

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АДХАМОВА НЕГИНА ПЎЛАТОВНА

**ФЕРТИЛ ЁШИДАГИ АЁЛЛАРДА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ПАРАЛЛЕЛЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

УДК: 616.454:577.1.175.328-008.61-036:575.1:628.1-056.7

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Адхамова Негина Пулатовна

Фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг

клиник-генетик параллеллари 3

Адхамова Негина Пулатовна

Клинико-генетические параллели гиперпролактинемии

у женщин фертильного возраста 25

Adkhamova Negin Pulatovna

Clinical and genetic parallels of hyperprolactinemia

in women of fertile age 47

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ

List of published scientific works 50

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АДХАМОВА НЕГИНА ПЎЛАТОВНА

**ФЕРТИЛ ЁШИДАГИ АЁЛЛАРДА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ПАРАЛЛЕЛЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD/Tib18 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Нажмутдинова Дилором Камардиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Халимова Замира Юсуповна
тиббиёт фанлари доктори

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**С.Б.Дониёров номидаги Қирғизистон Республикаси
Давлат врачларни қайта тайёрлаш ва малакасини
ошириш институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ куни соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, 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, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25.)

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ да тарқатилди.

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

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёнинг кўпгина давлатларида бепуштлиқ оқибатида фарзанд кўра олмаётган оилалар сони кун сайин ортиб бормоқда. Қатор олимларни изланишларида бепуштлиқ «...15-17% ни ташкил этиб, хасталикнинг асосий сабаби яллиғланиш ва эндокрин тизими касалликлари ҳисобига юзага келади. Шулар жумласидан бўлган гиперпролактинемия хасталиги 40-43% ни ташкил этиши...»¹ қайд этилган. Гиперпролактинемия аёллар ва эркаларнинг репродуктив вазифалари бузилишидаги асосий нейроэндокрин сабабдир. Бепушт аёлларнинг деярли 70% да гиперпролактинемия хасталиги аниқланган. Ташхис қўйилишдаги хатоликлар, ноадекват даволаниш ва тартибсиз дори воситаларини истеъмол қилиш каби ҳолатлар беморлар орасида учраб турибди. Бугунги кунда олимлар томонидан «...бир қатор хасталикларни ташхислаш ва даволашнинг долзарб услубларини танлашда генетик изланишлар олиб борилмоқда. Хасталик сабабини молекуляр даражада таҳлил қилиш ва унда ноаниқ белгилар бўлган ҳолда ҳам тўғри хулоса чиқариш имконини бериши...»² қайд қилинмоқда. Гиперпролактинемия клиник ҳолат бўлиб, аёл организмида пролактин (ПРЛ) моддасининг кўпайиб кетиши ва нейроэндокрин аъзолари фаолиятининг бузилиши, ҳайз кўриш, гипоталамо-гипофизар аъзо касалликлари ривожланиши ва бепуштлиқка олиб келади. Ушбу ҳолатини олдини олиш ва касалликни тўғри ташхислаш бугунги кунда эндокринолог ва гинекологларнинг олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллелларни баҳолашнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада гиперпролактинемия ҳолати асосланган фертил ёшидаги аёлларнинг клиник-анамнестик, гормонал ва инструментал маълумотларини таҳлил қилиш, функционал ва органик генезли гиперпролактинемияси мавжуд аёлларида DRD2-рецепторининг ген полиморфизмини баҳолаш, гиперпролактинемия ҳолати мавжуд фертил ёшидаги аёлларнинг генетик ва клиник-лаборатор корреляцион алоқасини баҳолаш, гиперпролактинемия генези ва генетик полиморфизмга боғлиқ ҳолда ташхислаш алгоритми ва прогностик кўрсаткичлар ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жадал ривожлантириш, тиббий хизматни замонавий моддий техник базасини юқори технологик усуллар билан бойитиш таъминлаш билан биргаликда, фертил ёшидаги аёллар орасида сурункали касалликларни тўғри ташхислаш ва даволаш тизимини жорий қилинмоқда. Бу борада «мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий

¹ Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. - №3 (85). - С. 127-135.

² Crosignani P.G. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. Review // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2005 - P 13.

ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни профилактика қилиш»¹ каби муҳим вазифалар юклатилган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллелларни ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини батамом янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизматни амалга оширишни янада такомиллаштириш фертил ёшидаги аёллар орасида бепуштликни камайтириш ҳамда аёлларни она бўлиш даражасини ошириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда бутун дунёда бўлгани каби бизнинг мамлакатимизда ҳам гиперпролактинемияни ўрганиш борасида қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Пролактин гипофизнинг олд қисмида мавжуд бўлган ноёб гормон бўлгани сабабли, турфа хил биологик таъсир этиш хусусиятига эга. Бу унинг молекуляр полиморфизмига боғлиқ (Е.М Вихляева, 2006, Притчард Дориан Дж., 2009). У Дофамин (Д)нинг ингибицион таъсири остида ишлаб чиқилиб, гипоталамусдан ташкил топган аденогипофизга гипоталамо-гипофизар портал тизими орқали келиб тушади. Д ёки унинг сигналини гипофизнинг олд қисмига ўтишда тўсқинлик қилувчи ҳар қандай сабаб гиперпролактинемияни келтириб чиқаради. Лактотрофларда генетик усул орқали ўзгартирилган дофамин рецептори Д сигналининг ўтишини пасайтиради, гиперпролактинемияга олиб келади, гарчи, ушбу жараён ўтказиб юборилса, аденоматознинг кучайиб кетишига сабаб бўлади.

Дофамин рецепторларининг остки D1 ва D2 турлари мавжуд бўлиб, улар аденилатциклаза фаолиятига ўз турига мос равишда таъсир ўтказиши билан

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

ажралиб туради. Аденогипофизда DRD2 рецепторлари кўпроқ учрайди. Уларнинг хужайралар орасидан гипофиз хужайрасининг ичига кириб бориши хужайра ичидаги циклик аденозинмонофосфатнинг камайишига ва натижада ППЛ секрециясининг ингибициясига сабаб бўлади. DRD2 гени 11 хромосомада жойлашган. Мазкур геннинг 2 хил шакли (изоформаси) мавжуд. Ана шу изоформалар тақсимоти ўзгарса, сигнал ташуви ҳам ўзгариб, ППЛ даражаси ортади. DRD2 генида бир қатор полиморфизмлар топилган. (Кейт А. Хансен, 2005).

Шундай қилиб, қатор генетик текширувлар турли неврологик ва психик ўзгаришларда, яъни оғир алкоголизм, шизофрения, мигрен, посттравматик стрессдан кейинги ва аддиктив ўзгаришлар DRD2 генидаги SNP аҳамиятини кўрсатиб берди. Бундан ташқари, Hansen ва бошқа авторлар (АҚШ, 2005), DRD2 (DRD2 rs6275) гени C3420T полиморфизмнинг гомозигот генотипи гиперпролактинемиянинг генетик хавф омили эканлигини кўрсатиб беришди. Шунингдек, Bilibio ва ҳамкасабалари (2012) Бразилия аҳолисини бепушт аёлларида DRD2 (DRD2 rs6277) гени C3438T полиморфизми ва эндометриоз орасида боғлиқлик борлигини тасдиқлашди. Шу билан бир қаторда муаллифлар бу полиморфизм рецепторлардан кейин сигнал ўтказишда нуқсонларини юзага келтириб, қонда пролактин миқдорини ошишига олиб келади. Аммо, бу текширувлар ўрганилаётган ген полиморфизми ва эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик орасида боғлиқлик борлигини тасдиқламади. DRD2 полиморфизми фарқи эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик ривожланишига таъсири ирсий гетерогенлик ва кўп бўлмаган текширувчилар ёки атроф муҳит омиллари таъсири билан тушунтирилади. Шу вақтга қадар, DRD2 генетик вариантларини пролактин секрециясига турлича таъсир кўрсатадиган антипсихотик дори воситаларини фармакокинетика ва фармакодинамикасида таъсири кўрсатиб берилган. Шунингдек, Muzaffer Ilhan (2015) бошчилигида турк олимлари гиперпролактинемияли аёллар ва соғлом аёлларда DRD2 ген полиморфизми турли генотипларини аҳамияти борлигини исботлашмади.

Ўзбекистонда пролактинома ва гипофизнинг нофаол аденомалари бор аёлларда учрайдиган турли шаклдаги эндокрин бепуштликнинг тузилиши Х.К. Носирова (2011) томонидан қайд этилган.

Юқорида кўрсатилган омилларни ҳисобидан, гиперпролактинемия сабабли бепуштлик ҳолати кўпайганлиги (Халимова З.Ю., 2010), бизда қуйидаги муаммони ечимини топишга гиперпролактинемиянинг клиник-генетик хусусиятларини ўрганиб, ташхислаш ва башоратлаш стратегиясини ишлаб чиқишга асос бўлди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ «Касалликлар профилактикаси, дифференциал терапия усуллари ҳамда даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш, шунингдек, генетик

полиморфизм таъсири асосидаги атроф-муҳит омилларининг нохуш таъсири бошқа детерминантлари» (2010-2016 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади фертил ёшдаги аёлларда гиперпролактинемияни клиник ва генетик полиморфизмлар асосида ташхислаш ва башоратлаш параметрларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гиперпролактинемия ҳолати аниқланган фертил ёшдаги аёлларнинг клиник-анамнестик, гормонал ва инструментал маълумотларини таҳлил қилиш; функционал ва органик генезли гиперпролактинемияси мавжуд ўзбек миллатига хос аёлларида DRD2-рецепторининг ген полиморфизмини тадқиқ этиш;

генетик ва клиник-лаборатор корреляцион алоқани баҳолаш;

гиперпролактинемия генези ва генетик полиморфизмга боғлиқ ҳолда диагностика алгоритми ва прогностик кўрсаткичлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси 3 клиникасида рўйхатдан ўтган органик ва функционал генезли гиперпролактинемия ҳолатидаги текширувдан ўтган турли репродуктив бузилишлар кузатилган 209 нафар аёл олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби гормонал, биокимёвий ва тиббий-генетик тадқиқотлар материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник, биокимёвий, генетик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

фертил ёшдаги аёлларда қалқонсимон беши дисфункциясининг органик ва функционал гиперпролактинемияга ўзаро боғлиқлик параметрлари асосланган;

илк бор гиперпролактинемияли ўзбек миллатига мансуб аёллардаги DRD2-рецептор генининг касалликка мойил полиморфизми асосланган;

ўзбек миллатига хос аёллар ирсиятида гетерозигота турдаги DRD2 генининг C3420T и C3438T полиморфизми исботланган;

аёлларда DRD2 генининг C3420T (rs 6275) полиморфизмидаги мутантли TT-генотипнинг ташувчилиги гиперпролактинемия ривожланишига прогностик омил, бу генотип функционал гиперпролактинемияли аёллардаги аутоиммун тиреоидит, гипотиреоз, иккиламчи бепуштлик ва аменорея касалликлар билан боғлиқлиги исботланган;

фертил ёшдаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник ва генетик параметрларини ташхислашнинг башоратлаш параметрлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

фертил ёшдаги аёлларда қалқонсимон беши дисфункцияси натижасида гиперпролактинемияга олиб келишининг биокимёвий белгилари баҳоланган;

фертил ёшдаги аёлларда гиперпролактинемиянинг генетик полиморф кўрсаткичлари тавсия қилинган;

бирламчи бўғин шифокорлари ва тор доирадаги эндокринолог ва гинеколог мутахассислар учун гиперпролактинемия билан оғриган аёлларга ташхис қўйиш услублари тавсия этилган;

гиперпролактинемия шаклланишининг прогностик кўрсаткичлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, замонавий усулларнинг қўлланганлиги, клиник, биокимёвий, генетик, инструментал ва статистик усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллелларини патогенетик механизмларга тавсифи сезиларли даражада кенгайтирилганлиги, беморларда клиник ва генетик ўзгаришлар орасидаги алоқа аниқланганлиги, касаллик ривожланишидаги хавф омиллари, шунингдек, касалликни коррекциялаш усуллари асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касалликда юзага келадиган ўзгаришларни коррекциялашда терапевтик ёндашувнинг асосланганлиги ва ташхислашнинг такомиллаштирилганлиги фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемия олдини олиш аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллелларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемияни даволашга замонавий ёндашув» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 апрелдаги 8н-з/48-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома аёлларда гиперпролактинемияни натижасида юзага келадиган бепуштлиқни олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллеллари баҳолаш натижасида самарасини ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси 1-2-3 клиникалари, Республика аҳоли репродуктив саломатлик маркази, Республика ихтисослаштирилган акушерлик-гинекология илмий-амалий тиббиёт марказининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 апрелдаги 8н-з/48-сон маълумотномаси). Олинган натижаларини амалиётга жорий этилиши назорат остига олинган юқори миқдордаги пролактинли аёлларнинг 39% да органик гиперпролактинемия, 61% да функционал гиперпролактинемия, уларнинг 54,6% да олигоменорея,

олигоопсоменорея ва опсоменорея туридаги хайз цикли бузилиши кузатилиши, шунингдек, бепуштлиқ учраши асосланган. Гиперпролактинемия ҳосил бўлишини башоратлашда С3420Т полиморфизмдаги ТТ-генотипли аёлларда пролактин микдорининг ўртача ошиши 42,2 нг/мл ни, С3420Т полиморфизмдаги мутантлашган ТТ-генотип функционал гиперпролактинемияли аёллардаги гипотиреоз, АИТ, иккиламчи бепуштлиқ ва аменорея касалликлари билан чамбарчас боғлиқлигини асослаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманда, жумладан 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги 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 «**Фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллеллари баҳолаш**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётлар маълумотлари таҳлили ўтказилган. Мазкур патологиянинг тиббийғижтимоий жиҳатлира ҳақидаги маълумотлар баён этилган, гиперпролактинемиянинг айрим патогенетик хусусиятлари ёритилган. Алоҳида эътибор гиперпролактинемия бўлган аёлларда репродуктив тизимини бузилишларининг клиник-генетик жиҳатлари ва уларни ўрганишига қаратилган. Тадқиқот натижалари ва ўрганилган муаммога бағишланган кўп марказли тадқиқотлардан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллелларини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва қўлланилган тадқиқот усулларини ақс эттиради. Тадқиқотлар 2010 йилдан 2016 йилгача бўлган даврида Тошкент тиббиёт академиясининг 3-клиникаси

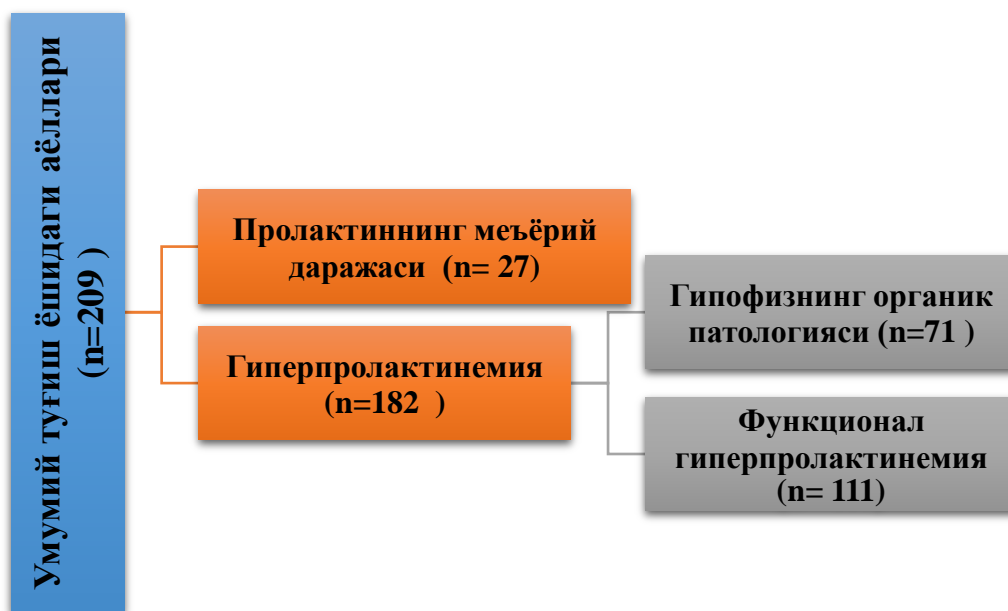
Эндокринология бўлимида ва маслаҳат поликлиникаси базасида ҳамда шаҳар ташхислаш марказида олиб борилди.

Илмий иш асосига репродуктив тизими томонидан турли хил бузилишлари бўлгани сабабли маслаҳат марказига мурожаат қилган 209 нафар аёлнинг клиник-лаборатор, эндокринологик ва генетик кўрсаткичларини таҳлил қилиш кўйилган.

Тадқиқот дизайни-обсервацион кросс-секцион тадқиқотлар.

Кузатув гуруҳларига тақсимлаш: Тадқиқот жараёнида 2 гуруҳ ташкил этилди (1-расм): асосий гуруҳни гиперпролактинемияли 182 нафар аёл ташкил этди ва назорат гуруҳини пролактин даражаси меъёрда бўлган 27 нафар шартли соғлом аёллар ташкил қилди.

Ўз навбатида асосий гуруҳ гипофизнинг органик шикастланиши фонидаги гиперпролактинемияли (гипофизнинг микро- ва макроаденомалари, турк эгарининг тор, бўш бўлиши, гипофизнинг гипоплазияси) ва функционал генезли гиперпролактинемияли беморлар гуруҳига бўлинди.



1-расм.Асосий кузатув гуруҳдаги тақсимланиш

Гиперпролактинемия фонидаги ўрганилаётган патологияларга боғлиқ холда кичик гуруҳлар тақсимоти куйидагича бўлди (2-расм).

Тадқиқотга киритилган барча аёллар репродуктив ёшида эди. Аёлларнинг ёш градацияси 14 дан 49 гача ўзгарди, ўртача ёши эса $28,5 \pm 0,5$ ни ташкил этди.

Тадқиқот олиб боришда 2 гуруҳ яратилди: асосий гуруҳни гиперпролактинемияли 182 нафар аёл ташкил этди (ўртача ёши $-28,4 \pm 0,6$ ёш) ва назорат гуруҳини пролактин даражаси меъёрда бўлган 27 нафар шартли соғлом аёллар ташкил этди (ўртача ёши $28,9 \pm 0,4$). Шаҳар аҳолисидаги аёллар улуши 77,4%ни ташкил этди, қишлоқ аҳолиси 22,6% ни ташкил этди. Тана вазнининг ўртача индекси $22,6 \text{ кг/м}^2$ ни ташкил қилди.



2-расм. Гиперпролактинемия фонида ўрганилаётган кичик гуруҳлар тақсимланиши

Тадқиқотга амалга ошириш мезонлари: фертил ёшдаги аёллар (18-49 ёш); тадқиқот давомидаёки анамнезда қонда пролактин баландлиги; ўзбек миллати.

Қуйидагилар киритилмади: фертил ёш мезонларга жавоб бермайдиган ёш (18 ёшдан кичкина ва 49 дан юқори); тадқиқот вақтида қондаги пролактин даражасига таъсир этувчи дори ёки бошқа воситаларни қабул қилиш; қонда пролактин даражасини ортишини юзага келтирувчи бошқа сабабларни бартараф этиш; йўлдош онкопатологияси, оғир соматик касалликлари бўлган аёллар; миллати ўзбек бўлмаган ёки аралаш ўзбек миллатига хос аёллар.

Беморнинг ўзбек миллатига хослиги унинг оила аъзоларининг охириги учта авлодини мазкур миллатга мансублигини анамнестик усул билан, бемор билан суҳбатлашиш йўли билан исботловчи маълумотлар асосида аниқланди.

Тадқиқотлар Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институти қошидаги Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологияси лабораториясида ўтказилди. Беморларнинг қон намуналарини йиғиш Тошкент шаҳар тиббий маслаҳат-ташхис маркази Давлат унитар корхонаси ҳудудида ўтказилди. 3 мл микдордаги веноз қон 5 мл вакутаинер (ЕДТА) сифатида қабул қилинди ва -20°C да сақланди.

Тадқиқотлар 2012-2016 йилларда гиперпролактинемияли туғиш ёшидаги аёлларнинг танлаб олиш асосида ўтказилди. Аниқ беморларни танлаб олишда уларнинг этник келиб чиқиши, жинси, ёши ҳисобга олинди.

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

Диссертация «**Фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник белгиларни баҳолаш**» деб номланган учинчи бобиуч кичик бўлимдан ташкил топган бўлиб, унда кетма кетликда гормонал тадқиқотлар натижалари, репродуктив соҳадаги бузилишларни қайд қилиш сонининг таҳлили, қалқонсимон, сут безлари, шунингдек бачадон ва унинг ўсимталари томонидан ультратовушли ўзгаришлар келтирилган. Функционал гиперпролактинемияли ва гипофиз микроаденомаси бўлган беморлардаги гормонал бузилишлар ўрганилган.

Бизлар томонимиздан аниқландики, гиперпролактинемияли аёлларда пролактиннинг ўртача даражаси етарли миқдорда юқоридир - $28,2 \pm 1,74$ нг/мл, бу меъёрдаги белгилардан 2,7 марта юқоридир ($p < 0,001$).

Турли генезли гиперпролактинемияли мазкур кўрсаткич таҳлил қилинганда аниқландики, гипофизнинг органик патологияси бўлган аёллар гуруҳида пролактиннинг ўртача даражаси жуда ҳам юқори - $30,4 \pm 2,09$ нг/млни ташкил этди, бу гиперпролактинемия патогезининг бирламчи тавсифи билан тушунтирилади. Шунингдек корелляцион таҳлил гиперпролактинемиянинг органик генези ва пролактин даражаси ўртасидаги кучсиз ижобий алоқани аниқлади ($\chi^2 = 0.207$, $p < 0.001$). Бироқ, бизнинг олиб борган тадқиқотларимизда гипофизнинг органик патологияси асосий соматик патология белгиларидан бири бўлиб ҳисобланган функционал гиперпролактинемияга нисбатан унча кўп учрамайди.

Қалқонсимон безнинг тузилмавий ўзгаришлари турига боғлиқ ҳолда аёллардаги пролактиннинг ўртача даражасининг таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, пролактиннинг энг юқори даражаси ($30,2 \pm 4,57$ нг/мл) тиреоидитнинг аутоиммун белгилари бўлган аёлларда аниқланди.

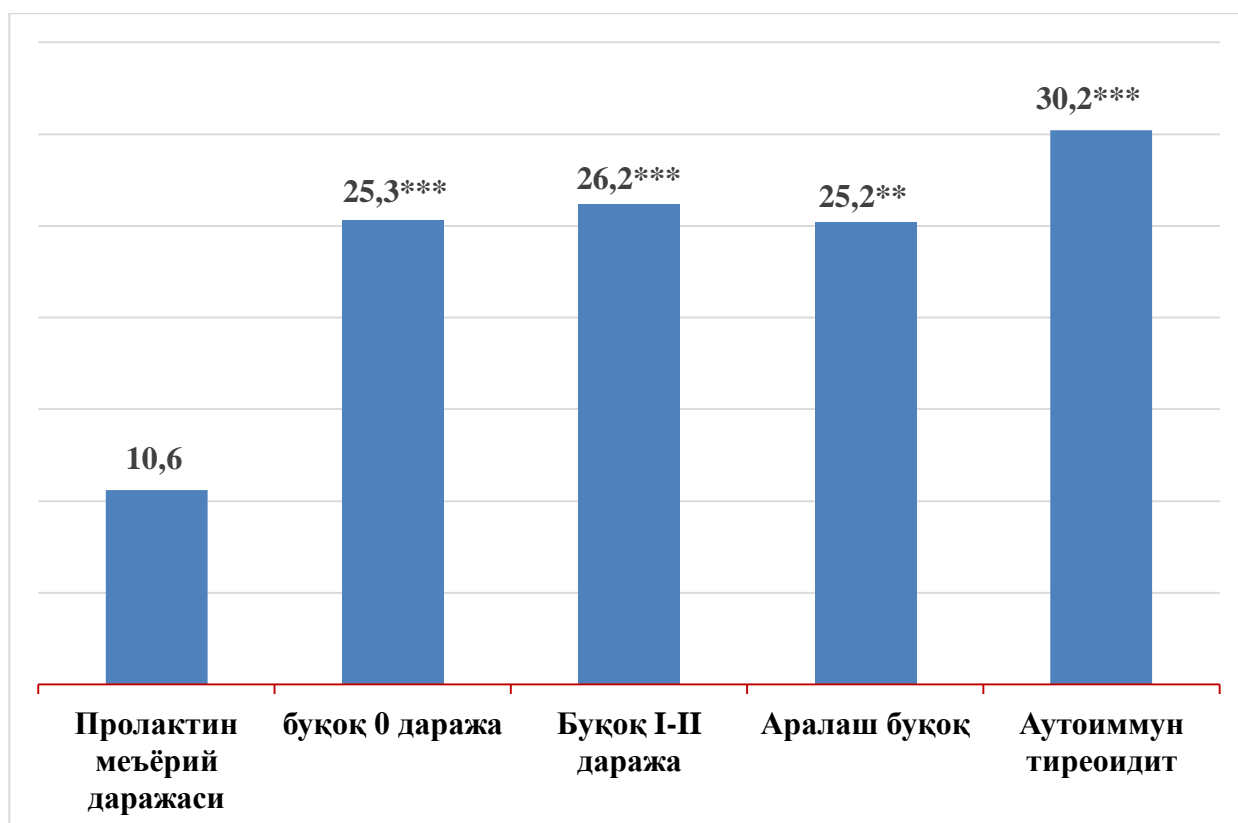
Сут безларида тузилмавий ўзгаришлар типидан қондаги пролактин даражасига боғлиқ ҳолда ўзгаришлар қуйидаги қонуниятлар аниқланди:

текширилган аёлларнинг умумий сонидан пролактиннинг энг юқори даражаси (30 нг / мл дан юқори) сут безларининг тузилмавий патологиялари бўлган аёлларда қайд этилди.

Шуни алоҳида таъкидлаш зарурки, сут безларининг фиброаденомасида қон зардобидида пролактиннинг максимал концентрацияси аниқланди ($41,2 \pm 6,82$ нг/мл).

Бундан келиб чиқадики, тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги пролактин даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,7 марта юқори ($p < 0,001$) бўлади.

Пролактиннинг энг юқори даражаси аутоиммун тиреоидит белгилари бўлган аёлларда аниқланди, бу эса қондаги пролактин даражасини қалқонсимон без тўқималаридаги яллиғланиш жараёнларига аҳамиятли фаол таъсирдан гувоҳлик беради.



Изох: * - назорат ва асосий гуруҳлар маълумотлари буйича фарқлар муҳимдир (** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

3-расм. Фертил ёшдаги аёлларда ўртача пролактин даражаси (нг/мл)

Сут безлари фиброаденомасида қон зардобиди пролактиннинг энг юқори концентрацияси аниқланди ($41,2 \pm 6,82$ нг/мл). Бу бепуштликни ривожланишида асосий ҳавф гуруҳларидан бири бўлиб сут безлари фиброаденомаси мавжуд бўлган аёлларни ҳисоблашга имкон беради. Шунингдек пролактиннинг энг юқори даражаси гипоменструал синдромли аёлларда қайд этилди ($30,4 \pm 2,34$ нг/мл). Бепуштликнинг ривожланиши учун асосий ҳавф гуруҳларидан бири сифатида кўкрак фиброаденомлари мавжудлигини аёлларга қарашга имкон беради. Бундан ташқари, юқори даражада пролактин ($30,4 \pm 2,34$ нг/мл) гипоменструал синдромли аёлларда кузатилди.

Диссертациянинг «Репродуктив ёшидаги гиперпролактинемияли аёлларнинг генетик кўрсаткичларининг таснифи» деб номланган тўртинчи бобида бепуштликнинг оқибати ва менструал циклнинг турли бузилишлари каби репродуктив соҳадаги бузилишларни қайд қилиш сони таҳлили бажарилган. Шунингдек, гиперпролактинемияли аёлларда қалқонсимон без томонидан юзага келадиган бузилишларнинг таҳлили келтирилган. Репродуктив касалликларни учраши, ҳайз даврининг турли хил касалликлари ва бепуштлик туфайли текширилиш натижалари ёритилган. Гиперпролактинемия бўлган аёлларда тиреоид касалликлари таҳлили ҳам амалга оширилди.

| Гормон | Пролактиннинг меъерий даражаси (n=27) | Гиперпролактинемия (n=182) | P |
|--------------------|---|-------------------------------|-------|
| Эстрадиол, нг/мл | 108,4 | 95,6±12,65 | >0,05 |
| Прогестерон, нг/мл | 1,7±0,03 | 2,2±1,21 | >0,05 |
| Тестостерон, нг/мл | 0,27±0,101 | 0,73±0,182 | >0,05 |
| Кортизол, нмоль/л | 139,5±2,6 | 165,3±10,27 | <0,05 |
| ЛГ, мМЕ/л | 5,1±1,13 | 9,6±1,15 | >0,05 |
| ФСГ, мМЕ/л | 3,9±0,9 | 8,8±1,57 | <0,05 |
| ДЭАС, мкмоль/л | 2,1±0,26 | 2,5±0,23 | >0,05 |

Шу маълумот диққатни ўзига жалб этадики (№2 жадвал) гиперпролактинемия ФСГ даражасини ортиши билан ассоцияланади ($p \leq 0,05$). Бироқ корреляцион таҳлилда кучсиз салбий алоқа аниқланди ($R = -0,189$, $p \leq 0,05$). Микроаденомали ва қон зардобиди ўртача намоён бўлган пролактинли беморларда, пролактинни юқори даражада бўлиши билан ФСГ гонадотропинларининг янада юқори аҳамияти кузатилди, бу озод бўлувчи гормон (ГнРГ)-гипоталамик гонадотропин пульсативлигини аста секин пасайиши билан мос келади. (Interpretation of Serum Gonadotropin Levels Hyperprolactinaemia).

Гиперпролактинемияли аёллар қонида кортизол даражасининг ортиши қайд этилади ($P \leq 0,05$). Бундаги корреляцион алоқа ўртача кучдаги ижобий алоқани аниқлади ($R = 0,582$, $p \leq 0,001$). Шунингдек, гиперпролактинемияли аёлларда ЛГ даражасининг ортиши ($P \geq 0,05$) ва прогестерон даражасининг пасайишига хос бўлган тенденция кузатилади. Бироқ ЛГга нисбатанкорреляцион таҳлил ўртача кучдаги салбий алоқани аниқлади ($R = -0,342$, $p \leq 0,001$).

Турли табиатли бўлган гиперпролактинемияли аёлларда мазкур кўрсаткичларни қийслашда аниқландики, гипофизнинг органик шикастланиши бўлган беморлар гуруҳида кўпроқ прогестерон даражаси пасайган ($P \geq 0,05$), функционал гиперпролактинемияли беморлар гуруҳида эса кўпроқ ЛГ даражаси ошган ($P \geq 0,05$).

Функционал гиперпролактинемияли аёлларда ТТГ даражаси $3,3 \pm 0,38$ нг/мл ни ташкил этди, бу қалқонсимон без функциясини пасайиш фониди гиперпролактинемияни ривожланиш ҳавфи ошганлиги тўғрисидаги маълумотларни тасдиқлайди. Бунда ТТГнинг ўртача кўрсаткичлари меъерий кўрсаткичлардан ошмади. Юқорида қайд этилганидек, бизлар танлаб олган 4 пасайган ва ТТГ юқори бўлган гипотериозли аёллар 6,2%ни ташкил этди. ТТГ даражаси юқори бўлган, Т4 меъёр даражасида бўлган субклиник гипотериозли аёллар улуши 42,8%ни ташкил этди. Шундай қилиб,

ТТГ даражаси юқори бўлган аёлларнинг йиғинди улуши 50%дан ошмади, бу ТТГнинг олинган ўртача кўрсаткичларини меъёрий белгиларга яқинлашганлиги билан тушунтирилиши мумкин.

Функционал гиперпролактинемияли аёллар гуруҳида бирламчи бепуштлик ишончли равишда тез тез қайд этилади ($\chi^2 = 16,27$, $p < 0.001$). Шунингдек иккиламчи бепуштлик ҳам функционал гиперпролактинемияли аёлларда тез тез қайд этилди ($P \geq 0,05$), бу балки, репродуктив функцияга бошқа омиллар (пролактин даражасидан бошқа) таъсири билан тушунтирилади. Шу билан бирга, орреляцион таҳлилда иккиламчи бепуштликни ривожланиши ва гипофизнинг органик патологияси ўртасида кучсиз ижобий алоқа аниқланди ($R = -0,153$, $p \leq 0,01$). Таҳлиллар кўрсатдики, ҳар икки кичик гуруҳлардаги гиперпролактинемияли аёлларда кўпроқ гипоменструал синдром учради ва бу ўз навбатида гипофизнинг органик шикастланиши билан оғриган беморлар кичик гуруҳига нисбатан функционал гиперпролактинемияли аёллар гуруҳида кўпроқ кузатилди.

Бизлар томонимиздан олинган натижалар шундан гувоҳлик берадики, қалқонсимон безнинг янада оғир тузилмавий шикастланишлари (турли даражадаги бўқоқ, АИТ) функционал гиперпролактинемия қайд этилган клиник вазиятлар учун янада кўпроқ хос бўлди, бироқ кўпчилик ҳолатларда статистик фарқлар ишончсиз бўлди ($P \geq 0,05$), буни танлаб олиш ўлчамлари билан тушунтириш мумкин.

Шундай қилиб, бизлар томонимиздан олиб борилган тадқиқотлар фертил ёшидаги аёлларда бепуштликни шаклланиш частотасига аёллардаги гиперпролактинемия ҳолати шубҳасиз ўз таъсирини кўрсатишини кўргазмали равишда намоиш этди. Бу бизнинг минтақамизнинг иқлимий-географик ва экологик ўзига хосликлари, аҳоли ўртасида қалқонсимон безнинг органик ва функционал шикастланишининг юқори нисбий даражаси билан тушунтирилиши мумкин, бу эса ўз навбатида гиперпролактинемияни шаклланишига олиб келади.

Шундай қилиб, юқоридагиларнинг умумлаштирилиши шуни кўрсатадики, гиперпролактинемия, бачадон патологияси, тухумдон ва сут безлари кўпинча ултратовуш текшируви билан аниқланган. Беморларнинг ушбу гуруҳидаги касалликнинг энг хос характеристикаси сурункали аднексит ва фиброз-кистоз мастопатия эди.

Диссертациянинг «**Гиперпролактинемияли фертил ёшидаги аёлларни ультратовушли текшириш маълумотларининг таҳлили**» деб номланган кичик гуруҳида мазкур гуруҳ беморларини текшириш натижалари келтирилган. Қалқонсимон, сут безлари, шунингдек бачадон ва унинг ўсимталари томонидан юзага келадиган ультратовушли ўзгаришлар ўрганилди. Келиб чиқиши бўйича ҳам функционал, ҳам органик гиперпролактинемияли аёлларда тез-тез қайд этиладиган патология бўлиб сурункали аднексит ҳисобланди (мос ҳолда 46,5% ва 53,5%). Шунингдек, гиперпролактинемияли аёлларда пролактин даражаси меъёрда бўлган аёллардан фарқли равишда эндометриоз, бачадон миомаси ва

генитал инфантилизм каби бузилишлар қайд этилди. Тухумдонларнинг кистозли ўзгаришлари назорат гуруҳида якка ҳолда қайд этилди ва гиперпролактинемияли аёлларда 11%дан ошмади. Таҳлиллар кўрсатдики, гиперпролактинемияли аёллар гуруҳида қондаги пролактин даражасини ортишига олиб келувчи энг кўп сабаблардан бири бўлган фиброз-кистозли мастопатия амалий жиҳатдан 2 марта кўп қайд этилди.

Шундай қилиб, юқорида келтирилганларни хулосалаб шундай хулоса қилиш мумкинки, гиперпролактинемияли аёлларда ультратовушли текшириш маълумотларига кўра бачадон, бачадон ўсимталари ва сут бези томонидан энг энг кўп патологиялар аниқланди. Мазкур беморлар контингенти учун хос бўлган энг кўп учровчи патология бўлиб сурункали аднексит ва фиброз-кистозли мастопатия ҳисобланади.

Диссертациянинг «Гиперпролактинемияли репродуктив ёшидаги аёлларда енетик кўрсаткичлар тавсифи» деб номланган тўртинчи боби 4 кичик бўлимдан ташкил топган бўлиб, унда DRD2 генининг икки полиморфизм генотипларининг авлоддан авлодга ўтиш тавсифи таҳлил қилинган.

3-жадвал

Алел ва генотипларни DRD2 генининг C3420T полиморфизми билан тақсимлаш

| Алел ва генотиплар | Ҳодиса | Назорат | Жами |
|--------------------|--------|---------|------|
| Алел С | 120 | 98 | |
| Алел Т | 76 | 36 | |
| Генотип СС | 31 | 34 | 65 |
| Генотип СТ | 58 | 30 | 88 |
| Генотип ТТ | 9 | 3 | 12 |
| Жами | 98 | 67 | |

4-жадвал

Алел ва генотипларни DRD2 генининг C3438T полиморфизми билан тақсимлаш

| Алел ва генотиплар | Ҳодиса | Назорат | Жами |
|--------------------|--------|---------|------|
| Алел С | 139 | 95 | |
| Алел Т | 57 | 39 | |
| Генотип СС | 45 | 31 | 76 |
| Генотип СТ | 49 | 33 | 82 |
| Генотип ТТ | 4 | 3 | 7 |
| Жами | 98 | 67 | |

Бизлар томонимиздан ўрганилган полиморфизм бўйича у ёки бу генотипнинг ташувчанлигини янада чуқур ўрганиш учун бизлар томонимиздан ирсиятнинг қуйидаги моделлари тузилди.

С3420Т полиморфизм учун моделлари ва Харди-Вайнберг тести ирсиятнинг мултипликатив модели (тест хи-квадрат, ИИ = 1)

| Аллеллар | Асосий гуруҳ | Назорат гуруҳ | X ² | P | OP | |
|----------|--------------|---------------|----------------|------|-------|-----------|
| | н=98 | н=67 | | | знач. | 95% СИ |
| Аллел С | 0,612 | 0,731 | 5,04 | 0,02 | 0,58 | 0,36-0,94 |
| Аллел Т | 0,388 | 0,269 | | | 1,72 | 1,07-2,78 |

Ирсиятнинг умумий модели (тест хи-квадрат, ИИ = 2)

| Генотиплар | Асосий гуруҳ | Назорат гуруҳ | X ² | P | OP | |
|------------|--------------|---------------|----------------|------|-------|-----------|
| | н=98 | н=67 | | | знач. | 95% СИ |
| Генотип СС | 0,316 | 0,507 | 6,21 | 0,01 | 0,45 | 0,24-0,85 |
| Генотип СТ | 0,592 | 0,448 | | | 1,79 | 0,95-3,35 |
| Генотип ТТ | 0,092 | 0,045 | | | 2,16 | 0,56-8,28 |

Назорат гуруҳ учун Харди-Вайнберг тести (тест хи-квадрат, ИИ = 1)

| Генотиплар | Назорат гуруҳи | XWE | X ² | P |
|------------|----------------|-------|----------------|------|
| | н=67 | | | |
| Генотип СС | 0,507 | 0,535 | 1,30 | 0,25 |
| Генотип СТ | 0,448 | 0,393 | | |
| Генотип ТТ | 0,045 | 0,092 | | |

Асосий гуруҳ учун Харди-Вайнберг тести (тест хи-квадрат, ИИ = 1)

| Генотиплар | Асосий гуруҳ | XWE | X ² | P |
|------------|--------------|-------|----------------|------|
| | н=98 | | | |
| Генотип СС | 0,316 | 0,375 | 5,95 | 0,01 |
| Генотип СТ | 0,592 | 0,475 | | |
| Генотип ТТ | 0,092 | 0,150 | | |

С3438Т полиморфизм учун ирсият моделлари ва Харди-Вайнберг тести
Ирсиятнинг мультипликатив модели (тест хи-квадрат, ИИ = 1)

| Аллеллар | Асосий гуруҳ | Назорат гуруҳи | X ² | P | OP | |
|----------|--------------|----------------|----------------|---|-------|-----------|
| | н=98 | н=67 | | | знач. | 95% СИ |
| Аллел С | 0,709 | 0,709 | 0.00 | 1 | 1,00 | 0,62-1,62 |
| Аллел Т | 0,291 | 0,291 | | | 1,00 | 0,62-1,62 |

Ирсиятнинг умумий модели (тест хи-квадрат, ИИ = 2)

| Генотиплар | Асосий гуруҳ | Назорат гуруҳи | X ² | P | OP | |
|------------|--------------|----------------|----------------|------|--------|-----------|
| | н=98 | н=67 | | | нисбат | 95% СИ |
| Генотип СС | 0,459 | 0,463 | 0,02 | 0,99 | 0,99 | 0,53-1,84 |
| Генотип СТ | 0,500 | 0,493 | | | 1,03 | 0,55-1,92 |
| Генотип ТТ | 0,041 | 0,045 | | | 0,91 | 0,20-4,19 |

Назорат гуруҳ учун Харди-Вайнберг тести (тест хи-квадрат, ИИ = 1)

| Генотиплар | Асосий гуруҳ | XWE | X ² | P |
|------------|--------------|-------|----------------|------|
| | 67 | | | |
| Генотип СС | 0,463 | 0,503 | 2,51 | 0,11 |
| Генотип СТ | 0,493 | 0,413 | | |
| Генотип ТТ | 0,045 | 0,085 | | |

Асосий гуруҳ учун Харди-Вайнберг тести (тест хи-квадрат, ИИ = 1)

| Генотиплар | Асосий гуруҳ | XWE | X ² | P |
|------------|--------------|-------|----------------|------|
| | 98 | | | |
| Генотип СС | 0,459 | 0,503 | 4,41 | 0,04 |
| Генотип СТ | 0,500 | 0,412 | | |
| Генотип ТТ | 0,041 | 0,085 | | |

Биз томонимиздан юқорида келтирилган жадваллардан кўриниб турибдики, DRD2 гени С3420Т полиморфизми бўйича ўзбек миллатига мансуб бўлган аёлларда ирсиятнинг гетерозигот типи ишончли равишда юқори бўлади ($\chi^2 = 595$, $p < 0.01$). Шунингдек, DRD2 гени С3438Т полиморфизми бўйича генотипларни тақсимлашда, ирсиятнинг гетерозигот типининг устун бўлиши кузатилади. ($\chi^2=4,41$, $p < 0.05$). Бизлар томонимиздан олинган маълумотларга мос холда гиперпролактинемияли аёллар гуруҳида ҳам ва пролактин даражаси меъёрда бўлган гуруҳда ҳам DRD2 гени 1 полиморфизмининг гетерозигот

генотипили аёллар устун бўлади. 2 полиморфизм генидаги генотипларни тақсимлашга келадиган бўлсак, уларда мазкур тенденция у даражада намоён бўлмади, ирсиятнинг гетерозигот типидagi аёллар улуши гомозиготда фақат 5-10%га ошди холос.

DRD2 гени полиморфизмининг сезувчанлиги ва махсуслик кўрсаткичларининг таҳлили гиперпролактинемияга полиморфизм генининг маълумотларини юқори махсуслиги ва сезувчанлигини аниқланди.

Биз, томонимиздан DRD2 гени C3420T полиморфизм генотипини гетерозигот типидagi ирсиятини устун бўлиши аниқланди.

DRD2 генини C3438T полиморфизми бўйича тақсимлашда гетеро ёки гомозиготни ишончли устун бўлиши аниқланмади.

Олинган маълумотлардан келиб чиқиб, шуни таъкидлаш жоизки, субклиник гипотериозли аёлларда ҳам, эутиреозли аёлларда ҳам DRD2 1 полиморфизм гени гетерозигот типининг устун бўлиши шунингдек органик гиперпролактинемияли ва қалқонсимон безида патологияси бўлганларда ҳам кузатилади. Шунингдек, таъкидлаш зарурки, субклиник гипотериозли ва эутиреозли аёлларда DRD2 гени C3420T полиморфизм TT мутант генотипи деярли тенг нисбатларда тақсимланади.

Субклиник гипотериозли функционал гиперпролактинемияли аёлларнинг 61,9%ида СТ-генотипи аниқланади. Мазкур гуруҳдаги гипотериозли 25% аёлларда C3420T полиморфизми бўйича TT генотипи ўз ўрнига эгадир. C3438T полиморфизм таҳлилида ишончли фарқлар аниқланмади.

Функционал гиперпролактинемия ва аутоиммун тиреодонтитли аёллар гуруҳида 50,0% холатда DRD2 гени C3420T полиморф маркерининг мутант ирсияти (TT-генотип) аниқланди, шунингдек 10% холатда DRD2 гени C3438T полиморф маркери мутант ирсияти (TT-генотипи) 0-1 даражали бўқоғи бўлган аёлларда аниқланди.

Шуни таъкидлаш жоизки, C3420T полиморфизми бўйича TT мутант генотипи гипофизиди органик ўзгаришлари бўлган АИТли аёлларда аниқланди.

Ҳам органик ва ҳам функционал генезли гиперпролактинемияли фиброз-кистоз мастопатияси бўлган бемор аёлларда TT-мутант генотипини аниқлаш ўз ўрнига эга бўлди (мос холда 8,3 ва 11,2%).

Гипофизнинг органик ўзгаришлари фонидаги гиперпролактинемияли фиброз-кистоз мастопатияси бўлган аёллар гуруҳида СТнинг гетерозигот авлоддан авлодга ўтиши ишончли тенденцияси C3420T полиморфизмида ҳам, C3438T полиморфизмида ҳам кузатилади (66,7% ва 75%).

Олинган маълумотларга мос холда, бирламчи бепуштлик гуруҳидаги гипофизнинг органик шикастланиши бўлган аёлларда ва фертилик сақланиб қолган аёллар гуруҳида C3420T полиморфизми бўйича СТ-гетерозигот генотипини устун бўлиши кузатилади.

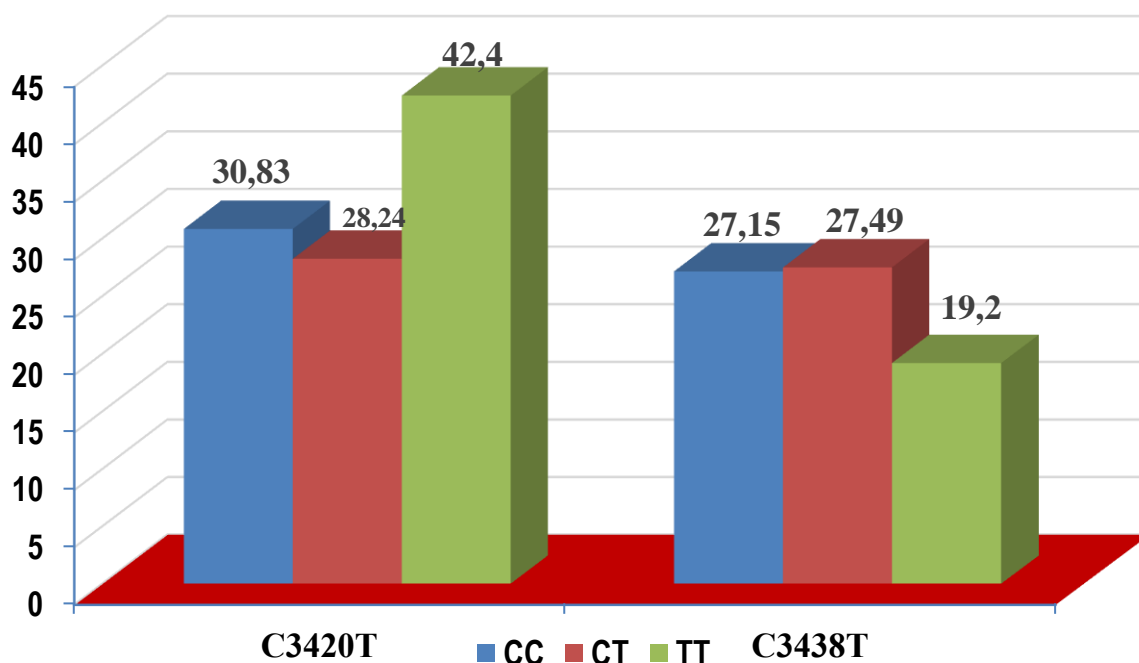
C3420T полиморфизм DRD2 генотип генини авлоддан авлодга ўтишининг бир текисдаги тақсимои иккиламчи бепуштлик гуруҳида ҳар бири учун бир

хилда бўлган 33%дан кузатилади. Худди шу гуруҳда С3438Т полиморфизми бўйича СС гомозигот генотипининг 100% авлоддан авлодга ўтиши аниқланди.

Бирламчи, иккиламчи бепуштлиқ ва уларсиз бўлган гуруҳлардаги функционал гиперпролактинемияли аёлларда DRD2 гени С3438Т икки полиморфизми тахлилида гомо ва гетерозиготнинг тақсимооти бир текисда бўлди.

Функционал гиперпролактинемия фонидаги бепуштлиқ кузатилган аёлларда иккиламчи полиморфизм бўйича ТТ-мутант генотип ташувчилари аниқланмади. Фарзанд кўриш функцияси сақланиб қолган аёлларда эса ФГ мавжуд бўлганда ТТ-мутант генотипининг ташувчиси 8,7% ҳолатда аниқланди. 1 полиморфизмда ирсиятнинг гетерозигот типини устун бўлди. ТТ-мутант генотипи гомоменструал синдромда (8,3%) ва аменореяда (50%) аниқланди. ФГ фонидаги аёлларда ҳам, гипофизнинг торганик патологияси бўлган аёлларда ҳам бир бирига ўхшаган ҳолатда гипоменструал синдром кўп сонли ҳолатда ирсиятнинг гетерозигот типига эга бўлди (60,9%). Шунингдек тадқиқотда иштирок этган аменореяли аёлларнинг тўртдан бир қисмида (25,0%) ги 1 ва 2 полиморфизмидаги ТТ мутант гени аниқланди.

Бачадон ва бачадон ўсимталарини УТТ даги патологик ўзгаришлари ва гипофизнинг органик патологиялари бўлган аёлларда генетик кўрсаткичларни ўрганишда аниқландики, фақат 25% да сурункали аднекситда ва 33,3% ҳолатда бачадон миомасида 1 полиморфизмининг гомозигот типини аниқланди. Тухумдонларда кистоз ўзгаришлари бўлган 20% аёлларда, бачадон гипоплазияси кузатилган 40% аёлларда сурункали аднексит аниқланган 5 % аёлларда ТТ мутант гени аниқланди.



4-расм. DRD2 генининг полиморфизми генотипига кўра асосий гуруҳ ўртасида пролактин ўртача даражасининг кўрсаткичлари (нг/мл)

Мазкур гуруҳ беморларидаги DRD2 гени 2 полиморфизми таҳлилида ТТ мутант гени аниқланмади.

ТТ мутант гени бачадон гипоплазияси бўлган 50% аёлларда ва эндометриоз кузатилган 20% аёлларда фақат 2 полиморфизмда аниқланди.

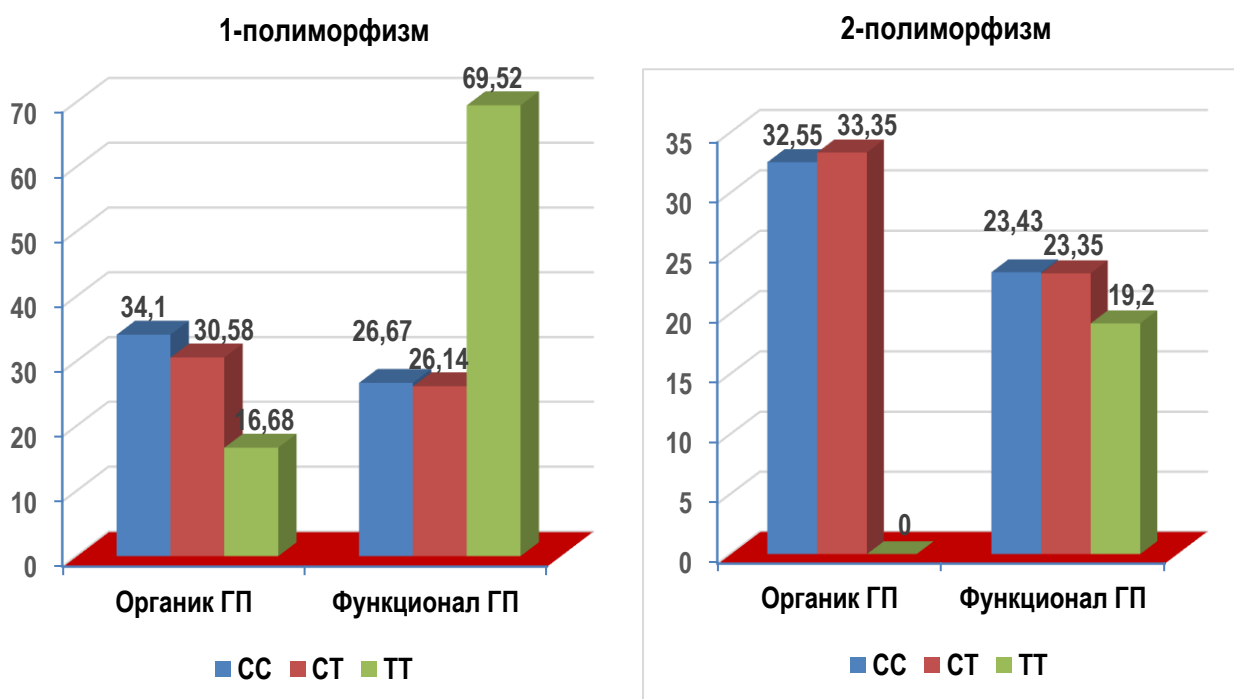
Пролактин даражаси ва бизлар томонимиздан ўрганилаётган ген полиморфизми бўйича тадқиқотлар типини таҳлил қилиш принципиал қизиқиш уйғотди (нг/мл).

4-расмда кўрсатилганидек, DRD2 гени С3420Т полиморфизми бўйича ТТ генотипи аёлларда мазкур полиморфизм бошқа генотипларини ташувчилари билан солиштириш бўйича С3420Т шунингдек С3438Т полиморфизми мутант гени билан солиштирилганда пролактин даражасининг ишончли юқори бўлиши қайд этилди.

Қуйида келтирилган расмда эса функционал генезли гиперпролактинемия фониди 1 полиморфизм бўйича ТТ генотипи аёллардаги қон зардобиди пролактиннинг сезиларли юқори даражаси қайд этилди.

С3420Т ва С3438Т генетик полиморфизмили гиперпролактинемиянинг клиник белгилари корреляцион таҳлили ўтказилганда бизлар томонимиздан қуйидаги натижалар олинди.

С3420Т полиморфизмида гемоглобин даражаси билан ўртача салбий боғлиқлик ($R=-0,409$ $p\leq 0,001$), лейкоцитлар сони билан ўртача салбий боғлиқлик ($R=-0,346$, $p\leq 0,01$), тестестерон даражаси билан эса кучсиз салбий боғлиқлик ($R=-0,286$, $p\leq 0,01$) аниқланди. Ўртача кучга эга бўлган ижобий корреляцион алоқа эстеродиолларга қиёслаб аниқланди ($R=0,554$, $p\leq 0,01$), кучли ижобий алоқа эса ДЭАС даражасига нисбатан топилди ($R=0,790$, $p\leq 0,001$).



5-расм. DRD2 генининг полиморфизми генотипига кўра органик ва функционал гиперпролактинемия билан кичик гуруҳларда пролактин ўртача даражасининг кўрсаткичлари (нг/мл)

C3438T полиморфизмида T4 даражаси билан ($R=-0,199$, $p\leq 0,05$) ва иккиламчи бепуштлик сони билан кучсиз салбий алоқа ($R=-0,271$, $p\leq 0,01$) аниқланди. Ўртача кучга эга бўлган ижобий корреляцион алоқа гемокрит кўрсаткичларига ($R=0,599$, $p\leq 0,001$) ва гемоглобин даражасига нисбатан аниқланди ($R=0,394$, $p\leq 0,01$).

Бошқа кўрсаткичлар бўйича корреляцион алоқа аниқланмади.

Шундай қилиб, тадқиқотда иштирок этган аёллар ўртасида функционал генезли гиперпролактинемия устунликка эга бўлди, минтақавий ўзига хосликни ҳисобга олган ҳолдаги репродуктив ёшдаги гиперпролактинемияли аёлларда қалқонсимон без томонидан ўзига хос бўлган патология бўлиб унинг фаолиятининг пасайиши, шунингдек ривожланиш даражасидаги бўқоқни ва аутоиммун тиреоидитнинг мавжудлиги бўлиб ҳисобланади, бу эса ўз навбатида қонда пролактин даражасини орттишининг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Шунингдек, гиперпролактинемияли аёлларда ҳайз цикли томонидан гипоминструал синдром кўринишидаги ўзгаришлар кузатилди. 45,6% ҳолатда бепуштлик қайд этилди, бунда асосан функционал гиперпролактинемияда бирламчи бепуштлик кўпроқ кузатилди. УТТда ўтказилган текширишлар натижасида аниқландики, гиперпролактинемия аднексит, бачадонда аниқланадиган патологиялар (гипоплазия, эндометриоз, миома, инфантилизм) ва фиброз-кистоз мастопатия каби патологиялар билан ассоциацияланади, бу эса пролактиннинг юқори даражасини нафақат сут беши патологиялари билан, балки жинсий органлар тизим функциялари билан ўзаро боғлиқлигидан гувоҳлик беради. Репродуктив ёшидаги аёлларда пролактин даражасининг орттиши бепуштлик, ҳайз циклининг бузилиши (олиго- ва опсоменорея), аутоиммун тиреоидит, субклиник гипотериоз, шунингдек фиброз-кистоз мастопатия ва сут безларининг фиброаденомаси каби ҳолатлар билан ассоциацияланади. DRD2 гени полиморфизмининг генетик таҳлили кўрсатдики, ҳар икки полиморфизм бўйича авлоддан авлодга ўтиш гетерозигот типи бўйича юзага келади. C3420T полиморфизм ТТ мутант генотиби функционал гиперпролактинемияли аёлларда гипотериоз, АИТ, иккиламчи бепуштлик ва аменорея каби патологиялар билан ассоциацияланади. ТТ генотиби гиперпролактинемияни шаклланишида башоратли омил бўлиб ҳисобланади. C3420T полиморфизми бўйича ТТ генотибли аёлларда пролактиннинг ўртача жуда юқори даражаси қайд этилди (42,4 нг/л), бунда унинг ўртача энг юқори кўрсаткичи (69,52 нг/л) функционал генезли гиперпролактинемияга эга бўлган аёлларда қайд этилди.

Олинган натижалар гиперпролактинемияли бемор аёлларни юритиш тактикаси ва ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқишга асос бўлиб хизмат қилади.

ХУЛОСАЛАР

«Фертил ёшидаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник-генетик параллеллари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бизлар томонимиздан текширилган пролактин даражаси юқори бўлган аёллар орасида органик генезли гиперпролактинемия 39% ҳолатда қайд этилди, 61% ҳолатда эса да функционал гиперпролактинемия аниқланган. Гиперпролактинемияли аёллар учун ҳайз циклининг бузилиши 54,6% аёлларда гипоментруал синдром (олигоменорея, олигоопсоменорея ва опсоменорея) типиде кузатилди. 45,6%да бепуштлик қайд этилди, бунда бирлачи бепуштлик кўпроқ функционал гиперпролактинемияфункционал гиперпролактинемияли аёлларда кузатилди (32,4%).

2. Бизнинг тадқиқотларимизда гиперпролактинемияли аёлларнинг 65,3% аёлда касаллик қалқонсимон без касалликлари билан ассоциацияланди, жумладан 49%да қалқонсимон без гипофункцияси аниқланди, бу ўз навбатида қонда пролактин даражасининг ортишига асосий сабаблардан бири бўлиб ҳисобланади.

3. Гиперпролактинемия бачадон ва бачадон ўсимталари патологиялари бўлган аднексит (49,4%), кистоз ўзгаришлар (11,1%), эндометриоз (6,5%), бачадон миомаси (6,5%), генитал инфантилизм(10,0%) ва сут безидаги ўзгаришлар, жумладан фиброз-кистоз мастопатия (24,2%) каби патологиялар билан ассоциацияланади, бу эса пролактиннинг юқори даражасини нафақат сут безлари патологияси билан, жинсий органлар тизими функциялари билан ўзаро боғлиқлигидан гувоҳлик беради.

4. Гиперпролактинемияли аёлларда, шунингдек соғлом аёлларда гетерозигот типиде бўйича DRD2 гени C3420T и C3438T полиморфизмининг авлоддан авлодга ўтиши қайд этилади. Асосий гуруҳда 59,2% (C3420T) ва 50,8% (C3438T), назорат гуруҳида 62,5% (C3420T) ва 45,4% (C3438T).

5. TT генотип гиперпролактинемия ҳосил бўлишини башоратлашда асосий омилдир. C3420T полиморфизми бўйича TT-генотипли аёлларда пролактин миқдорининг ўртача юқори даражаси қайд этилди (42,2 нг/мл), бунда унинг энг юқори ўртача кўрсаткичи (69,52нг/л) функционал генезли гиперпролактинемияли аёлларда қайд этилди. C3420T полиморфизмдаги TT-мутант генотипи гипотиреоз (25%), АИТ (50%), иккиламчи бепуштлик (25%) ва аменорея (25%) каби патологиялар билан ассоциацияланди.

6. DRD2 гени C3420T полиморфизми ва пролактин миқдорининг ортиши ўртасида кучли корреляцион алоқа аниқланди ($R=0,990$, $p<0,001$). Мазкур полиморфизм бўйича TT мутант генотипини авлоддан авлодга ўтиши пролактин даражаси билан кучли корреляцион алоқани кўрсатди ($R=0,879$, $p<0,001$). Шу билан бир вақтда DRD2 гени C3420T полиморфизми ($R=-0,274$, $p<0,002$) ва функционал генезли гиперпролактинемияли аёлларда бирламчи бепуштликни шаклланиши ўртасида ўртача кучли корреляцион алоқа кузатилди. DRD2 генининг C3438T полиморфизм бўйича ишончли корреляцион алоқалар аниқланмади.

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

АДХАМОВА НЕГИНА ПУЛАТОВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ
У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

14.00.03 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.PhD/Tib18.

Диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии

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

Научный руководитель: **Нажмутдинова Дилором Камардиновна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Халимова Замира Юсуповна**
доктор медицинских наук

Ешимбетова Гулсара Закировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Кыргызский Государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова**

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

С диссертацией (DSc) 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.

(реестр протоколы рассылки №___ от «___» _____ 2019 года).

А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.,
профессор

Д.А. Набиева
Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.

С.И. Исмаилов
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению учёных
степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние десятилетия во многих странах мира отмечается увеличение частоты бесплодных браков. Установлено, что на сегодняшний день причиной бесплодия «...на ведущем месте среди причин бесплодия у женщин вместе с воспалительными процессами стоят эндокринные расстройства (15-17%). Среди них частота гиперпролактинемии составляет 40-43%»¹. Гиперпролактинемия является основной нейроэндокринной причиной нарушения репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. Почти у 70% женщин, страдающих бесплодием, выявляется гиперпролактинемия. Довольно часто неправильная интерпретация результатов этих анализов приводит к появлению диагностических ошибок, а неадекватное лечение – к формированию ложного и предвзятого отношения к применяемым лекарственным препаратам. В настоящее время «...для оценки той или иной патологии, а также для выбора наиболее подходящей методики лечения врачи проводят генетические исследования. Определение причины заболевания на молекулярном уровне позволяет сделать правильное заключение при неоднозначной симптоматике»². Гиперпролактинемия представляет собой клиническое состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина (ПРЛ) в организме женщины и сопровождающееся нейроэндокринными нарушениями, а также патологией менструальной и репродуктивной функции. Гиперпролактинемия нередко возникает как самостоятельная патология гипоталамо-гипофизарной области, так и в сочетании с различными нейропсихическими и соматическими заболеваниями. На сегодняшний день остается актуальной задача профилактики и правильной диагностики данной патологии для врачей эндокринологов и гинекологов.

Для достижения высокой эффективности оценки клинико-генетических параллелей гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста во всем мире проводятся ряд научных исследований. Наряду с этим, у женщин фертильного возраста с установленной гиперпролактинемией проводят анализ клинико-анамнестических, гормональных и инструментальных данных; исследование полиморфизмов гена DRD2 рецептора у женщин узбекской национальности с гиперпролактинемией органического и функционального генеза. Имеют важное значение исследования, а также разработка диагностического алгоритма и прогностических параметров, направленных на оценку корреляционных связей генетических и клинико-лабораторных данных, в зависимости от генеза гиперпролактинемии и генетического полиморфизма.

В нашей стране совместно с улучшением материально-технической базы медицинской службы, а также усовершенствованием высоко-технологических

¹ Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. - №3 (85). - С. 127-135.

² Crosignani P.G. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. Review // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2005 - P 13.

методов, проводятся работы по улучшению своевременной диагностики и тактики лечения хронических заболеваний среди женщин фертильного возраста. В связи с этим, в нашей стране поставлена важная задача по «улучшению эффективности, качества медицинской помощи, внедрение высоких технологий в диагностику и лечение, создание эффективных моделей патронажной системы и диспансеризации для поддержания здорового образа жизни и профилактики заболеваний». Для осуществления поставленной задачи диагностика и анализ клинико-генетических параллелей гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста, оказание эффективной медицинской помощи на современном уровне дает возможность усовершенствовать подход к женщинам фертильного возраста, таким образом, уменьшить частоту бесплодия среди женщин фертильного возраста и увеличить шансы на материнство.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы»¹ от 7 февраля 2017 г. и Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-№2650 от 2 ноября 2017 года «О мерах по усовершенствованию системы защиты материнства и детства в Узбекистане на период 2016-2020 гг.», ПП-№3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на период 2017-2021 гг.», а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последнее время во всем мире, в том числе и у нас в стране проводятся различные исследования по гиперпролактинемии. Пролактин является уникальным гормоном передней доли гипофиза, поскольку его биологические эффекты разнообразны, что обусловлено его молекулярным полиморфизмом (Вихляева Е.М., 2006, Притчард Дориан Дж., 2009). Он вырабатывается под ингибирующим действием дофамина (D). D поступает в аденогипофиз из гипоталамуса посредством гипоталамо-гипофизарной портальной системы. Любой фактор, нарушающий перенос D или его сигнала в переднюю долю гипофиза приводит к гиперпролактинемии. Генетически измененный рецептор дофамина в лактотрофах может повлечь за собой снижение переноса сигнала с последующей гиперпролактинемией и при продолжении этого процесса к аденоматозному росту.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 07 февраля 2017 г. / Собрание законодательства Республики Узбекистан, 2017, № 37, с. 982.

Дофаминовые рецепторы подразделяются на подтипы D1 и D2, основываясь на различное влияние на активность аденилатциклазы. В аденогипофизе преобладающими являются DRD2 рецепторы.

Проникновение их из межклеточного пространства в ряд клеток гипофиза приводит к снижению внутриклеточного цАМФ и ингибирует секрецию ПРЛ. Ген DRD2 локализован на 11 хромосоме. Этот ген имеет 2 изоформы. Изменение распределения этих изоформ могут изменить перенос сигнала, тем самым привести к повышению уровня ПРЛ. В DRD2 гене был определен ряд полиморфизмов (Кейт А. Хансен и др 2005г).

Так, ранее ряд генетических исследований продемонстрировал значимость SNP (единичный нуклеотид), расположенных в гене DRD2 (дофаминового рецептора подтипа D2), при различных неврологических и психических расстройствах, включая тяжелый алкоголизм, шизофрению, мигрень, посттравматическое стрессовое расстройство и аддиктивные расстройства. Кроме того, американскими учеными (Hansen и соавторы 2005, США) было показано, что полиморфизм C3420T гомозиготный генотип гена DRD2 (DRD2 rs6275) является генетическим фактором риска гиперпролактинемии. Недавно Vilibio (2012, Бразилия) и коллеги продемонстрировали связь между полиморфизмом C3438T гена DRD2 (DRD2 rs6277) и эндометриозом у бесплодных женщин из населения Бразилии. Авторы также предположили, что этот полиморфизм может привести к дефекту в передаче сигналов после рецепторов, вызывая умеренную активацию уровней пролактина в сыворотке. Однако в настоящем исследовании не было выявлено никакой связи между изучаемыми полиморфизмами гена и бесплодием, связанным с эндометриозом. Различия во влиянии полиморфизмов DRD2 на развитие бесплодия, связанного с эндометриозом, в текущем исследовании могут быть связаны с расовой гетерогенностью, небольшой популяцией исследования или различными факторами окружающей среды. До настоящего времени было показано, что генетические варианты DRD2 участвуют в фармакокинетике и фармакодинамике антипсихотических препаратов, которые могут оказывать различное влияние на секрецию пролактина. Также, не обнаружили значимых различий генотипов по полиморфизмам гена DRD2 группа турецких ученых во главе с Muzaffer Ilhan (2015, Турция) у лиц с гиперпролактинемией и группой практически здоровых лиц.

В Узбекистане Насыровой Х.К. (2011 г.) установлена структура различных форм эндокринного бесплодия у женщин с пролактиномами и неактивными аденомами гипофиза. Исследованы патогенетические механизмы развития бесплодия у женщин с аденомами гипофиза.

Вышеизложенные факты, а также учет учащения случаев нарушения репродуктивной системы с бесплодием (Халимова З.Ю., 2010), причиной которого чаще является гиперпролактинемия, побудило нас изучить клинико-генетические особенности гиперпролактинемии и разработать стратегию диагностики и прогноза.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры Внутренние болезни №2 Ташкентской Медицинской Академии в рамках цикла «Профилактика заболеваний, дифференциальные методы лечения, а также разработка новых методов лечения, влияние генетических полиморфизмов на течение заболевания» (2010-2016 гг.).

Цель исследования: изучить клинико-генетические аспекты гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста с нарушенной репродуктивной функцией и разработать подходы к своевременной диагностике гиперпролактинемии в зависимости от генеза и генетического полиморфизма и разработать прогностические параметры.

Задачи исследования:

проанализировать клинико-anamnestические, гормональные и инструментальные данные у женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией;

изучить полиморфизм гена DRD2-рецептора у женщин узбекской национальности с гиперпролактинемией функционального и органического генеза;

изучить корреляционную связь между генетическими и клинико-лабораторными параметрами;

разработать алгоритм диагностики гиперпролактинемии в зависимости от генеза и генетического полиморфизма и прогностические параметры.

Объектом исследования являются 209 обследованных женщин с гиперпролактинемией органического и функционального генеза с различными нарушениями со стороны репродуктивной системы.

Предмет исследования: сыворотка крови для оценки уровня пролактина и выделения ДНК для проведения генетического анализа.

Методы исследования. В диссертации применены клинико-биохимические методы исследования, гормональные исследования (сыворотки крови), инструментальные (УЗД, рентгенологические – МРТ гипофиза) и статистические методики, а также определение полиморфизмов гена DRD 2.

Научная новизна:

проанализированы основные эндокринные аспекты и взаимосвязь дисфункции щитовидной железы и гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста;

впервые определены генотипы полиморфизмов гена DRD2- рецептора у женщин узбекской национальности с нарушениями в репродуктивной системе, в частности с гиперпролактинемией;

установлено что среди женщин узбекской национальности отмечается наследование полиморфизмов С3420Т и С3438Т гена DRD2 по гетерозиготному типу;

выявлено, что носительство мутантного TT-генотипа по полиморфизму C3420T (rs 6275) гена DRD2 ассоциирован с развитием гиперпролактинемии, а также с такими патологиями как аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, вторичное бесплодие и аменорея у женщин с функциональной гиперпролактинемией;

разработаны параметры диагностики и прогноза развития гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

изучены биохимические показатели дисфункции щитовидной железы, приводящие к гиперпролактинемии;

определены генетические полиморфизмы при гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста

рекомендованы методы диагностики гиперпролактинемии для врачей первичного звена и для узких специалистов-эндокринологов и гинекологов;

разработаны прогностические параметры развития гиперпролактинемии.

Достоверность результатов исследования: достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов; достаточным объемом выборки больных; достоверность результатов подтверждена примененными в исследовании современными, взаимодополняющими клиническими, эндокринологическими, генетическими и статистическими методами. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключения подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов. Научная значимость результатов исследования состоит из изучения патогенетических механизмов, клинико-генетических особенностей, выявления связи между клиническими и генетическими данными, а также прогнозирования развития гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста.

Практическая значимость результатов исследования состоит из усовершенствования подходов к диагностике и ведению гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста, предотвращения развития гиперпролактинемии а также улучшению качества жизни женщин.

Внедрение полученных результатов. На основании полученных данных по работе клинико-генетические параллели гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста:

утверждены методические рекомендации «Современные подходы к терапии гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/48 от 12 апреля 2019 г.), в данных рекомендациях освещена эффективность лечения гиперпролактинемии и бесплодия вызванного данной патологией у женщин фертильного возраста.

Полученные научные результаты диссертационной работы внедрены в практику 1-2-3-клиник Ташкентской медицинской академии, Республиканский

центр репродуктивного здоровья населения, Республиканский специализированный научно-практический центр Акушерства и гинекологии (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/48 от 12 апреля 2019 г.).

По полученным данным среди женщин с повышенным уровнем пролактина в 39% случаев отмечалась гиперпролактинемия органического генеза, в 61% функциональная гиперпролактинемия. Для женщин с гиперпролактинемией характерны нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома 54,6% (олигоменорея, олигоопсоменорея и опсоменорея), что является причиной бесплодия. ТТ-генотип является прогностическим фактором формирования гиперпролактинемии. У женщин с ТТ-генотипом по полиморфизму С3420Т отмечался в среднем более высокий уровень пролактина (42,4 нг/мл). Мутантный ТТ-генотип полиморфизма С3420Т ассоциирован с такими патологиями как гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, вторичное бесплодие и аменорея у женщин с функциональной гиперпролактинемией.

Апробация результатов исследования: результаты данного исследования были обсуждены на 8 научных конференциях, из них 5 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования: По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 10 - в виде статей в журналах, 8 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации:

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 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 **«Обзор литературы»** проанализированы современные аспекты клиники, диагностики, лечения гиперпролактинемии, а также его клинико-диагностические особенности у женщин фертильного возраста. При этом использованы результаты трайловых и многоцентровых исследований по изучаемой проблеме.

Вторая глава диссертации «**Материал и методы исследования**» отражает характеристику клинического материала и примененные методы исследования.

Исследование проводилось на базе консультативной поликлиники и отделения Эндокринологии клиники ТМА №3 и Городского Диагностического Центра в период с 2010 по 2016 гг.

В основу работы положен анализ клинико-лабораторных, эндокринологических и генетических показателей 209 женщин, обратившихся на консультацию по поводу различных нарушений со стороны репродуктивной системы.

Дизайн исследования – обсервационное кросс-секционное исследование.

Распределение на группы наблюдения: в ходе исследования были созданы 2 группы (рис. 1): основную группу составили 182 женщины с гиперпролактинемией и контрольную группу составили 27 условно здоровые женщины с нормальным уровнем пролактина.



Рис. 1. Распределение на основные группы наблюдения.

Основная группа, в свою очередь, была разделена на группу пациенток с гиперпролактинемией на фоне органических поражений гипофиза (микро-, макроаденомы гипофиза, узкое, пустое турецкое седло, гипоплазия гипофиза) и с гиперпролактинемией функционального генеза.

Распределение на подгруппы в зависимости от изучаемой патологии на фоне гиперпролактинемии было следующим (рис. 2).

Все женщины, вошедшие в исследование, были репродуктивного возраста. Возрастная градация женщин варьировала от 14 до 49 лет, средний возраст составил – $28,5 \pm 0,5$ лет.

В ходе исследования были созданы 2 группы: основную группу составили 182 женщины с гиперпролактинемией (средний возраст – $28,4 \pm 0,6$ лет) и контрольную группу составили 27 женщин условно здоровые женщины с нормальным уровнем пролактина (средний возраст – $28,9 \pm 0,4$). Доля женщин

городского населения составила 77,4%, сельского населения - 22,6%. Средний индекс массы тела составил 22,6 кг/м².



Рис. 2. Распределение на группы в зависимости от изучаемой патологии

Критерии включения в исследование:

1. Женщины фертильного возраста (18-49 лет).
2. Повышенный уровень пролактина в сыворотке крови на момент обследования или в анамнезе.
3. Преимущественно узбекской национальности.

Критерии исключения:

1. Возраст, не соответствующий критериям фертильности (младше 18 лет и старше 49 лет);
2. Прием на момент проведения исследования лекарственных или иных средств, влияющих на уровень пролактина в крови.
3. Исключение других причин, вызывающих повышение уровня пролактина в крови.
4. Женщины с сопутствующей онкопатологией, тяжелыми соматическими заболеваниями
5. Женщины неузбекской или смешанной с узбекской национальности

Принадлежность к узбекской национальности определялась анамнестическим методом, путем собеседования с пациентом, подтвердившим принадлежность членов его семьи к данной национальности в трех последних поколениях.

Исследования проводились в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан Научно-Исследовательский Институт Гематологии и переливании крови. Сбор образцов крови у больных проводился на территории ГУП Ташкентского Городского Медицинского Консультативно-Диагностического Центра. Венозная кровь в количестве 3 мл была отобрана вакутайнер 5 мл (ЭДТА) и хранится в - 20°C.

Исследования проводились на основе выборки женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией в 2010-2016 гг. При отборе конкретных лиц учитывали их этническую принадлежность, пол, возраст.

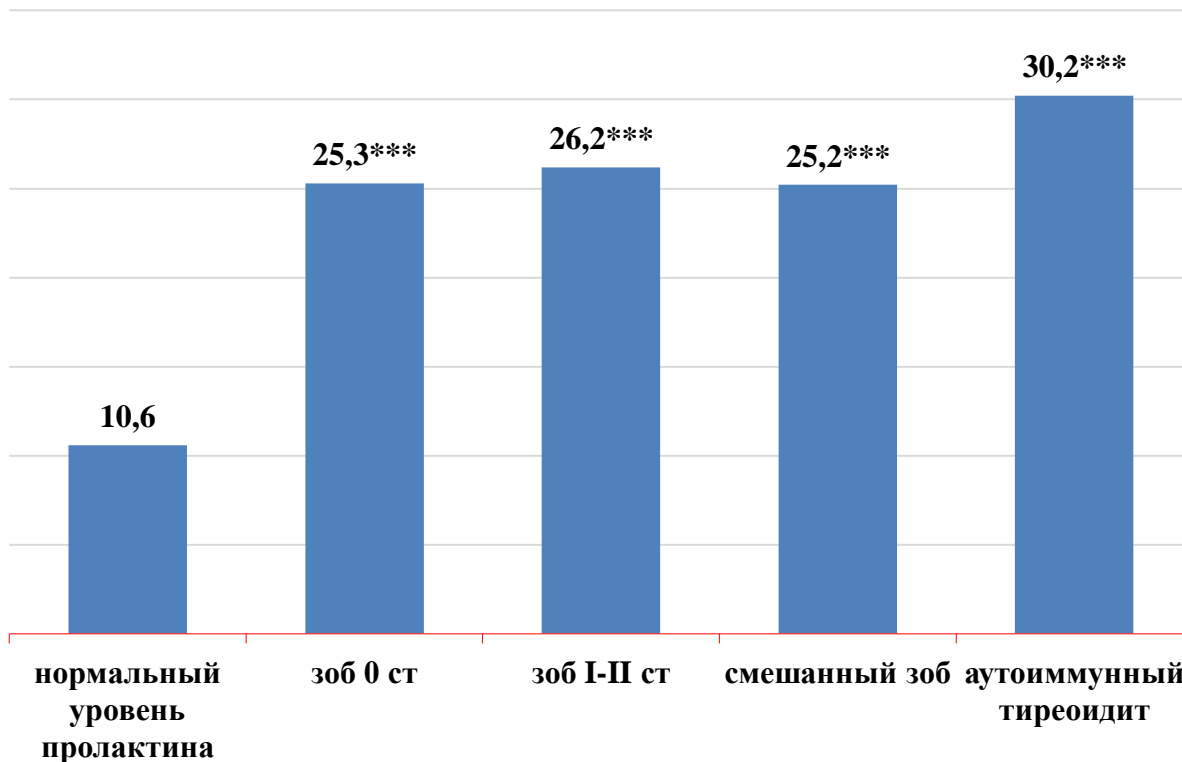
Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0 Microsoft Excel. Данные по распространенности представлены в виде процентов к числу лиц соответствующей возрастной и половой группы. Средние значения вычислялись по методу Стьюдента с определением среднестатистической ошибки приведены как $M \pm m$.

В третьей главе диссертации **«Результаты собственных исследований»**, состоящей из трех подглав, последовательно приводятся результаты гормональных исследований, анализ частоты регистрации нарушений репродуктивной сферы, ультразвуковые изменения со стороны щитовидной, молочных желез, а также матки и придатков. Изучены гормональные нарушения у пациентов с микроаденомами гипофиза и с функциональной гиперпролактинемией.

Нами установлено, что у женщин с гиперпролактинемией средний уровень пролактина достаточно высок – $28,2 \pm 1,74$ нг/мл, что превышает нормальные значения в 2,7 раза ($p < 0,001$).

При анализе этого показателя у женщин с гиперпролактинемией различного генеза выявлено, что средний уровень пролактина в группе женщин с органической патологией гипофиза наиболее высокий – $30,4 \pm 2,09$ нг/мл, что объясняется первичным характером патогенеза гиперпролактинемии. Корреляционный анализ также выявил слабую положительную связь ($R = 0,207$, $p < 0,001$) между уровнем пролактина и органическим генезом гиперпролактинемии. Однако, в нашем исследовании органическая патология гипофиза не столь часто встречается, нежели функциональная гиперпролактинемия, являющаяся одним из симптомов основной соматической патологии.

Анализ среднего уровня пролактина у женщин в зависимости от вида структурных изменений щитовидной железы показал, что максимально высокие уровни пролактина ($30,2 \pm 4,57$ нг/мл) выявлены у женщин с признаками аутоиммунного тиреоидита.



Примечание: различия относительно данных группы нормального уровня пролактина значимы (***) - $P < 0,001$)

Рис. 3. Средний уровень пролактина у женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией со структурными изменениями щитовидной железы (нг/мл)

При изучении зависимости уровня пролактина в крови от типа структурных изменений в молочных железах, выявлены следующие закономерности: Из общего числа обследованных женщин наиболее высокие уровни пролактина (выше 30 нг/мл) регистрировались у женщин со структурной патологией молочных желез.

Необходимо особо подчеркнуть, что при фиброаденоме молочных желез определялись максимальные концентрации пролактина в сыворотке крови ($41,2 \pm 6,82$ нг/мл).

Следовательно, результаты исследования показали, что уровень пролактина основной группы по отношению к группе контроля превышает в 2,7 раз ($p < 0,001$). Максимально высокие уровни пролактина выявлены у женщин с признаками аутоиммунного тиреоидита, что, свидетельствует о значимом влиянии активного воспалительного процесса в ткани ЩЖ на уровень пролактина в крови.

При фиброаденоме молочных желез определялись максимальные концентрации пролактина в сыворотке крови ($41,2 \pm 6,82$ нг/мл). Это позволяет считать женщин с наличием фиброаденомы молочных желез одной из основных групп риска на развитие бесплодия. А также высокие уровни Пролактина ($30,4 \pm 2,34$ нг/мл) отмечались у женщин с гипоменструальным синдромом.

В подглаве диссертации «Клиническая характеристика женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией» выполнен анализ частоты регистрации нарушений репродуктивной сферы, таких как различные нарушения менструального цикла, и как следствие бесплодия. А также проведен анализ нарушений со стороны щитовидной железы у женщин с гиперпролактинемией.

Таблица 2

| Гормон | Нормальный уровень пролактина (n=27) | Гиперпролактинемия (n=182) | P |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------|
| Эстрадиол, нг/мл | 108,4±9,45 | 95,6±12,65 | >0,05 |
| Прогестерон, нг/мл | 1,7±0,03 | 2,2±1,21 | >0,05 |
| Тестостерон, нг/мл | 0,27±0,101 | 0,73±0,182 | >0,05 |
| Кортизол, нмоль/л | 139,5±2,6 | 165,3±10,27 | <0,05 |
| ЛГ, мМЕ/л | 5,1±1,13 | 9,6±1,15 | >0,05 |
| ФСГ, мМЕ/л | 3,9±0,9 | 8,8±1,57 | <0,05 |
| ДЭАС, мкмоль/л | 2,1±0,26 | 2,5±0,23 | >0,05 |

Обращает на себя внимание тот факт (таблица 2), что гиперпролактинемия ассоциировалась с повышением уровня ФСГ ($p < 0,05$). Однако при корреляционном анализе определялась слабая отрицательная связь ($R = -0,189$, $p < 0,05$). У пациентов с микроаденомой и умеренно выраженными уровнями пролактина в сыворотке наблюдались все более высокие значения гонадотропинов ФСГ с повышающимся уровнем пролактина, что согласуется с постепенным снижением пульсативности гипоталамического гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнРГ) (Interpretation of Serum Gonadotropin Levels in Hyperprolactinaemia).

У женщин с гиперпролактинемией отмечался повышенный уровень кортизола в крови ($p < 0,05$). Корреляционный анализ при этом выявил положительную связь средней силы ($R = 0,582$, $p < 0,001$). Также прослеживается тенденция к снижению уровня прогестерона и повышению уровня ЛГ ($p > 0,05$) у женщин с гиперпролактинемией. Корреляционный анализ в отношении ЛГ, однако выявил отрицательную связь средней силы ($R = -0,342$, $p < 0,001$).

При сравнении данных показателей у женщин с гиперпролактинемией различной природы выявлено, что в группе с органическими поражениями гипофиза в большей мере снижен прогестерон ($p > 0,05$), а в группе с функциональной гиперпролактинемией более повышен ЛГ ($p > 0,05$).

У женщин с функциональной гиперпролактинемией уровень ТТГ составил $3,3 \pm 0,38$ нг/мл, что подтверждает данные о повышенном риске развития гиперпролактинемии на фоне снижения функции щитовидной железы. При этом средние значения ТТГ также не превышали показатели нормы. Как

отмечалось выше, в нашей выборке женщины с гипотиреозом, у которых был повышен ТТГ и снижен Т4, составили 6,2%. Доля женщин с субклиническим гипотиреозом, у которых ТТГ был повышен, а Т4 находился в пределах нормы, составила 42,8%. Таким образом, суммарно доля женщин с повышенным уровнем ТТГ не превышала 50%, что может быть возможным объяснением полученных средних показателей ТТГ, приближенных к нормальным значениям.

В группе женщин с функциональной гиперпролактинемией достоверно чаще ($\chi^2 = 16,27$, $p < 0,001$) регистрировалось первичное бесплодие. Вторичное бесплодие регистрировалось также чаще у женщин с функциональной гиперпролактинемией ($>0,05$), что объясняется, по-видимому, влиянием и других факторов (помимо уровня пролактина) на репродуктивную функцию. Вместе с тем, при корреляционном анализе выявлена слабая положительная связь между органической патологией гипофиза и развитием вторичного бесплодия ($R=0,153$, $p < 0,01$). Анализ показал, что гипоменструальный синдром встречался чаще у женщин с гиперпролактинемией в обеих подгруппах, и в свою очередь, чаще наблюдался у женщин с функциональной гиперпролактинемией, нежели в подгруппе пациенток с органическими поражениями гипофиза.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что более тяжелые структурные поражения щитовидной железы (зоб различных степеней, АИТ) были более характерны для клинических ситуаций, при которых отмечалась функциональная гиперпролактинемия, хотя в большинстве случаев статистические различия были недостоверны ($>0,05$), что можно объяснить размерами выборки.

Таким образом, проведенные нами исследования наглядно продемонстрировали, что состояние гиперпролактинемии, безусловно, оказывает влияние на частоту формирования бесплодия у женщин фертильного возраста. Это усугубляется климатогеографическими и экологическими особенностями нашего региона, высоким удельным весом функциональных и органических поражений щитовидной железы среди населения, что, в свою очередь, способствует формированию гиперпролактинемии.

В подглаве диссертации **«Анализ данных ультразвукового обследования женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией»** приводятся результаты исследования этой группы больных. Были изучены ультразвуковые изменения со стороны щитовидной, молочных желез, а также матки и придатков.

Наиболее часто регистрируемой патологией у женщин с гиперпролактинемией как функционального, так и органического происхождения являлся хронический аднексит (46,5 % и 53,5% соответственно).

Также, у женщин с гиперпролактинемией, в отличие от женщин с нормальным уровнем пролактина, регистрировались такие нарушения, как

эндометриоз, миома матки и генитальный инфантилизм. Кистозные изменения яичников отмечались в единичных случаях в группе контроля и не превышали 11% у женщин с гиперпролактинемией.

Анализ показал, что в группе женщин с гиперпролактинемией практически в 2 раза чаще регистрировалась фиброзно-кистозная мастопатия, как одна из наиболее причин повышения уровня пролактина в крови.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что у женщин с гиперпролактинемией чаще выявлялась патология со стороны матки, придатков и молочных желез по данным ультразвукового исследования. Наиболее характерной патологией для данного контингента пациентов явились хронический аднексит и фиброзно-кистозная мастопатия.

В четвертой главе диссертации «**Характеристика генетических показателей у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией**», состоящей из 4 подглав анализируется характер наследования генотипов двух полиморфизмов гена DRD2.

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму C3420T гена DRD2

| Аллели и генотипы | Случаи | Контроли | Всего |
|-------------------|--------|----------|-------|
| Аллель С | 120 | 98 | |
| Аллель Т | 76 | 36 | |
| Генотип СС | 31 | 34 | 65 |
| Генотип СТ | 58 | 30 | 88 |
| Генотип ТТ | 9 | 3 | 12 |
| Всего | 98 | 67 | |

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму C3438T гена DRD2

| Аллели и генотипы | Случаи | Контроли | Всего |
|-------------------|--------|----------|-------|
| Аллель С | 139 | 95 | |
| Аллель Т | 57 | 39 | |
| Генотип СС | 45 | 31 | 76 |
| Генотип СТ | 49 | 33 | 82 |
| Генотип ТТ | 4 | 3 | 7 |
| Всего | 98 | 67 | |

Для более глубокого изучения носительства того или иного генотипа по изучаемым нами полиморфизмам нами были построены следующие модели наследования.

Модели наследования и Тест Харди-Вайнберга для полиморфизма С3420Т
Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

| Аллели | Случаи | Контроли | χ^2 | P | OR | |
|----------|--------|----------|----------|------|-------|-----------|
| | n=98 | n=67 | | | знач. | 95% CI |
| Аллель С | 0.612 | 0.731 | 5.04 | 0.02 | 0.58 | 0.36-0.94 |
| Аллель Т | 0.388 | 0.269 | | | 1.72 | 1.07-2.78 |

Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

| Генотипы | Случаи | Контроли | χ^2 | P | OR | |
|------------|--------|----------|----------|------|-------|-----------|
| | n=98 | n=67 | | | знач. | 95% CI |
| Генотип СС | 0.316 | 0.507 | 6.21 | 0.01 | 0.45 | 0.24-0.85 |
| Генотип СТ | 0.592 | 0.448 | | | 1.79 | 0.95-3.35 |
| Генотип ТТ | 0.092 | 0.045 | | | 2.16 | 0.56-8.28 |

Тест Харди-Вайнберга для контролей (тест хи-квадрат, df = 1)

| Генотипы | Контроли | HWE | χ^2 | P |
|------------|----------|-------|----------|------|
| | n=67 | | | |
| Генотип СС | 0.507 | 0.535 | 1.30 | 0.25 |
| Генотип СТ | 0.448 | 0.393 | | |
| Генотип ТТ | 0.045 | 0.092 | | |

Тест Харди-Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df = 1)

| Генотипы | Контроли | HWE | χ^2 | P |
|------------|----------|-------|----------|------|
| | n=98 | | | |
| Генотип СС | 0.316 | 0.375 | 5.95 | 0.01 |
| Генотип СТ | 0.592 | 0.475 | | |
| Генотип ТТ | 0.092 | 0.150 | | |

Как видно из вышеприведенных нами таблиц среди обследованных нами женщин узбекской национальности по полиморфизму С3420Т гена DRD2 достоверно преобладает гетерозиготный тип наследования ($\chi^2=5,95$, $p<0,01$).

Тест Харди-Вайнберга для полиморфизма С3438Т
Тест Харди-Вайнберга для контролей (тест хи-квадрат, df = 1)

| Генотипы | Контроли | HWE | χ^2 | P |
|------------|----------|-------|----------|------|
| | n=67 | | | |
| Генотип СС | 0.463 | 0.503 | 2.51 | 0.11 |
| Генотип СТ | 0.493 | 0.413 | | |
| Генотип ТТ | 0.045 | 0.085 | | |

Тест Харди-Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df = 1)

| Генотипы | Случаи | HWE | χ^2 | P |
|------------|--------|-------|----------|------|
| | n=98 | | | |
| Генотип СС | 0.459 | 0.503 | 4.41 | 0.04 |
| Генотип СТ | 0.500 | 0.412 | | |
| Генотип ТТ | 0.041 | 0.085 | | |

При распределении генотипов по полиморфизму С3438Т гена DRD2 также наблюдается преобладание гетерозиготного типа наследования. ($\chi^2=4,41$, $p<0,05$)

Согласно полученным нами данным, как в группе с нормальным уровнем пролактина, так и в группе женщин с гиперпролактинемией преобладают женщины с гетерозиготным генотипом 1 полиморфизма гена DRD2 рецептора. Что касается распределения генотипов при 2 полиморфизме гена, то данная тенденция была не столь выраженной, доля женщин с гетерозиготным типом наследования превышала гомозиготный лишь на 5-10%.

Анализ показателей чувствительности и специфичности полиморфизмов гена DRD2 выявил высокую специфичность и чувствительность данных полиморфизмов гена к гиперпролактинемии.

Нами выявлено преобладание гетерозиготного типа наследования генотипа полиморфизма С3420Т гена DRD2.

В распределении по полиморфизму С3438Т гена DRD2 достоверного преобладания гетеро- или гомозигот не обнаружено.

Исходя из полученных нами данных в подгруппе женщин с органической гиперпролактинемией и патологией щитовидной железы также прослеживается преобладание гетерозиготного типа наследования по 1 полиморфизму гена DRD2, как у женщин с эутиреозом, так и у женщин с субклиническим гипотиреозом. Также, следует отметить что примерно в равном соотношении распределяется мутантный генотип ТТ полиморфизма С3420Т гена DRD2 у женщин с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом.

У женщин с функциональной гиперпролактинемией с субклиническим гипотиреозом в 61,9% случаев наблюдается СТ-генотип. У 25% женщин с гипотиреозом в данной группе имеет место ТТ-генотип по полиморфизму С3420Т. При анализе полиморфизма С3438Т достоверных различий не выявлено.

В группе женщин с аутоиммунным тиреоидитом и функциональной гиперпролактинемией в 50,0% случаев выявлено мутантное наследование (ТТ-генотип) полиморфного маркера С3420Т гена DRD2, а также в 10% случаев у женщин с зобом 0-1 степени – мутантное наследование (ТТ-генотип) полиморфного маркера С3438Т гена DRD2.

Следует отметить, мутантный генотип ТТ по полиморфизму С3420Т выявлен у женщин с АИТ с органическими изменениями гипофиза. Скорее всего данное явление связано с аутоиммунным гипофизитом.

У пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией с гиперпролактинемией как при органическом, так и при функциональном генезе имеет место обнаружение ТТ-Мутантного генотипа (8,3 и 11,2% соответственно).

В группе женщин с фиброзно-кистозной мастопатией с гиперпролактинемией на фоне органических изменений гипофиза достоверная тенденция гетерозиготного наследования СТ прослеживается как у полиморфизма С3420Т, так и у полиморфизма С3438Т (66,7 и 75%).

Согласно полученным нами данным, у женщин с органическими поражениями гипофиза в группах с первичным бесплодием и в группе женщин с сохраненной фертильностью наблюдается преобладание гетерозиготного СТ-генотипа по полиморфизму С3420Т.

В группе со вторичным наблюдается равномерное распределение наследования генотипов гена DRD2 полиморфизма С3420Т по 33,3% каждый. В этой же группе по полиморфизму С3438Т выявилось 100% наследование гомозиготного СС-генотипа.

Среди женщин с первичным бесплодием на фоне функциональной гиперпролактинемии наблюдается равное распределение генотипов полиморфизма С3438Т. А у женщин с сохраненной фертильной функцией обнаружено преобладание гетерозиготного СТ-генотипа.

В группах женщин с первичным бесплодием и с сохраненной фертильностью преобладал гетерозиготный вариант наследования полиморфизма С3420Т гена DRD2. В группе со вторичным бесплодием на фоне функциональной гиперпролактинемии наоборот в 50% случаях выявлены носители СС-генотипа полиморфизма С3420Т гена DRD2.

При анализе второго полиморфизма С3438Т гена DRD2 у женщин с функциональной гиперпролактинемией в группах с первичным, вторичным бесплодием и без него распределение гомо- и гетерозигот было равномерным.

У женщин с бесплодием на фоне функциональной гиперпролактинемии не выявлены носители мутантного ТТ-генотипа по второму полиморфизму. А у женщин с сохраненной детородной функцией при наличии функциональной гиперпролактинемии выявлено 8,7% случаев носительства мутантного ТТ-генотипа.

Согласно полученным нами данным, при 1 полиморфизме преобладал гетерозиготный типа наследования. Мутантный ТТ-генотип был выявлен при гипоменструальном синдроме (8,3%) и аменорее (50%).

Аналогично как у женщин с органической патологией гипофиза, так и на фоне функциональной гиперпролактинемии гипоменструальный синдром в большем числе случаев имел гетерозиготный тип наследования (60,9%). Также при 1 и 2 полиморфизме у четверти женщин (25,0%) с аменореей обнаружен мутантный ген ТТ.

При изучении генетических показателей у женщин с органической патологией гипофиза и патологическими изменения на УЗИ матки и придатков

выявлено, что только в 25% случаев при хроническом аднексите и 33,3% при миоме матки определялся гомозиготный тип наследования 1 полиморфизма.

У 20% женщин с кистозными изменениями в яичниках, у 40,0% женщин с гипоплазией матки и у 5% женщин с хроническим аднекситом при 1 полиморфизме выявлялся мутантный ген (ТТ).

При анализе 2 полиморфизма гена DRD 2 в данной группе пациенток мутантного ТТ-генотипа не обнаружено.

Мутантный ген ТТ выявлялся только при 2 полиморфизме у женщин с эндометриозом (20%) и у 50% женщин с гипоплазией матки.

Принципиальный интерес вызвал анализ типа наследования по полиморфизмам изучаемого нами гена и уровнем пролактина (нг/мл).

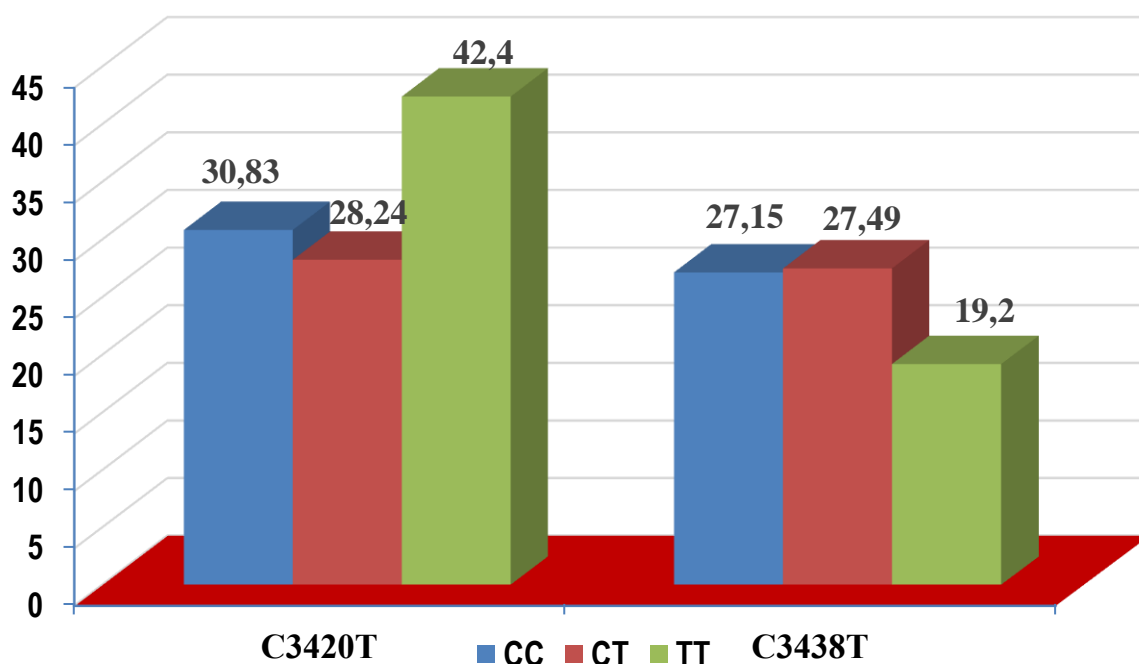


Рис. 4. Показатели среднего уровня пролактина среди основной группы в зависимости от генотипов полиморфизмов гена DRD2 (нг/л)

Как показано на рисунке у женщин с ТТ-генотипом по полиморфизму С3420Т гена DRD 2 отмечались достоверно высокие уровни пролактина по сравнению с носителями других генотипов данного полиморфизма, а также в сравнении с мутантным генотипом полиморфизма С3438Т.

На нижеследующем рисунке отмечаются значительно высокие уровни пролактина в сыворотке крови у женщин с ТТ-генотипом по 1 полиморфизму на фоне гиперпролактинемии функционального генеза.

При проведении корреляционного анализа клинических симптомов гиперпролактинемии с генетическими полиморфизмами С3420Т и С3438Т нами получены следующие результаты.

При полиморфизме С3420Т определена средняя отрицательная взаимосвязь с уровнем гемоглобина ($R=-0,409$, $p<0,001$), числом лейкоцитов ($R=-0,346$, $p<0,01$), слабая отрицательная связь – с уровнем тестостерона ($R=-0,286$, $p<0,01$). Положительная корреляционная связь средней силы

выявлена в сравнении с эстрадиолом ($R=0,554$, $p<0,01$), сильная положительная связь – в сравнении с уровнем ДЭАС ($R=0,790$, $p<0,001$).

При полиморфизме С3438Т определена слабая отрицательная взаимосвязь с уровнем Т4 ($R=-0,199$, $p<0,05$) и частотой вторичного бесплодия ($R=-0,271$, $p<0,01$). Положительная корреляционная связь средней силы выявлена в сравнении с показателем гематокрита ($R=0,599$, $p<0,001$) и уровнем гемоглобина ($R=0,394$, $p<0,01$).

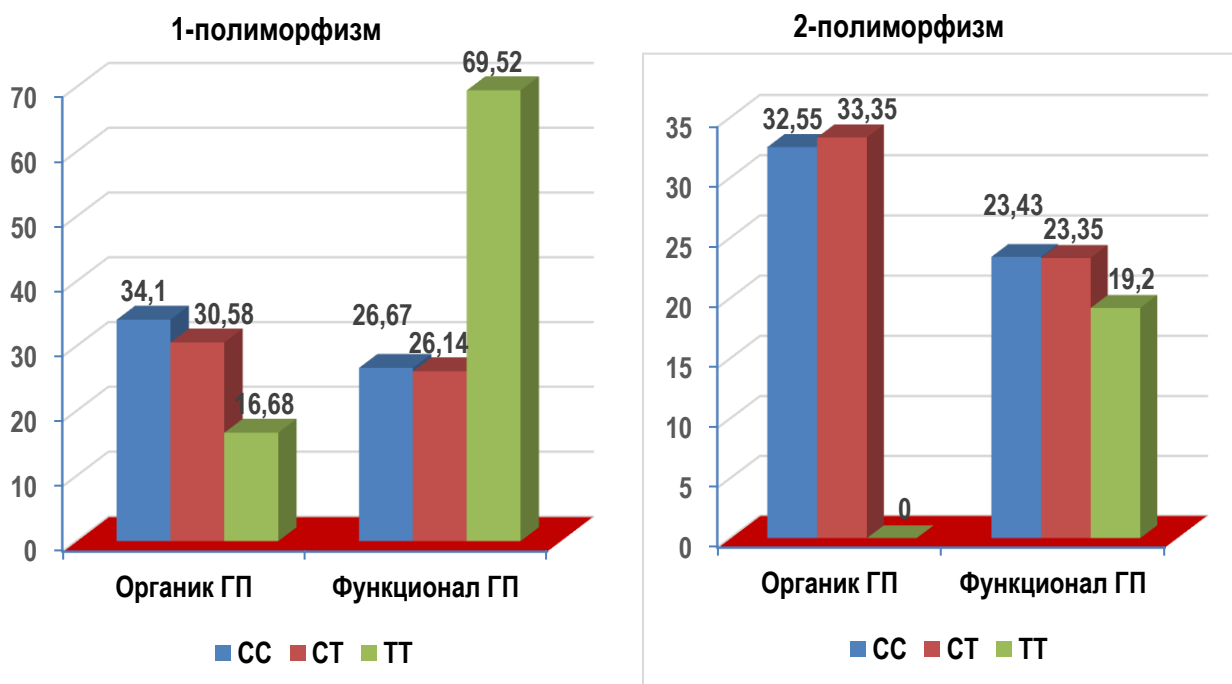


Рис. 5. Показатели среднего уровня пролактина в группах органической и функциональной гиперпролактинемии в зависимости от генотипов полиморфизмов DRD2 (нг/мл)

По остальным признакам корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, среди обследованных женщин преобладала гиперпролактинемия функционального генеза, у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией с учетом региональных особенностей, характерной патологией со стороны щитовидной железы является снижение ее функции, а также наличие зоба продвинутых степеней и аутоиммунного тиреоидита, которые, в свою очередь, являются одной из основных причин повышения уровня пролактина в крови. Также у женщин с гиперпролактинемией наблюдались нарушения со стороны менструального цикла по типу гипоменструального синдрома. В 45,6% случаев регистрировалось бесплодие, причем первичное бесплодие чаще выявлялось при функциональной гиперпролактинемии. Гиперпролактинемия ассоциирована с такой патологией УЗИ, как аднексит, патология со стороны матки (гипоплазия, эндометриоз, миома, инфантилизм) и фиброзно- кистозная мастопатия, что свидетельствует о взаимосвязи повышенного уровня пролактина не только с патологией молочных желез, но и с функцией органов

половой системы. Повышение уровня пролактина у женщин репродуктивного возраста ассоциировано с такими состояниями, как бесплодие, нарушения менструального цикла (олиго- и опсоменорея), аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, а также фиброзно- кистозная мастопатия и фиброаденома молочных желез. Генетический анализ полиморфизмов гена DRD2 показал наследование по обоим полиморфизмам по гетерозиготному типу. Мутантный ТТ-генотип полиморфизма С3420Т ассоциирован с такими патологиями как гипотиреоз, АИТ, вторичное бесплодие, и аменорея у женщин с функциональной гиперпролактинемией. ТТ-генотип является прогностическим фактором формирования гиперпролактинемии. У женщин с ТТ-генотипом по полиморфизму С3420Т отмечался в среднем более высокий уровень пролактина (42,4 нг/л), причем наивысший его средний показатель (69,52 нг/л) регистрировался у женщин с гиперпролактинемией функционального генеза.

Полученные результаты дают основание разработать алгоритм диагностики и тактики ведения пациенток с гиперпролактинемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации Адхамовой Н.П. на тему: **«Клинико-генетические параллели гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста»** на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам могут быть сделаны следующие выводы:

1. Среди обследованных нами женщин с повышенным уровнем пролактина в 39% случаев отмечалась гиперпролактинемия органического генеза, в 61% функциональная гиперпролактинемия. Для женщин с гиперпролактинемией характерны нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома 54,6% (олигоменорея, олигоопсоменорея и опсоменорея). В 45,6% случаев регистрируется бесплодие, причем первичное бесплодие чаще выявлено при функциональной гиперпролактинемии (32,4%).

2. В наших исследованиях у 65,3% женщин гиперпролактинемия ассоциировалась с патологией щитовидной железы, в частности у 49% выявлена гиподисфункция щитовидной железы, что в свою очередь также является причиной повышения уровня пролактина в крови.

3. Гиперпролактинемия ассоциирована с такой патологией со стороны матки и придатков как аднексит (49,4%), кистозные изменения (11,1%), эндометриоз (6,5%), миома матки (6,5%), генитальный инфантилизм (10,0%), изменениями в молочных железах, в частности фиброзно-кистозная мастопатия (24,2%), что свидетельствует о взаимосвязи повышенного уровня пролактина не только с патологией молочных желез, но и с функцией органов половой системы.

4. У женщин с гиперпролактинемией также, как и у здоровых женщин, отмечается наследование полиморфизмов С3420Т и С3438Т гена DRD2 по

гетерозиготному типу. В основной группе 59,2% (С3420Т) и 50,8% (С3438Т), в группе контроля 62,5% (С3420Т) и 45,4% (С3438Т).

5. ТТ-генотип является прогностическим фактором формирования гиперпролактинемии. У женщин с ТТ-генотипом по полиморфизму С3420Т отмечался в среднем более высокий уровень пролактина (42,4 нг/мл), причем наивысший его средний показатель (69,52 нг/мл) регистрировался у женщин с гиперпролактинемией функционального генеза. Мутантный ТТ-генотип полиморфизма С3420Т ассоциирован с такими патологиями как гипотиреоз (25%), АИТ (50%), вторичное бесплодие (25%), и аменорея (25%) у женщин с функциональной гиперпролактинемией.

6. Выявлена сильная корреляционная связь между полиморфизмом С3420Т гена DRD2 и повышением уровня пролактина ($R=0,990$, $p<0,001$). Также наследование мутантного ТТ-генотипа по данному полиморфизму показало сильную корреляционную связь с уровнем пролактина ($R=0,879$, $p<0,001$). Вместе с тем, прослеживалась корреляционная связь средней силы между полиморфизмом С3420Т гена DRD2 ($R=-0,274$, $p<0,002$) и формированием первичного бесплодия у женщин с гиперпролактинемией функционального генеза. По полиморфизму С3438Т гена DRD2 достоверных корреляционных связей выявлено не было.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREE DOCTOR OF SCIENCES 27.06.2017.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ADKHAMOVA NEGINA PULATOVNA

**CLINICAL AND GENETIC PARALLELS OF HYPERPROLACTINEMIA
IN WOMEN OF FERTILE AGE**

14.00.03 – Endocrinology

**DISSERTATION ABSTRACT
of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

TASHKENT – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2017.1.PhD/Tib18.

The dissertation was prepared at Tashkent Medical Academy

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

Supervisor: **Najmutdinova Dilorom Kamaritdinovna**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Khalimova Zamira Yusupovna**
Doctor of Medical Sciences

Eshimbetova Gulsara Zakirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Kyrgyz State Medical Institute retraining and advanced training by S.B. Daniyarova**

The defense of the dissertation will be held on _____ «__» 2019 at ____ at the session of the Scientific Council DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 at The Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99871)150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation is available at the Information Resource Centre of The Tashkent medical academy. (registered No. ____), (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25).

Abstract of the dissertation submitted on «__» _____ 2019.
(Registry protocol № _____ of «__» _____ 2019).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine, Professor

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation PhD)

The aim of the research to study the clinical and genetic aspects of hyperprolactinemia in women of fertile age with impaired reproductive function and to develop approaches to the timely diagnosis of hyperprolactinemia depending on the genesis and genetic polymorphism and to develop prognostic parameters.

The object of the study are 209 examined women with hyperprolactinemia with pituitary microadenomas and without, with various disorders of the reproductive system.

Subject of research: blood serum to assess the level of prolactin and DNA extraction for genetic analysis.

Research methods. The thesis applied clinical and biochemical research methods, hormonal studies (serum), instrumental (ultrasound, x-ray - MRI of the pituitary gland) and statistical techniques, as well as the definition of polymorphisms of the DRD 2 gene.

Scientific novelty: - the main endocrine aspects of the clinic, etiology, course of the reproductive system disorders in women with organic and functional genesis hyperprolactinemia, the relationship of thyroid dysfunction and hyperprolactinemia in women of fertile age have been purposefully studied;

- For the first time polymorphisms of the gene DDR2 receptor were studied in women of Uzbek nationality with disorders in the reproductive system, in particular with hyperprolactinemia;

- for the first time, on the basis of a correlative relationship between clinical and genetic parameters, approaches to diagnostics, prediction of hyperprolactinemia in women of fertile age have been developed.

Implementation of the research results. : Based on the data obtained on the work of clinical and genetic parallels of hyperprolactinemia in women of fertile age:

approved the guidelines "Modern approaches to the treatment of hyperprolactinemia in women of fertile age" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/48 dated April 12, 2019), these recommendations highlight the effectiveness of treatment of hyperprolactinemia and infertility caused by this pathology in women of fertile age.

The obtained scientific results of the thesis were introduced into the practice of 1-2-3 clinics of the Tashkent Medical Academy, the Republican Center of Reproductive Health, the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/ 48 dated April 12, 2019).

Testing the results of the study: the results of this study were discussed at 8 international and republican scientific conferences.

Publication of research results: 10 articles, 8 theses, 6 presentations at international and republican conferences.

The structure and volume of the dissertation: it consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 118 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Нажмутдинова Д.К., Адхамова Н.П. Дифференциальный подход к диагностике и лечению гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста // Медицинский Журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №2. – С.79-83 (14.00.00; №8).

2. Нажмутдинова Д.К., Адхамова Н.П. Влияние функциональной гиперпролактинемии на репродуктивную систему женщин// Журнал клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2012. – №6. – С.157-159 (14.00.00; №3).

3. Нажмутдинова Д.К., Адхамова Н.П. Полиморфизм С3420Т гена DRD2 у женщин с гиперпролактинемией узбекской национальности// Журнал клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2013. – №6. – С.149-151 (14.00.00; №3).

4. Нажмутдинова Д.К., Адхамова Н.П. Влияние гиперпролактинемии на репродуктивную систему женщин// Ежеквартальный международный научный журнал «Проблемы биологии и медицины». – Самарканд, 2013. – №4. – С.10 (14.00.00; №19)

5. Нажмутдинова Д.К., Носирова Ш.Ш., Адхамова Н.П. Взаимосвязь функциональных состояний щитовидной железы и репродуктивной системы у женщин в условиях йоддефицита// Журнал Проблемы репродукции. – Москва, 2012. – №4. – С.31-35 (14.00.00; №108).

6. Адхамова Н.П., Нажмутдинова Д.К. Особенности течения фиброзно-кистозной мастопатии у женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией// Журнал клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2014. – №6. – С. 153-156 (14.00.00; №3).

7. Najmutdinova D.K., Rasuleva T.A., Adkhamova N.P. Interrelation of the values of prolactin and obesity degree in women with disorders of reproductive health // European Science Review July-August. – 2015.P.91-93.(14.00.00; №19).

8. Нажмутдинова Д.К., Адхамова Н.П. Полиморфизмы гена DRD2 у женщин с гиперпролактинемией и тиреоидной патологией// Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016. – №4. – С.8-11 (14.00.00; №8)

9. Адхамова Н.П. Роль генотипа полиморфизмов С3420Т и С3438Т гена DRD2 в развитии гиперпролактинемии у женщин на фоне микроаденомы гипофиза//Научно-практический журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». – 2017. – №3. – С. 27-30 (14.00.00; №15)

10. Нажмутдинова Д.К., Адхамова Н.П. Полиморфизм гена дофаминового рецептора D2 при фиброзно-кистозной мастопатии у женщин фертильного возраста// Ежеквартальный международный научный журнал «Проблемы биологии и медицины». – Самарканд, 2017. – №1. – С. 18-21 (14.00.00; №19).

II бўлим (II часть; II part)

11. Адхамова Н.П. Особенности течения гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста // Материалы научно-практической конференции молодых ученых Ташкентской медицинской академии. Ташкент. – 2010. – С. 10.

12. Adkhamova N.P. Najmutdinova D.K. Influence of functional hyperprolactinemia on the reproductive system of women // 15 World congress of Gynecologica Endocrinology. – Italy. 2012. (Participant of the poster session).

13. Адхамова Н.П., Нажмутдинова Д.К. Влияние гиперпролактинемии на репродуктивную систему женщин // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья». Проблемы биологии и медицины. – Самарканд. 2013 – №4 (75). – С.10

14. Adkhamova N.P., Najmutdinova D.K. C3420T polymorphism of the DRD2 gene in the childbearing age Uzbek women // 16 World congress of Gynecological Endocrinology. – Italy. 2014 – №1. – P.59-61.

15. Адхамова Н.П., Нажмутдинова Д.К. Клинико-генетические аспекты гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста узбекской национальности // Сборник научных трудов IX Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва. 2015.С. 5-7.

16. Adkhamova N.P., Najmutdinova D.K., Kattakhodjaeva M. Kh. Differential approach to the diagnosis of hyperprolactinemia in women of childbearing age // Proceedings of forum European forum of Medical Associations and WHO / Medical association of Uzbekistan. – Tashkent, 2016. P 185-189.

17. Adkhamova N.P. Features of flow fibrocystic breast in women of childbearing age with hyperprolactinemia // 17 World congress of Gynecological Endocrinology. – Italy. 2016.

18. Adkhamova N.P. Najmutdinova D.K. Polymorphism C3420N of the DRD2 gene associated with menstrual flow disorder among the women with hyperprolactinemia // 18 World congress of Gynecological Endocrinology. – Italy. 2018. (Participant of the poster session).

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт журнали» таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (22.06.2019 йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2019 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,25. Адади: 100. Буюртма: № _____.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.