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

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

ШАРИКСИЕВА МУХЛИСА АБРОЛОВНА

ЭРТА АДРЕНАРХЕ, УНИНГ КАСАЛЛИКНИ ПРОГНОЗ ҚИЛИШДА КЛИНИК-ГЕНЕТИК, ГОРМОНАЛ ВА МЕТАБОЛИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент – 2019

УДК: 618.1:612.621.31:616.45

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шариксиева Мухлиса Аброловна
Эрта адренархе, унинг касалликнипрогноз қилишда клиник-генетик, гормонал ва метаболик жиҳатлари 3

Шариксиева Мухлиса Аброловна
Преждевременное адренархе, его клинико-генетические, гормональныеи метаболические аспекты в прогнозе заболевания 21

Shariksieva Mukhlisa Abrolovna
Premature adrenarche,clinical and genetic, hormonal and metabolic aspects in the prognosis of the disease …..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works …….. 42

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

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

ШАРИКСИЕВА МУХЛИСА АБРОЛОВНА

ЭРТА АДРЕНАРХЕ, УНИНГ КАСАЛЛИКНИ ПРОГНОЗ ҚИЛИШДА КЛИНИК-ГЕНЕТИК, ГОРМОНАЛ ВА МЕТАБОЛИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.4.PhD/Tib423 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

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

Расмийоппонентлар: **Нажмиддинова Дилором Камариддиновна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гельдиева Маргарита Сабировна
Биология фанлари доктори, профессор

Етакчиташкилот: **Козоғистон тиббиёт узлуксиз таълим университети**

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

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

Диссертация автореферати 2019 йил «____»_____ да тарқатилди.

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

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

Д.А.Набиева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгашилмий 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. Эрта адренархе (ЭА) болалар эндокринологиясининг долзарб муаммосидир. У билан оғриган касаллар репродуктив соҳадаги бузилишларнинг ривожланиши, шунингдек қандли диабет, юрак ишемик касаллиги ва дислипидемия хавфи гуруҳини ташкил этишади. ХССТ нинг маълумотларига кўра, «… болалик ёшидагиларда учрайдиган барча гинекологик патологиялар орасидаги ЭА частотаси 2,5%дан 3%гачани ташкил этади. 8 ёшдан кичик қизларнинг 1-3 %ида у ёки бу иккиламчи жинсий белгиларнинг ривожланиши қайд этилади»[1]. Эрта адренархенинг ривожланиши механизми бугунги кунда мунозарали мавзуга айланиб қолган[2]. ЭА функционал гиперандрогениз ва гиперинсулинизмнинг, шунингдек тухумдонлар поликистози синдроми (ТПКС) ривожланишининг катта хавфи билан боғлиқ[3].

Бутун дунёда ЭАнинг молекуляр-генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда диагностикасини такомиллаштириш ва уни даволашнинг самарали усулларига доир қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу ишларнинг устунликлари касаллик шакли ва давомлилигини, ҳамда триггер омилларни ҳисобга олган ҳолда ЭАнинг клиник намоён бўлишини асослашдан иборат. Ҳозирги вақтда ЭАнинг ривожланишида генетик омиллар ўрнини ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда[4].

Республикамизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, унинг тизимини халқаро стандартларга мослаштириш, касалликнинг эпидемиологик ҳолатини баҳолаш ва ташхислашнинг самарали усулларини яратиш йўналишларида кенг кўламли ишлар олиб борилмоқда. «… Аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишнинг самарадорлиги, сифати ва ҳаммабоплигини ошириш, шунингдек тиббий стандартлаш тизимини яратиш, ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, соғлом ҳаёт тарзини ташвиқот қилиш ва самарали диспансериялаш моделини қуриш асосида касалликларни профилактика қилиш…» [5] масалалари аниқлаб берилган. Турли омиллар таъсирида аҳоли орасида эндокринологик касалликларни камайтириш, жумладан, ЭАли қизлар сонини камайтиришда замонавий технологиялардан фойдаланиш йўли билан замонавий тиббий ёрдам кўрсатишда ҳаёт сифатини яхшилаш алоҳида ўрин тутади.

---

[1] World Health Organization (acting as the host organization for the Partnership for Maternal, Newborn & Child Health) 2017

[2] Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Музафарова С.А. Синдром гиперандрогенемии. Методические рекомендации. Ташкент 2012, с 33-42.; Лагно О.В., Плотникова Е.В., Шабалов Н.П. К вопросу о преждевременном адренархе у девочек (обзор литературы) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 66–74.; UtriainenP, LaaksoS, LiimattaJ, JaaskelainenJ, VoutilainenR. Prematureadrenarche - acommonconditionwithvariablepresentation.*Horm Res Paediatr.*2015;83:221-231; Brar, P.C., Dingle, E., Ovadia, D., Prasad, V., David, R. Interpretation of androgen and anti-mullerian hormone profiles in a hispanic cohort of 5- to 8-year-old girls with premature adrenarche // Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism.- 2018.- Vol. 23(4).- P. 210-214.

[3] Jacob SL, Field HP, Calder N, Picton HM, Balen AH, Barth JH. Anti-Mullerian hormone reflects the severity of polycystic ovary syndrome. ClinEndocrinol (Oxf) 2016;86:395-400.

[4] Дедов И.И., Калинченко Н.Ю. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21- гидроксилазы // Пробл. Эндокринологии, 2014- №4-с3-6.; Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramirez M., San Millan J.L. / The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. // Endocr. Rev. 2014 - 26: 251-282.

[5]Ўзбекистон Республикаси Президентининг7 декабрь 2018 йил ПФ-5590 «Ўзбекистон Республикаси соғликни сақлаш тизимини тубдан ўзгартиришга доир комлекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 2 ноябрдаги ПФ-2650-сон «2016-2020 йилларда Ўзбекистонда оналик ва болаликни ҳимоя қилиш тизимини такомиллаштиришнинг чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПФ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатишни 2017-2021 йилларда янада ривожлантиришнинг чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охирги ўн йилликда тиббий адабиётда нафақат фертил ёшдаги аёлларда, балки 5-9 ёшдаги қизларда гиперандроген бузилишлар муаммоси фаол муҳокама этилмоқда. Адренархе жинсий ривожланишнинг энг эрта аломатлари пайдо бўлишидан олдин рўй беради: ўсишнинг тезланиши (болаликнинг ўртасида бўйнинг сакраб ўсиши) рўй беради, рентегенографик маълумотларда суяк ёшининг прогрессияси кузатилиши мумкин (Брук Г.Д., 2009; Гончаров Н.П., 2010; MarakakiC. etal., 2018). Адренархенинг регуляцияси етарлича ўрганилмаган. Тасаввур қилиниши-ча, цитохром P450c21α (олдинги – 21-α-гидроксилаза) дисрегуляцияси пубертат бошлангунга қадар андрогенлар синтезини нафақат буйрак усти безларида, балки тухумдонда ҳам кучайтиради ва шу орқали эрта адренархега олиб келади (Шилин, Д.Е., 2013; Ibáñez, L, 2010; MericqV. etal., 2017).

Буйрак усти безлари андрогенлари маҳсулотларининг ошиғич ишлаб чиқилиши одатда 8 ёшгача бўлган қизларда пубархега (жинсий катта лаб ва/ёки қов супачаси соҳаларида терминал турдаги тукларнинг ҳосил бўлишига) олиб келади, аксилляр тукларнинг пайдо бўлиши ва ёғ безларнинг апокриник турдаги секрециясини келтириб чиқариши мумкин (Саякова А.Т., Бейшенбиева Г.Д., 2018;Paterson W.F., 2010). Чет элда олиб борилган бир қатор тадқиқотлар натижасига кўра, ЭАда 3β-гидроксистероиддегидрогеназа фаоллиги пасаяди ва 17, 20-лиазалар фаоллиги ортади. Ушбу стериодлар ва сульфат дегидроэпиандростерон (ДГЭАС)нинг миқдори меъёрий вояга етишнинг эрта босқичлари учун таснифли бўлган даражагача етади (Уварова Е.В., 2018; KaplowitzP, BlochC, 2016). W.F. Paterson ва бошқаларнинг маълумотига кўра (2010), ЭА диагнози қўйилган болаларда ДГЭАС даражаси 60%, А4 эса 53%дан ортади ва бу болаларнинг 80%и қизлар. Айрим ҳолларда қов соҳаси тукларининг эрта ривожланиши хронологик ёшга мос меъёрий андрогенлар даражаси билан қиёсланадики, бунда андрогенларга периферик сезувчанлик юқори бўлади деб фараз қилинади (Rasgón N.L., Rao R.C., Hwang S. et al., 2013). Ўсмирлик ёшида ЭА функционал овариал гиперандрогениянинг предиктори бўлиши мумкин ёки ТПКС ва инсулинрезистентлик (ИР)нинг ривожланишига олиб келиши мумкинки, улар метаболик синдромнинг ҳам ташкил этувчилари

ҳисобланишади (Аракелян Р.И., Атанесян Р.А., 2017; Гладкая В.С., Грицинская В.Л., 2018; WitchelS.F., 2017). Ўсмир ёшида ЭА ли қизларда ТПКС ривожланиши хавфи катта эканлиги, ўсмир қизларда ва вояга етган аёлларда ПКТС АМГ даражасидан юқори бўлиши туфайли айрим муаллифлар зардоб таркибида АМГнинг ЭАли қизларда юқори бўлиши ҳақидаги фаразни илгари суришган. Аммо мавжуд маълумотлар ишончли эмас, чунки эрта вояга етадиган қизлар зардобидаги АМГ даражасининг ўсиши (Paterson WF, et al., 2010), камайиши (Utriainen P. et al., 2015)ёки ўзгармаслиги (Ucar A. et al., 2014)ҳақидаги маълумотлар мавжуд.

Шундай қилиб, болалар популяциясида молекуляр-генетик, гормонал ва метаболик ўзгаришларни тадқиқ этиш лозим, чунки уларни эрта ташхислаш ва коррекциялаш жиддий репродуктив бузилишларнинг, шунингдек қандли диабет ва ишемик юрак касалликларининг ривожланишини олдини олишга имкон яратади.

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

Тадқиқотнинг мақсадини: эрта адренархе ташхисли қизларда клиник, гормонал, метаболик ва молекуляр-генетик кўрсаткичларни баҳолаш т ашкил этади.

Тадқиқотнинг вазифалари:

эрта адренархе учраши частотасини охирги 5 йилда РИЭИТМга маслаҳат учун мурожаат қилган қизлар орасида аниқлаш;

эрта адренархели қизларнинг гормонал ва метаболик профилини аниқлаш;

эрта адренархели қизлар орасида CYP21A2 гени мутацияси частотасини ва ушбу патология ривожланишини ташхислашда унинг ўрнини бахолаш;

CYP21A2 гени мутациясининг мавжудлигига боғлиқ равишда ЭАнингклиник ва гормонал ифодаланганлигини бахолаш;

хавф омилларинибаҳолаш ва молекуляр-генетик текширувларга доир маълумотларни ҳисобга олган ҳолда ЭА ривожланишини ташхислаш мезонларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон Республикаси Соғликни Сақлаш Вазирлиги Республика Ихтисослашган Эндокринология Илмий Амалий Тиббиёт Маркази поликлиникасига мурожаат қилган 4000 бола олиниб, улардан 85нафар қизлар турли патогенез шаклидаги ЭА ташхисибилан ажратиб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон зардоби, гормонал ва молекуляр-генетик текширувлар натижалар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотдаклиник маълумотлар, анамнез, лаборатор-биокимёвий, тиббий-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба Ўзбекистонда ЭАли қизларда молекуляр-генетик CYP21A2 генининг энг кўп тарқалган етти мутацияси аниқланган;

CYP21A2 гени мутацияси бўлган қизларда буйрак усти бези дисфункциясиоқибатида ДГАЭ, ДГАЭС, 17-ОН ва андростендинон даражаларининг шу ген мутацияси бўлмаган қизлардагига нисбатан ишончли юқори бўлиши исботланган;

CYP21A2 гени мутацияси бўлмаган эрта адренархели қизларда тухумдонлар поликистози синдромига мойиллик бўлганлиги сабабли,инсулин ва АМГнинг юқори даражада бўлиши ишончли аниқланган;

прогностик энг катта аҳамиятга эга гормонал ва генетик маркерларнинг буйрак усти бези туғма нуқсони ва ТПКС шаклланишини эрта ташхислашдаги ўрни бахоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЭАли қизларда CYP21A2 генининг етти мутацияси идентификацияланиб, улар 21-гидроксилаза стероиди ферментатив фаоллигининг тўлиқ йўқолишига ва буйрак усти бези туғма нуқсонининг ривожланишига олиб келиши асосланган;

CYP21A2 гени мутацияси бўлмаган ЭАли қизларда АМГнинг юқори кўрсаткичлари аниқланди ва у қизларда кейинчалик ТПКС ривожланиши хавфи омилларидан бирини ташкил этиши асосланган;

соғлиқни сақлашининг биринчи бўғини учун 5-9 ёшдагиЭАли қизларни олиб боришнинг йўл харитаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий, синовдан ўтказилган, ўзаро тўлдирувчи клиник, лаборатор-инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, назарий ва тажриба йўллари билан олинган натижаларнинг мослиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Эрта адренархе, унинг касалликни прогноз қилишда клиник-генетик, гормонал ва метаболик жихатлари ривожланишининг аҳамиятли патогенетик механизмини очиб бериши туфайли ишнинг натижалари назарий тиббиёт учун аҳамиятга эга. Молекуляр-генетик тадқиқотлар натижасида қўлга киритилган маълумотлар бу механизмларнинг ушбу касалликдаги ролини аниқлаш имконини беради. ЭАли қизларнинг зардобида АМГ даражасининг юқори даражаси катта ёшларда ТПКнинг ривожланиши хавфини ташкил этиши мумкинлиги билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЭАли қизларни олиб бориш бўйича таклиф этилганўзига хос диагностик усуллардан иборат алгоритмбўлиб, ушбу патологияда ташхислашнинг самарадорлигини оширишваўз навбатида адекват даволаш усулини танлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.Эрта адренархе, унинг касалликни прогноз қилишда клиник-генетик, гормонал ва метаболик жихатларини аниқлаш ва ташхислашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйичалинган илмий натижалар асосида:

«Эрта адренархели қизлар диагностикасига замонавий ёндашувлар»ига доируслубий тавсиялар тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 7 октябрдаги8н-р/394-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиялар патологиянинг эрта диагностикаси самарадорлигини 90,9 %га оширади ва ўз навбатида даволашнинг мос усулини танлаш билан изохланади;

олинган натижалар соғлиқни сақлашнинг амалиётига, жумладан Бухоро шаҳар эндокринология диспансерида ва Хоразм вилоят эндокринология диспансерида жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 7 октябрдаги8н-р/394-сонли маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар бемор қизларни комплекс текширишда иқтисодий харажатларни уч мартага яқин қамайтиради ва терапевтик тактикани тайинлашда дифференциал ёндашуви билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 9 та илмий иш, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, шундан 1 таси хорижий журналда нашр этилган. Услубий тавсиялар чиқарилган ва жорий этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 114 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг республика фани ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгилаб олинган ҳамда тадқиқот объекти ва предмети аниқланган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, ишнинг янгиликлари, назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилганлик ҳолати ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертация ишининг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи «**Эрта адренархе: шакллари ва патогенетик аспектлари**» бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолатига доир ўзимизда ва чет элларда чоп этилган маълумотлар таҳлил этилган. Ушбу патологиянинг тиббий-ижтимоий аспектлари акс эттирилган, кечишининг диагностик ва клиник вариантлари тавсифланган. Асосий эътибор қизларда эрта адренархе билан метаболик бузилишлар орасидаги боғлиқликка қаратилган.

Диссертациянинг иккинчи «**Эрта адренархели қизларни клиник-генетик текшириш усулларининг таҳлили**» бобида текширилган ЭАли қизларнинг умумий таснифи берилган. Диссертация иши ЎзР ССВ РИЭИАТ

маркази поликлиникасида ўтказилган 4000 болани текшириш натижасида олинган маълумотларнинг таҳлилига асосланган. Улардан ЭА аломатили 148 ўсмир қиз ажратиб олинди. Беморларнинг ота-оналаридан ва ёши еттидан ошган беморларнинг ўзларидан тадқиқотга қатнашиш ҳақида розилик хатлари олинди.

Тадқиқотга киритишда танлов биокимёвий мезонларга эмас, балки фақат андроген аломатлар мавжудлиги ҳолига асосланди. Кейинги текширувларда 85 ўсмир қизларда патогенезига кўра эрта адренархенинг турли шакллари ташхисланди.

Дастлабки назорат гуруҳига 2010 йилдан 2014 йилгача туғилган, ЭАли қизлар билан бир ҳудудда яшайдиган 30 нафар соғлом қизлар киритилди. Бирор бир эндокринологик касали маълум бўлган ёки узоқ вақт дори (жумладан, орал ёки ингалаяцион кортикостероидлар) қабул қилган болалар тадқиқотга киритилмадилар.

ЭАли қизларнинг ўсиши ва ривожланишини мониторинг қилиш ва баҳолаш мақсадида ХССЖ стандартига кўра (бу кўрсаткичлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 30 март 2007 йил 145-сонли буйруғи билан тасдиқланган) вазн, бўй эгриликлари ва тана масса индекси (ТМИ)дан фойдаланилди.

Гормонлар даражаси IMUNOTECH (Чехия) стандарт тўпламидан фойдаланиб, радиоиммунологик усулда аниқланди. Меъёрий кўрсаткичлар сифатида радиоиммун тадқиқотлар лабораторияси (мудири – б.ф.н. А.М. Абдурахманова) маълумотларидан фойдаланилди. Қондаги ФСГ, ЛГ концентрацияларига кўра гипофизар-тухумдон системасининг функционал ҳолати барча мижозларда баҳолнди. Шунингдек барча беморлар периферик қонидаги оқсилли ва стериод гормонлар 17-ОН, тестостерон, андростендион, ГСПГва АМГ аниқланди. Эркин андрогенлар индекси (ИСА) M. Wheeler формуласи ёрдамида ҳисобланди.

Кондаги глюкоза миқдори концентрацияси глюкозаоксидаза таҳлил усулида наҳорда ва глюкоза толерант синамаси(ГТС)дан 2 соат ўтгач (ГТС 1 кг вазинга 1,75 глюкоза хисобидан) «Cypress Diagnostics» (Бельгия) ускуналарини қўллаб теширилди.

Инсулинрезистентлик индекси (НОМА) ҳам шундай аниқланди.Қоннинг липид спектри умумий холестерин (ХС), триглицеридлар (ТГ), юқори зичликли (ЛПВП) ва паст зичликли (ЛПНП) липопротеидлар миқдорига кўра аниқланди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар ЎзР ФА Биорганик кимё институти базасида ўтказилди. CYP21A гени мутациясини аниқлаш мақсадида ЭАли 80 нафар қизда молекуляр тадқиқотлар ўтказилди. Назорат гуруҳини жинсий ривожланишида четланишлар, эндокрин издан чиқишлар ва сурункали касали бўлмаган 5-8 ёшдаги нисбатан соғлом қизлар ташкил этишди

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усуллари ёрдамида ўтказилди. Ўртача фарқларнинг ишончлилиги Стьюдент мезони (t) асосида, нормаль тақсимот ва бош дисперсиянинг (F – Фишер мезони) тенглигини текширишда хатоликлар эҳтимоли (P)ни ҳисоблаш билан баҳоланди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усулларидан фойдаланиб ўтказилди.

Диссертациянинг учинчи «**Эртаадренархели қизларда гормонал ва метаболик профилнинг хусусиятлари**» бобида ЭАли қизларни клиник, антропометрик ва лаборатор текширувларнинг натижалари таҳлил этилган. 2013 йил сентябридан 2013 йил сентябригача даврда ЎзР ССВ РИЭИАТ маркази консультатив поликлиникасида 4000 бола текширувдан ўтказилди. Улар орасидан ЭА аломатили 148 ўсмир қизлар (3,7 %) ажратиб олинди. Кейинги тадқиқотлар асосида кабул қилинган мезонларга кўра 85 ўсмир қизларга патогенез шаклига мос турли ЭА ташхиси қўйилди. Бу қизлар текширилган болалар умумий миқдорининг 2,1 %ини, ЭА аломатили қизларнинг эса 57,4 %ини ташкил этишди.

Эрта ривожланиш (гестация муддати < 37 ҳафта) ёки оналар прэклампсияси частоталарида аҳамиятли фарқ қайд этилмади (мос равишда ЭА 5/85 назоратдаги2/30 га қарши, P>0,05 ва ЭА 7/85 назоратдаги2/30 га қарши, P>0,05). ЭА билан текширилаётган 7 нафар (8,2 %) ва назорат гуруҳининг 2 нафар (6,7 %) қизларида гестация ривожланишига оналарининг гестацион диабети (ГД) таъсир кўрсатган (P>0,05). Туғилишдаги вазн ва бўй кўрсаткичларига доир асосий ва назорат гуруҳларида ишончли фарқ аниқланмади, аммо ЭАли қизларнинг бўйи туғилишда назорат гуруҳидагиларга нисбатан пастроқ бўлган (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилган қизларнинганамнестик маълумотлари

Ўзгарувчилар	Назорат (n=30)	ЭА (n=85)
Гестация муҳлати (ҳафта)	40,1±0,2	39,5±0,3
Туғилгандаги вазни (г)	3580,2±24,5	3540,1±32,1
Туғилгандаги бўйи (см)	51,0±0,1	49,6±0,1

Изоҳ: ишончли фарқлар йўқ

ЭАли 6 қизнинг онаси ҳомиладорлик даврида преэклампсиядан азият чеккани ҳолида, назорат гуруҳидан бирор қизнинг ҳам онаси бу патологияга учрамаган. Шунингдек, ушбу гуруҳ оналари орасида ГДга учраш кўрсаткичи бўйича ҳам аҳамиятли фарқ кузатилмади (ЭАли гуруҳда 7/85 – 8,2 %, назорат гуруҳида 2/30 – 6,7 %, P>0,05).

Текширилган болаларнинг ўртача вазни ЭАли қизларда 33,0±9,0 кг ни, назорат гуруҳида 28,06±4,68 кг ни ташкил этди. Ўртача бўй кўрсаткичи мос равишда 128,6±8,8 см ва 125,1±8,8 см ни ташкил этди. Тана массаси индекси ҳам ҳар икки гуруҳда ишончли фарқланмади ва мос равишда 21,5±5,6 и 19,6±4,0 ни ташкил этди (2-жадвал).

Суяк ёшининг паспорт ёшига нисбати суяк ёшининг қўл панжаси рентгенологик текширувларига доир маълумотлар асосида баҳоланди. Суяк ёшининг ҳақиқий ёшга нисбатан илгарилаши ЭАли қизларнинг 45,3 %ида қайд этилди. ЭАли гуруҳда суяк ёшининг ўртача қиймати 8,3±1,8 га, назорат гуруҳида эса7,7±0,8 га тенг бўлди. Ота-оналарда яқин қриндошлар никоҳи кейинчалик эндокринопатияли, жумладан ЭАли болалар туғилиши хавфи

омиллари сирасига киради. Текширилган болалар ота-оналари орасида яқин қариндошлар никоҳи 10,9 %ни ташкил этди.

2-жадвал

Эрта адренахели ва назорат гуруҳларига кирувчи болаларни клиник текшириш маълумотлари

Кўрсаткичлар	ЭАли мижозлар, n=35	Назорат гуруҳи, n=12
Ёши	6,95±1,2	7,2±1,48
Вазни (кг)	33,0±9,0	28,06±4,68*
ТМИ (кг/м²)	21,5±5,6	19,6±4,0*
Бўйи (см)	128,6±8,8	125,1±8,8
ОТ\ОБ	0,8±0,1	0,8±0,1
Суяк ёши (йил)	8,3±1,8	7,7±0,8*
Қўлтиқ ости туклари	16%	-
Қов сохаси туклари	63%	-
Қўлтиқ ости + қов сохаси туклари	21%	-

Изоҳ: * - гуруҳлар орасидаги ишончлилик P<0,05

ЭАли болаларга андрогенлар таъсирининг энг тарқалган аломати етук ёшдаги киши ҳиди бўлди (76/73, 89,4%). 85 боланинг 77 нафарида (60,2%) одатда бошқа аломатлар билан бирга келган қов соҳаси ёки қўлтиқ ости туклари ўсгани қайд этилди. ЭАли қизлар орасида назорат гуруҳи қизларига қараганда кўпроқ ёғли себорея қайд этилди (26,7 %га қарши 76,7%, P<0,05). Акселяр тукланиш мавжудлиги ЭАли 85 боладан 23 нафарида (27,1%) кузатилди. ЭАли болаларнинг 9 нафарида ва назорат гуруҳининг 4 боласида терининг енгил папилляр-пигментли дистрофияси кузатилди (P<0,05). ЭАли болалар гуруҳида гирсутизм ёки клиторомегалия ҳоллари қайд этилмади.

ЭАнинг пубертат давридаги ривожланишга таъсирини ўрганиш мақсадида ЭАли гуруҳ ва назорат гуруҳи (ДГЭАС < 1ммоль/л) болаларининг бўй кўрсаткичлари солиштирилди. ЭАли қизлар назорат гуруҳи қизларига қараганда аҳамиятли даражада баланд бўлишди (+1СО- +2СОмедиан -+1СО-+2СО га қарши, P<0,001). Туғилишда бўйи унча аҳамиятли бўлмаган даражада паст бўлишига қарамасдан, бир ёшликда ЭАли қизлар назорат гуруҳи қизларига нисбатан баланд бўлишди (P<0,05). ЭАли қизларда ўсишнинг ўртача тезлиги назорат гуруҳидагига нисбатан ҳаётининг иккинчи йилида ҳам юқори бўлди. ЭАли гуруҳда ўртача бўй кўрсаткичининг аҳамиятли ўзгариши туғилганидан икки ёшга тўлгунича кузатилди (P<0,01).

Назорат гуруҳидагига қараганда ЭАли қизлар вазни катта бўлди (ўртача ТМИ 21,5±5,6 19,6±4,0 га қарши, P<0,05). Кўп ўлчовли чизиқли регрессия моделида ҳам ЭАли ва ҳам назорат гуруҳи учун бўй кўрсаткичлари бир биридан боғлиқ бўлмаган айни вақтдаги ТМИ ва ДГЭАС билан боғлиқ эканлиги аниқланди. ЭАли қизлар гуруҳида бўй кўрсаткичлари бир биридан боғлиқ бўлмаган ҳолда ТМИ билан корреляцияга эга бўлди (3-жадвал).

3-жадвал

ЭАли қизларда бўй кўрсаткичининг антропометрик ва биокимёвий омиллар билан муносабатини акс эттирувчи кўп ўлчовли чизиқли регрессия модели (n=85)

	Станд. коэф.	P	Регрессия коэф. (95% CI)
Туғилгандаги бўйи	0.19	0.12	0.21 (-0.06, 0.47)
Ёши (йил)	-0.12	0.29	-0.18 (-0.52, 0.16)
ТМИ	0.32	0.006	0.35 (0.09, 0.54)
ДГЭАС (моль/л)	0.19	0.09	0.24 (-0.04, 0.52)
HOMA	-0.05	0.70	-0.002 (-0.01, 0.01)

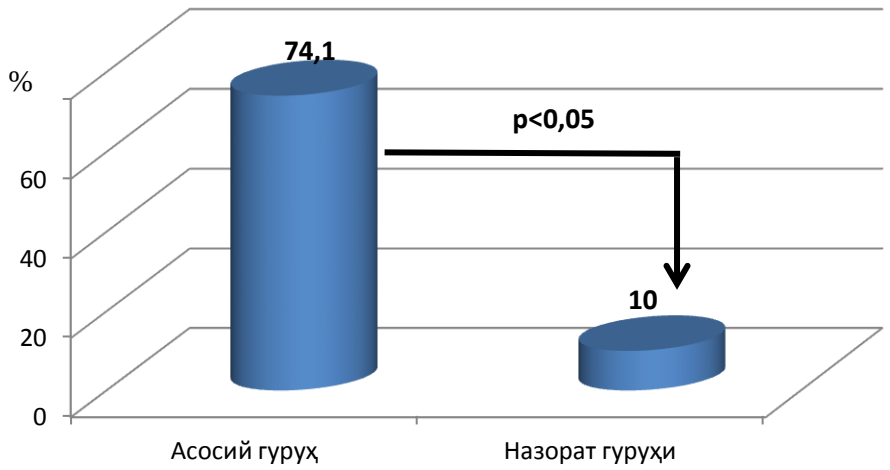
Кичик тос аъзоларининг УТТ 36% (19) қизларда ўтказилди. Эхография ўтказиш асносида бачадон, тухумдон ўлчамлари, ҳажми, эндотермий қалинлиги аниқланди. Асосий гуруҳнинг аксарият мижозларида тухумдон ҳажмининг назорат гуруҳидагига кўра (6,4±1,9 см^3) аҳамиятли (14 см^3 дан 39 см^3 гача) ортгани, мос равишда ўртача 13,1±2,6 см^3, 15,8±1,5 см^3 ва 14,6±1,9 см^3 экани аниқланди. Текширилган асосий гуруҳнинг 3,0 %ида тухумдон ҳажми меъёр доирасида бўлиб, ўртача 7,2±1,3 см^3 ни ташкил этди.

Зардобдаги ДГЭАС концентрацияси камида 1 моль/л бўлган ЭАли гуруҳ қизлари сони 64 га тенг бўлдики, бу ЭАнинг биокимёвий аломати ҳисобланади.

Текширувда қатнашган барча болалар популяциясида Δ4А, ДГЭА ва ДГЭАС концентрациялари даражалари ТМИ кўрсаткичлари билан мусбат корреляцияга эга бўлди (P<0,05 барчаси учун). ЭАли болалар зардобида Δ4А концентрацияси, ДГЭА кўрсаткичи билан эмас, балки ТМИ билан боғлиқ. Мос равишда, ошиқча вазнга эга (+1СО ва +2СО; n=35) ЭАли болаларда Δ4А концентрацияси меъёрий вазндаги болаларга (медиана ва +1СО; n=48) нисбатан юқори бўлди (Δ4Анинг ўртача базавий катталиги 3,4 нмоль/л 2,3 нмоль/лга қарши, P=0,001; стимулланган Δ4А 4,4 нмоль/л 3,0 нмоль/лга қарши, P<0,001). Назорат гуруҳида ҳам ТМИнинг юқори кўрсаткичи Δ4Анинг юқори концентрацияси билан боғлиқ бўлди. Текширилган барча гуруҳларда ТМИ катталиги ДГЭАС билан тескари алоқага эга бўлди (r=-0,18, P=0,02). Бу боғланиш ЭАли гуруҳ учун алоҳида аниқланди (r=-0,34, P=0,004), аммо назорат гуруҳида кузатилмади.

17-ОН концентрацияси ЭАли барча болаларда назорат гуруҳи болаларидаги диапазонда бўлди (диапазон: ЭА <1-8,2 нмоль/л; назорат <1-10,1 нмоль/л). Аммо 17-ОНнинг ўртача катталиги ЭАли болаларда назорат гуруҳидагига нисбатан бироз катта бўлди (ўртача 4,1 нмоль/л 3,3 нмоль/лга қарши).

«Болалар метаболик синдроми» (бМС)нинг тарқалганлиги ХССЖнинг модификацияланган таърифига кўра баҳоланди ва у назорат гуруҳидагига қараганда ЭАли гуруҳдагилар орасида катта бўлди (1-расм).



2-расм. ХССЖ мезонларига кўра ЭАли предпубертат ёшидаги қизлар орасида ва назорат гуруҳи қизлари орасида метаболик синдромнинг тарқалиши

Қўлланилган мезонларга кўра, барча қизлар популяциясида бМСнинг энг кўп тарқалган компоненти ортиқча вазн бўлди (ТМИ - +1СО - +2СО). Бу ЭАли қизлар гуруҳида алоҳида таҳлил ўтказилган ягона компонент бўлиб қолди (59% 41 %га қарши, P<0,05). Учраш частотасига кўра икки гуруҳда бундай аҳамиятли фарққа эга бўлган бошқа компонентлар топилмади. Аммо оч қорин вақтидаги инсулиннинг ЭАли қизлар гуруҳидаги юқори кўрсаткичи бундан мустасно (28% 10 %га қарши, P<0,05). Назорат гуруҳи қизларининг ЭАли қизларга нисбатан юқори вазн-бўй индекси ва ТМИ кичик эканлиги кузатилди (4-жадвал).

бМСнинг бирор бир компонентаси учраши частотасига кўра меъёрий вазнга эга ЭАли қизлар ва назорат гуруҳи қизлари орасида аҳамиятли фарқ қайд этилмади.

4-жадвал

ЭАли ва назорат гуруҳи қизларида метаболик синдром компонентлари ва кўрсаткичлари

Ўзгарувчилар	ЭА (n=85)	Назорат (n=30)	P
Систолик АБ	105±1,5	99,3±1,4	>0,05
Диастолик АБ	63,2±0,8	60,3±0,5	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	4,9±0,07	4,8±0,06	>0,05
Инсулин (мЕ/л)	5,6±0,5	3,5±0,2	<0,05
HOMA-IR	1,52±0,01	0,93±0,02	<0,05
ИЧИ	0,61±0,01	1,12±0,01	<0,05
МКМ (мл/кг/мин)	10,2±0,3	12,1±0,2	<0,01
УХ-Пн (ммоль/л)	4,2±0,3	4,2±0,1	>0,05
ТГ-Пн (ммоль/л)	0,62±0,01	0,57±0,01	>0,05
ЗПЛП-Пн (ммоль/л)	2,6±0,1	2,4±0,2	>0,05
ЗЮЛП-Пн (ммоль/л)	1,36±0,1	1,47±0,1	>0,05

HOMA-IR – гомеостаз моделининг инсулинрезистентлик баҳоси; УХ – умумий холестерин; ТГ - триглицеридлар; ЗПЛП, ЗЮЛП – зичлиги юқори ва зичлиги паст липопротеинлар.

Оч қориндаги юқори ёки паст зичликли ва умумий холестерин даражаси катталиклари ёки триглицеридлар даражаси бўйича гуруҳлар орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар бўлмади. ЭАли қизлар орасида юқори зичликли холестерин ва триглицеридлар даражасининг тенгдошларига қараганда нохуш ўзгаришлари қайд этилди ва бу ҳол тана массасининг катталигига боғлиқ ҳолдатушунтирилди. Бундан ташқари, ЭАнинг барча босқичларида ЭАли ва назорат гуруҳи қизлардаги ТГ ва ЗЮЛП даражалари орасидаги фарқлар конгруэнт бўлишмади. Аммо липидлар метаболизмидаги ўзгаришлар фақат ЭА давридагина тўлиқ ривожланиши мумкин. Фақат шу орқалигина предпубертат ёшидаги ЭАли ва назорат гуруҳи қизлари кўрсаткичларида бирор бир аҳамиятли фарқ аниқланмаганлигини тушунтириш мумкин.

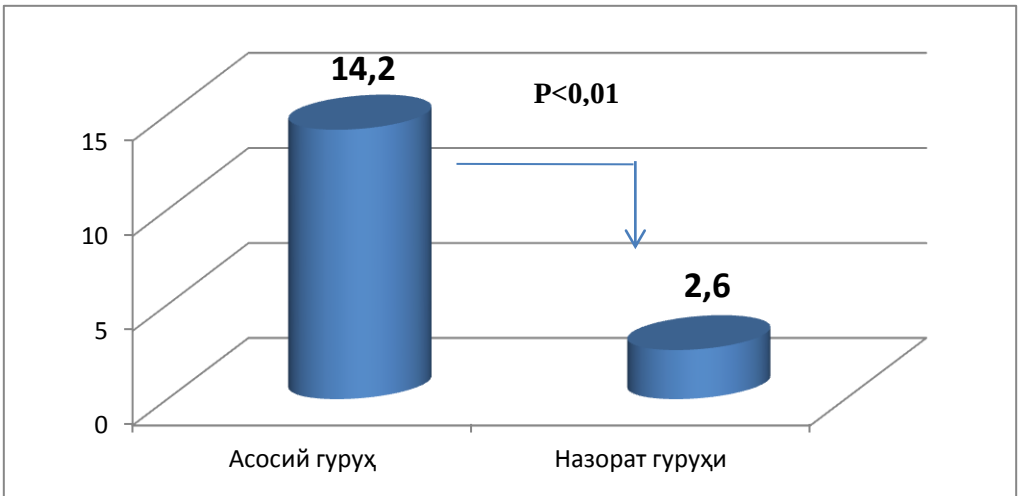
Кўп ўлчовли мантиқий регрессияда айни вақтдаги вазн ёки ДГЭАС концентрацияси эмас, балки бўй-вазн кўрсаткичи бир биридан боғлиқ бўлмаган ҳолда ЭАли қизлар ва барча текширилган қизлар орасида ХССЖ мезонларига кўра бМС билан корреляцияга эга бўлди. ЭАли қизларда инсулиннинг ўртача концентрацияси назорат гуруҳига кирувчи қизлардагига нисбатан юқори бўлди ва бу фарқ ТМИ билан корректировка қилинганида ҳам ўз кучида қолди. ЭАли қизларда HOMA-IR ва ИСА назорат гуруҳидагига нисбатан паст бўлди. Шунингдек назорат гуруҳидагига нисбатан ЭАли қизлар плазмасида ТГ миқдорининг ошиши (0,70 0,62 ммоль/л га қарши, P=0,09) ва юқори зичликли холестерин концентрациясининг камайиши (1,39 1,49 ммоль/л га қарши, P=0,09) тенденциялари кузатилди.

Препубертат даврида текширилган барча болаларда ЛГ кўрсаткичлари (5,8±2,3 МЕ/л 6,9±2,2МЕ/л га қарши), ФСГнинг (5,3±2,8 МЕ/л 4,1±3,2 МЕ/л га қарши; P<0,05), эстрадиолнинг (161,6±43,7 нмоль/л 154,4±69 нмоль/л га қарши; P<0,05) ва тестостероннинг (2,38±0,28 нмоль/л 1,0±0,6 нмоль/л га қарши; P<0,05) юқори кўрсаткичлари фонида камайиш тенденциясига эга бўлди. Олинган маълумотларга кўра, стериоидлар продукцияларининг, шунингдек ўртача минералокортикоид хусусиятига эга буйракусти безлари андрогенларининг ортиши ўз навбатида танада натрий ва суюқликларнинг тутиб қолинишига ва артериал босимнинг ўсишига олиб келади.

Биз САБ, ДАБ ва ўртача АБни ўргандик. САБ ва ДАБнинг қиёсий таҳлилидаўртача босимдаги каби 1,1 марта ўсиш қайд этилди (108,6±8,8 мм сим.уст. 102,1±6,8 мм сим.уст.га қарши ва 59,6±6,8 мм сим.уст. 53,1±5,5 мм сим.уст.га қарши).

Назорат гуруҳи қизларига нисбатан ЭАли қизлар гуруҳида бМС частотаси юқори бўлди. ЭАли ва назорат гуруҳи қизларидаги инсулин концентрацияси ва индекслардаги фарқ вазнга кўра корректировка қилинганида ҳам аҳамиятли бўлиб қолди.

Эрта жинсий ривожланиш ўсмир ёшдаги қизларда ТПКС ривожланиши хавфининг ўта юқори бўлишига олиб келиши, шунингдек ўсмир қизларда ва вояга етган аёлларда АМГ даражаси юқори бўлиши мумкинлиги туфайли биз эрта жинсий вояга етадиган қизларда ҳам зардобдаги АМГ даражаси юқори бўлади деб фараз қилдик. Биз кутганимиздек, назорат гуруҳидаги қизларга қараганда ЭАли қизларда бу кўрсаткич 5,4 марта катта бўлиши аниқланди (P<0,01; 2-расм).



2-расм. ЭАли ва назорат гуруҳи қизларида АМГ кўрсаткичи

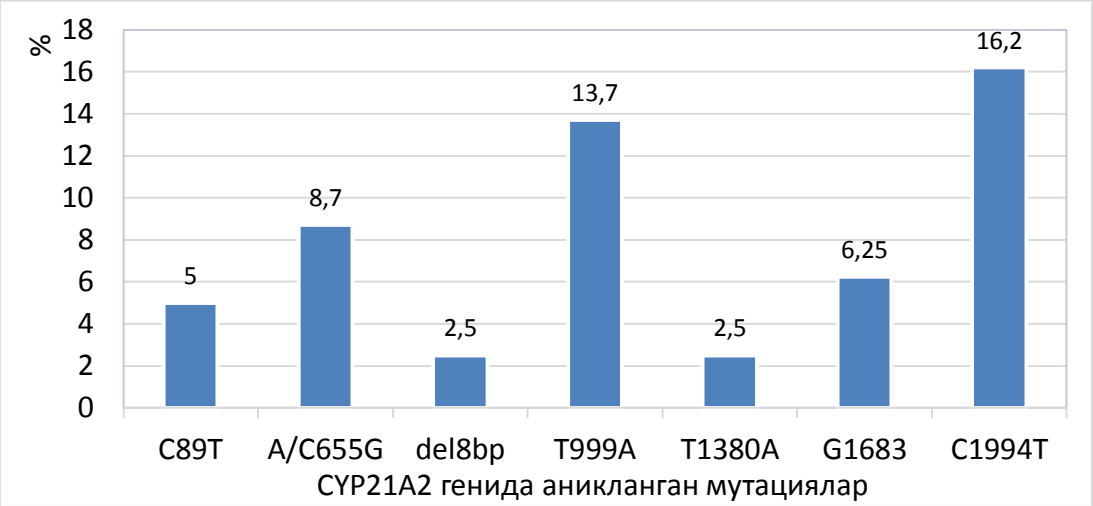
Корреляцион таҳлил асосида АМГ кўрсаткичи андростедион (r=0,538; P<0,01), ДГЭАС (r=0,31; P<0,001) ва тестостерон (r=0,41, P<0,05) билан тўғри пропорционал боғланишга эга эканлиги аниқланди. Олинган натижаларнинг гувоҳлик беришича, ЭАли қизлар кейинчалик ТПКС ривожланиши хавфи гуруҳига киришади.

Шундай қилиб, бМСнинг учраш частотаси назорат гуруҳидаги қизларда ЭАли қизлардагига қараганда юқори бўлади. Биз олган натижалар кўрсатишича, гиперинсулинэмия ортиқча вазн билан бирга ҳам ЭАли ва ҳам назорат гуруҳи қизларида турли метаболик издан чиқишларни даракловчи энг яхши аломатлардир. ЭАли қизлар ва назорат гуруҳи қизлари орасидаги энг катта фарқ инсулин даражаси билан HOMA-IR орасида бўлди. Эрта жинсий вояга етишдан боғлиқ ёки унга боғлиқ бўлмаган тарзда ТПКли аёллар қизлари зардобида АМГ даражасининг юқори бўлиши ёшнинг кейинги даврларида ТПКС ривожланиши хавфи бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Диссертациянинг тўртинчи «**CYP21A2 гени мутацияларининг учраш частотаси ва уларнинг ВДКН билан ассоциацияни аниқлаш**» бобида молекуляр-генетик тадқиқотларнинг натижалари таҳлил этилган. Эрта адренархели 80 қиздан ва назорат гуруҳидаги 62 қиздан жамланган намуналарда CYP21A2 гени амплицифияланди. Барча текширилганларда ушбу фрагментда делеция мавжуд эмаслиги аниқланди. CYP21A2 генининг биринчи ПЦР-амплификация босқичи маҳсулининг вазни 3293 п.н.ни ташкил этди ва бу маълумот адабиёт манбаалари ва ДНК ахборотлар базасида келтирилган маълумотларга мос келади.

80 қизнинг 35 нафарида (43,75 %) CYP21A2 генининг энг кўп тарқалган 7 мутацияси идентификация қилинди. Мутациялар учрашининг тақсимланиши кўрсатишича, умумий мутациялар миқдори 44 (55 %)га тенг. Улардан: C89T (P30L) – 4 мутация (5%); A/C655G – 7 (8,7 %); 707-714 del8 bpGAGACTAC – 2 (2,5 %); T999A (I172N) – 11 (13,7%); T1380A (I236N), T1383A (V237E)T1389A (M239K) – 2 (2,5%); G1683T (V281L) – 5 (6,25%); C1994T (Q318X) – 13 (16,2%) мутация аниқланди; C20108T (R356W) мутацияси аниқланмади.

CYP21A2 генининг диагностик самарадорлиги (AUC) умумий ҳолда 72 %ни ташкил этиши, 80 мижознинг 5 нафарида T999A полиморфизмининг TT генотипи ва 1 қизда C1994T полиморфизми бўйича TT мутант генотипи мавжудлиги аниқланди (3-расм).



3-расм. CYP21A2 гени мутацияларининг учраш частоталари (фоизларда)

Олиб борилган CYP21A2 гени мутациялари учраши частоталарининг таҳлили яна шуни кўрсатдики, 3 мижозда A/C655G ва T999A полиморфизмлари бўйича дигетерозиготалар, бир мижозда эса A/C655G ва T1380A полиморфизмлари бўйича дигетерозигота генотипи мавжуд.

Назорат гуруҳида олиб борилган текширишлар бирор бир намунада мутация мавжуд эмаслигини кўрсатди (5-жадвал). Биз олиб борган иш давомида 45 % мижозларда бу 8 мутациянинг бирортаси ҳам аниқланмади. Бу мижозларда CYP21A2 генининг бошқа мутациялари бўлиши мумкин. Бошқа мутацияларни аниқлаш учун CYP21A2 гени нуклеотид кетма-кетлигининг секвенирлашни ўтказиш лозим. Бундан ташқари, CYP21A2 генининг буйрак усти бези туғма нуқсонига олиб келувчи эпигенетикаси ҳам катта аҳамиятга эга ва у бугунги кунгача ўрганилмаган.

5-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларида аниқланган мутацияларнинг статистик таҳлили

	Мутация	N=80 та, %	RR	95% Cl	χ^2	P-value	AUC
1	C89T (P30L)	4, 5 %	1,8	1,6-2,1	3,2	0,04	53
2	A/C655G	7, 8,7%	1,8	1,58-2,2	5,7	0,008	54
3	707-714 дел GAGACTAC	2, 2,5%	1,8	1,5-2,1	1,5	0,1	51
4	T999A(I172N)	11, 13,7%	1,9	1,6-2,2	9,2	0,001	57
5	T1380A (I172N) T1383A (V172E) T1389A (M239K)	2,2,5%	1,8	1,5-2,1	1,5	0,1	51
6	G1683T (V281L)	5,6,25%	1,8	1,6-2,1	4,0	0,02	56
7	C1994T (Q318X)	13,16,2%	1,9	1,6-2,3	11,1	0,0004	66
8	C2108T (R356W)	0 %	-	-	-	-	-
	Назорат	62					

Тадқиқотнинг кейинги босқичида 21-CYP мутациясининг ЭАли қизларда кечадиган патология клиник симптомларига ва гормонал статусга таъсирини қиёсий таҳлил қилдик. Шу муносабатда қизлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳга 21-CYP мутацияси аниқланмаган 36 нафар, 2-гуруҳга эса 21-CYP мутацияси аниқланган 44 нафар қизлар киритилди.

Таҳлил натижаси кўрсатишича, 21-CYP мутацияли қизларда хасталик манифести ушбу ген мутацияси аниқланмаган қизларга қараганда бир йил олдин бўлди, лекин бу маълумотлар ишончли эмас (5,54±1,7 га қарши 4,83±1,63 йил) (6-жадвал).

6-жадвал

21-CYP гени мутацияси мавжудлиги ва мавжуд эмаслигига боғлиқ равишда клиник ва гормонал кўрсаткичларни солиштириш

Кўрсаткичлар	**Мутациясиз N=36**	**Мутацияли N=44**	P
Ёши	5,54±1,70	4,83 ±1,63	нд
Қов супачаси туклар (ёшда)	6,06 ±1,40	4.87 ± 1,26	0,0165
Қўлтиқ ости туклари (ёшда)	6,34 ± 1,17	6,59 ± 0,76	нд
Қовсохаси ва қўлтиқ ости туклари (ёшда)	6,01 ± 1,38	5,04 ± 1,30	0,0452
Тана ҳиди (ёшда)	5.55 ± 1.77	3.83 ± 1.61	нд
АКНЕ (ёшда)	6.45 ±1.15	8.0	нд
СД бўйича наслий оғирлашув (%)	61,28±4,64	11,78±4,83	<0,001
Онасининг семизлиги (%)	56,25±4,70	24,56±5,7	<0,01
Туғиландаги вазни (г)	3550±44,7	3316,2±18,7	<0,01
Врачга биринчи мурожаат этгандаги ёши	6,60 ± 1,24	7,24 ± 1,91	нд
Вазни	30,1 ± 8,1	27,7 ± 7,3	нд
ТМИ	19,3 ± 3,39	17,1± 2,25	нд
ТМИ (СО)	1,94 ± 1,82	0,44 ± 0,89	0,0163
Бўйи (см)	164,8 ±9,4	155,0 ± 5,8	0,049
Бўйи (СО)	0,23 ± 1,45	- 1,28 ± 0,90	0,051
ДГЭА	7,57 ± 1,8	32,5 ± 4,6	0,011
ДГЭАС(моль/л)	2,25 ± 1,21	5,54 ± 1,3	< 0,01
17- ОП	0,92±0,05	15,04 ±2,7	<0,01
Андростендинон	1,46±0,9	3,58±1,1	0,0148
Тестостерон	1,82±1,2	2,24±1,4	нд
Инсулин	6,12±0,29	1,3±0,9	< 0,001
АМГ	14,15±0,83	4,25±0,11	< 0,001

Аммо текширилган қизлар орасида 21-CYP гени мутацияси борларида қов супачасидаги туклар 1,19 йил олдин (6,06±1,40 ёш 4,87±1,26 ёшга қарши; P<0,0165) кузатилган бўлса, қўлтиқ ости туклари амалда бир хил ёшларда кузатилган (6,34±1,17 ёшга 6,59±0,76 ёш қарши). Қов супачаси ва қўлтиқ остининг тукланиши 21-CYP мутациясисиз қизларда 6,01±1,38 ёшда қайд этилган бўлса, 21-CYP мутациясили қизларда 5,04±1,30 ёшда қайд этилди(P<0,0452). Вояга етганларга хос тана ҳиди 21-CYP мутациясисиз қизларда 5,55±1,77 ёшда аниқланган бўлса, 21-CYP мутациясили қизларда 3,83±1,61 ёшда аниқланди. Акне 21-CYP мутацияли ЭАли қизларда ўртача 8,0±1,23 ёшда,21-CYP мутациясисиз қизларда 6,45±1,15 ёшла қайд этилди.

Таъкидлашни хоҳлардикки, СД бўйича қариндошлар, хусусан она томонидан наслий оғирлашув 21-CYP гени мутациясисиз қизларда 61,28 %ни,

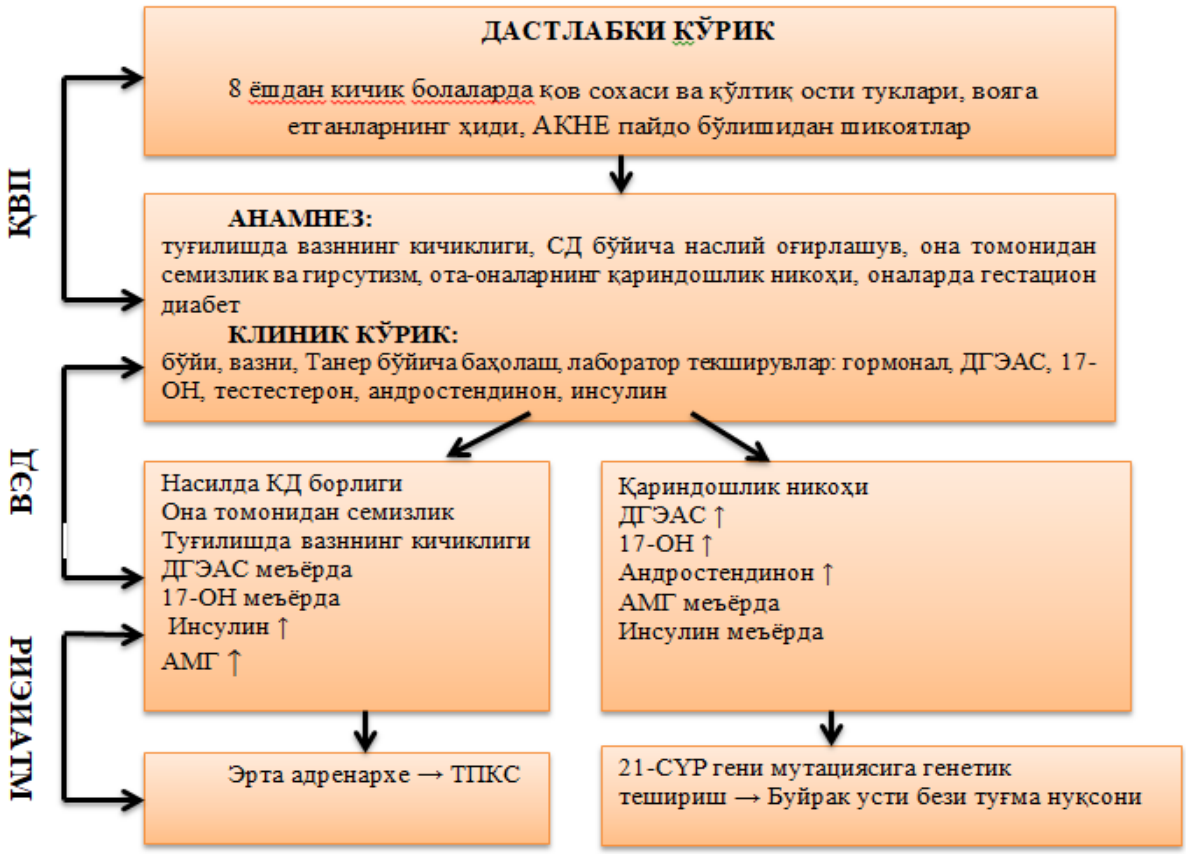
бу ген мутациясили қизларда 11,8 %ни ташкил этди (P<0,05). 21-CYP гени мутациясисиз қизларнинг оналарида семириш кўпроқ қайд этилди ва бу кўрсатув 21-CYP мутациясили қизлардагига нисбатан 2 баробар кўп бўлди (56,25% 24,56 %га қарши; P<0,05).

21-CYP гени мутациясили мижозларда ТМИ кўрсаткичи ушбу ген мутациясисиз қизлардагига нисбатан кичик бўлди (17,1±2,25 19,3±3,39 га қарши). Бу ҳол 21-CYP гени мутациясили қизларнинг бўйи кичик эканлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин: улардаги четланиш -1СО- -2СО доирасида бўлди.

Гормонал статусда ҳам таснифли хусусиятлар аниқланди: 21-CYP гени мутациясидаинсулин кўрсаткичининг 6 марта (1,3±0,9 6,12±0,29га қарши) ва АМГнинг 3 марта (4,25±0,11 14,15±0,83га қарши) камайиши фонида ДГЭАдаражасининг 4 каррали ишончли ортиши (7,57±1,8 32,5±4,6 га қарши; P<0,01), ДГЭАСнинг 2,5 баробар ортиши(2,25±1,215,54±1,3 ммоль/л га қарши), 17-ОП даражасининг 16 баробар кўтарилиши (15,04±2,70,92±0,05 га қарши), андростендиноннинг 2 баробар ортиши (3,58±1,1 1,46±0,9 га қарши) қайд этилди.

Шундай қилиб, айтиш мумкинки, 21-CYP гени мутацияси бўлмаган ЭАли қизларда кейинчалик ТПК синдроми, 21-CYP гени мутацияга учраган ЭАли қизларда эса буйрак усти бези туғма нуқсони ривожланиши хавфи юқори бўлади деб қабул қилиш мумкин.

Қов соҳаси ва қўлтиқ ости туклари бўлган қизларда ЭАни аниқлаш мақсадида қуйидаги йўл харитасидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ бўлади:



ХУЛОСА

1. РИЭИАТ маркази маслаҳат поликлиникасига мурожаат қилган қизлар орасидаги эрта адренархенинг тарқалиши 2,1 %ни ташкил этади.

2. Эрта адренархели қизларнинг гормонал ва метаболик профилини ўрганиш жараёнида ҳам буйракусти безлари гормонлари ва ҳам метаболик синдром маркерларининг ишончли юқори бўлиши аниқланди. Суяк ёшининг тезланиши, умумий тестестерон даржасининг кўтарилиши ва гиперинсулинемия эрта адренархенинг хусусиятларидир.

3. Молекуляр-генетик таҳлилга кўра, ЭАли қизларнинг 55 %ида буйракусти пўстлоғининг CYP21A2 гени 7 мутацияси билан тавсифланувчи туғма дисфункцияси аниқланди.

4. Зардобдаги АМГ концентрациясининг 3 баробар катта бўлиши туфайли CYP21A2 гени мутацияси бўлмаган ЭАли қизларнинг катта ёшларида ТПКС ривожланиши хавфи юқори бўлади.

5. Энг аҳамиятли прогностик гормонал ва генетик маркерлар аниқланди ва уларнинг буйрак усти бези туғма нуқсонининг (CYP21A2 генининг мутациялари, буйракусти безлари гормонлари ва метаболик синдроми маркерларининг юқори кўрсаткичлари аниқланган) ва ТПКСнинг (CYP21A2 гени мутациялари аниқланмаган, АМГ ва инсулиннинг юқори кўрсаткичлари аниқланган) шаклланишини эрта ташхислашдаги ўрни белгилаб берилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙМЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ·**

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ШАРИКСИЕВА МУХЛИСА АБРОЛОВНА

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ АДРЕНАРХЕ. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

14.00.03 – Эндокринология

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

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.4.PhD/Tib423.

Диссертация выполнена в Республиканскомспециализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии.

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

Научный руководитель:	**Хайдарова Феруза Алимовна** доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	**Нажмиддинова Дилором Камариддиновна** доктор медицинских наук, профессор
	Гельдиева Маргарита Сабировна доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	**Казахский медицинский университет непрерывного образования**

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

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 год.

(Протокол рассылки № ___от «___» _____ 2019 года).

А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждениюученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А.Набиева
Ученый секретарь научного совета по присуждениюученых степеней, доктор медицинских наук

С.И. Исмаилов
Председатель научного семинара при научном советепо присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Преждевременное адренархе (ПА) является актуальной проблемой детской эндокринологии. Эти больные представляют собой группу риска по развитию в последующем нарушений в репродуктивной сфере, а также таких заболеваний как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, дислипидемии. По данным ВОЗ «…частота ПА среди всей гинекологической патологии детского возраста варьирует от 2,5 до 3%. У 1-3% девочек в возрасте младше 8 лет отмечается развитие тех или иных вторичных половых признаков»[1]. Механизмы развития преждевременного адренархе в настоящее время являются предметом дискуссий [2]. ПА связано с повышенным риском функционального гиперандрогениза и гиперинсулинизма в подростковом возрасте и повышенным риском развития синдрома поликистозных яичников (ПКЯ)[3].

Во всем мире проводится ряд научных исследований по совершенствованию диагностики и эффективных методов лечения с учётом молекулярно-генетических особенностей ПА. Преимущество этих работ состоит из обоснования клинических проявлений ПА с учётом формы и продолжительности заболевания и триггерных факторов. В настоящее время уделяется большое внимание изучению генетических факторов в развитии ПА [4].

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации системы по мировым стандартам, оценки эпидемиологического состояния заболевания и в направлении разработки эффективных методов диагностики выполнены широко направленные меры. Определены задачи «…по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрению высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей диспансеризации…» [5]. При снижении эндокринологических заболеваний, в частности, сокращении числа девочек с ПА среди населения под влиянием различных факторов, при оказании современной медицинской

---

[1] World Health Organization (acting as the host organization for the Partnership for Maternal, Newborn & Child Health) 2017

[2] Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Музафарова С.А. Синдром гиперандрогенемии. Методические рекомендации. Ташкент 2012, с 33-42.; Лагно О.В., Плотникова Е.В., Шабалов Н.П. К вопросу о преждевременном адренархе у девочек (обзор литературы) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 66–74.; UtriainenP, LaaksoS, LiimattaJ, JaaskelainenJ, VoutilainenR. Prematureadrenarche - acommonconditionwithvariablepresentation.*Horm Res Paediatr.*2015;83:221-231; Brar, P.C., Dingle, E., Ovadia, D., Prasad, V., David, R. Interpretation of androgen and anti-mullerian hormone profiles in a hispanic cohort of 5- to 8-year-old girls with premature adrenarche // Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism.- 2018.- Vol. 23(4).- P. 210-214.

[3]Jacob SL, Field HP, Calder N, Picton HM, Balen AH, Barth JH. Anti-Mullerian hormone reflects the severity of polycystic ovary syndrome. ClinEndocrinol (Oxf) 2016;86:395-400.

[4] Дедов И.И., Калинченко Н.Ю. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21- гидроксилазы // Пробл. Эндокринологии, 2014- №4-с3-6.; Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramirez M., San Millan J.L. / The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. // Endocr. Rev. 2014 - 26: 251-282.

[5] Указ Президента Республикаси Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

помощи путем совершенствования и использования современных технологий особое место занимает улучшение качества жизни.

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

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В медицинской литературе в последнее десятилетие активно обсуждается проблема гиперандрогенных нарушений не только у женщин фертильного возраста, но и у девочек 5-9 лет. Адренархе предшествует появлению самых ранних признаков полового развития: происходит ускорение роста (так называемый скачок роста в середине детства), может наблюдаться прогрессирование костного возраста по рентгенографическим данным (Брук Г.Д., 2009; Гончаров Н.П., 2010; MarakakiC. etal., 2018). Регуляция адренархе недостаточно изучена. Предполагают, что дисрегуляция цитохрома P450c21α (прежнее – 21-гидроксилаза) может усиливать биосинтез андрогенов до начала пубертата не только в надпочечниках, но и в яичниках, приводя к преждевременному адренархе (ПА) (Шилин Д.Е., 2013; Ibáñez L, 2010; MericqV. etal., 2017).

Избыточное увеличение продукции надпочечниковых андрогенов обычно приводит к пубархе (появление терминального типа волос в области больших половых губ и/или в области лобка) до 8 лет у девочек и может также включать появление аксиллярного оволосения и апокринового типа секреции сальных желез (Саякова А.Т., Бейшенбиева Г.Д., 2018; Paterson W.F., 2010). По результатам ряда зарубежных исследований, при ПА снижается активность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы и возрастает активность 17, 20-лиазы. Содержание этих стероидов и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) обычно достигает уровня, характерного для ранних стадий нормального полового развития (Уварова Е.В., 2018; KaplowitzP, BlochC, 2016). По данным W.F. Paterson et al. (2010), уровень ДГЭАС превышал норму у 60%, а А4 у 53% детей с установленным диагнозом ПА, 80% из которых были девочки. В некоторых случаях раннее развитие лобкового оволосения ассоциируются с нормальным уровнем андрогенов к соответствующему хронологическому возрасту, предполагая повышенную периферическую чувствительность к андрогенам (Rasgón N.L., Rao R.C., Hwang S. et al., 2013). ПА может быть предиктором функциональной овариальной гиперандрогении в подростковом возрасте или же приводить к развитию синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и инулинорезистентности (ИР), являющийся одним из компонентов и

метаболического синдрома (Аракелян Р.И., Атанесян Р.А., 2017; Гладкая В.С., Грицинская В.Л., 2018; WitchelS.F., 2017). Поскольку девочки с ПА могут иметь более высокий риск развития ПКЯ в подростковом возрасте, а у девочек-подростков и взрослых женщин с ПКЯ повышается уровень АМГ, некоторые авторы предполагают, что сывороточный АМГ будет повышен даже у девочек с ПА. Однако, имеющиеся данные неубедительны, поскольку у девочек с преждевременным половым развитием отмечался рост (PatersonWF, etal., 2010), снижение (UtriainenP. etal., 2015) или даже неизменность (UcarA. etal., 2014)уровня АМГ в сыворотке.

Таким образом, представляет интерес изучение молекулярно-генетических, гормональных и метаболических изменений на детской популяции, поскольку их ранняя диагностика и коррекция позволит предупредить развитие серьезных репродуктивных нарушений, а также таких заболеваний как ожирение,сахарный диабет.

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

Цель исследования: оценка роли клинических, гормональных, метаболических и молекулярно-генетических показателей в диагностике ПА у девочек.

Для достижения цели определены следующие **задачи исследования:**

определить частоту преждевременных адренархе среди девочек, обратившихся за консультацией в РСНПМЦ Эндокринологии за последние 5 лет;

определить гормональный и метаболический профиль у девочек с преждевременным адренархе;

выявить частоту мутации CYP21A2 среди девочек с преждевременным адренархе и его роль в прогнозе развития данной патологии;

изучить клинические и гормональные проявления ПА в зависимости от наличия мутации в гене CYP21A2;

разработать прогностические критерии развития ПА с учетом эндокринной оценки факторов риска и данных молекулярно-генетических исследований.

Объект исследования– данныеобследования 4000 детей, обратившиеся в поликлинику РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз. Из них были отобраны 148 девочек-подростков с признаками ПА. При дальнейшем обследовании у 85 девочек-подростков были диагностированы различные по патогенезу формы преждевременной адренархе (ПА).

Предмет исследования –сыворотка крови, результаты гормонального и молекулярно-генетического исследования.

Методы исследования. В работе использованы клинические данные, анамнез, лабораторно-биохимические, медико-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в Узбекистане проведены молекулярно-генетические исследования девочек с ПА, в результате чего были идентифицированы семь мутаций гена CYP21A2, как наиболее распространенные;

доказано, что у девочек с мутацией гена CYP21A2 отмечается достоверное увелечение уровня ДГЭА, ДГЭАС, 17 ОН и андростендинона по сравнению с группой девочек без мутации;

установлено, что у девочек с ПА без мутации гена наблюдается достоверно высокий уровень инсулина и АМГ;

выделены наиболее прогностически значимые гормональные и генетические маркеры и установлена их роль в раннем прогнозировании формирования ВДКН и СПКЯ.

Практические результаты исследования.

индентифицированы 7 мутаций из 8 гена CYP21A2 у девочек с ПА, которые приводят к полной потере ферментативной активности стероид 21-гидроксилазы и развитию ВДКН;

установлены высокие показатели АМГ у девочек с ПА без мутации гена CYP21A2, чтобудет являться одним из факторов риска развития у них в дальнейшем СПКЯ;

разработана дорожная карта ведения девочек 5-9 лет с ПА для первичного звена здравоохранения.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Результаты работы имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы развития ПА. Полученные данные молекулярно-генетических исследований позволяют определить их роль в патогенезе данной патологии. Доказано, что повышение уровня АМГ в сыворотке у девочек с ПА может предполагать возможный риск развития СПКЯ в более позднем возрасте.

Результаты исследования имеют практическое значение, т.к. предложены алгоритмы ведения девочек с ПА, которые являются более специфическими диагностическими методами и повышают эффективность диагностики данной патологии, в свою очередь, помогая сделать выбор в пользу адекватного лечения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов внедрены:

внедрены методические рекомендации «Современные подходы к диагностике девочек с преждевременным адренархе» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/394 от

07.10.2019 г.). Данные методические рекомендации повышают эффективность ранней диагностики данной патологии на 90,9%, в свою очередь, помогая сделать выбор в пользу адекватного лечения.

Полученные результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, в том числе и в практику Бухарского городского эндокринологического диспансера и Хорезмского областного эндокринологического диспансера (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-д/228от 21.10.2019 г.). Данный метод позволит снизить экономические затраты при проведении комплексного обследования пациенток почти в 3 раза и подойти дифференцированно к назначению терапевтической тактики.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них: в 5 журналах, в том числе 1 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РеспубликиУзбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций. Выпущены и внедрены методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Впервой главе **«Преждевременное адренархе: формы и патогенетические аспекты»** диссертации приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Отражены данные о медико-социальных аспектах, описаны диагностические и клинические варианты течения данной патологии. Особое внимание было уделено взаимосвязи преждевременного адренархе с метаболическими нарушениями у девочек.

Во второй главе **«Анализ методов клинико-генетического обследования девочек с преждевременной адренархи»** диссертации дана общая характеристика обследованных девочек с ПА. Диссертационная работа основана на анализе данных, полученных в результате обследования 4000 детей проходивших обследование в поликлинике РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз. Из них были отобраны 148 девочек-подростков с признаками ПА. Родители

всех больных и сами больные, достигшие 7 лет, дали письменное согласие на участие в исследовании.

Включение в исследование основывалось исключительно на наличии андрогенных признаков, а не на биохимических критериях отбора. При дальнейшем обследовании у 85 девочек-подростков были диагностированы различные по патогенезу формы преждевременной адренархе (ПА).

Исходная группа контроля состояла из 30 здоровых детей, рожденных в период с 2010 по 2014 года и живущие в том же регионе, что и девочки с ПА. Дети с какими-либо известными эндокринными заболеваниями или долгое время принимавшие лекарства (включая оральные или ингаляционные кортикостероиды) были исключены из исследования.

Для проведения мониторинга и оценки роста и развития девочек с ПА использовали кривые веса, роста и ИМТ по стандартам ВОЗ, которые были утверждены Приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 145 от 30 марта 2007 года анкета мониторинга.

Уровень гормонов определялся при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов IMUNOTECH (Чехия). В качестве нормативных показателей использовались данные лаборатории радиоиммуных исследований (руководитель – к.б.н., Абдурахманова А.М.). Всем пациенткам проведена оценка функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы по определению концентрации в крови ФСГ, ЛГ. Всем пациентам проводилось определение в периферической крови белковых и стероидных гормонов 17-ОН, Т, Δ4 Андростендинон, ГСПГи АМГ. Расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) проводили по формуле Wheeler M.

Содержание глюкозы в крови определялся глюкозооксидазным методом в капиллярной крови натощак и через 2 часа после теста на толерантность к глюкозе (ТТГ - из расчета 1,75 г глюкозы на кг вес обследуемого, но не более 75 г.) с помощью набора фирмы «Cypress Diagnostics» (Бельгия). Так же определяли индекс инсулинорезистентности (HOMA). Липидный спектр крови оценивался по содержанию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП).

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе Института биоорганической химии АН РУз. Молекулярные исследования на выявление мутаций гена CYP21A проводились у 80 девочек с ПА.Группу контроля составили 62 относительно здоровых девочек в возрасте 5-8 лет с отсутствием каких-либо нарушений полового развития, эндокринных нарушений и хронических заболеваний.

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

В третьей главе**«Особенности гормонального и метаболического профиля у девочек с преждевременными адренархе»** диссертации проанализированы результаты клинических, антропометрических и

лабораторныхисследований девочек с ПА. За период с сентября 2013 года по сентябрь 2018 года в консультативной поликлинике РСНПМ Центра эндокринологии МЗ РУз прошли обследование 4000 детей. Из них были отобраны 148 девочек-подростков с признаками ПА, что составило 3,7%. При дальнейшем обследовании, согласно представленным критериям, у 85 девочек-подростков были диагностированы различные по патогенезу формы ПА. Выявленные девочки составили 2,1% от всех обследованных детей и 57,4% от девочек с признаками ПА.

Значительные различия в частоте преждевременного развития (срок гестации <37 недель) (ПА 5/85 против контроля2/30, P>0,05) или материнской преэклампсии (ПА 7/85 против контрольных 2/30, P>0,05) между группами не обнаружены. У 7 (8,2%) обследуемых с ПА и 2 (6,7%) девочек из группы контроля на прогрессирование гестации оказал влияние гестационный диабет матери (ГД) (P>0,05).Достоверные различия в показателях веса и роста при рождении, как в основной группе, так и в контрольной, не выявлены, однако девочки с ПА были немного ниже при рождении, чем девочки из группы контроля (табл. 1).

Таблица 1

Анамнестические данные обследованных девочек

Переменные	Контроль (n=30)	ПА(n=85)
Срок гестации (недели)	40,1±0,2	39,5±0,3
Вес при рождении (г)	3580,2±24,5	3540,1±32,1
Рост при рождении (см)	51,0±0,1	49,6±0,1

Примечание: достоверных различий нет

6 матерей девочек с ПА (7,4%) страдали преэклампсией во время беременности, тогда как ни одна из матерей девочек из группы контроля не страдала данной патологией. Также не было обнаружена существенная разница между частотой встречаемости ГД среди матерей данных групп (ПА 7/85 против 2/30 девочек из группы контроля (8,2% и 6,7% соответственно, P>0,05).

Вес обследованных детей составлял в среднем 33,0±9,0 у девочек с ПА и 28,06±4,68 кг в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2

Данные клинического обследования детей с преждевременной адренахе и контрольной группы

Показатели	Пациентки с ПА, n=35	Контрольная группа, n= 12
Возраст	6,95±1,2	7,2±1,48
Вес (кг)	33,0±9,0	28,06±4,68*
ИМТ (кг/м²)	21,5±5,6	19,6±4,0*
Рост (см)	128,6±8,8	125,1±8,8
ОТ\ОБ	0,8±0,1	0,8±0,1
Костный возраст (лет)	8,3±1,8	7,7±0,8*
Подмышечное оволосение	16%	-
Лобковое оволосение	63%	-
Подмышечное+ Лобковое оволосение	21%	-

Примечание: * - достоверность между группами (P<0,05)

Средние показатели роста составляли 128,6±8,8 см и 125,1±8,8 см соответственно. ИМТ достоверно не различался в обеих группах и составил 21,5±5,6 и 19,6±4,0 соответственно.

Соотношение костного возраста паспортному оценивалось по данным рентгенологического исследования кисти рук с определением костного возраста. Опережение костного возраста паспортного было отмечено у 45,3% пациенток с ПА. Среднее значение костного возраста в группе с ПА составило 8,3±1,8, а в контрольной группе – 7,7±0,8. Близкородственный брак родителей является одним из факторов риска рождения последующих детей с эндокринопатиями и в частности с ПА. Близкородственный брак родителей был у 10,9% исследованных детей.

У детей с ПА самым распространенным признаком влияния андрогенов был запах взрослого тела (76/73, 89,4%). У 77 из 85 детей (60,2%) были лобковые или акселярное оволосение, обычно вместе с другими признаками. Среди девочек с ПА чаще отмечали жирная себорея, чем среди девочек контрольной группы (76,7% против 26,7%, P<0,05). Наличие акселярного оволосения наблюдалось у 23 из 85 девочек с ПА (27,1%). У 9 детей с ПА и 4 детей из группы контроля отмечалась легкая папиллярно-пигментная дистрофия кожи (P<0,05). Среди детей с ПА не отмечалось случаев гирсутизма или клиторомегалии.

С целью изучения влияния ПА на развитие в пубертатный период сравнивали параметры роста детей с ПА и детей из группы контроля (ДЭГАС<1ммоль/л). Девочки с ПА были значительно выше девочек из группы контроля (+1СО- +2СО противмедиана +1СО - +2СО, P<0,001). По сравнению с девочками из группы контроля, среди детей с ПА наблюдался усиленный рост в высоту уже на первом годе жизни. Несмотря на немного меньший, но незначительно, показатель роста при рождении: они были значительно выше в год по сравнению с девочками из контрольной группы (P<0,05).Средняя скорость роста также была выше у девочек с ПА, чем у девочек контрольной группы и во время второго года жизни. В группе с ПА наблюдали значительное изменение средней величины роста в период с рождения до 2 лет (P<0,01).

Вес девочек с ПА был выше, чем у девочек из контрольной группы (среднее ИМТ 21,5±5,6 против 19,6±4,0, P<0,05). В модели многомерной линейной регрессии, включающей как девочек с ПА, так и девочек из контрольной группы, показатели роста была независимо друг от друга связаны с величинами текущего ИМТ и концентрацией ДГЭАС. Среди девочек с ПА показатели роста коррелировали независимо друг от друга с показателями ИМТ (табл. 3).

УЗИ органов малого таза проводилось у 36% (19) девочек. При проведении эхографии определяли размеры матки, яичников, их объем, толщину эндометрия. У большинства пациенток основной группы обнаружили значительное увеличение объема яичников от 14 до 39 см^3, в среднем 13,1±2,6 см^3, 15,8±1,5 см^3 и 14,6±1,9 см^3, соответственно, у обследованных по сравнению с контрольной группой (объем яичников 6,4±1,9 см^3). У 3,0% обследованных основной группы объем яичников был в пределах нормы, и составил в среднем 7,2±1,3 см^3. Всего было 64 ребенка с ПА, у которых

концентрация ДГЭАС в сыворотке была как минимум 1 моль/л, что, в общем, считается биохимическим признаком ПА.

Таблица 3

Модель многомерной линейной регрессии, отражающая связь показателей роста с антропометрическими и биохимическими факторами у девочек с ПА (n=85)

	Станд. коэф.	P	Коэф. регрессии (95% CI)
Рост при рождении	0.19	0.12	0.21 (-0.06, 0.47)
Возраст (лет)	-0.12	0.29	-0.18 (-0.52, 0.16)
ИМТ	0.32	0.006	0.35 (0.09, 0.54)
ДГЭАС (моль/л)	0.19	0.09	0.24 (-0.04, 0.52)
HOMA	-0.05	0.70	-0.002 (-0.01, 0.01)

Среди всех обследованных девочек уровень концентрации Δ4А, ДГЭАС имел положительную корреляцию с показателями ИМТ (P<0,05 для всех). У детей с ПА концентрация Δ4А в сыворотке и величина ДГЭАС, была связана с ИМТ. Соответственно, у детей с ПА с излишним весом (+1СО и +2СО; n=35) концентрация Δ4А была выше, чем у детей с нормальным весом (медиана и +1СО; n=48) (средняя базовая величина Δ4А 3,4 против2,3 нмоль/л, P=0,001; стимулированный Δ4А 4,4 против3,0 нмоль/л, P<0,001). Более высокий уровень ИМТ в контрольной группе был также связан с более высокими концентрациями Δ4А. Во всей группе обследуемых величина МРИ имела обратную связь с ДГЭАС (r=-0,18, P=0,02). Эта связь была обнаружена отдельно в группе с ПА (r=-0,34, P=0,004), но не наблюдалась в контрольной группе.

Концентрация 17-ОН у всех детей с ПА была в таком же диапазоне, что и в группе контроля (диапазон: ПА <1-8,2 нмоль/л; контроль <1-10,1 нмоль/л). Однако, средняя величина 17-ОН была немного выше среди детей с ПА, чем в контрольной группе (в среднем 4,1 нмоль/л против 3,3 нмоль/л).

Распространенность «детского метаболического синдрома» (дМС) оценивалась согласно модифицированным определениям ВОЗ и была выше среди девочек с ПА, по сравнению с девочками из контрольной группы (рис. 1).

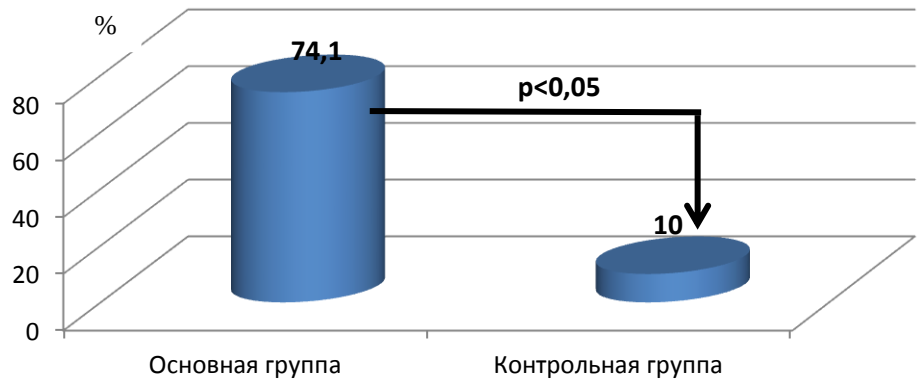


Рис. 1. Распространенность метоболическиго синдрома (МС) среди девочек препубертатного возраста с ПА и среди девочек из контрольной группы согласно критериям ВОЗ

Распространенным компонентом дМС согласно примененным критериям был избыточный вес (ИМТ - +1СО - +2СО). Это был единственный компонент, который при проведении отдельного анализа был более распространен среди девочек с ПА, чем в контрольной группе (74,1% против 10%, P<0,05). Значительной разницы между частотой встречаемости других компонентов в этих группах обнаружено не было. Однако, высокий процент девочек с ПА соответствовал критерию высокого уровня инсулина натощак по сравнению с девочками из контрольной группы (28% против 10%, P<0,05). По сравнению с контрольной группой у девочек с ПА наблюдали более высокий весоростовой индекс и ИМТ (табл. 4). Значительных различий в частоте встречаемости какого-либо из компонентов дМС между девочками с ПА с нормальным весом и девочками из контрольной группы не было.

Таблица 4

Компоненты и показатели метаболического синдрома у девочек с ПА и в контрольной группе

Переменные	ПА (n=85)	Контроль (n=30)	P
Систолическое АД	105±1,5	99,3±1,4	>0,05
Диастолическое АД	63,2±0,8	60,3±0,5	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	4,9±0,07	4,8±0,06	>0,05
Инсулин(мЕ/л)	5,6±0,5	3,5±0,2	<0,05
HOMA	1,52±0,01	0,93±0,02	<0,05
ИСА	0,61±0,01	1,12±0,01	<0,05
ОХ-Пн (ммоль/л)	4,2±0,3	4,2±0,1	>0,05
ТГ-Пн (ммоль/л)	0,62±0,01	0,57±0,01	>0,05
ЛПНП-Пн (ммоль/л)	2,6±0,1	2,4±0,2	>0,05
ЛПВП-Пн (ммоль/л)	1,36±0,1	1,47±0,1	>0,05

HOMA-IR – оценка инсулиновой резистентности модели гомеостаза, ИСА - индекса свободных андрогенов; ОХ – общий холестерин; ТГ - триглицериды; ЛПНП – липопротеин низкой плотности; ЛПВП – липопротеин высокой плотности .

Статистически значимых различий в величинах уровня холестерина ЛПВП или ЛПНП и общего холестерина натощак или уровня триглицеридов между группами не было. Среди девочек с ПА отмечалось неблагоприятное изменение уровня ЛПВП и триглицеридов по сравнению со сверстниками, но это объяснялось их большей массой тела. Более того, различия в уровнях ТГ и ЛПВП между пациентами с ПА и контрольной группой не были конгруэнтными на всех стадиях ПА. Однако, изменения в метаболизме липидов могли полностью развиться только во время ПА. Этим можно объяснить: почему между нашими девочками с ПА и контрольной группой в предпубертатном возрасте мы не наблюдали каких-либо значительных различий.

В многомерной логической регрессии текущий весоростовой показатель, но не вес или концентрация ДГЭАС, коррелировали независимо друг от друга с дМС (согласно критериям ВОЗ) среди девочек с ПА и во всей когорте обследуемых девочек. У девочек с ПА средняя концентрация инсулина была выше, чем у девочек из контрольной группы, это различие оставалось

значительным и при корректировке по ИМТ. HOMA-IR и ИСА у девочек с ПА были ниже, чем в контрольной группе. Также наблюдалась тенденция к повышению ТГ в плазме (0,70 против0,62 ммоль/л, P=0,09) и снижению концентрации холестерина ХЛВП (1,39 против1,49 ммоль/л, P=0,09) у девочек с ПА по сравнению с контролем.

У всех обследованных детей в препубертатный период показатели ЛГ (5,8±2,3 МЕ/л против 6,9±2,2МЕ/л) имели тенденцию к снижению на фоне высоких показателей ФСГ (5,3±2,8 МЕ/л против 4,1±3,2 МЕ/л; P<0,05), эстрадиола (161,6±43,7 нмоль/л против 154,4±69 нмоль/л; P<0,05) и тестостерона 2,38±0,28 нмоль/л против 1,0±0,6 нмоль/л; P<0,05).Согласно полученным данным повышение продукции стероидов, а также надпочечниковых андрогенов, которые обладают умеренными минералокортикоидными свойствами, а их повышение вызывает задержку натрия и жидкости в организме, что в свою очередь ведет к повышению артериального давления.

Нами были изучены показатели САД, ДАД и среднего АД.При сравнительном анализе САД и ДАД былы повышены в 1,1 раз (108,6±8,8 ммрт.ст. против 102,1±6,8 ммрт.ст. и 59,6±6,8 против 53,1±5,5 ммрт.ст.), так же как среднее значение АД.

Частота дМС среди девочек с ПА была выше, а чувствительность к инсулину ниже, чем у девочек из контрольной группы. Различия в концентрации инсулина и в индексах между девочками с ПА и контролем оставались значительными даже при корректировке по весу.

Поскольку девочки с преждевременным половым развитием могут иметь более высокий риск развития СПКЯ в подростковом возрасте, а у девочек-подростков и взрослых женщин с СПКЯ повышается уровень АМГ, мы предполагаем, что сывороточный АМГ будет повышен, даже у девочек с преждевременным половым развитием. В результате нами установлено, что уровень АМГ у девочек с ПА превышал содержание данного показателя у девочек контрольной группы почти в 5,4 раза (P<0,01; рис. 2).

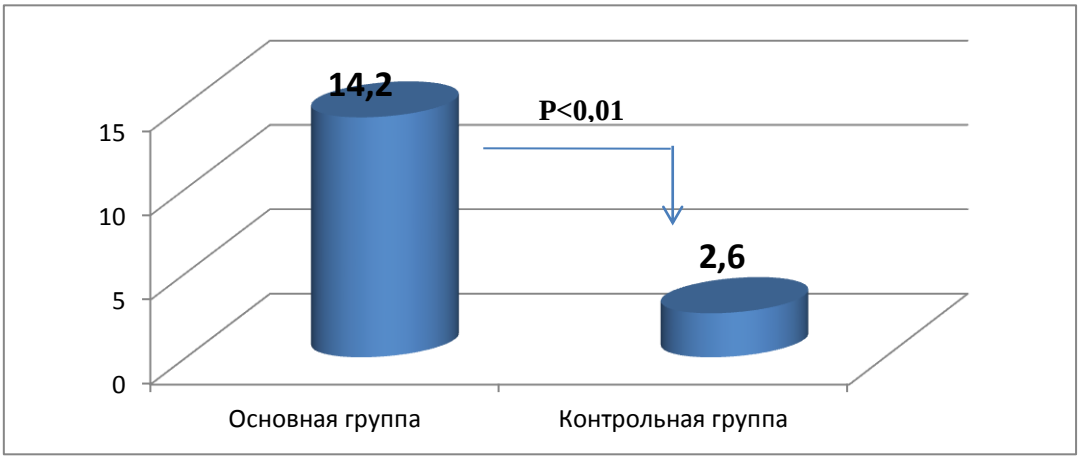


Рис. 2. Показатели АМГ среди девочек с ПА и контрольной группы

При корреляционном анализе нами установлено, что показатели АМГ прямо пропорционально связаны с андростедионом (r=0,538; P<0,01) и ДГЭАС (r=0,31; P<0,001) и тестостероном (r=0,41, P<0,05). Полученные результаты

свидетельствуют о том, что девочки с ПА входят в группу риска по развитию в дальнейшем ПКЯ.

Таким образом, частота встречаемости дМС среди девочек с ПА была значительно выше, чем в контрольной группе. Полученные нами результаты показали, что избыточный вес вместе с гиперинсулинэмией являются лучшими предвестниками различных метаболических нарушений как у девочек с ПА, так и в контрольной группе. Самое большое различие между девочками с ПА и контрольной группой было в уровне инсулина и HOMA-IR. Повышение уровня АМГ в сыворотке у дочерей женщин с СПКЯ с преждевременным половым развитием или без него, может предполагать возможный риск развития СПКЯ в более позднем возрасте.

В четвертой главе «**Частота встречаемости мутаций гена CYP21A2 и выявление их ассоциации с ВДКН**» диссертации проанализированы данные молекулярно-генетических исследований. Во всех образцах, собранных у 80 девочек с преждевременным адренархеи 62 образца контрольной группы амплицифицировался ген CYP21A2. У всех проанализированных выявлено отсутствие делеции в данном фрагменте. Продукт первого этапа ПЦР-амплификации гена CYP21A2весил 3293 п.н., что соответствовало данным, полученным из литературных источников и базы данных ДНК.

Из 80 девочек у 35 (43,75%) были идентифицированы семь мутаций гена CYP21A2, как наиболее распространенные. Распределение встречаемости мутаций показало, что общее количество мутаций составило 44 (55 %). Из них C89T (P30L) – 4 мутации (5%); A/C655G -7 (8,7 %); 707-714 del8 bpGAGACTAC – 2(2,5 %); T999A (I172N) – 11(13,7%); T1380A (I236N), T1383A (V237E)T1389A (M239K) – 2(2,5%); G1683T (V281L) – 5 (6,25%); C1994T (Q318X) – 13(16,2%); C20108T (R356W)–мутаций не выявлено. Было обнаружено, что диагностическая эффективность (AUC) гена CYP21A2 в целом составляла 72%, и что 5 из 80 пациентов имели генотип TT, полиморфизма T999A, и у 1 девочки мутантный генотип TT по полиморфизму C1994T (рис. 3).

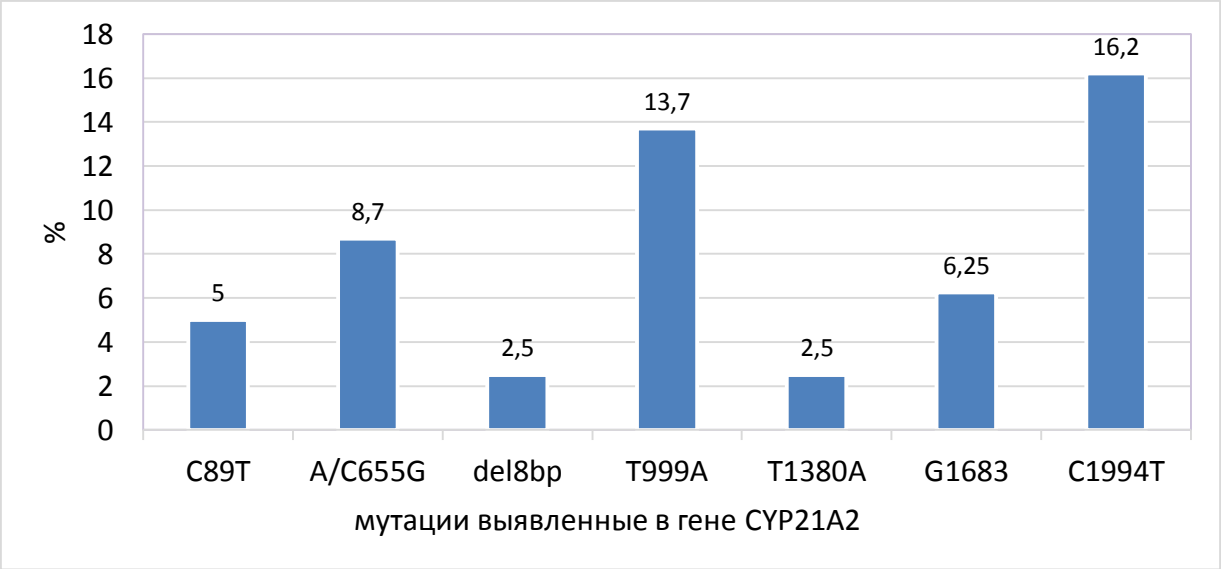


Рис.3. Частота встречаемости мутаций гена CYP21A2 (результаты представлены в процентах)

Проведенный анализ распределения частоты встречаемости мутаций в гене CYP21A также показал, что у 3 пациентов имелись дигетерозиготы по полиморфизму A/C655G и T999A, и у 1 пациента был дигетерозиготный генотип по полиморфизму A/C655G и T1380A.

Исследования в группе контроля показали, что ни в одном из образцов мутаций выявлено не было (табл. 5). При проведении нашей работы, мы не обнаружили ни одну из этих 8 мутаций у 45% наших пациентов. Эти пациенты могут иметь другие варианты мутаций гена CYP21A2. Для обнаружения других мутаций необходимо проведение секвенирование нуклеотидной последовательности гена CYP21A2.Кроме того, эпигенетика гена CYP21A2, приводящая к ВДКН, также имеет большое значение и до настоящего времени не изучалась.

Таблица 5

Статистический анализ выявленных мутаций в группе пациентов и контроля

	Мутация	N =80 та, %	RR	95% Cl	χ 2	P-value	AUC
1	C89T (P30L)	4, 5 %	1,8	1,6-2,1	3,2	0,04	53
2	A/C655G	7, 8,7%	1,8	1,58-2,2	5,7	0,008	54
3	707-714 дел GAGACTAC	2, 2,5 %	1,8	1,5-2,1	1,5	0,1	51
4	T999A(I172N)	11, 13,7 %	1,9	1,6-2,2	9,2	0,001	57
5	T1380A (I172N) T1383A (V172E) T1389A (M239K)	2,2,5%	1,8	1,5-2,1	1,5	0,1	51
6	G1683T (V281L)	5,6,25%	1,8	1,6-2,1	4,0	0,02	56
7	C1994T (Q318X)	13,16,2%	1,9	1,6-2,3	11,1	0,0004	66
8	C2108T (R356W)	0 %	-	-	-	-	-
	Контроль	62					

На дальнейшем этапе нами был проведен сравнительный анализ влияния мутаций 21-CYP на клинические симптоты патологии и гормональный статус девочек с ПА. В связи с этим девочки были подразделены на 2 группы: 1-ю группу составили 36 девочек, у которых не установлена мутация 21-CYP, 2-ю группу составили 44 девочки с установленной мутацией 21-CYP.

В результате анализа установлено, что возраст девочек, когда был установлен манифест заболевания не однородный, так у девочек с мутацией 21-CYP манифест заболевания был раньше, чем у девочек без мутации почти на 1 год, однако эти данные были не достоверны (5,54±1,7 против 4,83±1,63 года). Однако среди обследованных девочек с мутацией гена 21-CYP лобковое оволосение зарегистрировано на 1,19 год раньше (6,06±1,40 против 4,87±1,26 лет; P<0,0165), а подмышечное оволосение наблюдалась практически в одном и том же возрасте (6,34±1,17 против 6,59±0,76 лет). Лобковое и подмышечное оволосение у девочек без мутации 21-CYP регистрировалось в возрасте 6,01±1,38 лет, а с мутацией 21-CYP – 5,04±1,30 лет (P<0,0452). У девочек с мутацией 21-CYP взрослый запах тела отмечался в возрасте 3,83±1,61 лет, тогда как у девочек без мутации 21-CYP – в возрасте 5,55±1,77 лет. АКНЕ чаще

регистрировалось в возрасте 8,0±1,23 лет у девочек с ПА с мутацией 21-CYP и в 6,45±1,15 лет у девочек без мутации 21-CYP.

Хочется отметить, что наследственная отягощенность по СД у родственников, особенно по женской линии, достоверно чаще отмечалось у девочек без мутацией 21-CYP, и составило 61,28% против 11,8% среди девочек с мутацией 21-CYP (P<0,05). Также у девочек без мутации 21-CYP наиболее чаще отмечалось ожирение у матери, что имело 2-х кратное преобладание по отношению к группе у девочек с мутацией 21-CYP (56,25% против 24,56%; P<0,05). Пациентки с мутацией 21-CYP имели наименьшие показатели ИМТ по сравнению с девочками без мутации 21-CYP (17,1±2,25 против 19,3±3,39). Скорее всего это связано с тем, что девочки с мутацией 21-CYP были низкорослые и имели отклонения в пределах от -1СО- -2СО (табл. 6).

аблица 6

Сравнение клинических и гормональных показателей в зависимости от наличия и отсутствия мутации 21 CYP

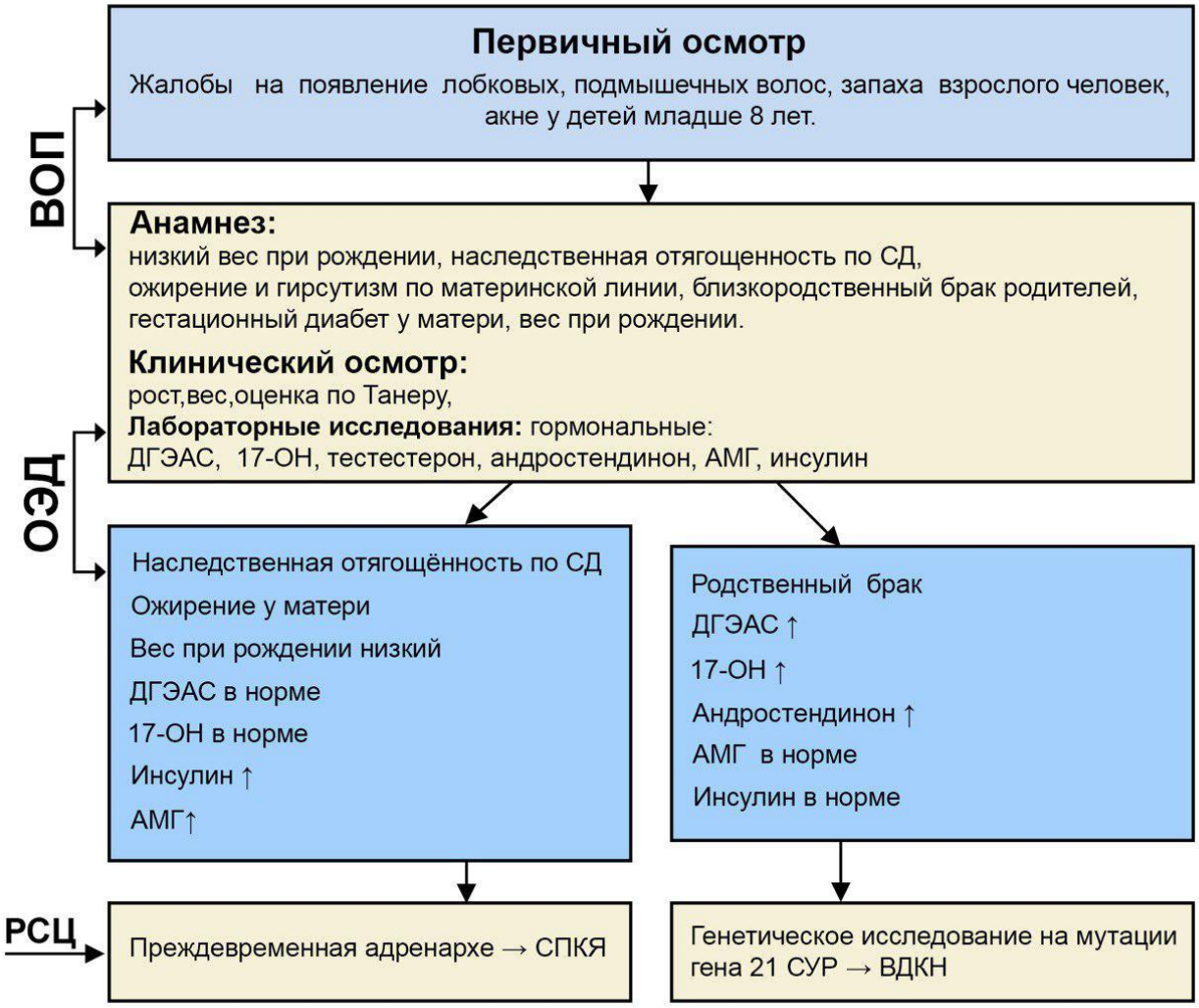
Показатели	Без мутации N=36	С мутацией N=44	P
Возраст	5,54±1,70	4,83 ±1,63	нд
Лобковые волосы (возраст)	6,06 ±1,40	4.87 ± 1,26	0,0165
Подмышечные волосы (возраст)	6,34 ± 1,17	6,59 ± 0,76	нд
Лобковые и подмышечные волосы (возраст)	6,01 ± 1,38	5,04 ± 1,30	0,0452
Запах тела (возраст)	5.55 ± 1.77	3.83 ± 1.61	нд
АКНЕ (возраст)	6.45 ±1.15	8.0	нд
Наследственная отягощенность по СД (%)	61,28±4,64	11,78±4,83	<0,001
Ожирение у матери (%)	56,25±4,70	24,56±5,7	<0,01
Вес при рождении	3550±44,7	3316,2±18,7	<0,01
Возраст первого обращения к врачу	6,60 ± 1,24	7,24 ± 1,91	нд
Вес	30,1 ± 8,1	27,7 ± 7,3	нд
ИМТ	19,3 ± 3,39	17,1± 2,25	нд
ИМТ (СО)	1,94 ± 1,82	0,44 ± 0,89	0,0163
Рост (см)	164,8 ±9,4	155,0 ± 5,8	0,049
Рост (СО)	0,23 ± 1,45	- 1,28 ± 0,90	0,051
ДГЭА	7,57 ± 1,8	32,5 ± 4,6	0,011
ДГЭАС(моль\л)	2,25 ± 1,21	5,54 ± 1,3	< 0,01
17- ОН	0,92±0,05	15,04 ±2,7	<0,01
Андростендинон	1,46±0,9	3,58±1,1	0,0148
Тестостерон	1,82±1,2	2,24±1,4	нд
Инсулин	6,12±0,29	1,3±0,9	< 0,001
АМГ	14,15±0,83	4,25±0,11	< 0,001

В гормональном статусе также были установлены характерные особенности: при мутации 21-CYP отмечается достоверное 4-х кратное повышение уровня ДГЭА (7,57±1,8 против 32,5±4,6; P<0,01), 2,5-х кратное ДГЭАС (2,25±1,21 против 5,54±1,3 ммоль/л), 16-и кратное повышение уровня 17-ОП (15,04±2,7 против 0,92±0,05), 2-х кратное повышение андростендинона (3,58±1,1 против 1,46±0,9) на фоне 6-ти кратного снижения показателей

инсулина (1,3±0,9 против 6,12±0,29) и 3-х кратного АМГ (4,25±0,11 против 14,15±0,83).

Таким образом, можно предположить, что у девочек с ПА без мутации 21-CYP в дальнейшем имеется высокий риск развития СПКЯ, а у девочек с с ПА и мутации 21-CYP – ВДКН.

С целью выявления ПА у девочек с лобковым и подмышечным оволосениемцелесообразно применение дорожной карты:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Распространенность преждевременных адренархе среди девочек, обратившихся в консультативную поликлинику РСНПМЦ Эндокринологии составила 2,1%.

2. При изучении гормонального и метаболического профиля у девочек с преждевременными адренархе были установлены достоверные повышения, как гормонов надпочечников, так и маркеров метаболического синдрома. Особенностями преждевременного адренархе являются ускорение костного возраста, повышение уровня общего тестостерона и гиперинсулинемия.

3. Молекулярно-генетический анализ показал, что у 55% девочек с ПА выявлена врожденная дисфункция коры надпочечников, характеризующаяся 7 мутациями в гене CYP21A2.

4. Девочки с ПА без мутации в гене CYP21A2 имеют высокий риск развития СПКЯ в старшем возрасте, вследствие 3-х кратного повышения концентрации сывороточного АМГ.

5. Установлены наиболее прогностически значимые гормональные и генетические маркеры и установлена их роль в раннем прогнозировании формирования ВДКН (мутации в гене CYP21A2, высокие показатели гормонов надпочечников и маркеров метаболического синдрома) и СПКЯ (мутации в гене CYP21A2 не обнаружены, установлены высокие показатели АМГ и инсулина).

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

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

SHARIKSIEVA MUKHLISA ABROLOVNA

PREMATURE ADRENARCHE,CLINICAL AND GENETIC, HORMONAL AND METABOLIC ASPECTS IN THE PROGNOSIS OF THE DISEASE

14.00.03- Endocrinology

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

TASHKENT – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor ofPhilosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.4.PhD/Tib423.

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

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

Scientific chief:	**Khaidarova Feruza Alimovna** Doctor of Medicine
Official opponents:	**Nazhmiddinova Dilorom Kamariddinovna** Doctor of Medicine, Professor
	Geldieva Margarita Sabirovna Doctor Scince of biology, Professor
Leading organization:	**Kazakh Medical University of Continuing Education**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____2019, at_____at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the TashkentMedicalAcademy (Address: 100109, Tashkent, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____2019 year.
(mailing report №._____on «____» _____2019 year).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Councilawarding scientific degrees. Doctor ofmedical sciences, professor

D.A.Nabieva
Scientific Secretary of the ScientificCouncil awarding scientific degrees. Doctor of medical sciences

S.I. Ismailov
Chairman of the Scientific Seminar underthe Scientific Council awarding scientificdegrees. Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research assessment of the role of clinical, hormonal, metabolic and molecular genetic indicators in the diagnosis of PA in girls.

The object of the research survey data of 4000 children who applied to the polyclinic of the RSNPMC Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Of these, 148 adolescent girls with signs of PA were selected. Further examination of 85 adolescent girls was diagnosed with various pathogenesis forms of premature adrenarche (PA).

Scientific noveltyof the research consists of the following:

for the first time in Uzbekistan, molecular genetic studies of girls with PJ have been carried out; as a result, seven mutations of the CYP21A2 gene have been identified as the most common;

it was found that the hormonal and metabolic profile in girls with premature adrenarche is characterized by high rates of HOMA index against the background of normative values of hormonal status;

the relationship of the 21CYP gene mutation with high rates of testosterone, 17-OH and androstendinone has been proved, which indicates impaired adrenal function;

prognostic criteria for the development of complications of PA in adolescent girls were developed and implemented.

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

Methodological recommendations «Modern approaches to the diagnosis of girls with premature adrenarche» were introduced (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8н-р / 394 dated 10/07/2019). These guidelines increase the efficiency of early diagnosis of this pathology by 90.9%, in turn, helping to make the choice in favor of adequate treatment.

The results of the study were implemented in practical health care, including the practice of the Bukhara city endocrinological clinic and the Khorezm regional endocrinological clinic (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d / 228 from 10.24.2018). This method will reduce economic costs when conducting a comprehensive examination of patients by almost 3 times and approach differentially to the appointment of therapeutic tactics.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 114 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГАНИШЛАРРЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХРАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Хайдарова Ф.А, Усманходжаева А.А., Шариксиева М.А. Гиперандрогенемия и репродуктивное здоровье спортсменок // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. – №6. – С. 184-189 (14.00.00. №3)
2. Хайдарова Ф.А, Максудова Ф.Т., Шариксиева М.А. Семизлик, метаболик синдром ва менструал циклнинг бузилиши // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. – №6. – С. 181-183 (14.00.00. №3)
3. Хайдарова Ф.А, Сулейманова Ф.Н., Шариксиева М.А. Частота преждевременных адренархе среди девочек и клинические особенности течения пре- и пубертатного периода // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. - №5. – С. 160-163 (14.00.00. №3)
4. Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В., Тоджиева И.М., Шариксиева М.А. Андрогены у женщин в норме и при патологии // Педиатрия. – Ташкент, 2018. – С. 110-113 (14.00.00. №16)
5. Khaidarova F.A., Shariksieva M.A. Characteristic features of the clinical, genetic, hormonal and metabolic profile of girls with premature adrenarche // Journal of Researchin Health Science. – Izrail, 2019– volume 3 issue 5-6. – pp. 50-56 (IF-5.24)

II бўлим (II часть; part II)

6. Ходжаева Н.В, Шариксиева М.А. Девушка – подросток и женщина бальзаковского возраста. Эстетика лица и тела. Две проблемы одно решение // Научно-практическая конференция с международным участием по актуальным вопросам эндокринологии, посвященная столетию академика Я.Х. Туракулова. – Ташкент, 2017
7. Хайдарова Ф.А., Шариксиева М.А. The occasion of 21CYP mutation in girls with premature adrenarche // Gynecological Endocrinology 2018 Сборник тезисов 18-й всемирный конгресс ISGE 7-10 март 2018, Италия
8. Шариксиева М.А.Частота мутации 21CYP среди девочек с преждевременном адренархе // VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранения). – Москва, 2019
9. Хайдарова Ф.А., Шариксиева М.А. Алгоритмы диагностики преждевременных адренархе у девочек: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 27 с.

Автореферат « Til va adabiyot ta’limi» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (16.12.2019 йил).

Босишга рухсат этилди: 16.12.2019 йил.
Бичими 60x84 $^{1}/_{16}$, «Times New Roman» гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади: 100. Буюртма: № 187.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.