3 раза, соответственно) подгруппах. Нарушение метаболизма липидов, вероятно, усугубляется повышением уровней пролактина и ЛГ, а также снижением ФСГ, о чем свидетельствуют отмеченные корреляционные связи между концентрациями указанных гормонов с ЛПВП ($r=-0,35$, $r=0,60$ и $r=0,30$, соответственно), между ЛПНП с пролактином и ФСГ ($r=-0,31$ и $r=-0,43$, соответственно) и между ЛПОНП с пролактином и ФСГ ($r=0,26$ и $r=-0,68$, соответственно). Повышение холестеринового коэффициента атерогенности крови возможно и под влиянием эстрадиола и тестостерона, что подтверждается наличием положительной корреляции между эстрадиолом и ЛПНП ($r=0,56$) и ЛПОНП ($r=0,34$); между тестостероном и ТГ ($r=0,52$) и ЛПВП ($r=0,41$). Выявленная отрицательная корреляция между эстрадиолом и общим холестерином ($r=-0,27$), тестостероном и общим холестерином ($r=-0,27$), вероятнее всего говорит о большем неблагоприятном влиянии этих гормонов на метаболизм липидов. О возможном вкладе в развитие нарушений метаболизма липидов свидетельствуют выявленные положительные корреляционные связи между повышением концентраций ДНЕА-с и ТГ ($r=0,43$). Из приведенных данных очевидна весомая роль изученных показателей гормонального статуса в усугублении нарушений обмена липидов у пренатально гиперандрогенизированных животных. Таким образом, можно заключить, что для пренатально гиперандрогенизированных крыс характерны нарушения липидного статуса крови, среди которых доминирует увеличение концентрации общего холестерина, триглицеридов и холестеринового коэффициента атерогенности, наиболее выраженное у животных с ожирением, которое усугубляется изменениями эндокринного

профиля. При этом ожирение выступает как дополнительный неблагоприятный фактор, усугубляющий липидные нарушения.

4.3. Особенности показателей углеводного обмена у пренально гиперандрогенизированных крыс на 60-е сутки жизни. Изучение показателей углеводного обмена у животных во 2-й и 3-й группах показало наличие гипергликемии и гиперинсулинемии, более выраженное у гиперандрогенизированных животных А подгрупп. Вместе с тем следует указать, что у животных, подвергшихся пренатальной андрогенизации, отмечается резкое повышение (в 2-3 раза) уровня СРб в сыворотке крови, особенно при вскармливании высококалорийной диетой. Видимо, сочетание этих двух факторов оказывало синергическое действие, ускоряя процессы системного воспалительного ответа (табл. 3).

Таблица 3.

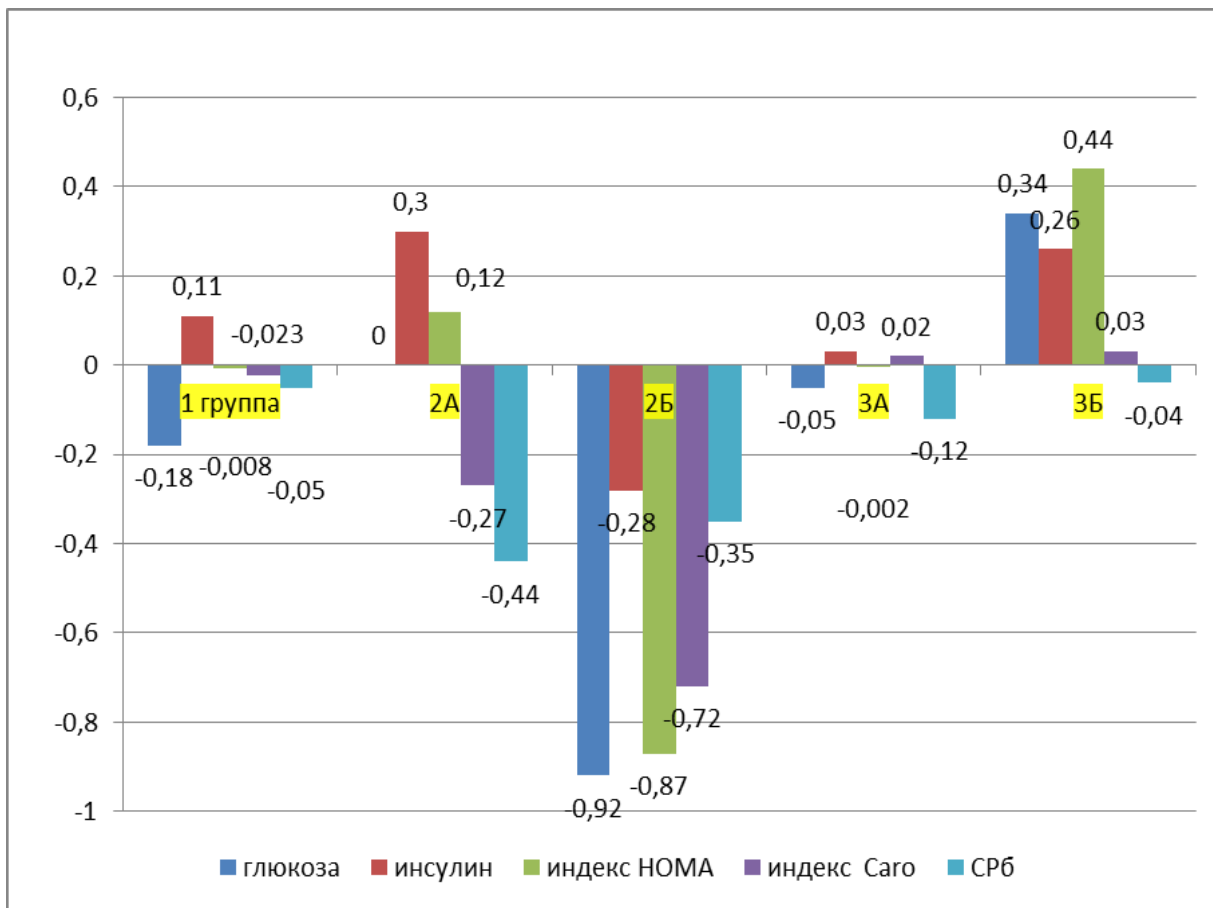
Показатели углеводного обмена в сыворотке крови животных на 60-е сутки эксперимента, М±m.

| Показатели | 1 группа | 2 группа | | 3 группа | |
|-----------------------|-----------|-------------------|-----------|--------------|--------------|
| | | 2А | 2Б | 3А | 3Б |
| Глюкоза, (ммоль/л) | 4,0±0,15 | 5,4±0,18*** | 4,5±0,16* | 6,5±0,10*** | 6,1±0,08*** |
| Инсулин, (МЕКД/мл) | 11,2±0,31 | 20,8±0,53*** | 11,6±0,25 | 26,1±0,63*** | 22,9±0,70*** |
| СРб | 3,9±0,23, | 4,3±0,33*** | 4,2±0,31 | 6,1±0,34*** | 6,0±0,37*** |
| Индекс НОМА | 2,0±0,10 | 5,0±0,29*** | 2,3±0,10* | 7,5±0,15*** | 6,2±0,17*** |
| индекс CARO | 0,36±0,02 | 0,26±0,005** * | 0,38±0,02 | 0,25±0,01*** | 0,27±0,01*** |

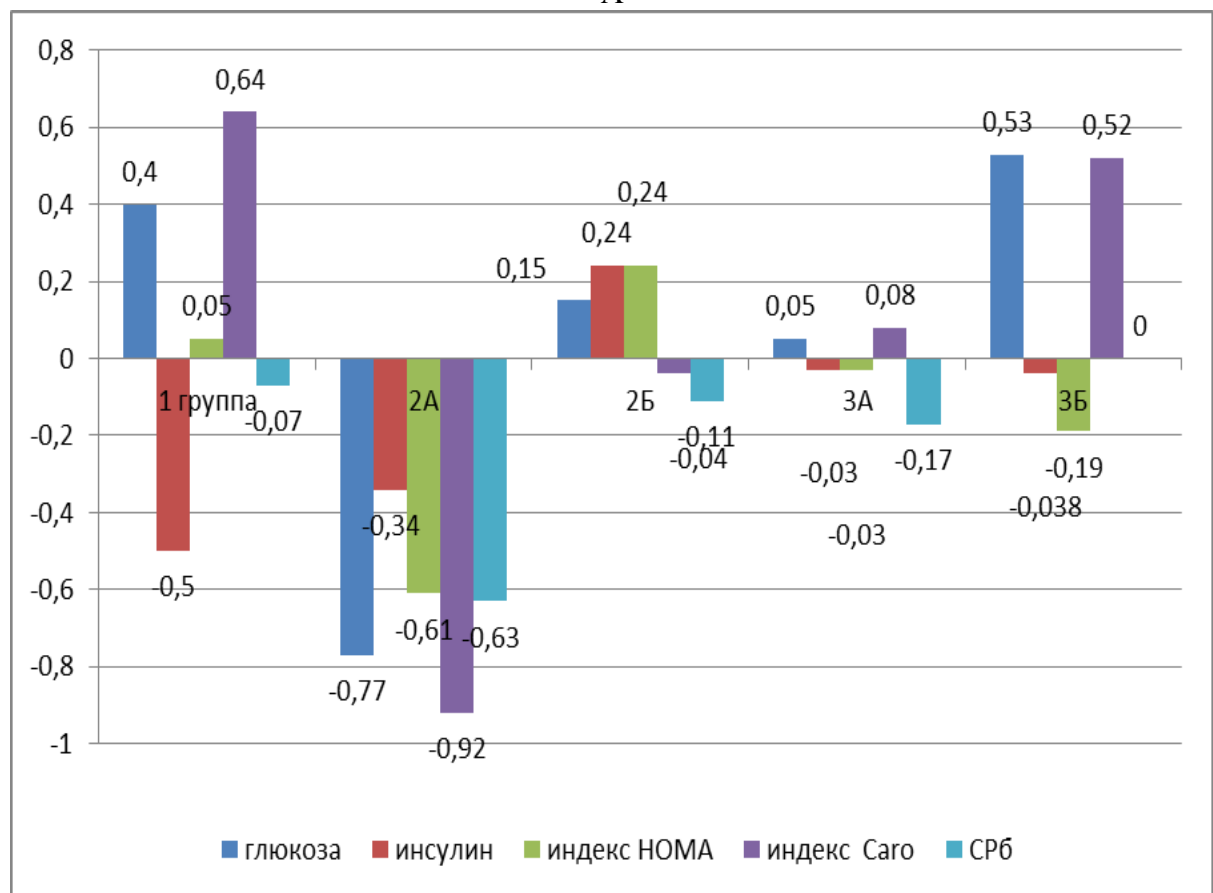
Примечание: * - по сравнению с интактной группы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001).

Эти изменения коррелировали с высокими значениями массы тела, индекса Кетле и общей жировой массы (рис.2 А, Б, С).

Все эти исследования показывают, что транзитное предродовое воздействие андрогенами в течение позднего гестационного периода взрослой самки крысы вызывает у потомства увеличение массы тела, индекса Кетле и общего ожирения, сочетающиеся с дисбалансом в эндокринном профиле, обмене липидов и углеводов.



А



Б

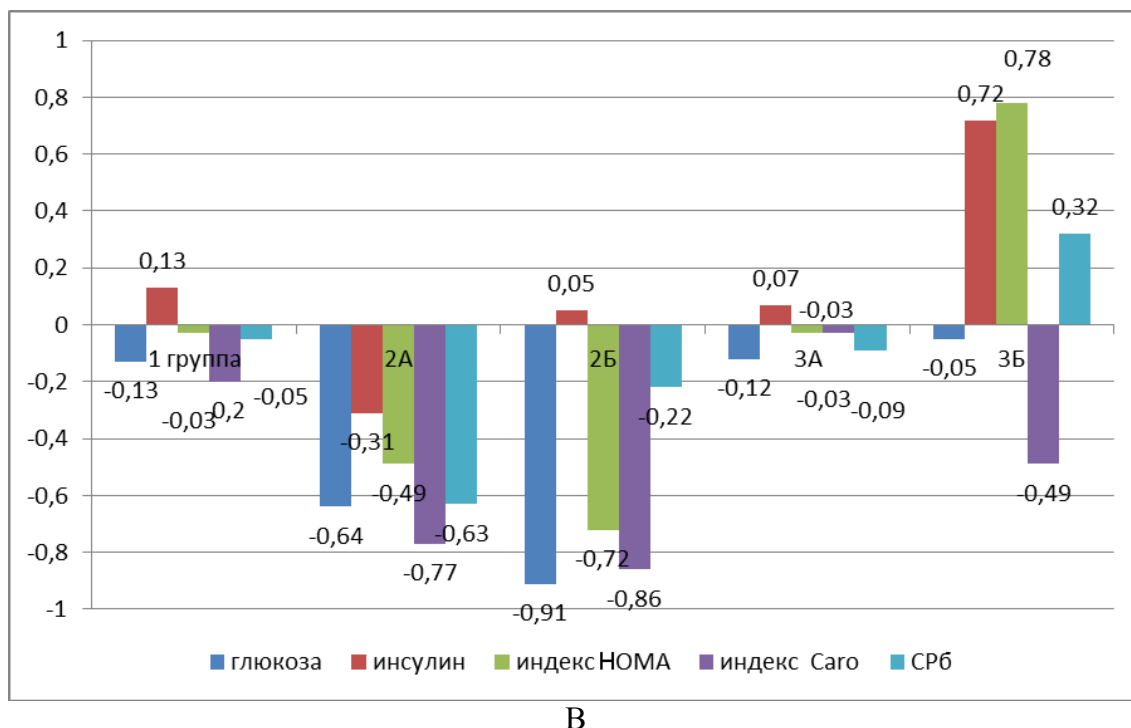


Рис. 3. Сравнительная характеристика выявленной корреляционной связи (r) между массой тела (А), индексом Кетле (Б), общей массой жировой ткани (В) с показателями углеводного обмена.

4.4. Оценка эффективности коррекции выявленных нарушений у пренатально гиперандрогенизированных животных путем применения метформина. Комплексное изучение показателей эндокринного профиля, липидного и углеводного обмена у экспериментальных животных позволило выявить существенные сдвиги, которые коррелировали с ожирением и морфологическими изменениями в изученных тканях. Все эти нарушения согласно международным Роттердамским критериям диагностики (2003) характеризуют развитие СПКЯ.

Следующим важным этапом нашего исследования явилось изучение эффекта коррекции выявленных нарушений, лекарственным средством многостороннего действия-представителем группы бигуанидов-метформином гидрохлоридом (Германия). Данный препарат назначался в течение одного месяца в дозе 40 мг/кг/сут в А (М) (HFD) подгруппе 2-й и 3-й групп животных.

У животных 2А₁ (М) и 3 А₁ (М) подгрупп через 1 месяц применения препарата отмечен положительный его эффект, как со стороны физических и морфологических, так и биохимическим параметров. Так, в подгруппе неандрогенизированных животных 2А₁ (М) значения массы тела, индекса Кетле и общей массы жировой ткани приближались к таковым в интактной группе крыс, в подгруппе андрогенизированных животных 3А₂ (М) эти значения также имели положительную динамику, однако все же превышали значения в 1-й группе, что свидетельствует о более глубоких нарушениях у крыс под влиянием гиперандрогении (рис.3 и 4).

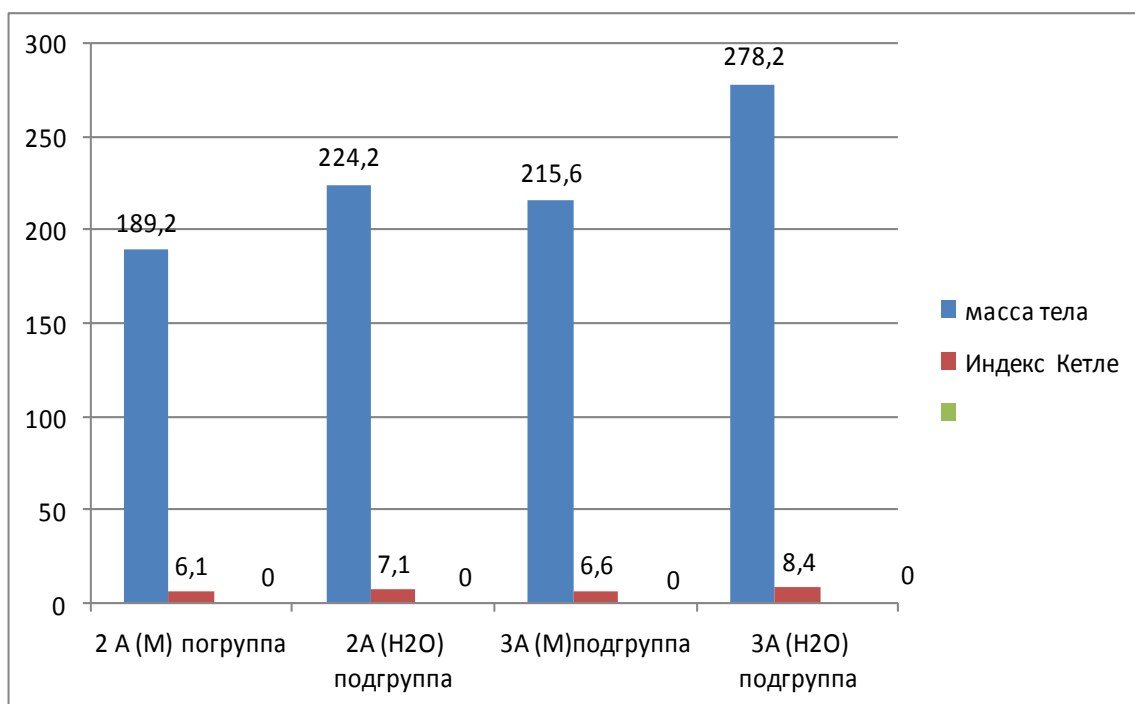


Рис. 4. Сравнительная оценка массы тела и индекса Кетле у животных 2А и 3А групп.

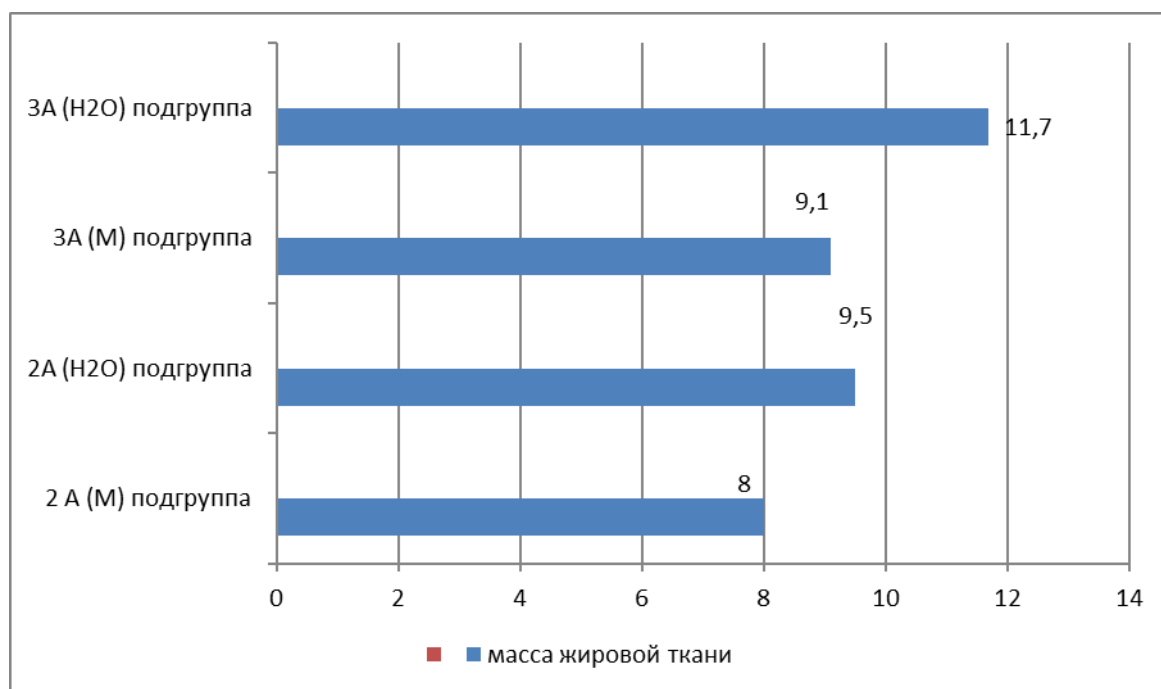


Рис. 5. Сравнительная оценка массы жировой ткани у животных 2А и 3А групп.

Морфологический анализ структурных компонентов ткани печени и яичника показал их частичное восстановление. В частности, после лечения в ткани печени отмечалась стабилизация проявлений дисциркуляторных, дистрофических процессов, а признаки воспаления полностью исчезли. Гепатоциты приобрели нормальную гистоархитектонику, во всех морфофункциональных зонах уменьшались проявления жировой и белковой

дистрофии. В фолликулах яичника просвет сохраняется и не отмечается формирование кист. В окружности таких фолликулов интерстициальная ткань также сохраняет свои гистоархитектонические особенности для яичника.

Изучая гормональный фон у животных после лечения во 2A₁ (M) и 3A₁ (M) подгруппах зарегистрировано снижение секреции пролактина и ЛГ по сравнению с таковыми значениями в нелеченой подгруппе 2A₂ (H₂O) в 1,65 (6,9±0,16 lu/l; P<0,05) и 1,39 раза, соответственно (13,8±1,1 lu/l, P<0,001); в 1,26 раза (5,4±1,01 lu/l, P>0,05) и 3,0 раза, соответственно (4,9±1,3 lu/l, P>0,05). На фоне приема метформина уровень ФСГ у животных в 2A₁ (M) подгруппе повысился в 1,07 раза (5,6±0,72 lu/l, P>0,05), а в подгруппе 3A₁ (M) ФСГ высоко достоверно повысился в 1,22 раза (21,2±0,43 lu/l, p<0,001).

Наряду с этим, отмечено резкое снижение эстрадиола и тестостерона также в обеих подгруппах 2A₁ (M) (58,0±6,0 pg/l, P>0,05 и 0,36±0,05 pg/l, P>0,05, соответственно) и 3A₁ (M) (69,8±8,6 pg/l, P<0,05 и 0,56±0,04 pg/l, P<0,001, соответственно). Анализ динамики значений надпочечниковых гормонов кортизола и ДНЕА-с в указанных подгруппах на фоне лечения выявил схожие положительные изменения. Так, на фоне лечения уровень кортизола во 2A₁ (M) и 3A₁ (M) по отношению к нелеченым животным снижался в 2,3 (68,6±2,1 mg/dl; P>0,05) и 1,44 раза (133,1±1,7 mg/dl; P<0,01) соответственно, а уровень ДНЕА-с снизился в 1,65 (1,7±0,27 mkg/ml; P>0,05) и 1,2 раза (3,5±0,21 mkg/ml; P<0,001), соответственно.

Положительное коррегирующее влияние препарата на гормональный дисбаланс подтверждается наличием положительной корреляционной связи между снижением массы тела, индекса Кетле и массы общей жировой ткани с показателями гормонов у животных: в подгруппе 3A₁ (M) между снижением массы тела и повышением уровня ФСГ (r=0,34), снижением эстрадиола (r=0,35) и тестостерона (r=0,64); между снижением индекса Кетле и снижением уровня пролактина (r=0,24), повышением ФСГ (r=0,34), тестостерона (r=0,34) и ДНЕА-с (r=0,49); между снижением общей массы жировой ткани и повышением уровня ФСГ (r=0,35), снижением эстрадиола (r=0,38) и тестостерона (r=0,62).

Наряду с оценкой динамики показателей гормонов на фоне лечения проведено изучение состояния показателей липидного обмена. В ходе анализа в 2A₁ (M) и 3A₁ (M) отмечено снижение уровня общего холестерина (4,6±0,17 ммоль/л, P<0,05 и 6,1±0,19 ммоль/л, P<0,001, соответственно), триглицеридов (1,5±0,06 ммоль/л, P<0,001 и 1,5±0,06 ммоль/л, P<0,001, соответственно), ЛПНП (3,2±0,16 ммоль/л, P<0,01 и 3,3±0,11 ммоль/л, P<0,001, соответственно), ЛПОНП (0,47±0,02 ед.экст. P<0,001 и 0,53±0,02 ед. экст., P<0,001, соответственно). Холестериновый коэффициент атерогенности в сравнении с нелечеными животными A₂ (H₂O) подгрупп в леченых подгруппах 2A₁ (M) и 3A₁ (M) снижался в 1,5 (2,6±0,11; P<0,01) и 1,1 (3,3±0,18; P<0,001) раза, соответственно (таблица 4).

Таблица 4.

Показатели липидного обмена у животных после применения метформина, $M \pm m$

| Показатель | Группы животных | | | | |
|----------------|-----------------|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| | 1 группа | 2 A ₁ (M) подгруппа | 2 A ₂ (H ₂ O) подгруппа | 3 A ₁ (M) подгруппа | 3 A ₂ (H ₂ O) подгруппа |
| ОХС, ммоль/л | 3,9±0,11 | 4,6±0,17* | 6,3±0,12*** | 6,1±0,19*** | 6,5±0,16*** |
| ТГ, ммоль/л | 1,1±0,05 | 1,5±0,06*** | 1,7±0,07*** | 1,5±0,06*** | 1,9±0,08*** |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,3±0,03 | 1,3±0,05 | 1,3±0,04 | 1,4±0,04* | 1,4±0,04* |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,4±0,11 | 3,2±0,16** | 3,4±0,13*** | 3,3±0,11*** | 3,4±0,16*** |
| ЛПОНП, ед.экт. | 0,37±0,02 | 0,47±0,02*** | 0,58±0,04*** | 0,53±0,02*** | 0,75±0,03*** |
| ХКА | 2,1±0,10 | 2,6±0,11** | 3,9±0,19*** | 3,3±0,18*** | 3,6±0,08*** |

Примечание: * - по сравнению с интактной группой (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$).

Изучение динамики углеводного обмена свидетельствует о том, что уровни глюкозы, инсулина и СРб у животных 2A₁ (M) и в 3A₁ (M) подгруппы через 1 месяц после проведенного лечения достоверно снижаются в 1,39 ($3,8 \pm 0,18$; $P > 0,05$) и 1,2 ($5,6 \pm 0,15$) раза; в 2,1 ($7,7 \pm 0,53$; $P < 0,05$) и 1,44 ($19,1 \pm 1,24$; $P < 0,001$) раза; а также в 1,08 ($3,5 \pm 0,22$) и 1,07 раза ($6,7 \pm 0,36$; $P < 0,001$), соответственно. Эти изменения сочетались со снижением значений индекса НОМА в 2, 8 ($1,3 \pm 0,13$; $P < 0,001$) и 1,73 ($4,8 \pm 0,36$; $P < 0,001$) раза, соответственно, а также достоверным повышением индекса Caro в 1,47 ($0,50 \pm 0,026$; $P < 0,001$) и 1,2 раза ($0,30 \pm 0,029$; $P < 0,001$), в обеих подгруппах соответственно.

Изменения, выявленные при анализе динамики показателей углеводного обмена под влиянием препарата вероятнее всего являются результатом повышения периферического расхода глюкозы вследствие повышения активности механизмов действия инсулина. В свою очередь это доказывается наличием положительной корреляционной связи между снижением концентрации глюкозы и снижением уровня базального инсулина в 2A₁ (M) группе ($r=0,63$).

Обобщая вышеизложенное, мы заключаем, что патогенез СПКЯ является достаточно сложным, и многие аспекты его остаются неизвестными. Однако комплексное изучение его развития в условиях эксперимента позволяет оценить весомую роль воздействия гиперандрогении на запуск механизмов, приводящих к разнонаправленному дисбалансу систем организма.

Так, в нашем эксперименте, гиперандрогения способствовала нарушениям в эндокринном, липидном и углеводном обменах, которые сочетались с морфологическими перестройками и изменениями в структуре

печени, яичника, скелетных мышц, надпочечниках и жировой ткани. Исходя из этого, нами предложена возможная схема основных механизмов развития СПКЯ в эксперименте.

Применение метформина при экспериментальном синдроме поликистозных яичников приводит к коррекции нарушений в изученных системах, характеризующейся снижением массы тела, относительным восстановлением структурных компонентов печени и яичника, снижением сывороточных значений ЛГ, тестостерона и надпочечниковых гормонов, повышением уровня ФСГ; снижением показателей липидного и углеводного обмена у животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «**Патогенетические механизмы формирования постнатального синдрома поликистозных яичников в эксперименте и его коррекция**» сделаны следующие выводы:

1. Экспериментальная гиперандрогенизация беременных самок крыс с 16 по 19 сутки беременности отрицательно влияет на ее исход, приводя в 57% к мертворождению, снижению выживаемости потомства в течение первой недели до 77%, отставанию общего физического развития и полового созревания потомства в течение первого месяца жизни.

2. Пренатальная гиперандрогенизация крыс оказывает негативное влияние на морфогенез органов потомства: отмечается формирование жировой дистрофии печени; в яичниках наблюдается уменьшение общего числа фолликулов и их кистозная атрезия; выявляются выраженные и распространенные дистрофические и деструктивные изменения в скелетных мышцах; увеличение количества бурой жировой ткани; морфологическая перестройка всех зон надпочечников;

3. Эндокринный профиль у крыс с гиперандрогенией, характеризуется достоверным повышением пролактина и ЛГ (в 2,7 и 3,8 раза), снижением ФСГ в 2,0 раза, повышением эстрадиола и тестостерона в 3,3 и 2,4 раза, кортизола и ДНЕА-с (в 4,4 и 2,3 раза) по сравнению с контролем. Выявленный гормональный дисбаланс является эндокринологическим проявлением синдрома поликистозных яичников;

4. Изучение состояния липидного и углеводного обмена у пренатально гиперандрогенизированных животных выявило выраженную гипергликемию ($6,3 \pm 0,09$ ммоль/л), гиперинсулинемию ($24,5 \pm 0,67$ МЕКД/мл), гиперлипидемию (триглицериды $-3,15 \pm 1,49$ ммоль/л, ЛПНП- $3,35 \pm 0,11$ ммоль/л, ЛПОНП- $0,64 \pm 0,04$ ЕД, ОХС- $5,3 \pm 0,11$) и инсулинорезистентность, коррелирующие с повышением их массы тела, что является важным звеном патогенеза проявлений метаболических нарушений синдрома поликистозных яичников. При этом ожирение выступает в качестве дополнительного фактора, ухудшающего течение синдрома.

5. Критерием эффективности применения метформина является коррекция нарушений в изученных тканях и системах, характеризующаяся относительным восстановлением структурных компонентов печени и

яичника, снижением сывороточных значений ЛГ, тестостерона и надпочечниковых гормонов, повышением уровня ФСГ; снижением показателей липидного и углеводного обмена, состоящих в корреляционной связи со снижением массы тела животных.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREE DOCTOR OF SCIENCES 27.06.2017.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**
**SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD
TRANSFUSION**

MAKSUDOVA FERUZA TAIROVNA

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE FORMATION OF
POSTNATAL SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARIES IN
EXPERIMENT AND ITS CORRECTION**

14.00.16 - Normal and pathological physiology

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

TASHKENT – 2019

The subject of doctoral dissertation is registered the High Attestation Commission at the Cabinet of Ministries of the Republic of Uzbekistan from № B2018.4PhD/Tib518

The doctoral dissertation has been prepared at the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (uzbek, russian and english (resume)) in placed on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific leader:

Karimov Khamid Yakubovich

Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Zokirov Yorqin Uzuyeovich

Doctor of medical sciences, professor

Najmutdinova Dilorom Khamariddinovna

Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

Defense will take place «_____»_____2019 at _____ at the meeting of one-time Scientific Council number DSc.27.06.2017.Tib.30.03 in the Tashkent medical academy at address: (100109, Republic Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail. tta2005@mail.ru).

Doctoral dissertation is registered at the Information-resource centre of Tashkent medical academy №_____ it is possible to review it in IRC (100109, Republic Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Phone/fax: (99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «_____»_____2019 year.

(Protocol of mailing №_____ on «_____»_____2019 year)

G.I.Shaykhova

Chairman of scientific council for award of a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

N.J.Ermatov

Scientific secretary of scientific council on the award of scientific degree, Doctor of Medical Sciences docent

B.U.Irisqulov

Chairman of scientific seminar with scientific council on awarding degree, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of research work is to optimize the methods of polycystic ovary syndrome correction based on the study of the pathogenetic mechanisms of its formation in the postnatal period on the model of the disease in the experiment (hyperandrogeny).

Object of research work were female rats (n = 96) - descendants of prenatally hyperandrogenized pregnant rats (n = 90) who were in vivarium conditions of the Tashkent Medical Academy. Investigated the serum and tissue of the liver, ovaries, adipose tissue and adrenal glands of the studied animals

The Scientific novelty of the research is as follows:

Identified the foundations of the concept of PCOS formation in the experiment; on the basis of rat hyperandrogenization, the features of the outcome of pregnancy outcome in rats and postnatal development of prenatally hyperandrogenized offspring were studied;

On experimental models of PCOS, obtained by intrauterine hyperandrogenization of pregnant rats, an integrated approach was carried out in studying the state, interrelation and role of hormonal, carbohydrate and lipid status in the development of polycystic ovary syndrome

the role of prenatal hyperandrogenism in the development of PCOS was established on the basis of studying the morphological features of the structure of the ovaries, liver, adrenal glands, adipose and skeletal muscle tissue, under experimental conditions;

studied the relationship and interdependence of morphological changes in the structure of the liver, ovaries, adipose tissue, adrenal glands and skeletal muscles with hormonal, carbohydrate and lipid imbalances, and determined their place in the pathogenesis of reproductive and metabolic disorders in experimental PCOS;

On the basis of the obtained results of an experimental study that allowed to clarify the pathogenetic mechanisms of PCOS formation, the pathogenesis pattern of the syndrome development has been systematized, and the mechanism of positive action of metformin in the correction of the disease has been identified.

Implementation of research results Based on the scientific results obtained in the study of the mechanisms of PCOS formation and its correction in the experiment:

Issued a methodical recommendation “Features of the mechanisms of formation of post-natal polycystic ovary syndrome in the experiment and its correction” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-p / 360 of December 21, 2018.) These guidelines provide an opportunity to prevent and improve the prevention of infertility in women, developing as a result of polycystic ovary syndrome

“Obesity and reproductive health of women” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8m / 160 of October 28, 2011). These guidelines provide an opportunity for the effective implementation of measures that prevent the development of PCOS due to metabolic disorders (obesity), increased androgen levels in women, menstrual disorders and infertility;

These recommendations, based on the study of the mechanisms of formation of polycystic ovary syndrome in the experiment and increasing the efficiency of its correction, were introduced into the practice of health care, including the clinic of the Republican Scientific and Practical Specialized Medical Center of Endocrinology named after academician Ye.H. Scientific Laboratory of the Tashkent Medical Academy (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-p / 360 of December 21, 2018). The introduction into practice of the results of research on the use of metformin, which normalizes the level of free androgens based on restoring estrogen balance, increasing the level of FSH and normalizing follicle maturation, helps to reduce the number of diseases and improve the quality of life of women with polycystic ovaries.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 139 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Хайдарова Ф.А., Максудова Ф.Т. Роль пренатальной гиперандрогенемии и дислипидемии при синдроме поликистозных яичников//Журнал теоретической и клинической медицины, 2015. - №1. - С.50-53. (14.00.00; №3)
2. Хайдарова Ф.А., Максудова Ф.Т. Репродуктивный и метаболический статус у пренатально андрогенизированных крыс // Инфекция иммунитет и фармакология, 2015.- №5. – С. 299-302. (14.00.00; №15)
- 3.Каримов Х.Я., Максудова Ф.Т. Гормональный и метаболический статус у пренатально гиперандрогенизированных крыс.//Журнал теоретической и клинической медицины, 2017. - №2. - С.6-9. (14.00.00; №3)
4. Karimov KH.YA., Israilov R.I, Maksudova F.T. Morphological characteristic of the ovaries in androgenization of animals// European Science Review, Vienna, 2018. - №1. - P. 2. (14.00.00; №19)
5. Каримов Х.Я., Максудова Ф.Т. Современные аспекты изучения синдрома поликистозных яичников// Тиббиёт ва спорт, 2018. - №4.- С-50-52. (14.00.00; №23)
6. Максудова Ф.Т. Формирование метаболического синдрома у крыс с пренатальной гиперандрогенией//Вестник Ташкентской Медицинской Академии, 2018. - №3. - С. 89-93. (14.00.00; №13)
7. Karimov KH.YA., Maksudova F.T. Influence of Prenatal hyperandrogenization on the Condition of Indicators of the Endocrine Profile in Rats// American journal of Medicine and Medical Scaiences, 2019.- № 9(2).- P. 54-57. (14.00.00; №2)

II қисм (II часть; II part)

8. Каримов Х.Я., Максудова Ф.Т. Патофизиологические основы формирования синдрома поликистозных яичников// Монография. Ташкент.2018. С.135.
9. Каримов Х.Я., Максудова Ф.Т. Экспериментальное обоснование применения метформина в лечении синдрома поликистозных яичников// Методическая рекомендация, 2018. – С. 16.
10. Хайдарова Ф.А., Максудова Ф.Т. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины// Методическая рекомендация, 2011. – С. 53.
11. Maksudova F.Prenatal hyperandrogenemia as factor of polycystic ovary syndrome development//Материал научно-практической конференции. Ташкент, 9-10 апрель 2013. – С. 105.

12. Хайдарова Ф.А., Максудова Ф.Т. Уровень паракринных факторов у пренатально гиперандрогенизированных крыс// Материалы международной научно-практической конференции. Ташкент, 18-19 сентября 2015. – С. 268.
13. Maksudova F.T., Akhmedova F.SH. The level of pro-inflammatory factors and paracrine factors in rats with prenatally hyperandrogenism//Topical issues in medicine. Tashkent, 2017. - С. 6-7.
14. Каримов Х.Я., Максудова Ф.Т. Особенности морфологии некоторых тканей при андрогенизации у крыс//Eurasia Science, 31 октября 2018.- С. 28-29.
15. Maksudova F.T., Karimov Kh.Ya. Features of intrauterine hyperandrogenized female rats// Eurasia Science, 31 октября 2018. – С. 30-31.
16. Максудова Ф.Т., Эрматов Н.Ж. Влияние пренатальной гиперандрогенизации на состояние показатели липидного обмена у крыс. Инновационные подходы в современной науке. XII международная научно-практическая конференция. – Пенза, 2019.- – С. 233-235.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди
(4 январ 2019 йил)



Разрешено к печати: 05 март 2019 года
Объем – 2,37 уч. изд. л. Тираж –100 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0231 -2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru