

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI**

«TASDIQLAYMAN»

Sog'liqni saqlash vazirligi

Ilmiy texnik kengashi raisi

_____Sh.K.Atadjanov

«____» _____ 2025 y.

QURBANIYAZOVA MADINA ZAFARJANOVNA

**KLOMIFENGA REZISTENT AYOLLARDA OVULYATSIYA
INDUKSIYASI**

(Monografiya)

Urganch 2025

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI**

QURBANIYAZOVA MADINA ZAFARJANOVNA

**KLOMIFENGA REZISTENT AYOLLARDA OVULYATSIYA
INDUKSIYASI**

MONOGRAFIYA

Urganch 2025

KBK

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI

Klomifenga rezistent ayollarda ovulyatsiya induksiyasi M.Z. Qurbaniyazova. Toshkent 2025
100 bet.

TUZUVCHI:

Qurbaniyazova M.Z. – Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali “Akusherlik va ginekologiya, onkologiya” kafedrası PhD, v/b dotsenti

TAQRIZCHILAR:

Askarova Z.Z. – Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti “Akusherlik va ginekologiya №2” kafedrası DSc, dotsenti

Matrizayeva G.D. - Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali
“Akusherlik va ginekologiya, onkologiya” kafedrası mudiri, dotsent

KIRISH

Dunyoda so‘nggi o‘ttiz yillikda inson reproduksiyasi muammosi butun dunyo olimlari va amaliyotchilarining diqqat markazida bo‘lib kelmoqda. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma‘lumotiga ko‘ra, butun dunyoda 8-13% ayollarda tuxumdonlar polikistozi sindromi mavjud bo‘lib, so‘nggi yillarda bajarilayotgan ko‘p sonli ilmiy-tadqiqotlar ushbu patologiyani oldini olish va yangi reproduktiv usullarni ishlab chiqishga bag‘ishlanmoqda. Bepushtlik ko‘plab omillarga salbiy ta‘sir ko‘rsatadigan jiddiy patologiya bo‘libgina qolmasdan, ayollar hayot sifatining pasayishi va ijtimoiy muammolarning ortishi bilan ham ifodalanadi. Xalqaro akusher ginekologlar federatsiyasi (FIGO) ma‘lumotlariga ko‘ra, “...ginekologik kasalliklar orasida ovulyatsiya disfunksiyasi bilan bog‘liq bo‘lgan bepushtlik 30-40% uchrab, uning 85% ini tuxumdonlar polikistozi sindromi tashkil qiladi”¹.

Nikohdagi bepushtliklarning 83,1% hollari ayollarning reproduktiv faoliyatining buzilishidan kelib chiqishi aniqlangan. Bepushtlikdan aziyat chekayotgan oilalarning 16,9 % ida er-xotinlarning har ikkalasida ham reproduktiv disfunksiya aniqlangan. Ayollardagi bepushtlik sabablari tarkibida nay-peritoneal omillar (38,5%), endokrin bepushtlik (27,7%), genital endometrioz (23,0%) kabilari ustunlik qiladi. Ayollarning 50,8 %ida bepushtlik bir nechta omillarning birikmasidan kelib chiqadi [4; 34-40 b., 7; 113-140 b.].

Bepushtlikning eng ko‘p uchraydigan sabablaridan biri surunkali anovulyaesiya bo‘lib, bunda tuxum hujayra etilmaydi yoki yorib chiqmaydi. Surunkali anovulyasiya ko‘pincha endokrin kasalliklar tufayli yuzaga keladi.

Turli manbalarga ko‘ra, rivojlangan mamlakatlarning ayollar populyasiyasida TPKS chastotasi 20% ga etadi va anovulyator bepushtligi bo‘lgan ayollarda TPKS 75% hollarda uning asosiy sababchisi hisoblanadi [6; 106-109 b.]. TPKS ayol organizmida metabolik buzilishlar bilan kechadigan uzoq davom etadigan giperandrojeniyaning uzoq ta‘siri bachadon saratoni, qandli diabetning 2-turi bilan

¹ FIGO 2022 NEW ovulatory disorders classification system <https://www.figo.org/news/figo-publishes-new-ovulatory-disorders-classification-system>.

kasallanish xavfini 7 barobar, miokard infarkti 7,4 marta va arterial gipertenziyani 4 barobar oshiradi, bu esa bunday bemorlarning hayot sifatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Anovulyator bepushligi bor ayollarda tabiiy fertillikni tez, samarali va asoratlarsiz tiklashga bo'lgan ehtiyoj oshib bormoqda. Tabiiy fertillikni tiklash dasturlarining ahamiyati shundan iboratki, agar ular muvaffaqiyatli amalga oshirilsa, yordamchi reproduktiv texnologiyalardan foydalanishga murojaat qilmaslik imkoniyatini beradi, chunki bu usul serxarajat bo'lib, shu tufayli aksariyat juftliklar bu usuldan voz kechadi². Aynan shuning uchun ham butun dunyoda tabiiy fertillikni tiklashning terapevtik va iqtisodiy samaradorligini oshirish maqsadida tadqiqotlar davom etmoqda.

Klomifenni qo'llagan ayollarda ovulyatsiya chastotasi va homiladorlikning boshlanishi o'rtasida sezilarli tafovut mavjud. Agar klomifenni qo'llagan bemorlarning 60-80% ida ovulyatsiya kuzatilsa, homiladorlik ularning 10-20% idagina sodir bo'ladi [93; 37-40 b.]. Klomifening antiestrogen ta'siri bachadon bo'yni shilliq qavatining miqdori va sifatiga, endometriyning etarli darajada proliferatsiyasi va predgravidar transformatsiyasining etarli emasligi tuxumdonlar stimulyatsiyasini muvaffaqiyatsiz urinishlari sonini oshiradi [98; 15-19 b., 133; 94-99 b.]. Muvaffaqiyatli implantatsiya stroma va bezlarning sinxron rivojlanishi bilan retseptiv endometriy mavjudligini talab qiladi [55; 48-50 b.]. Klomifening salbiy ta'siri endometriy bezlar zichligining pasayishiga olib keladi va vakuollangan hujayralar sonini oshiradi [34; 51-57 b.]. Siklning peri-implantatsiya bosqichida bachadonda qon oqimini pasaytiradi va shu sababli, klomifen bilan ovulyasiya induksiyasi "past" natija bilan izohlanadi.

Aromataza ingibitorlari tuxumdonlar faoliyatini rag'batlantirish uchun so'nggi 10 yil davomida qo'llaniladigan bilvosita ovulyasiya induktorlarining yangi guruhidir va 2018 yildan FIGO bu dorini birinchi bosqich induktor sifatida qo'llashni tavsiya qildi.

² А. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е. .В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Проблемы Эндокринологии . 2022;68(2):112-127.
<https://doi.org/10.14341/probl12874>

So‘nggi yillarda ovulyaesiya stimulyaesiya qilishning turli konservativ usullarini murakkablashtiradigan tuxumdonlarning giperstimulyaesiya sindromi patofiziologiyasida qon tomir endotelial o‘shish omilining muhim roli ko‘rsatilgan. Yuqorida aytilganlar bilan bog‘liq holda, ushbu tadqiqotning maqsadi tuxumdonlar polikistozi sindromli bemorlarning qon zardobidagi qon tomir endotelial o‘shish omilini hisobga olgan holda ovulyaesiya triggerini optimal turini tanlash hamdir.

Ma’lumotlarga ko‘ra, Xorazm viloyati hududida fertil yoshdagi ayollarda reproduktiv tizim buzilishlari uchrashi, hamda uning samarali va iqtisodiy qulay tashxislash usullari o‘rganilmaganligi aniqlangan va ushbu yo‘nalishda tadqiqotlarni amalga oshirish dolzarb, ilmiy-amaliy ahamiyatga ega hisoblanadi.

I BOB. Klomifenga rezistent anovulyator bepushtligi bor ayollarda ovulyatsiya induksiyasi usullarini optimallashtirishga zamonaviy yondashuv

Anovulyator bepushtlikni ta'riflashda oogenezni bilish ahamiyatli bo'lib, ootsitning hosil bo'lishi homilaning 6-8 haftaligida boshlanadi, bunda birlamchi jinsiy hujayralar birinchi navbatda mitozga, so'ngra meyoza o'tadi va tuxumdon po'stlog'idagi birlamchi follikulada joylashgan birlamchi ootsit hosil bo'ladi. Ushbu primordial follikulalar bir qavat granulyoz hujayralari bilan o'ralgan bo'lib, ular meyoza I ning diploten bosqichida hayz ko'rish boshlanishiga qadar ushlab turiladi. Tug'ilganda tuxumdonda taxminan bir million ootsit-tuxum hujayra mavjud bo'lsada, ayolning reproduktiv davrida faqat 400-500 dona tuxum hujayrada ovulyatsiya sodir bo'ladi. Birlamchi follikuladan FSG retseptorlari va teka hujayralarini o'z ichiga olgan granulyoz hujayralari bilan o'ralgan ikkilamchi follikula hosil bo'ladi. Ushbu fazalarda follikulaning o'sishi gonadotropinlarga bog'liq emas. Bu vaqtda follikulalarning aksariyati atreziyaga uchraydi[49; 53-60 b., 58; 37 b.].

§1.1 Klomifenga rezistent anovulyator bepushtlikning zamonaviy asoslari va tasnifi

Tuxumdonlarni qoplab turgan granulyoz va teka hujayralarining ko'payishi antrum deb ataladigan suyuqlik bilan to'ldirilgan bo'shliqni hosil qiladi. Bu shakllangandan so'ng, follikula o'sishi va rivojlanishning davom etishi uchun FSGga bog'liq bo'ladi. Follikulyar fazaning bu qismining ikkinchi yarmida follikulalar antral follikulalar, Graf pufakchasi yoki preovulyator follikulalar deb atalishi mumkin. Har oyda bir nechta follikulalar o'sishni boshlasada, ular preovulyatsiya holatiga erishish va etuk bo'lishi uchun bir necha hayz davri kerak bo'ladi. FSG ning chegara darajasiga erishilganda, "FSG oynasi" deb nomlanuvchi vaqt oralig'ida, ovulyatsiyadan oldingi follikulalarning belgilangan kogortasi olinadi. Bu follikulalar oshgan FSG/LG darajasiga javob bera oladi, estrogeni chiqaradi va o'sishda davom etadi. Bitta follikula kuchliroq javob beradi, aromataza faolligi orqali follikulaning mikro muhitida yuqori estrogen darajasini yaratadi va

bu follikulaning o'sishini davom ettiruvchi FSG retseptorlarining yuqori konsentratsiyasini hosil qiladi.

Dominant follikulani o'rab turgan teka hujayralarida LG retseptorlari mavjud. LG stimulyatsiyasiga javoban, teka hujayra aromatizatsiya orqali ko'proq estrogen ishlab chiqarish uchun zarur bo'lgan steroidlarni ishlab chiqaradi. Estrogen darajasi o'sishda davom etar ekan, FSG faolligi granuloza hujayralarida LG retseptorlari konsentratsiyasini oshirishga o'tadi. Estradiolning eng yuqori darajasiga erishilgandan so'ng, gipotalamus qo'zg'atiladi, bu LGni ko'tarilishiga olib keladi va ovulyasiyani ta'minlaydi. Qolgan follikulalar tanazzulga yuz tutib, progesteron ishlab chiqaradigan va platsenta hosil bo'lgunga qadar homiladorlikni qo'llab-quvvatlaydigan sariq tanani hosil qiladi [16; 30-40 b., 62; 125-128 b.].

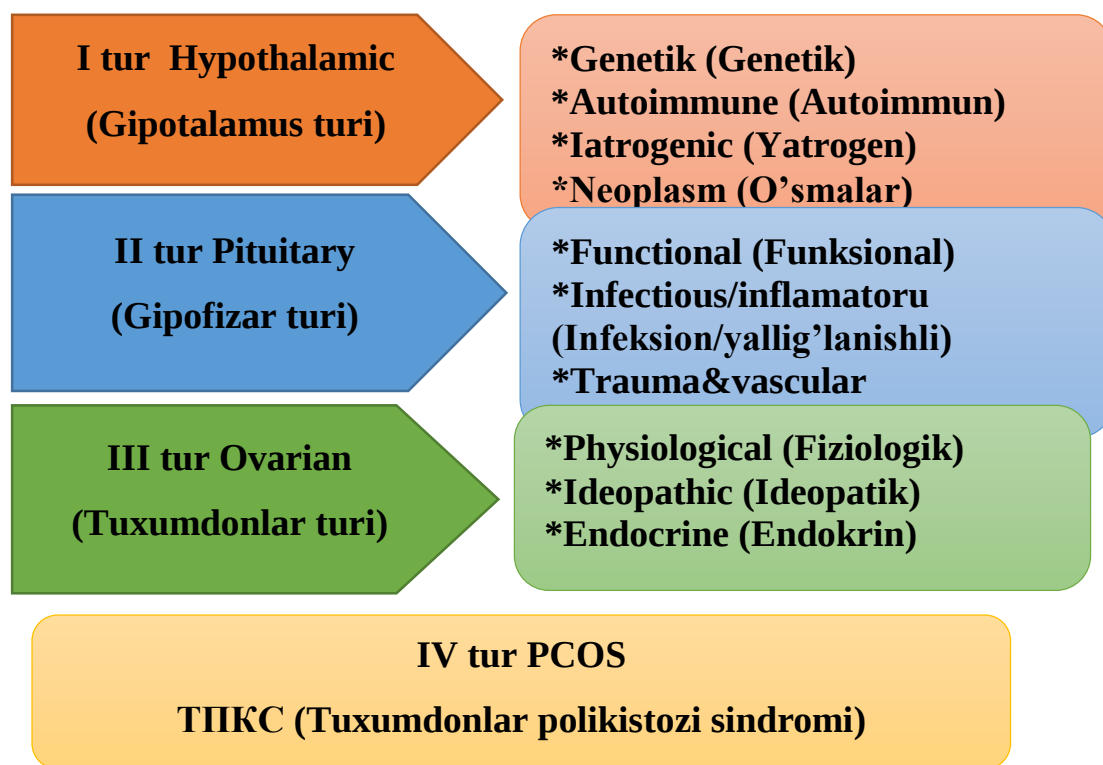
Har qanday bepushtlikni davolashni boshlashdan oldin, endokrin disfunktsiya kabi asosiy patologiyalarni istisno qilish uchun to'liq tekshiruvdan o'tish kerak. Laboratoriya tekshiruvi qalqonsimon bez funksiyasini, prolaktin darajasini, hayzning 3 - kuni estradiol bilan FSG, hayz boshlanishidan 21-kun yoki hayzdan 1 hafta oldin progesteronni, jinsiy yo'l bilan yuqadigan har qanday infeksiyani va tuxumdon zaxirasini aniqlash uchun antimyeller gormonini ko'rib chiqishni o'z ichiga oladi. Bachadon naylari o'tkazuvchanligini aniqlash uchun gisterosalpingografiya bajarilib, naylar o'tkazuvchanligi tasdiqlangan bo'lishi kerak. Erkaklardagi muammolar bepusht juftliklarning taxminan 50 foizida mavjud bo'lganligi sababli, sperma tahlilini qilish lozim [13; 18-19 b.].

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) bepushtlikni davolashga rahbarlik qiluvchi ovulyasiya disfunktsiyasini tasniflash tizimini taqdim etgan bo'lib, tuxumdon etishmovchiligi gonadotropin va estrogen darajalariga qarab 3 turga bo'lingan [19; 14-19 b.].

JSST tasnifiga ko'ra, gonadotropinlar va estradiol darajasiga qarab tashhis qo'yilgan anovulyator bepushtlikning uchta sinfi mavjud: past darajadagi gonadotropin (GT) va estradiol (anovulyasiyaning 1-turi), GT va estradiolning normal darajasi (anovulyasiyaning 2-turi), va yuqori GT va past estradiol (anovulyasiyaning 3-turi) [60; 135-136 b., 89; 81-87 b.].

JSST mezonlari bo'yicha anovulyator bepustlik sinfiga qarab, tuxumdonlardagi follikulalar soni biroz farq qiladi. AMG darajasi bevosita follikulyar granulyoz hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi, tuxumdonlardagi preantral va kichik antral follikullar soni bilan aniq bog'liqdir, AMG darajasi past bo'lgan ayollarda antral follikulalar kamroq va aksincha) va tuxumdonlar zaxirasini aniqlash uchun tekshiriladi [17; 71-78 b., 70; 207-215 b.].

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tashkilotining 2022 yildagi yig'lishining yakunida ovulyatsiyaning buzilishini yangicha 4 ta turga ajratilib, bu 1lamchi daraja deb olindi. Ikkinchi darajada har biriga alohida olib keluvchi omillar, sabablar bilan ta'riflandi (1-rasm) [78; 1-10 b.].



1-rasm. Ovulyatsiyaning buzilishi klassifikatsiyasi FIGO 2022.

Ayolga ovulyatsiya buzilishi tashhisi qo'yilgandan so'ng, tasniflashning birlamchi yoki birinchi darajasi uni mo'ljallangan asosiy manba, gipotalamus, gipofiz beziga ko'ra, I, II yoki III turdagi kasalliklar deb tasniflashdan iborat bo'lib, yangi IV toifa TPKS sifatida tasniflandi. Ikkinchi darajada, har bir anatomik toifa (turlar I-III) GAIN-FIT-PIE qisqartmasi bo'yicha buzilishning rivojlanishi uchun ma'lum yoki taklif qilingan mexanizmga muvofiq ajratildi [78; 1-7 b., 79.].

§1.2 Tuxumdonlar polikistozi tufayli klomifenga rezistentlikning patogenezig zamonaviy qarashlar

Tuxumdonlar polikistozi sindromi patogenezi haqidagi zamonaviy g'oyalar bu adrenal giperandrojeniya kasallikning rivojlanishi uchun muhim omil deb hisoblaydi.[14; 21-28 b., 29; 41-49 b., 75; 1749-1506 b.]. Buning sababi buyrak usti bezlarining AKTGga o'zgargan sezuvchanligi, yoki buyrak usti po'stlog'ining retikulyar zonasining AKTGga o'xshash moddalar tomonidan giperstimulyatsiyasi bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, tana vaznining kritik darajadan oshishi muhim ahamiyatga ega, bunda jigar va yog' to'qimalarida androgenlarning estrogenlarga aylanishi buziladi. Estrogen miqdorining ortishi bilan gonadotroplarning gonadotropin-rilizing gormonga (GnRg) nisbati gipersensibilizatsiyasi rivojlanishiga sabab bo'ladi. [43; 306-313 b., 59; 45-53 b.].

Gipotalamusda GnRG ning ko'p ishlab chiqarilishi, adenogipofiz tomonidan LG ishlab chiqarilishi to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlikda oshirib, LG/FSG nisbati buziladi va nisbiy FSG etishmovchiligi yuzaga keladi [26; 203-214 b., 35; 45-49 b.]. Tuxumdonlarga LG ning yuqori dozalari ta'sir qilganda, teka hujayralari tomonidan androgen ishlab chiqarish va ularning giperplaziyasi kuchayadi. SHu bilan birga, FSG ning nisbatan past darajasi FSGga bog'liq aromataza faolligining pasayishiga olib keladi va granulyoz hujayralari androgenlarni estrogenlarga aromatizatsiya qilish xususiyatini yo'qotadi [31; 411-418 b.]. Rivojlangan giperandrojeniya follikulalarning normal o'sishini tormozlaydi va kistoz atreziyasi hosil bo'ladi [94; 815-968 b.]. Shu boisdan follikulalarning o'sishi va etilishi yo'qligi sababli, FSG sekretsiyasi ham to'xtaydi. TPKS rivojlanishida LG/FSG nisbatidagi o'zgarishlar adabiyotlarda keng muhokama qilingan [36; 27-36 b., 86; 321-327 b.].

TPKS bilan kasallangan ayollarda biologik LG darajasi yuqori ekanligi aniqlandi [85; 209-215 b.]. Shu bilan birga, FSG miqdori normal chegarada qoladi yoki kamayadi [84; 5-11 b.]. Shunday qilib, LG / FSG nisbati har doim normal gormonal sekretsiyasi bo'lgan ayollarga qaraganda yuqori bo'ladi, bu quyidagi omillar bilan izohlanadi: TPKS bo'lgan bemorlarda yuqori estrogen miqdori FSG sekretsiyasini tormozlaydi; bundan tashqari, FSG GnRG ning stimullovchi ta'siriga

LGga qaraganda sezgirliги kamroq; LG ning yarim parchalanish davri FSGga qaraganda uzoqroqdir [37; 93-95 b., 40; 109-114 b.]. Shunday qilib, ko'rib chiqilayotgan nazariyaga ko'ra, tuxumdonlarning funksional giperandrogeniyasi steroidogenezni tartibga soluvchi markaziy va periferik mexanizmlarning buzilishiga olib keladi [42; 12-19 b., 72.].

Keyinchalik insulin va androgen darajalari o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi, bu giperinsulinemiya giperandrogeniyaning sababi bo'lishi mumkin degan xulosaga keldi [59; 45-53 b.]. Keyinchalik, giperinsulinemiya va insulin rezistentligi, tuxumdon tekوماتози bo'lgan ayollarda ikkilamchi periglandulyar kasalliklardan farqli o'laroq, giperandrogeniyali ayollarda metabolik o'zgarishlarning asosi deya taklif qilindi [86; 321-327 b., 88, 90; 141-149 b.].

Boshqa gormonlar kabi TPKS patogeneziда ishtirok etadigan prolaktin (PRL), somatotrop gormoni (STG) va somatomedin (IFP1) ta'sirida gepatotsitlarda induksirlanadi [26; 203-214 b.]. Giperprolaktinemiyaда neyrotransmitterlar sekretiъasining o'zgarishi, xususan, gipofiz laktotroflariga bevosita ta'sir ko'rsatadigan dofamin sekretiъasining pasayishi bilan izohlanadi [36; 27-36 b., 53; 69-73 b.].

Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, qalqonsimon bez gormonlari, xususan triyodtironin (T3) glyukoza-6-fosfataza (glyukoneogenez va glikogenolizning yakuniy fermenti, glyukoza-6-gidrolizini katalizlovchi)ni stimullab, mRNK ifodasini ko'paytirish orqali glyukoneogeneziда ishtirok etadi va glyukoza hosil bo'lishini kuchaytiradi, bu esa TPKS li ayollarda TTG ning va insulinga rezistentlik holatining oshishiga olib keladi [71; 49-52 b., 84; 5-11 b.].

G.A. Ixtiyarova va M.X. Muzaffarova tadqiqotlarida bepustiъligi bo'lgan ayollarda TPKS patogeneziда gen polimorfizmining TPKS CYP17A1(rs743572), CYP19A1(rs2470152) ga ta'sirini o'rganilgan [42; 20-27 b.]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatganki, metabolik sindromi bilan semizlik bo'lgan bemorlarda CYP19A1 genining mutant shakli (AA) TPKS fonida reproduktiv yoshdagi ayollarda bepustiъlik rivojlanishining prediktori hisoblangan [31; 411-418 b., 37; 93-95 b., 39; 103-107 b.].

Shunday qilib, TPKS metabolik sindromi bo'lgan ayollarda gormonalar sintezi orasida mavjud qarama-qarshiliklarga qaramay, ushbu patologiyada insulinga rezistentlik, giperandrojeniya aralash xarakterga ega va uning terapiyasi ayol organizmidagi klinik va biokimyoviy o'zgarishlarni o'z ichiga olib, tana vazni normal ayollarda uning etiopatogenetik asoslari qondagi yallig'lanish meditorlari va autoimmun jarayonlar bilan bog'lab o'rganish kerakligini ta'kidladi [47; 95-100 b.].

N.G. Ashurova va S.B. Boboqulova izlanishlarida, vitamin D ning turli organlar va tizimlarga ta'sirini, shuningdek, ko'plab kasalliklarning rivojlanish xavfini aniqlash o'rganilgan va shunga o'xshash ko'plab ishlar nashr etililib, vitamin D ning omega-3 bilan kombinatsiyasida qo'llanilishi giperandrojeniya tufayli reproduktiv buzilishlarni oldini olishi isbotlangan [10; 18-24 b.]. Ma'lumki, vitamin D nafaqat suyak to'qimasi rivojlanishi, balki turli surunkali yuqumli bo'lmagan kasalliklarning, onkologiya, yurak-qon tomir kasalliklari, autoimmun va metabolik kasalliklarning oldini olishda uning potensial roli haqida dalillar yil sayin ortib bormoqda [85; 209-215 b., 90; 141-149 b.]. Vitamin D immunitet gomeostazini saqlashda ishtirok etadi va uning etishmovchiligi surunkali yallig'lanish kasalliklari patogenezida ishtirok etadigan fermentlarning polimorfizmida rol o'ynashi aniqlangan [42; 12-19 b., 48; 27-33 b.].

Surunkali tizimli yallig'lanish (STYA) - faollashtirilgan immunitet tizimi, o'tkir yallig'lanishdan farqli o'laroq, birinchi navbatda uning mononuklear fagotsitar birligi tomonidan turli yallig'lanish oqsillarning sekretsiyasi o'nlab va yuzlab marta oshadi, shu jumladan STYA da IL-6, IL-8 va IL-18 lar 3-5 marotaba ortadi. STYA da, bir tomondan, zarar etkazuvchi omil ta'siri va tizimli yallig'lanish reaksiyasi, ikkinchi tomondan, yallig'lanish hisobidan qarshilikning bufer tizimlari o'rtasida nisbatan kompensatsiyalangan muvozanat hosil bo'ladi [43; 306-313 b.]. Hozirgi vaqtda IL-18 sitokinlari tomonidan qo'zg'atilgan o'tkir fazali javob dislipidemiya, insulin rezistentlik (IR), ateroskleroz va saraton bilan bog'liq ekanligi ishonchli tarzda isbotlangan [99; 86-93b]. Epidemiologik tadqiqotlar 25(OH)D3 darajasi va yallig'lanish markerlaridan bo'lgan - C reaktiv oqsil va interleykin IL-6,

IL-18 [94; 815-968 b.] o'rtasidagi bog'liqlik aniqlagan. Bir nechta in vitro tadqiqotlar pro yallig'lanish sitokinlarining yog' to'qimalarida to'planishi va surunkali yallig'lanish o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi. So'nggi dalillar yog' to'qimalarida ajralib chiqadigan pro yallig'lanish sitokinlarning oshishi surunkali yallig'lanishni yuzaga kelishida ishtirok etishi keltirilgan [65; 39-56 b.].

Yaqinda nashr etilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, kalsitriol va dokozaheksaen kislotasi (DGK) CD4 + CD25 T hujayralarida IFN, IL-18, IL-21, shu jumladan yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishni bostiradi va sitotoksik T hujayra oqsilini ifodalovchi T tartibga soluvchi hujayralar sonini oshiradi [39; 103-107b]. T hujayralari tomonidan ishlab chiqarilgan sitokinlar makrofaglarda vitamin D bilan omega-3 almashinuvini nazorat qilib surunkali tizimli yallig'lanishni kamaytiradi. Masalan, IFN γ -T-xelper sitokin-CYP27B1 makrofaglari konsentratsiyasini oshiradi, bu 25 (OH) D3 ning faol metaboliti - kalsitriolga aylanishini rag'batlantiradi va Th2 sitokinlari (IL-18), aksincha, 25 (OH) D3 ning faol bo'lmagan metabolit 24, 25 (OH) 2D3 ga aylanishini ta'minlaydi [10; 29b., 60; 135-136 b.].

Kalsitriol va DGK melanotsitlarni insulinga sezgirlikni me'yorlashtiradi va o'z navbatida insulinga rezistentlik bilan bog'liq teridagi buzilishlarni, ya'ni acantosis nigro kabi o'zgarishlarni pasayishiga olib kelganligi keltirilgan, hamda makrofaglar faollashuvini ingibitorlash orqali IL-6 va IL-8 ekspressiyasini kamayishiga olib kelgan [58; 104-113 b.]. DNK bilan bog'langan yadro omili faollashtirilgan T hujayralarini siqib chiqarish orqali, kalsitriol va DGK ishtirokida gen transkripsiyasi kamayib oqibatda IL-18 kabi proyallig'lanish sitokinlarining ekspressiyasini ingibirlaydi. SHu bilan birga, IL-18 yallig'lanish paytida yuzaga keladigan hujayrali o'zaro ta'sirlarda ishtirok etadigan effektor hujayralarini faollashtirish orqali patogenlarga qarshi ta'sirga olib keladi [81; 227-232 b., 82; 26-31 b.]. Ammo, IL-18 qanday qilib insulinga rezistentlik va qon tomir endoteliy o'sish omilini oshishidagi bog'liqligi ochiqlicha qolmoqda.

§1.3. Klomifenga rezistent ayollarni ovulyatsiya induksiyasiga tayyorlash

TPKS tufayli anovulyatsiyani davolash prinsipi bu ovulyatsiya jarayonini ta'minlash bo'lib, tuxumdonni stimulyatsiya qilishning mutloq ko'rsatkichlari gipo yoki normogonadotropik tuxumdon yetishmovchiligi bo'lgan bemorlardir. Davolash maqsadida qo'llaniladigan dorilarning ba'zilar tayyorgarlik bosqichini amalga oshirish uchun ishlatilsa, boshqalari esa ovulyatsiyaning bevosita induktorlari sifatida ishlatiladi. Ovulyatsiya stimulyatsiyasini o'tkazishdan oldin TPKS tufayli yuzaga kelgan gormonal buzilishlarni bartaraf etish uchun antiandrogenik ta'sirga ega gestagenlarni o'z ichiga olgan kombinirlangan kontratseptiv vositalardan foydalanish afzaldir [18; 34-41 b. 58; 16-24 b.]. Ushbu turdagi terapiyani 6 oy davomida qo'llash qondagi LG va androgenlar darajasini to'liq normallashtirishga, shuningdek, tuxumdonlarda kistalarning so'rilishi va hajmini normallashtirishga olib keladi [2; 1-4 b., 22; 46-50 b.].

Giperprolaktinemiya gipogonadizmida asosiy davolash dofamin agonistlarini qo'llash hisoblanadi. Simptomatik giperprolaktinemiya mavjudligi yoki yo'qligiga qaramasdan, TPKSda dofamin agonistlarini qo'llash qonda LG va androstendionning normallashtirishiga va bemorlarning yarmidan ko'pida muntazam hayz davrini tiklashga yordam beradi [2; 1-4 b., 41; 56-60 b.].

Qalqonsimon bez preparatlarni qo'llash ovulyator hayz siklini tiklaydi va gipotireozning turli shakllari bo'lgan ayollarda bepushtlikni bartaraf etishning samarali usuli hisoblanadi. SHu maqsadda levotiroksin TTG darajasi va qondagi tiroksinning erkin fraksiyasi nazorati ostida qo'llaniladi. Gipotireozni tiroksin bilan kompensatsiya qilish odatda giperprolaktinemiya normallashtirish va tuxumdonlar faoliyatini tiklash bilan birga olib boriladi. Gipotireoz bilan og'rigan bemorlarda eutiroid holatiga etganida prolaktinning yuqori darajasi, hayz siklining buzilishi va laktoreyaning saqlanib qolishi bemorda ikkilamchi prolaktinoma shakllanishining belgisi bo'lishi mumkin. Agar ushbu tashhis magnit-rezonans tomografiya bilan tasdiqlansa, tiroksin terapiyasiga dofamin agonistlari qo'shilishi kerak bo'ladi [30; 114-116 b., 33; 123 b.].

Gonadotropin-rilizing gormon (aGnRG) agonistlari endometriydagi giperplastik jarayonlarni, disfunktional bachadondan qon ketishini davolashda, operatsiyadan oldingi tayyorgarlik paytida va bachadon miomasining operatsiyadan keyingi qaytalanishining oldini olish uchun keng qo'llaniladi. aGnRG ning gipofiz-tuxumdon-endometrial sistemaga ta'siri gipogonadotropik tuxumdon etishmovchiligining induksiyasida namoyon bo'ladi va amenoreya bilan kechadi. aGnRG bilan uch oylik terapiya kasallikning normogonadotropik shakli bo'lgan bemorlarning 40% dan ortig'ida ovulyasiyalı hayz davrini tiklash bilan autoimmun ooforitning remissiyasiga olib keladi. TPKS tufayli yuzaga kelgan endokrin bepushtlik bo'lsa, aGnRG ni qo'llash gipofiz bezini desensibilizatsiya qilish (qondagi LG va FSG ni pubertatgacha bo'lgan qiymatlarga kamaytirish), tuxumdonlar hajmini va ularning jinsiy steroid gormonlar ishlab chiqarishini kamaytirish uchun ovulyasiya induksiyasiga tayyorgarlik bosqichida qo'llaniladi. Oldin amenoreyasi bo'lgan bemorlarda aGnRG dan foydalanish osteopeniya va osteoporoz rivojlanish xavfini oshiradi. Ushbu xavf estrogen-gestagen kontratseptivlarini birgalikda qo'llash orqali kamayishi yoki bartaraf qilinishi mumkin [34; 51-57 b., 64; 14-24 b., 67.].

Progestogenlar homilador bo'lishni hohlagan va lyutein fazaning pastligi bilan namoyon bo'lgan tuxumdonning gormonal etishmovchiligi bo'lgan bemorlar uchun tanlangan dorilardir. Ularni qo'llash usuli hayz davrining lyutein fazasida (28 kunlik sikl bilan 16 dan 25 kungacha) foydalanish tavsiya qilinadi. Tabiiy gestagenlardan didrogesteron yoki mikrodozalangan progesteronlar beriladi [3; 79-82 b., 8; 8-14 b.].

Hozirgi vaqtda reproduktiv tizimni amalga oshirishni rejalashtirayotgan ayollarda TPKSni davolashda muayyan yondashuvlar shakllangan.

TPKS muammolarining farmakologik echimi metabolik kasalliklarni bir vaqtda davolash bilan reproduktiv funksiyani tiklashga qaratilgan [1; 112-127 b.]. Umumiy qabul qilingan yondashuv ya'ni, ovqatlanish, jismoniy faollik, ishlab chiqarish va ijtimoiy omillar mavjudligini hisobga olgan holda terapiyani individuallashtirishni nazarda tutadi [22; 46-50 b.].

TPKS uchun kompleks terapiya sxemalari hozirda ikkita yondashuvni nazarda tutadi: birinchisi insulinga rezistentligi bo'lmagan normal tana vazniga ega ayollar uchun, ikkinchisi normal tana vazniga ega bo'lmagan yoki insulin qarshiligi bo'lgan vazni ortib ketgan bemorlar uchun mo'ljallangan.

Eng so'nggi terapevtik texnologiyalardan biri bu insulin sensibilizatorlari, metforminni qo'llashdir [40; 109-114 b.]. Ularning ta'sir qilish mexanizmi to'qimalarning insulinga sezgirligi oshishi tufayli gipoglikemik ta'sirga asoslangan. Ushbu dorilar tana vaznidan qat'iy nazar, insulin qarshiligi mavjudligida TPKS bilan kasallangan barcha ayollarda qo'llaniladi [27; 253-258 b., 57; 133-136 b.].

Metforminning gipoglikemik ta'siri preparatning jigarda glyukoneogenezni ingibirlashiga, ichakdan glyukoza so'rilishini kamaytirishga, glyukozaning periferik foydalanishni kuchaytirishga, shuningdek to'qimalarning insulinga sezgirligini oshirishga asoslanadi. Shu bilan birga, preparat oshqozon osti bezi beta hujayralari tomonidan insulin sekretsiyasiga ta'sir qilmaydi, gipoglikemik reaksiyalarni keltirib chiqarmaydi va u qondagi triglitseridlar va past zichlikdagi lipoproteinlar darajasini pasaytiradi, tana vaznini barqarorlashtiradi yoki kamaytiradi va to'qima tipidagi plazminogen faollashtiruvchi ingibitorini bostirish hisobiga fibrinolitik ta'sir ko'rsatadi [8; 8-14 b., 17; 71-78 b., 73; 251-260 b.].

Metforminni qo'llashning klinik ta'siri quyidagilardan iborat: hayz ko'rish funksiyasini va ovulyasiyani tiklash, homilador bo'lish, homiladorlikda qandli diabet chastotasining pasayishi, giperandrogeniyaning pasayishi, tana vaznining normallashtirishidir [58; 18-22 b., 73; 251-260 b.].

Metformin quyidagi laborator ko'rsatkichlar ya'ni, insulin, xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi lipoproteinlar, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar darajasini normallashtirish, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar konsentratsiyasining oshishi, androgenlar, LG darajasining pasayishiga olib keladi. Insulinga rezistentlikni davolashda qo'llaniladigan dorilarning dozalari kuniga 500 dan 1500 mg gacha va individual ravishda endokrinolog bilan tanlanadi [83; 32-38 b., 88.]. Ushbu dori-darmonlarni qabul qilish muddati 3-6 oyni tashkil qilib, laborator natijalarning normallashtirish tezligiga bog'liq.

2007 yilda ESHRE (Yevropa inson reproduksiyasi va embriologiyasi jamiyati) va ASRM (Amerika reproduktiv tibbiyot jamiyati) tomonidan qo'llab-quvvatlangan, TPKS bilan kasallangan ayollarda reproduktiv faoliyatini tiklash bo'yicha konsensus qabul qilindi. Ushbu muhokama natijalari shu paytgacha olib borilgan tadqiqotlarni tizimlashtirish va davolashning turli usullarining samaradorligini baholash uchun asoslarni asoslash imkonini berdi [64; 14-24 b.]. O'sha vaqtga kelib sensitayzerlardan foydalanish bo'yicha ma'lumotlar va aniq mezonlarning etishmasligiga qaramay, TPKSdagi asosiy patogenetik kasalliklarni farmakologik davolash uchun asosiy talablar ishlab chiqilgan [5; 95-106 b.].

Ko'pgina tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tana vaznining 10% dan ortiq kamayishi gepatotsitlardagi yallig'lanish-nekrotik o'zgarishlar darajasini pasaytiradi va jigar funksional parametrlarini normallashtiradi [90; 141-149 b.].

So'nggi yillarda TPKS bilan kasallangan ayollarda EKV samaradorligini oshirish uchun mio-inozitoldan foydalanish keng muhokama qilindi [41; 56-60 b.]. Tadqiqotchilarning fikriga ko'ra, psevdovitamin V8 ta'sir mexanizmi hujayra ichidagi signal kaskadlarida ishtirok etish va hujayra ichidagi kalsiy darajasini tartibga solishga asoslangan [50; 200-203 b.]. Bundan tashqari, mio-inozitol insulin retseptorlaridan signal uzatuvchi sifatida qaralib [12; 41-47 b.], metabolik sindrom va vazni ortib ketgan ayollarning qonida yog'larning parchalanishi va xolesterin darajasini pasaytirishda ishtirok etadi [29; 41-45 b.]. Preparat TPKSda semizlik uchun kombinatsiyalangan va monoterapiya sifatida qo'llanilishi taklif etiladi [66; 25-39 b.].

§1.4 Ovulyatsiya induksiyasi turlari

Ovulyatsiya induktorlarini qo'llashning zaruriy sharti tuxumdonlarda follikulyar apparatning mavjudligi hisoblanadi. Ovulyatsiya induktorlari to'g'ridan-to'g'ri va bilvosita ovulyatsiya stimulyatorlariga bo'linadi. Bilvosita ovulyatsiya induktorlari gipofiz bezi tomonidan endogen FSG ishlab chiqarishni oshiradi, to'g'ridan-to'g'ri ovulyatsiya induktorlarining ta'sir qilish mexanizmi esa endogen gonadotropinlarni almashtirish bilan bog'liq.

Birinchi bosqich ovulyatsiya induktori bu klomifen sitrat bo'lib, uning ijobiy xususiyatlari bu tabletka shaklidaligi, nisbatan arzonligi, foydalanish qulayligi, induksiya qilingan siklni doimiy nazorat qilishning hojati yo'qligi va nisbatan xavfsizligidadir. Klomifen TPKS bilan bemorlarda juda samarali ekanligi isbotlangan [111; 763-770 b.]. Shunga qaramay, TPKS bilan og'rigan ayollarning katta qismi klomifenga rezistent bo'lib, buning sabablari FSG ning oshishiga tuxumdonlarning past sezgirligi bo'lishi. Klomifenga rezistentlikni aniqlashda 5 ta mezonini hisobga oladigan maxsus reyting shkalasi qo'llaniladi [52; 80-86 b.]:

- 30 yoshdan oshgan;
- TVI 25 dan yuqori;
- LG miqdori 15 ME/l dan yuqori;
- tuxumdon hajmi 10 sm³ dan ortiq;
- qondagi estradiol darajasi 150 pmol/l dan kam,
- tuxumdonlarda o'tkazilgan jarrohlik aralashuvlarga va tashqi genital endometriozning mavjudligiga e'tibor qaratish lozim [55; 48-50 b., 57; 133-136 b.]. Ammo tana vazni normada bo'lgan TPKSli ayollarda klomifenga rezistentlikning prediktorlari to'laligicha o'rganilmaganligi, buni o'rganish kerakligini taqozo etadi.

An'anaviy monoterapiyadan tashqari, klomifen bilan kombinatsiyalangan stimulyatsiya sxemalari, hozirda keng qo'llaniladi. Klomifenning gonadotropinlar bilan kombinatsiyasi samarali bo'lib, bu gonadotropinlar miqdorini va to'g'ridan-to'g'ri ovulyatsiya induktorlariga xos bo'lgan asoratlar sonini kamaytiradi. "Yumshoq stimulyatsiya protokollari" deb ataladigan bir nechta variant mavjud: klomifen + gonadotropinlarning past dozalari; klomifen + gonadotropin rilizing gormon antagonistlari; klomifen + odam xorionik gonadotropini; klomifen + GnRG agonistlari; klomifen + gonadotropinlarning past dozalari + gonadotropin rilizing gormon antagonistlarining past dozalari va boshqalar [18; 34-41 b., 25; 111-119 b.].

Klomifenni qo'llagan ayollarda ovulyatsiya chastotasi va homiladorlikning boshlanishi o'rtasida sezilarli tafovut mavjud. Agar klomifenni qo'llagan bemorlarning 60-80% ida ovulyatsiya kuzatilsa, homiladorlik ularning 10-20% idagina sodir bo'ladi [93; 37-40 b.]. Klomifenning antiestrogen ta'siri bachadon

bo'yni shilliq qavatining miqdori va sifatiga, endometriyning etarli darajada proliferatsiyasi va predgravidar transformatsiyasining etarli emasligi tuxumdonlar stimulyatsiyasini muvaffaqiyatsiz urinishlari sonini oshiradi [98; 15-19 b., 133; 94-99 b.]. Muvaffaqiyatli implantatsiya stroma va bezlarning sinxron rivojlanishi bilan retseptiv endometriy mavjudligini talab qiladi [55; 48-50 b.]. Klomifenning salbiy ta'siri endometriy bezlar zichligining pasayishiga olib keladi va vakuollangan hujayralar sonini oshiradi [34; 51-57 b.]. Siklning peri-implantatsiya bosqichida bachadonda qon oqimini pasaytiradi va shu sababli, klomifen bilan ovulyatsiya induksiyasi "past" natija bilan izohlanadi [70; 207-215 b., 97; 24 b.].

Aromataza ingibitorlari tuxumdonlar faoliyatini rag'batlantirish uchun so'nggi 10 yil davomida qo'llaniladigan bilvosita ovulyatsiya induktorlarining yangi guruhidir va 2018 yildan FIGO bu dorini birinchi bosqich induktor sifatida qo'llashni tavsiya qildi. Letrozol dastlab ko'krak bezi saratoni uchun davolash sifatida ishlab chiqilgan bo'lib, keyinchalik anovulyator bepushtligini davolashda samarali ekanligini isbotladi [6; 106-109 b., 12; 41-47 b., 32; 26-30 b.].

Aromataza ingibitorining birinchi avlodi aminoglyutetimidlar, nospetsifik steroid bo'lmagan aromataza ingibitori bo'lib, ular medikamentoz adenalektomiyaga olib keladi [46; 4-10 b.] va ko'ngil aynish, teri toshmasi va isitma kabi nojo'ya ta'sirlar bilan birga keladi [17; 71-78 b., 87; 38 b.].

Ikkinchi avlod aromataza ingibitorining ta'siri ko'proq effektli bo'lib chiqdi va asoratlarning sezilarli darajada kamligi bilan ifodalandi. Biroq, bu dorilar mushak ichiga kiritildi va ko'plab bemorlarda mahalliy reaksiyalar mavjud bo'ldi [61; 19-23 b., 66; 25-39 b.].

Uchinchi avlod aromataza ingibitorlari, shu jumladan anastrozol va letrozol, torroq ta'sir doirasiga va yuqori terapevtik samaraga ega [52; 80-86 b.].

Shunday qilib, taqdim etilgan ma'lumotlar anovulyasiya bepushtligini davolashda bilvosita ovulyasiya induktorlaridan foydalanishning ancha yuqori samaradorligini ko'rsatadi [30; 114-116 b., 50; 200-205 b.].

Bugungi kunga kelib, klinik amaliyotda klomifen sitrat va letrozollarini qo'llash tajribalari to'plangan. Biroq, klomifen sitratga va aromataza ingibitorlariga

rezistentligi bo'lgan ayollarda tabiiy fertillikni tiklashda ularning gonadotropinlar bilan kombinatsiyasini qo'llash va bu protokolni TGSS kabi asoratsiz kechishi uchun aniq va optimal rejimlarini ishlab chiqish davom etmoqda [44; 52-57 b., 68.].

Klomifen rezistentligida gonadotropinlar yoki jarrohlik bilan davolash kabi ikkinchi darajali stimulyasiya usullari qo'llaniladi [102; 1-7 b.]. Gonadotropinlardan foydalanish hozirda asosan EKU protokollarida qo'llaniladi. Superovulyasiyani stimullashning ushbu usulini tanlash xavfsizlik (tuxumdonlarning giperstimulyasiya sindromi rivojlanishi nuqtai nazaridan) va samaradorlik mezonlariga asoslanadi [35; 45-49 b.].

TPKS bilan og'rigan ayollarda stimulyatsiya paytida yetarlicha ko'p miqdordagi antral follikulalar etuk bo'lganligi sababli, stimulyatsiya qilingan siklda endometriyning o'zgarishi buzilishi mumkin va embrion implantatsiyasi qiyinlashadi [53; 68-73 b.]. Shu munosabat bilan, bir qator tadqiqotchilar gormonal fon normallashtirishdan keyin keyingi sikllarda embrionlarni qayta tiklash bilan kriokonservatsiyadan foydalanishni taklif qilishadi [47; 95-100 b.].

Anovulyator bepushtlikni davolashda yetakchi o'rinni gonadotropinlar egallaydi, ular ancha yuqori klinik samaradorlikka ega bo'lib, davolanganlar orasida homiladorlik 30-50% ayollarda kuzatiladi [51; 51-56 b.]. Gonadotropinlarning ta'sir qilish mexanizmi tuxumdonlarga bevosita ta'sir qiladi, bu esa follikullarning o'sishi va rivojlanishini ta'minlaydi. Hozirgi vaqtda gonadotropin preparatlari menopauzadagi ayollarning siydikidan olingan va rekombinant dori preparatlar bilan ifodalanadi. Rekombinant gonadotropinlarning afzalligi ular boshqa siydik oqsillari va aralashmalarni o'z ichiga olmaydi, doimiy faollik va past immunogenlikka ega [95; 242-252 b.]. Bu xususiyat rekombinant gonadotropinlarning nojo'ya ta'sirlari kamligidan dalolat beradi.

Odam menopauzal gonadotropini va rekombinant FSG samaradorligini solishtirishga bag'ishlangan katta izlanishlar olib borilgan bo'lib [80; 1477-1485 b.], hozirgacha ushbu ikki guruh dori vositalarining afzalliklari va kamchiliklari haqidagi bahslar to'xtamagan. Ba'zi tadqiqotchilar [56; 50-56 b.] siydikdagi gonadotropinlarda LG ning mavjudligini afzalligini muhokama qilishsa, boshqalari

uni bo'lmashligini afzal deb hisoblashadi [100; 579-578 b.]. Ma'lumki, ovulyatsiya LG cho'qqisiz sodir bo'lmaydi [110; 3-7 b.], ammo LG ning follikulogenez va ootsitlarning yetilishidagi o'ziga xos roli unchalik aniq emas. Ba'zi mualliflarning fikriga ko'ra [44; 52-57 b., 54; 26 b.], LG ni o'z ichiga olgan preparatni erta va o'rta follikulyar fazada kiritish fiziologik emas deb hisoblaydilar. Siklning birinchi bosqichida yuqori dozalarda LG ning salbiy ta'siri granulyoz hujayralarining ko'payishi va follikulalar atreziyasi tufayli ma'lum bo'lib, bu TPKS bilan kasallangan bemorlarda aniq namoyon bo'ladi [3; 79-82 b.]. Boshqa tadqiqotchilar tuxumdonlarning "yomon" javobi va og'ir gonadotropik etishmovchilik bilan LG ning oogenezdagi ijobiy tasiriga ishora qilib, teskari nuqtai nazarga amal qilishadi va shu bilan ikkala gonadotropinni ham qo'llash zarurligini ta'kidlaydilar [38; 68-70 b., 76; 43-49 b.]. So'nggi meta-tahlillar natijalarida, rekombinantlarga qaraganda menopauzadagi gonadotropinlar bilan nazorat ostida superovulyasiya induksiyasi bilan ovulyatsiya va homiladorlikning bo'lishi yuqori suratlarni ko'rsatdi [91; 43-48 b.].

TPKS bilan kasallangan ayollarda to'rtta randomizatsiyalangan ma'lumotlar katta qiziqish uyg'otib, klomifenga rezistentlik oldin tasdiqlangan ayollarni odam menopauzal gonadotropinlari bilan GnRG nasosining samaradorligini qiyosiy baholashni o'tkazdi. Odam menopauzal gonadotropinlari qabul qilgan ayollar guruhida homiladorlik darajasi impulsli GnRG fonida (28%) ayollardagi mos keladigan ko'rsatkichga nisbatan yuqori bo'lgan (59%). Gonadotropik dorilarni qo'llash bilan tuxumdonlarning giperstimulyasiyasi ham statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Lindheim Steven va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda [95; 242-252 b.] TPKS bilan 8 bemorni o'z ichiga olgan: 1 guruhda (n=4) GnRG nasosi FSG bilan birgalikda ishlatilgan, 2 guruhda (n = 4) faqat FSG ishlatilgan. 1 guruhdagi barcha ayollarda va 2 guruhdagi bitta ayolda ovulyasiya sikli tiklandi. Tadqiqotda ishtirok etgan 8 nafar ayoldan 4 nafarida homiladorlik sodir bo'lgan, ulardan uchasi GnRG nasosini FSG bilan birgalikda qo'llash fonida, bittasi ekzogen FSGni qabul qilishi natijasida sodir bo'lgan. Amalga oshirilgan ishlarda Xu Huiyu, Zeng Lin va boshqalar [111; 763-770 b.] GnRG agonistlari (2

guruh) bilan dastlabki gipofiz desensibilizatsiyasidan so'ng GnRG foydalanish bilan izolyasiya qilingan impulsli GnRGni qo'llash samaradorligini solishtirdi. 1 guruhda ovulyasiya siklining tiklanish chastotasi (83%) va homiladorlikning boshlanishi (17%) 1 guruh ayollaridagi tegishli ko'rsatkichlardan oshib ketdi (mos ravishda 73% va 8,3%). Impulsli GnRG dan izolyasiya qilinib foydalanish fonida sodir bo'lgan bir nafar homiladorlik erta homiladorlik davrida spontan abort bilan yakunlandi. Tuxumdonlarning multifollikulyar javobi 1-guruhda o'tkazilgan sikllarning 18% da kuzatilgan, shunga o'xshash ko'rsatkich 2-guruhda bemorlar 33% ni tashkil etdi [20; 96-103 b.].

Gonadotropinlarni davolashda sezilarli kamchilik - bu tuxumdon kistalarining paydo bo'lishi yoki mavjud tuxumdon kistalari hajmining oshishi, ularning keyinchalik yorilishi va gemoperitoneum bo'lishidir. Gonadotropinlar bilan ovulyasiyani stimullashning kamchiliklari – bu 10-20% hollarda ko'p homiladorlikning va letal holatga olib kelishi mumkin bo'lgan jiddiy asorat - tuxumdon giperstimulyasiya sindromi yuzaga kelishi bo'lib, oxirgisi qon tomirlarining o'tkazuvchanligi oshishi - assit, gidrotoraks, gidroperikardning rivojlanishiga olib keladi. Keyinchalik nafas olish qiyinlashuvi sindromi yoki tromboembolik asoratlari qo'shiladi. TGSSni oldini olish uchun gonadotropinlar bilan ovulyasiya stimulyasiya o'tkazilganda, diametri 17 mm dan ortiq bo'lgan, uch yoki undan ortiq follikulalar etilganda, stimulyatsiya to'xtatiladi va oXG ni ovulyatsiya triggeri sifatida qo'llanilmaydi. Og'ir holatlarda statsionarda davolanish talab etiladi [77; 575-577 b., 80; 1477-1485 b., 85; 81-88 b.].

TPKSda ovulyasiyani stimulyasiya qilishning jarrohlik usuli klomifenga rezistent ayollarga, ko'pincha TPKS bilan birga keladigan peritoneal bepustlik omili bo'lgan bemorlar uchun ko'rsatiladi [57; 133-136 b.]. Jarrohlikni giperandrogeniyaning davolash nuqtai nazaridan ko'rib chiqsak, bir qator mualliflar tuxumdonlar hajmining pasayishi bilan androgenlarning sintezi mexanik ravishda pasayadi va teskari aloqa prinsipiga ko'ra, FSG ishlab chiqarilishi ko'payadi, bu esa o'z navbatida follikulalarning etilishini ta'minlaydi. Shuni ta'kidlash kerakki, bu mexanizmlar etarlicha o'rganilmagan va jarrohlik bilan davolashning

giperandrogeniyaga ta'sirini tasdiqlovchi ishonchli tadqiqotlar mavjud emas [82; 26-31 b.].

Hozirgi vaqtda qo'llaniladigan jarrohlik aralashuvlardan quyidagilar: kauterizatsiya, burg'ulash va dekortikatsiya. Bir yoki boshqa usulni tanlash anovulyasiya davomiyligiga, stromaning qalinligi va tuxumdonlar hajmiga bog'liq. Jarrohlik odatda laporoskopik bo'lib, rezeksiya termal, elektr yoki lazer ta'sirida amalga oshiriladi [71; 49-52 b.]. SHuni ta'kidlash kerakki, TPKSni jarrohlik yo'li bilan davolash bir qator ijobiy tomonlarga ega: tuxumdonlarning giperstimulyatsiya sindromini rivojlanish xavfi yo'q, ko'p homiladorlik, peritoneal bepushtlik omilini davolash mumkin [64; 14-24 b.]. Odatda, rejalashtirilgan homiladorlik jarrohlik bilan davolashdan keyingi birinchi yil ichida sodir bo'ladi [5; 95-106 b.]. Ammo zamonaviy tibbiyot har qandan tuxumdonlardagi jarrohlik aralashuvi ovarial zaxiraga ta'sir etishini ta'kidlamoqda, bu esa tabiiy fertillikni tiklash uchun anovulyator bepushtlikni davolashga yordam beradigan "yumshoq" ovulyatsiya induksiya sxemalarini izlash zarurligini taqozo etadi.

II BOB. KLOMIFENGA REZISTENTLIGI BOR AYOLLARNING TIBBIY VA IJTIMOIIY ANAMNEZI ASOSLARI

§ 2.1. Klomifenga rezistent infertil ayollarning anamnestik xususiyatlari

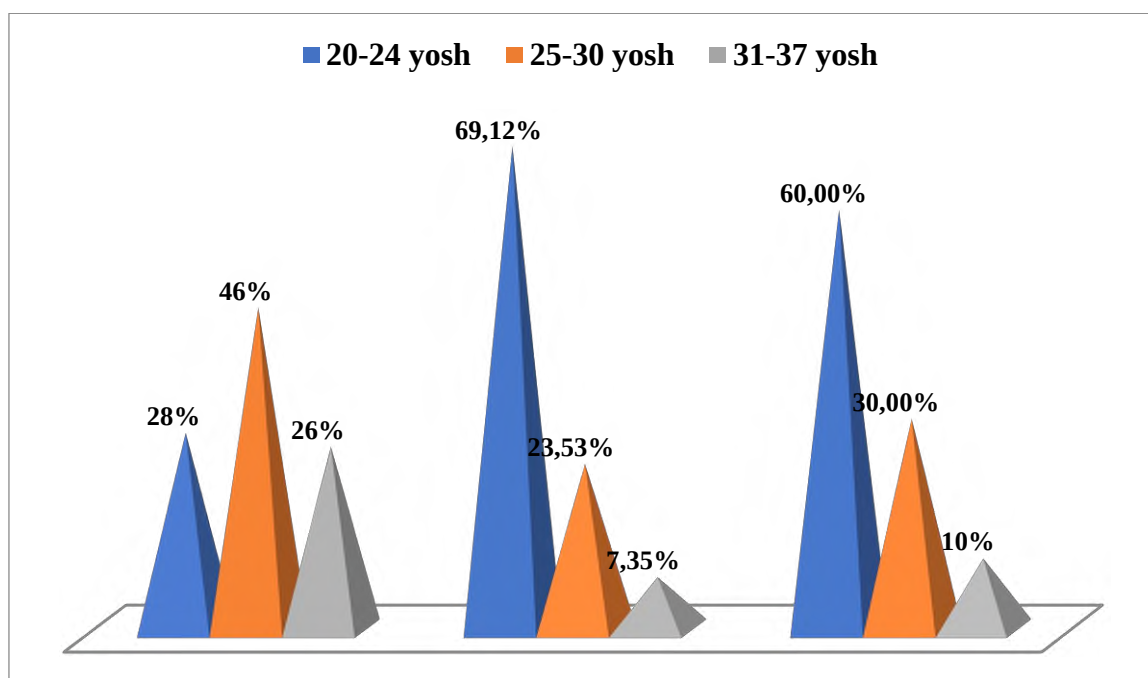
Tadqiqotimizda olti oy davomida hech qanday dori vositalari qabul qilmagan, 1 yildan ortiq vaqt davomida TPKS tufayli anovulyator bepushtlikdan aziyat chekadigan 19 yoshdan 38 yoshgacha bo'lgan ayollar, tana vazni indeksi normada, ya'ni 18,5 dan 25 kg/m² gacha bo'lgan, anamnezida oldin gonadotropin qo'llanilmagan, bachadon naylari o'tkazuvchanligi bor, juftlarining spermogrammasi BJSST (1992 yil) mezonlari bo'yicha fertil bo'lgan ayollar tadqiqotga kiritildi. TPKS tashhisi 2003 yilda Rotterdam va 2006 yilda AQSH-TPKS jamiyatining giperandrogenizm va TPKS mezonlari asosida qo'yildi. TPKS ning A, V va D fenotiplari olindi. Birinchi guruh uchun klomifen sitratga rezistentlik holati uchun qo'shimcha me'zon, 6 oy KS bilan indutsirlanganda follikula o'sishi va homiladorlik sodir bo'lmasligi bo'ldi.

Tadqiqot O'zbekiston Respublikasi Xorazm viloyati Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali "Akusherlik va ginekologiya" kafedrasida, hamda Urganch shahrida joylashgan "Zurriyot shifo" (Shartnoma №1; 115.01.2021) va "Sentr zdorovya" (Shartnoma №2; 19.01.2021) xususiy klinikalarida olib borildi. Laborator tahlillar "Alfa med servis" (Shartnoma № 3; 21.01.2021) MCHJda 2021 yanvar oyidan 2023 yil yanvar oyiga qadar o'tkazildi. Jami kuzatilgan ayollar 148 nafar bo'lib, shundan 1- asosiy guruhni 68 nafar klomifenga rezistent anovulyator hayz siklli ayollar, 2- taqqoslama guruhni 50 nafar klomifenga sezgir anovulyator hayz siklli ayollar va 30 nafarni nazorat guruhidagi amaliy sog'lom ayollar tashkil qildi.

Oldimizga qo'yilgan maqsad va undan kelib chiqqan vazifalar asosida tadqiqot dizayni ishlab chiqildi. Bunga ko'ra barcha ayollarga hayzining 3chi kunidan boshlab, 5 kun davomida klomifen sitrat 50 mg dan berilib, tuxumdonlar javobi kuzatilmaganda uning dozasi 150 mg gacha oshirildi. Tuxumdonlari klomifenga javob bergan ayollar 50 nafar bo'lib ular taqqoslama guruhni tashkil

qildi va ularning klinik-laborator tahlil natijalari tadqiqotimizning asosiy qismi bo'lgan klomifenga rezistentlik prediktorlarini aniqlashga asos bo'ldi. 6 sikl davomida klomifen sitrat (150mg gacha) qo'llanilib, follikulalar o'sishi va homiladorlik kuzatilmagan ayollar klomifenga rezistent bo'lgan asosiy guruhni (68 nafar) tashkil qildilar.

Tadqiqotga kiritilgan ayollarni klinik tekshirish JSST tomonidan bepushtlikdan aziyat chekkan ayollar uchun tavsiya etilgan sxema bo'yicha amalga oshirilib, unga ko'ra hayz sikli va undagi o'zgarishlar, reproduktiv faoliyati, nasliy kasalliklari anamnezi, ginekologik tekshiruv, laborator tekshiruvlar, chanoq a'zolari va qalqonsimon bezni ultratovush tekshiruvini o'z ichiga oldi. Barcha ayollarimiz endokrinolog ko'rigidan o'tishgan.



2-rasm. Ayollarning yoshi bo'yicha guruhlarda taqsimlanishi -taqqoslama guruhga nisbatan ($r < 0.001$).

Tekshiruvdan o'tgan bemorlarning yoshi 20 dan 38 yoshgacha bo'lib, o'rtacha $23,91 \pm 0.46$ yoshni tashkil qildi. 2-rasmda shuni ko'rish mumkinki Klomifen sitratga rezistentligi bor ayollar orasida 25 dan 30 (46%) yoshgacha va 31 dan 37 (26%) yoshgacha bo'lgan ayollar ko'pchilikni tashkil qilib, bu ko'rsatkich klomifenga rezistentligi bo'lmagan solishtirma guruhdagi ayollardan 2 va 3,5 baravar ortiq

bo'ldi. Yoshi 20-24 oralig'idagi ayollar rezistentligi bor ayollarning 28%ini tashkil qilib, bu solishtirma guruhdagi ayollardan 2 barobar kam bo'lib, statistik ahamiyatli farqga ega bo'ldi ($p < 0,001$; 99% CI).

Yashash joyiga ko'ra kuzatiluvchi ayollar taqqoslanganda guruhlarda mos ravishda, shaharda 21 (30,88%), 21 (42%), 10 (33,33%) nafar ayol va 47 (69,12%), 29 (58%), 20 (66,67%) nafari qishloqda istiqomat qilishi aniqlandi va 1- guruhdagi ayollar orasida qishloqda yashovchilar shahardagiga nisbatan 2 barobar ko'pligi ko'rindi, 2- guruhda bu ko'rsatkich statistik ahamiyatli bo'lmadi ($r > 0.05$).

1-jadval.

Tadqiqotdagi ayollarning ota-onasi va yaqin qarindoshlari kasalliklari anamnezi

Kasalliklar	I guruh (n=68)		II guruh (n=50)		Nazorat guruhi (n=30)	
	abs	%	abs	%	abs	%
YUrak qon tomir tizimi kasalliklari:						
- Arterial gipertenziya;	20	29,4 ^{^^}	10	20	5	11,2
- Varikoz kasalligi;	5	7,35 ^{^^}	3	6	2	6,67
-Insult/infarkt	7	10,29	1	2 ^{**}	-	-
Metabolik sindrom:						
-semizlik;	18	26,47 ^{^^}	16	32	2	6,67
- Qandli diabet II turi	14	20,6	11	22	2	6,67
Tizimli kasalliklar	7	10,29 [^]	4	8 [*]	-	-

Izoh: * $p < 0,05$ I va II guruhlar orasidagi farqlarning ahamiyati

** $p < 0,001$ I va II guruhlar orasidagi farqlarning ahamiyati

[^] $p < 0,05$ Asosiy va nazorat guruhlar orasidagi farqlarning ahamiyati

^{^^} $p < 0,001$ Asosiy va nazorat guruhlar orasidagi farqlarning ahamiyati

Tadqiqotimizda qatnashgan bemorlarning yaqin qarindoshlari o'tkazgan surunkali kasalliklari haqidagi ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, guruhlarda mos ravishda 29,4%, 20% va 11,2% gipertoniya bilan kasallangan bo'lib, bu nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada farq qildi $p < 0,05$. Varikoz kasalligidan aziyat

chekkanlar guruhlar orasida ahamiyatli farq qilmadi. I va II turdagi qandli diabet nazorat guruhiga nisbatan 1- va 2- guruh ayollari qarindoshlari orasida 3 va 3,3 barobar ko'p uchradi. Tizimli yallig'lanish kasalliklari 10,29 va 8% holatlarda faqat 1- va 2- guruh ayollari qarindoshlari orasida kuzatildi (1-jadvalga qarang).

Yaqin qarindoshlardagi bepushtlik va uning sabablari anamnezi yig'ilganda bepushtlik I faqatgina 1- va 2- guruh ota-onalarida kuzatildi, va 1 va 2 –guruh orasida statistik ahamiyatli farq qildi ($r < 0.05$). Bepushtlik II har uchala guruhda ham kuzatildi. TPKS asosan 1- va 2- guruhlarda aniqlandi, 14,7%, 6%. (2-jadvalga qarang).

2-jadval

Ayollarning ota-onasidagi fertillik muammolari anamnezi

Patologiya	I guruh (n=68)		II guruh (n=50)		Nazorat guruhi (n=30)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Birlamchi bepushtlik	4	5,88 ^{^*}	1	2	-	-
Ikkilamchi bepushtlik	6	8,8	4	8 ^{^^*}	1	3,33 ^{^^^*}
TPKS	10	14,7 ^{^*}	3	6 ^{^^**}	-	-
Nay-peritoneal bepushtlik	1	1,47 ^{^*}	2	4 ^{^^*}	1	3,33
EKU	4	5,88 ^{^*}	1	2	-	-

Izoh: [^] - I va II guruh ko'rsatkichlari o'rtasidagi farqning ishonchliligi;

^{^^} II va III-nazorat guruh ko'rsatkichlari o'rtasidagi farqning ishonchliligi;

^{^^^} I guruh bilan III-nazorat guruh ko'rsatkichlari o'rtasidagi farqning ishonchliligi;

*- $r < 0,05$; **- $r < 0,01$; ***- $r < 0,001$

Bundan shuni xulosa qilish mumkinki, TPKS bor ayollarning yaqin qarindoshlarida arterial gipertoniya, qandli diabet va tizimli yallig'lanish kasalliklari boshqalarga nisbatan ko'proq uchrar ekan. Ota onasida kuzatilgan bepushtlik

keyinchalik farzandlaridagi TPKSga xos gormonal o'zgarishlarni yuzaga keltirgan bo'lishi mumkin. TPKSda ham organizmda aseptik yallig'lanishga xos o'zgarishlar kuzatilishi, ota onasida uchragan tizimli yallig'lanishning farzandida boshqa ko'rinishda shakllanganini isbotladi.

3-jadval

Fertil yoshdagi ayollarda uchragan somatik kasalliklar

Kasalliklar	I guruh (n=68)		II guruh (n=50)		Nazorat guruhi (n=30)		p
	abs	%	abs	%	abs	%	
Yurak qon tomir kasalliklari	33	48,53	19	38	9	30	p1=0,08 p2=0,46 p3=0,25
- Arterial gipertenziya;	4	5,88	2	4	-	-	
- Venalar varikoz kasalligi;	-	-	1	2	-	-	
- Anemiya	29	42,62	16	32	9	30	
Nafas olish tizimi kasalliklari:	14	20,59	4	8	4	13,33	p 1=0,36 p 2=0,47 p 3=0,05
-Allergik rinit;	6	8,82	2	4	4	13,33	
- Bronxit;	8	11,76	2	4	-	-	
Hazm qilish tizimi kasalliklari-	18	26,48	7	14	3	10	p 1=0,03 p 2=0,59 p 3=0,09
-Gastrit;	9	13,24	3	6	2	6,67	
- Xolestsistit	9	13,24	4	8	1	1,33	
Siydik tanosil tizimi:	10	14,7	3	6	4	13,33	p 1=0,86 p 2=0,3 p 3=0,11
- Sistit;	8	11,76	2	4	3	10	
- Pielonefrit	2	2,94	1	2	1	3,33	

Izoh: p1 va p2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p3 - I va II guruhlarining o'zaro farqining ishonchliligi.

Tadqiqotdagi ayollarning somatik kasalliklari o'rganilganda, yurak qon tomir kasalliklaridan arterial gipertenziya 1- va 2- guruh ayollari orasidagina borligi aniqlandi, nazorat guruhidagi ayollarda bunday kasalliklar uchramadi, p=0,08. Siydik ajratish tizimi kasalliklari guruhlariga mos ravishda 14,7%, 6%, 13,33% da uchrab, statistik ahamiyatli bo'lmadi. Oshqozon ichak trakti kasalliklari barcha guruhlarda kuzatilib, klomifenga rezistent guruhda ko'proq aniqlandi 26,48% hollarda, ayollar oshqozonidagi o'zgarishlarni bepushtlik sabab ko'p vaqt davomida davolanish maqsadida dori vositalarini ko'p qabul qilgani

bilan bog‘ladilar (3- jadvalga qarang).

4-jadval.

Tadqiqot guruhlaridagi ayollarning ginekologik anamnezi

Kasalliklar	I guruh (n=68)		II guruh (n=50)		Nazorat guruhi (n=30)	
	abs	%	abs	%	Abs	%
Adenomioz	2	2,94	2	4	-	-
Bakterial va virusli infeksiya	18	26,47	6	12**	4	13,33
Kolpit	7	10,29 ^{^^}	4	8*	1	3,33
Servitsit	10	14,7 ^{^^}	4	8*	1	3,33
Endometrit	2	2,94	7	14*	1	3,33
Adneksit	11	16,17 ^{^^}	9	18	1	3,33
Funksional giperprolaktinemiya	30	44,12 ^{^^}	18	36*	3	10
Tuxumdon kista va kistomalari	2	2,94	3	6	-	-
Bachadonni 1-darajali gipoplaziyasi	6	8,82	2	4*	-	-
BAQK	2	2,94	4	8	2	6,67
O‘z-o‘zidan bola tashlash	2	2,94	4	8	-	-
Nobud bo‘lgan tuxum hujayra elbo‘g‘oz emas	12	17,65 ^{^^}	9	18	2	6,67
Mastopatiya	3	4,41	2	4	1	3,33

Izoh: ^ - I va II guruh ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi farqning ishonchliligi;

^{^^} - II va III-nazorat guruh ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi farqning ishonchliligi;

*- $r < 0.05$; **- $r < 0.01$.

§2.2. Klomifenga rezistent infertil ayollarning klinik xususiyatlari

Ginekologik kasalliklari so‘rab surishtirilgan natijalari shuni ko‘rsatdiki, gormonal buzilishlar oqibatida yuzaga keladigan o‘zgarishlar asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli farq qildi. SHu jumladan, funksional giperprolaktinemiya klomifenga rezistentligi bor ayollarda taqqoslama guruhdagi ayollardan ko‘proq bo‘ldi ($r < 0,05$), nazorat guruhidagi ayollardan esa 4,4 barovar yuqori bo‘lib, bu guruhlar orasida farqlar ahamiyati yuqoriligi qayd qilindi $p < 0,001$.

SHuni takidlash lozimki, I va II guruhdagi ayollar nazorat guruhga nisbatan jinsiy a'zolar yallig'lanish kasalliklari bilan 3 barobar ko'proq kasallanishgan ($p<0,001$). O'z-o'zidan homila tushishi va homila o'smay qolishi TPKS bor ayollarda nazorat guruhiga nisbatan ko'p aniqlanib, statistik yuqori ahamiyatli bo'ldi ($p<0,001$) (4-jadvalga qarang).

Yuqoridagilardan shuni xulosa qilish mumkinki, jinsiy a'zoldagi yallig'lanish kasalliklari TPKS yuzaga kelishiga sabab bo'lishi yoki kasallik kechishini og'irlashtirishi mumkin. TPKSda gormonal fon o'zgarganligi sababli qondagi gomeostaz jarayonlari ham o'zgaradi va natijada, bola tushishi va homila ko'tara olmaslik kabi asoratlar yuzaga kelishi mumkin.

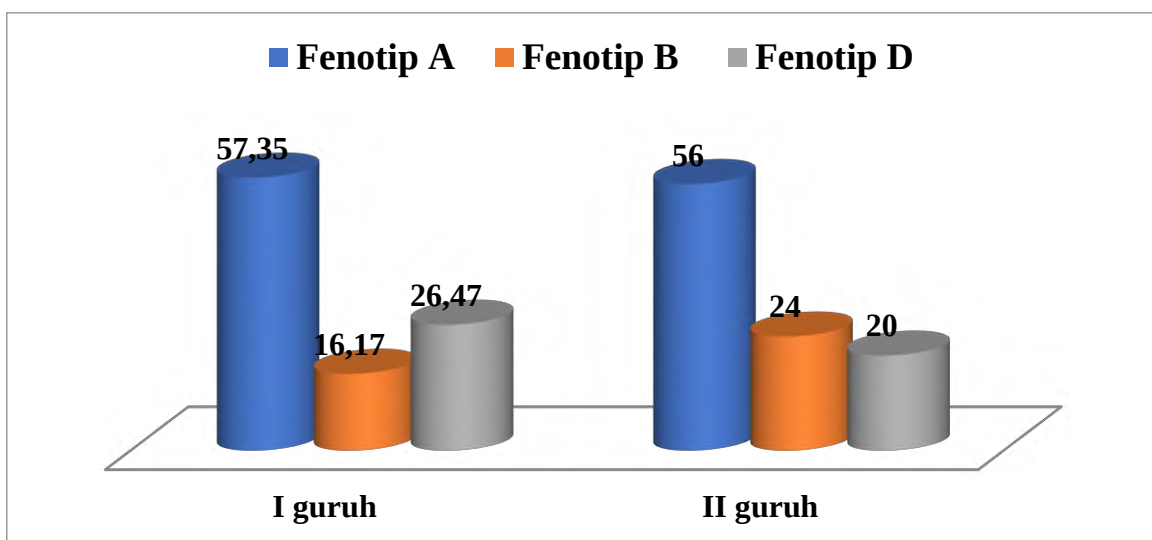
5-jadval

Tadqiqotdagi ayollarning hayz faoliyatining xususiyatlari

Ko'rsatkichlar	I guruh (n=68)		II guruh (n=50)		Nazorat guruhi (n=30)	
	abs	%	abs	%	Abs	%
Menarxe:						
1. 10-12 yosh	12	17,6	8	16	10	33,33
2. 13-15 yosh	22	32,3	26	52	19	38
3. 16-18 yosh	34	50	16	32	1	3,3
Hayz sikli:						
1. Regulyar	5	7,3	10	20	30	100
2. Noregulyar (qachondan):						
A) boshidan	7	10,2	3	6	-	-
B) so'ngi 6 oy davomida	10	14,7	7	14	-	-
C) so'ngi 1 yil ichida	27	39,7	20	40	-	-
D) 2 va undan ortiq yillar davomida	11	16,2	10	20	-	-
Hayz davrida yo'qotiladigan qon hajmi:						
1. Kam	45	66,2	48	96	-	-
2. O'rtacha-me'yorda	20	29,4	2	4	28	93,3
3. Ko'p	3	4,4	-	-	2	6,7
Hayz sikli orasidagi interval:						
1. 38 kundan ortiq	34	50	27	54	-	-
2. Qisqa – 24 kundan kam	10	14,7	3	6	2	6,7
3. 24-38 kun oralig'ida	24	35,3	20	40	28	93,3
Og'riqli hayz	17	25	12	24	-	-
Amenoreya:- birlamchi;	10	14,7	3	6	-	-

- ikkilamchi	6	8,8	3	6	-	-
--------------	---	-----	---	---	---	---

Hayz sikli xususiyatlari o‘rganilganda, e‘tiborli jihatlardan menarxening boshlangan vaqti bo‘ldi, bunga ko‘ra TPKS bor ayollarda menarxe yoshi asosan 16-18 yosh orasida bo‘lgan, bu nazorat guruhidan keskin farq qildi va guruhlariga mos ravishda bu ko‘rsatkich 50%, 32% va 3,3 %ni tashkil qildi. Birlamchi amenoreya, ya‘ni anamnezidan 16 yoshgacha hayz ko‘rmaganlar I guruhda 10 (14,7%) va II guruhda 3 (6%) ni tashkil qilib, nazorat guruhidagi ayollarda amenoreya umuman kuzatilmadi ($p < 0,0001$; 99% CI). Hayz sikli orasidagi intervalning 38 kundan ko‘p bo‘lishi 1-va 2- guruh orasida 50%, 54% hollarda aniqlandi, bu kabi hayz buzilishlari nazorat guruhida aniqlanmadi (5-jadvalga qarang).



3-rasm. Kuzatuvimizdagi I va II guruhdagi ayollarda TPKS fenotiplarining uchrashi (%).

Tadqiqotimizdagi anovulyator bepushtligi bor TPKS bilan ayollarni fenotipi bo‘yicha ajratganimizda klassik A fenotipi har ikkala guruhda ham eng ko‘p qismni tashkil qildi (3-rasmga qarang).

§ 2.3 Klomifenga rezistentligi bor ayollarni tekshirish usullari

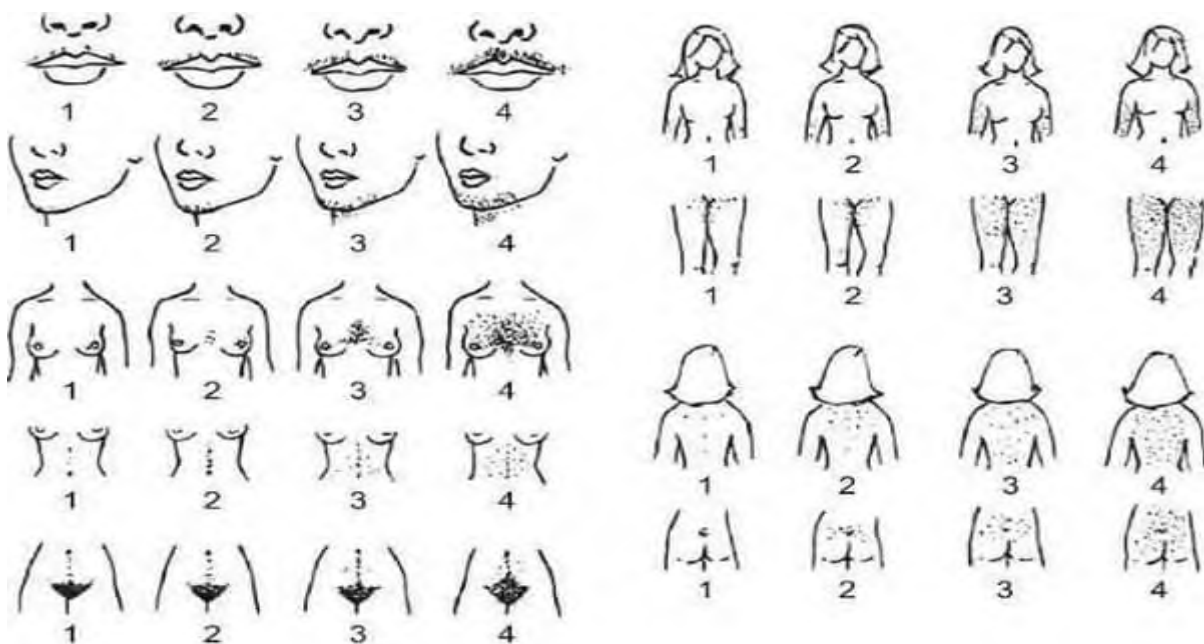
Tadqiqotimizdagi ayollarda qo‘yidagi antropometrik ko‘rsatkichlar o‘rganildi - bo‘y balandligi; tana vazni; bel aylanasi va son aylanasi nisbati (BA/ SA) –

(normal tana vaznli ayollar uchun $BA/SA \leq 0.80$ bo'lishi kerak); tana vazn indeksini (TVI)- quyidagi formulasi bilan hisoblandi: $TVI = \text{tana vazni (kg)} / \text{bo'y balandligi (m}^2\text{)}$; normada TVI 18.5-25 kg/ m² ko'rsatkichlar bilan belgilandi.

Girsutizm belgilarini modifikatsiyalangan Ferriman Galvey shkalasida baholadik. Bunda 9 ta androgenga bog'liq zonalarda terminal sochlarning tarqalishini 4 balli shkala bo'yicha baholandi (0 dan 4 ballgacha) (4-rasmga qaralsin). SHunday qilib, modifikatsiyalangan Ferriman-Galvey shkalasining umumiy ko'rsatkichi 0 dan 36 ballgacha bo'lgan diapazon bo'yicha baholanadi.

9 ta androgenga sezgir tana qismlari bo'yicha umumiy tuklar o'sishi intensivligi haqida xulosa chiqarish quyidagicha amalga oshiriladi:

- 0 daraja - tanada terminal tuklar mavjud emas;
- 1 dan 7 gacha bo'lgan diapozon normal fizilogik o'sishini tavsiflaydi;
- 8 dan 12 gacha – girsutizm boshlanishi;
- 12 dan 15 gacha - engil ifodalangan girsutizm;
- 15 balldan yuqori – yaqqol ifodalangan girsutizm darajasini bildiradi.



4-rasm. Modifikatsiyalangan Ferriman-Galvey shkalasida girsutizmni baholashda qo'llaniladigan 9 ta androgenga sezgir zonalar tasviri

Sut bezlarining holati ya'ni ko'krakdan ajralma kelishi – galaktoreya, uning darajasi; qalqonsimon bez palpatsiyasi; ginekologik tekshiruvda: ko'zgularda bachadon bo'yni holati va bimanual tekshiruv o'tkazildi.

Laborator tekshiruv usullari

Tadqiqot davomida o'tkazilgan IFA analizlar Germaniyada ishlab chiqarilgan HUMAN Reader HC, HUMAN GmbH, Kat. № 16670, 2017 apparatida bajarildi.

1.Gormonal tekshiruvlardan dastlabki bosqichida, ya'ni hayz siklining 2-3chi kuni, barcha gormonlar topshirilishi qoidalariga amal qilgan holda umumiy testosteron (T) ООО «XEMA» (Moskva) IFA , (kat. № (ref) K 209, seriya (lot) 212/1 11.2023gacha); erkin testosteron (kat. № (ref) K 219, seriya (lot) 213/1 11.2023 gacha); dehidroepiandrosteron sulfat (DGEA- S) (kat. № (ref) K 210, seriya (lot) 215/1 08.2023 gacha), Prolaktin (PRL), umumiy estradiol (E2) (kat. № (ref) K-208, seriya (lot) 901 07.2023 gacha) ning bazal darajasi, follikula stimullovchi gormon (FSG) (kat. № (ref) K203, seriya (lot) 251 10.2023 gacha), lyuteinlovchi gormon (LG) (kat. № (ref) K202, seriya (lot) 208 05.2023 gacha) va LG/ FSG nisbatini, AMG (kat. № (ref) K245, seriya (lot) 2045 09.2023 gacha), insulin (kat. № (ref) K 267N, seriya (lot) 229 12.2023 gacha), qondagi qand miqdori, NOMA-IR miqdori aniqlandi.

2.Yallig'lanish markerlarini laborator tahlili o'tkazildi: C – reaktiv oqsil ("SRB-Novo" ishlab chiqaruvchi ZAO «Vektor-Best» №-RZN 2019/8632, V-9533.), vitamin D (kat. № (ref) K 266, seriya (lot) 223 05.2023 gacha); ООО «XEMA» (Moskva), gomotsistein ((kat. № (ref) K-207, seriya (lot) 211/1 07.2023 gacha)), IL-6 (IFA AO «Vektor-Best» (g. Novosibirsk) №-RZN 2020/18690, A-8768), IL-18(№-RZN 2014/2083, A-8770), VEGF test sistema (ZAO «VektorBest», Novosibirsk, Rossiya №-RZN 2017/5974, A-8784) bu omillar hayz siklining 2-3 kuni va ovulyasiya triggeri qo'llanilgan kuni qayta topshirildi va solishtirildi;

Biz reproduktiv yoshdagi somatik va ginekologik jihatdan sog'lom ayollarda qon plazmasidagi normativ ko'rsatkichlaridan foydalandik.

**Qon zardobida tekshirilgan ko'rsatkichlarning erta follikulyar fazadagi
me'yoriy qiymatlari va o'lchov birligi (min-max)**

Ko'rsatkich	Me'yoriy qiymati (min-max)	O'lchov birligi
FSG	3,0-12,0	MEd/l
LG	2,0-9,5	MEd/l
LG/FSG	≤2.5	
AMG	0,2-12,6	ng/ml
Estradiol	0,1-1,0	nmol/l
Umumiy testosteron	0-4,6	nmol/l
Erkin testosteron	0-4,1	nmol/l
Prolaktin	60-600	mME/l
TTG	0,4-4,0	mME/l
Erkin T4	10-25	nmol/l
AT-TPO	0-31	mME/l
Nahordagi qondagi qand miqdori	3,3-5,5	mmol/l
Nahordagi insulin miqdori	2-29	mkm/l
HOMA-IR	2,7 gacha	
C reaktiv oqsil	5,0 gacha	mg/l
IL 6	0-7,0	pg/ml
IL 18	104-650	pg/ml
Vitamin D	30-100	ng/ml
Gomotsistein	0-15	mkmol/l

Instrumental tekshiruv usullari

Instrumental tekshiruvda bachadon va uning ortiqlari ultratovush tekshiruvi va dopplerometriyasi o'tkazildi. Volusion - P8 BT18(GE Ultrasound Koreya Ltd. 2018-08) firmasining apparatida chanoq a'zolarining ultratovush tekshiruvi o'tkazildi. Bachadon va tuxumdonlar holatini baholash uchun 7 MGs sensori

bo'lgan transvaginal datchik ishlatildi. Ultratovush tekshiruvi davomida quyidagi tekshiruvlar o'tkazildi: tuxumdonlar hajmi aniqlandi (uzunligi (Length) x eni (Width) x qalinligi (Thickness) x 0.523 =sm³), **VO=L x W x T x 0.523**.

Hayzning 3-kuni diametri 2-9 mm bo'lgan antral follikulalar soni sanaldi, agar ularning soni 1 ta tuxumdonda 10 ta va undan ortiq bo'lsa, tuxumdon hajmi 10 sm³ va undan ortiq bo'lishi - bu TPKS belgisidir. Bachadon bilan tuxumdonlar qon tomirlari dopplerometriyasi erta proliferativ fazada va preovulyator fazada o'tkazildi. Dopplerometriyada bachadon arteriyasi va tuxumdonlar arteriyasida o'rtacha rezistentligi indeksi (RI) va maksimal qon aylanishi tezligi baholandi. Bachadon arteriyalarining ko'tariluvchi shoxlari bachadon bo'yni ichki bo'g'zining tashqi lateral tarafida aniqlanildi va hayzning 2-4 kunlari ya'ni erta follikulyar fazada rangli dopplerometriya o'tkazildi. Qon oqimi egriliklarini qin datchikni shunday joylashtirdikki, doppler nurlari va qon tomir orasidagi burchak 0 gradusga yaqin turdi va 125 Gs li yuqori chastotalar filtri ishlatildi. Bachadon arteriyalarida qon oqimining sutka davomida tebranishlarni oldini olish uchun barcha qon oqimini baholash ertalab soat 8:00-10:00 oralig'ida amalga oshirildi. Har bir o'lcham 3 marta o'lchanib, o'rtachasi olindi. Yozuv ketma-ket bir xil intensivlikdagi kamida beshta signal mavjud bo'lganda o'lchash uchun qoniqarli deb topildi.

Shu bilan birgalikda, UTT qalqonsimonsimon bez, ovulyasiya stimulyasiyasi siklining dinamikasida follikulogenez va endometriy qalinligi o'lchamlarini kuzatish, qolaversa, homiladorlikni tasdiqlash uchun ishlatildi.

§ 2.4. Klomifenga rezistent infertil ayollarni davolash usullari

Tadqiqotning ikkinchi bosqichida ishtirok etgan klomifen sitratga rezistentligi bor 68 nafar ayollarning barchasiga ovulyasiya induksiyasi haqida tushuntirildi va yozma ravishda tadqiqotda ishtirok etishga rozilik olingan.

Tadqiqotda klinikaga murojaat qilgan klomifenga rezistentligi bor normal tana vaznli bemorlar olindi, ular anamnezidan kamida 6 hayz sikli davomida klomifen sitrat bilan indutsirlangan va samarasiz yakunlangan, yoki birinchi marta murojaat qilib kelgan va 6 sikl davomida Klomifen sitratning 150 mg dozasi

follikulalar o'sishi bilan javob bermagan, homiladorlik sodir bo'lmagan infertil ayollar olindi.

Rezistentligi bo'lgan bemorlarda ovulyasiya klomifen sitrat va letrozol va menopauzal gonadotropin kombinatsiyasi asosida olib borildi va 2 ta guruhga ajratildi. Letrozol yoki klomifen sitratni tanlash davolovchi vrach xohishiga bog'liq holda amalga oshirildi, preparatni tanlash uchun alohida kriteriya yo'q.

Klomifen sitrat rezistentligi aniqlangan 68 nafar bemordan 30 nafar bemorda KS+ oMG kombinatsiyasi ishlatildi 38 nafariga Letrozol va oMG kombinatsiyasi qo'llanildi.

Tadqiqotimizning asosiy qismi bo'lgan klomifen rezistentligi bor ayollarda tuxumdonlar stimulyasiyasini optimal – ya'ni kam harj va zararsiz usulini tanlash bo'ldi.

Tadqiqotning ikkinchi bosqichida qatnashgan ayollarning I guruhida klomifen sitratning gonadotropin bilan kombinatsiyasi qo'llanilib, ikkita guruhchaga ajratildi. 1-A guruhchada tuxumdonlar stimulyasiyasi KS “Steir step” protokol bilan ya'ni hayzning 2-3 kunidan boshlab 3 kun davomida KS 50 mgdan (Klostilbegit 50mg Egis Pharmaseuticals Ltd, Vengriya) keyingi 3 kun davomida esa 100mg berildi, va 9-10- kundan boshlab kun ora odam menopauzal gonadotropini 75 TB (Ferring GmbH, Germaniya) qo'llanildi, shuningdek kun ora transvaginal ultratovush tekshiruvida follikulalar o'sishi nazorat qilindi, etakchi follikula o'lchami ≥ 18 mm ga etsa, shu kuni ovulyasiya triggeri qo'llanildi. Agar hayz siklining 18-kunigacha dominant follikula o'smasa stimulyasiya sikli to'xtatilib, 10 kun davomida gestogen berildi. SHu bilan birgalikda gonadotropin qo'shilgan kundan boshlab chorak tabletka Kabergolin 0.125mg (Dostineks 0.5 mg Pfizer, Italiya) berildi. 1-V guruhchada tuxumdonlar induksiyasi yuqoridagidek o'tkazildi, faqat bu guruhga dofamin retseptorlar agonisti – Kabergolin qo'llanilmadi.

Aromataza ingibitorining gonadotropin bilan kombinatsiyasi II guruhda qo'llanilib, 2-A guruhchada tuxumdonlar stimulyasiyasi Letrozol (Letroz 2,5 mg Corona Remedies Ltd, Hindiston) “Steir-step” protokol bilan ya'ni hayzning 2-3 kunidan boshlab 3 kun davomida 2,5 mg dan keyingi 3 kun davomida esa 5 mg

berildi va 9-10- kundan boshlab kun ora odam menopauzal gonadotropini 75 TB qo'llanildi, shuningdek kun ora transvaginal ultratovush tekshiruvida follikulalar o'sishi nazorat qilindi, etakchi follikula o'lchami ≥ 18 mm ga etsa shu kuni ovulyasiya triggeri qo'llanildi. Agar hayz siklining 18-kunigacha dominant follikula o'smasa stimulyasiya sikli to'xtatilib, 10 kun davomida gestogen berildi. SHu bilan birgalikda gonadotropin qo'shilgan kundan boshlab chorak tabletka Kabergolin 0,125mg berildi. 2-V guruhchada tuxumdonlar induksiyasi yuqoridagidek o'tkazildi, faqat bu guruhga dofamin retseptorlar agonisti – Kabergolin qo'llanilmadi.

Ovulyasiya triggerini qo'llagach 24-36 soatdan so'ng jinsiy yaqinlik tavsiya qilindi, 2-3 kun davomida. Ovulyasiyani tasdiqlash uchun triggerini qo'llagach 2 kundan so'ng transvaginal UTT o'tkaziladi. Sariq tana ko'ringach hayz siklining 2chi fazasini ushlab turish maqsadida 200 mkg mikrodozali progesteron 2 mahal berildi. Homiladorlik - ovulyasiyadan so'ng 21 kuni UTT da homila pufagi ko'ringach tasdiqlandi. Agar birdan ortiq homila aniqlanilsa ko'p homilali homiladorlik deb baholandi.

Tadqiqot yakunida quyidagilar baholandi:

- 1) Ovulyasiya chastotasi (trigger lider follikula 18mm ga etganda qilindi);
- 2) diametri 14mm va undan ortiq bo'lgan follikulalar soni (trigger qo'llaydigan kuni sanalgan);
- 3) Trigger qo'llanilgan kundagi qon-zardobdagi estradiol va VEGF miqdori aniqlandi;
- 4) muvaffaqiyatsiz sikllar soni: a) follikula o'smadi; b) ovulyasiya bo'lmagan follikula lyuteinizatsiyasi; v) follikul persistensiyasi; g) tuxumdonlar giperreaksiyasi;
- 5) homiladorlik chastotasi, shu jumladan ko'p homilali homiladorliklar chastotasi;
- 6) tuxumdon giperstimulyasiyasi sindromi rivojlanganlar soni va qaysi guruhda ekanligi.

§ 2.5. Natijalarni statistik qayta ishlash

Olib borilgan ilmiy tadqiqot davomida olingan natijalarga ishlov berish parametrik va noparametrik usullardan foydalangan holda exel 2013 elektron jadvali va SPSS Statistics 17.0 statistika paketidan foydalanib amalga oshirildi.

Ishlov berishda foydalanilgan miqdoriy o'zgaruvchilar orasida o'rtacha qiymat (M) va o'rtacha standart chetlanish (m), maksimal va minimal qiymatlarni hisoblash, shuningdek, variatsiya koeffitsienti hisoblab chiqilgan. Tadqiqotda olib borishda olingan kuzatuv ko'rsatkichlarning asosiy va nazorat guruhdagi bemorlar bo'yicha qiyosiy tahlil qilishda t-Styudent mezonidan foydalanildi. Asosiy va nazorat guruhlaridagi bemorlarda ishonchliligini baholash uchun U-Manna-Uitni testidan foydalanildi.

Bir yoki ikkita miqdoriy xarakteristikalar qiymatlarining notekis taqsimotli bog'liq bo'lmagan guruhlarini taqqoslashda U-Manna-Uitni testi bilan noparametrik usul qo'llanildi.

Natijalarni taqqoslashda taqqoslangan qiymatlarning sezilarli farqi (r), ya'ni ehtimoli $p \leq 0,05$ shartni qanoatlantirganda muhim deb (95 % CI ishonchli, 5 % xatolik bilan), shart qanoatlantirilmaganda muhim emas deb (95 % CI ishonchlilik emas, 5 % ziyod xatolik bilan) hisoblandi. Olingan barcha natijalar xalqaro birliklar tizimiga muvofiq taqdim etiladi.

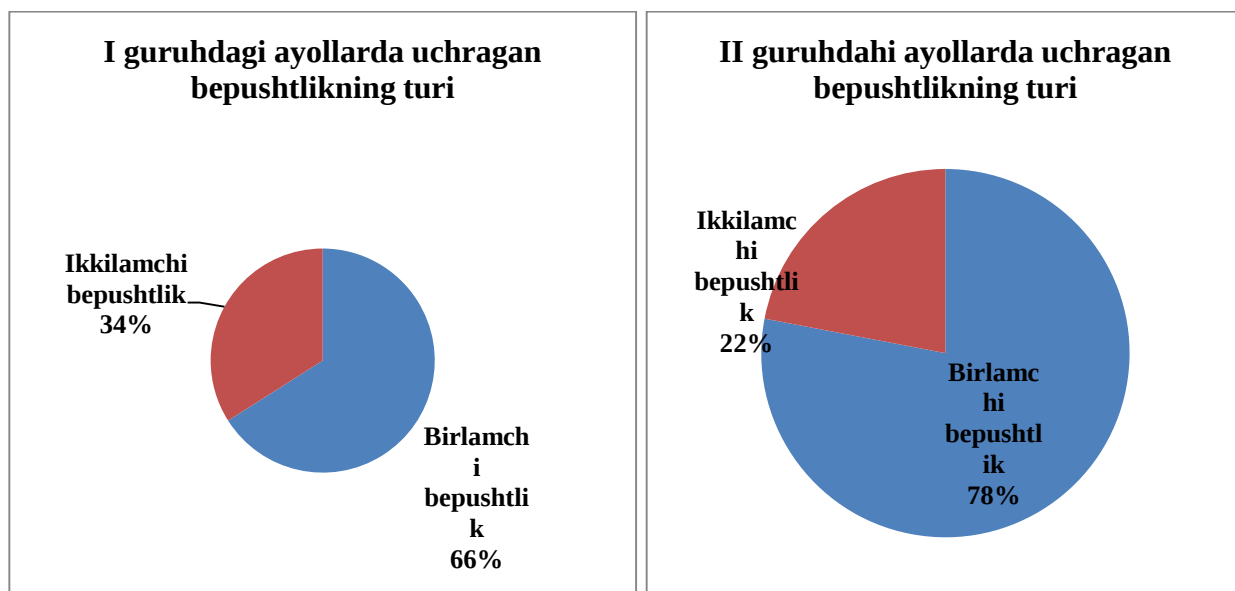
Imkoniyatlar nisbati (O-R) — birinchi guruh ob'ektlarining koeffitsientlarini ikkinchi guruh ob'ektlari koeffitsientlariga nisbatida hisoblashda foydalanildi. Nisbiy xavf (RR) qiziqish natijasi nisbatan past juft natijalarni statistik tahlil qilishda qo'llanildi. RR qiymati 1ga teng bo'lsa, taqqoslanadigan ikki guruh o'rtasida xavfning farqi mavjud emasligi, $RR < 1$ hodisa tajriba guruhida nazorat guruhiga qaraganda kamroq sodir bo'lishini, $RR > 1$ da hodisa tajriba guruhida nazorat guruhiga qaraganda tajriba ko'proq sodir bo'lishini anglatadi. OR va RR ko'rsatkichlarning 95% CI ishonchlilik intervallari hisoblandi.

III BOB. ANOVULYATOR BEPUSHTLIGI BOR NORMAL TANA VAZNLI AYOLLARDA KLOMIFENGA REZISTENTLIK PREDIKTORLARINI ANIQLASH NATIJALARI

§ 3.1 Tadqiqotdagi ayollarning klinik xususiyatlari

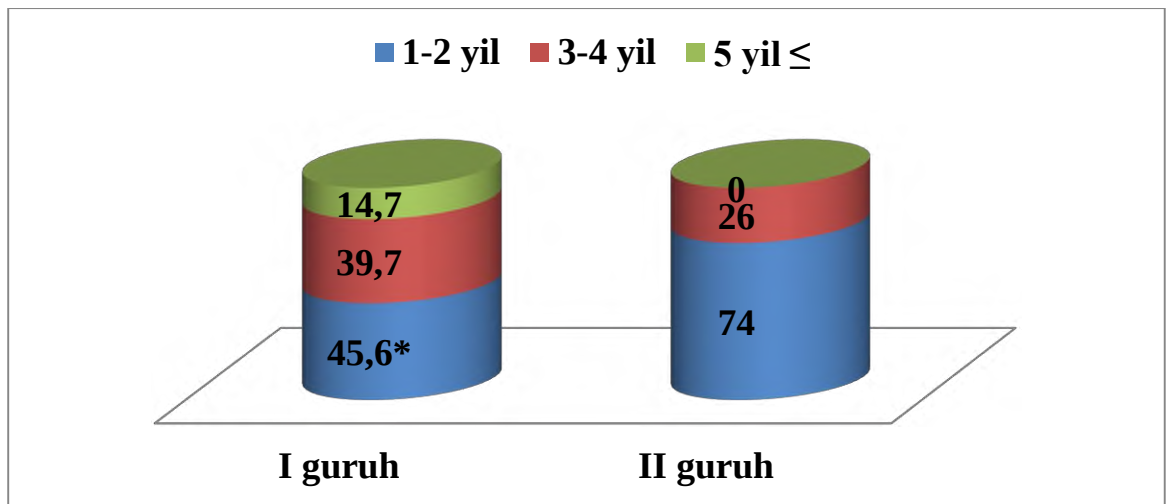
Tadqiqotning birinchi bosqichidan maqsad klomifenga rezistentlikning prediktorlarini oldindan aniqlash bo'yicha algoritm tuzishdan iborat bo'lib, bu birlamchi zvenoda ishlayotgan akusher-ginekologlar uchun qo'llanma bo'lib bemor uchun esa, ortiqcha vaqt va mablag' sarflashni, qolaversa ruhiy tushkunlik kabi noxushliklarni oldini oladi.

Ko'plab olib borilgan izlanishlar asosan TPKS ortiqcha vaznli ayollarda olib borilgan va klomifen sitratga tuxumdonning javobi bo'lmasligi ulardagi metabolik sindrom bilan bog'liqligi isbotlangan. Biz olib borayotgan tadqiqot tana vazn indeksi normada bo'lgan ayollarda klomifen sitratga rezistentlik sabablarini o'rganish, ularni oldindan ayta bilish va echimi sifatida ovulyatsiya stimulyatsiyasini optimallashtirishdan iborat.



5-rasm. I chi va II chi guruhlar orasida bepushtlik turini taqsimlanishi

Kuzatuvimizdagi ayolarning I guruhida birlamchi bepushtligi bor ayollar 45 (66%) nafar, ikkilamchi bepushtligi bor ayollar 23 (34%) nafarni tashkil qildi. II guruhda birlamchi bepushtlik 39 (78%), ikkilamchi bepushtlik 11 (22%) nafar ayolda uchradi (5-rasmga qarang).



6-rasm. Kuzatuvimizdagi ayollarning bepushtligining davomiyligi ($p < 0,05$).

Bepushtlik davomiyligi bo'yicha tahlil olib borilganda, 1-2 yil davomida kuzatilgan bepushtlik guruhlariga mos ravishda 46,6%, 74% ayolda kuzatilib, statistik ahamiyatli farq qildi ($r < 0,05$). 3-4 yillik bepushtlik 1-guruhda 39,7% va 2-guruhda 26% hollarda qayd qilindi. 5 yildan ko'p bo'lgan bepushtlik faqatgina klomifenga rezistent TPKSli ayollarda aniqlandi. Bepushtlikning davomiyligi va ikkilamchi bepushtlik klomifenga rezistentligi bor bo'lgan ayollarda yuqori ekanligi ko'rildi (6-rasmga qarang).

Kuzatilgan barcha ayollarimizning antropometrik ko'rsatkichlari (bo'yi, vazni, TVI, BA, SA) o'rganilib, faqatgina normal tana vaznli ayollar tadqiqotga kiritildi va tadqiqotdagi ayollarning o'rtacha TVI $21,46 \pm 2,11$ ni tashkil qildi.

TPKS bor ayollarda BA o'lchash, ulardagi visseral semizlikni baholashda ahamiyatlidir. BA normada 80 sm gacha bo'lib, tana vazn indeksi normada bo'lishidan qat'iy nazar I – guruhdagi 46 (67,6%) nafar ayollarda bu ko'rsatkich ≥ 80 sm, II – guruhdagi ayollarning 15 (30%) nafarida kuzatildi va guruhlarini solishtirganda TPKSli klomifen sitratga rezistentligi bor ayollarda visseral semizlik rezistentlik yo'qlarga nisbatan 3 barobar ortiqqligi aniqlandi ($p < 0,001$; 99% CI) (3.1-jadvalga qarang). Shu bilan birga visseral semizlikni baholash uchun BA - bel aylanasi va SA – son aylanasi nisbati o'lchandi. TVI normada bo'lgan ayollar uchun NIDDK – AQSH qandli diabet, ovqat hazm qilish va buyrak kasalliklari milliy

instituti bu ko'rsatkich 0,80 dan oshgan ayollar yog' to'qimasining ko'p va noto'g'ri taqsimlanishiga ega bo'lganlardir deya ta'kidladi. BJSST tomonidan ishlab chiqilgan bayonnomasiga ko'ra bel aylanasi o'lchash nuqtasi, bu eng oxirgi paypaslanadigan qovurg'a va chanoq suyagi qanotlarining qirralari oralig'ida santimetrli tasma yordamida o'lchanadi. Son aylanasi- dumbalarning eng keng qismi soxasidan o'lchanadi. Buning uchun bemor tik turib, ikkala oyoq tovonlarini birlashtirib, qo'llarini 2 yonga yoygan holatda, tanasiga og'irligini bir xilda taqsimlab, nafasni erkin chiqargan paytda kamida ikki marotaba o'lchanadi [112; 1630-1633-b.].

7-jadval

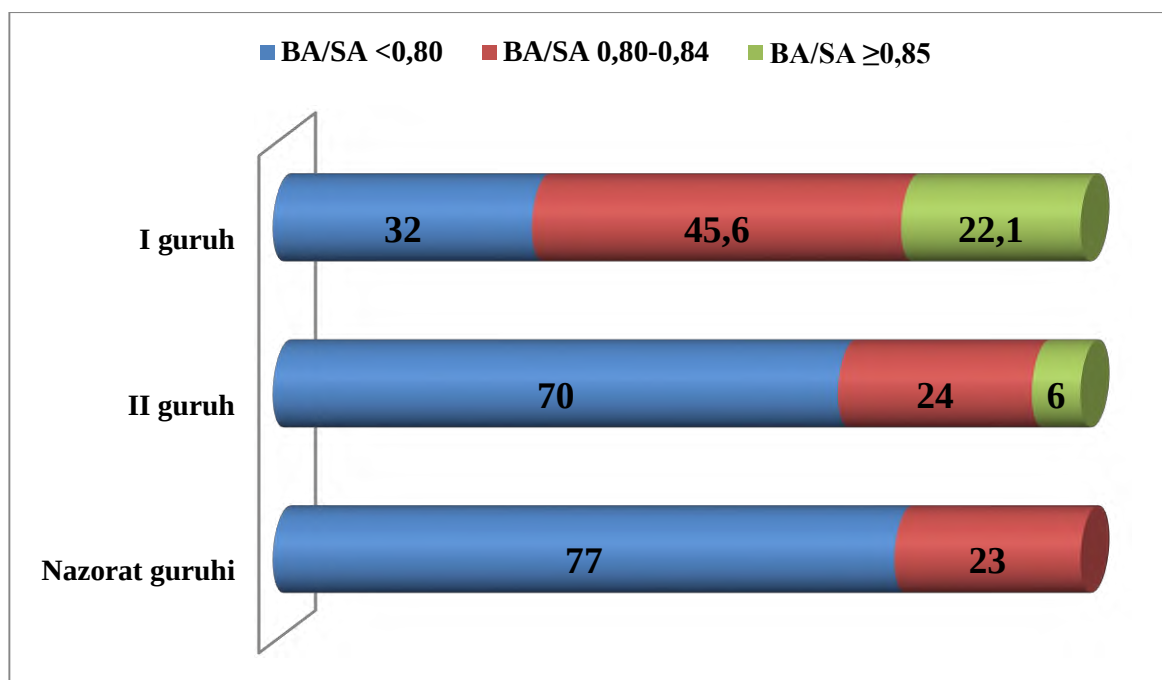
Ayollarning antropometrik ko'rsatkichlarining solishtirma tahlili

Ko'rsatkichlar	I guruh (n=68)		II guruh (n=50)		Nazorat guruhi (n=30)		r
	abs	%	abs		abs	%	
BA (sm) M±m 95% CI	79,29±0,53 [75,56-84,02]		77,78±0,54 [74,5-82,14]		75,94±0,59 [72,86-75,91]		r1=0.09 r2=0.02 r3=0.52
BA (sm) <80	22	32.4	35	70	23	76.7	r1<0.001 r2=0,51 r3=0.001
BA (sm) ≥80	46	67.6	15	30	7	23.3	r1=0.001 r2=0,51 r3=0.001
BA/SA M±m 95% CI	0,84±0,04 [0,82-0,85]		0,76±0,05 [0,74-0,81]		0,74±0,0,1 [0,72-0,79]		r1<0.01 r2>0.05 r3<0.05

Izoh: p1 va p2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p3 - I va II guruhlarining o'zaro farqining ishonchliligi.

BA/SA nisbati ko'rsatkichlarini tahlili o'tkazilganda, shuni aniqlandiki, 1-guruh klomifenga rezistent ayollar orasida BA/SA < 0.80 dan past ko'rsatkich faqatgina 22 (32%) nafar, 2-guruhda 35 (70%) nafar ayolda uchradi va bu ko'rsatkich guruhlar orasida ishonarli farq qildi (p1<0.001, p3<0.001), bu ko'rsatkich 2- va nazorat guruhini solishtirganda guruhlarda mos ravishda 70% va

76,7%ni tashkil qilib, statistik ahamiyatli farq qilmadi ($p_2 > 0.05$) (7-jadvalga qarang).

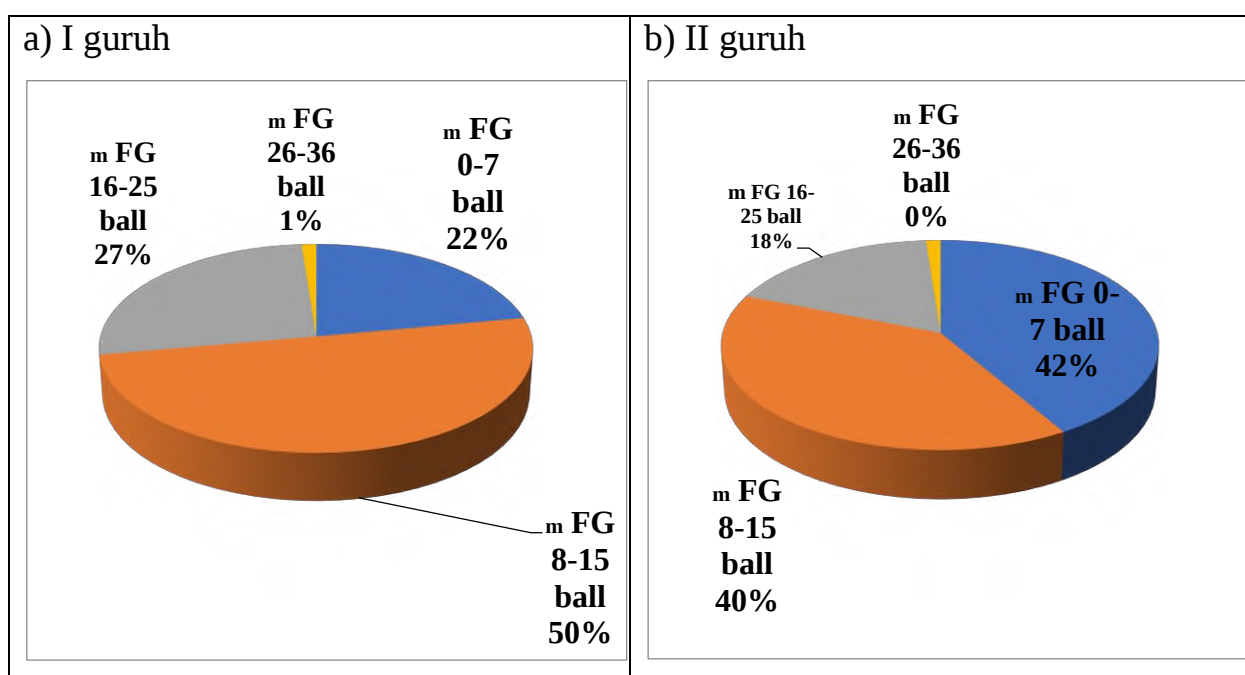


7-rasm. Kuzatuvimizdagi ayollarning BA/SA nisbatini taqqoslama tahlili ($p_1 < 0.01$; $p_2 > 0.05$; $p_3 < 0.01$)

Kuzatgan ayollarimiz normal tana vaznli bo'lsada, ularda vitseral semizlikni tavsiflovchi BA/SA nisbati normadan yuqori bo'ldi. BA/SA $\geq 0,80-0,84$ oralig'i kuzatilgan ayollar guruhlariga mos ravishda 45,6%; 24%; 23,3% da kuzatilib, guruhlarini solishtirganimizda klomifenga rezistent guruhda bu ko'rsatkich boshqa guruhlariga nisbatan keskin yuqori va statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($p_1 < 0.001$, $p_3 < 0.001$). 2-guruh va nazorat guruhi o'rtasida bu ko'rsatkich ahamiyatli farq qilmadi ($p_2 > 0.05$). BA/SA $\geq 0,85$ bo'lgan ayollar faqatgina 1- va 2- guruh ayollarida aniqlanib, 1-guruhda 15 (22,1%) va 2- guruhda 3(6%) nafar ayolni tashkil qildi va bu 4 barobar ko'p bo'lib, o'zaro taqqoslanganda yuqori statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($P_3 < 0.001$) (7-rasmga qarang).

Shunday qilib, klomifen rezistentligi bo'lgan ayollarda rezistentlik kuzatilmaganlarga qaraganda BA/SA yuqori bo'lishi kuzatildi. BA/SA ko'rsatkichining faqatgina 0,85 dan yuqoriligi emas normal tana vaznga ega TPKS kuzatilganlarda 0,80 dan 0,85 gacha bo'lgan oraliq ham muhim prognostik ahamiyatga egaligi tadqiqotimiz natijasida o'z isbotini topdi.

TPKS da giperandrojeniyaning klinik ko‘rinishi bu asosan girsutizm va acne vulgaris bo‘lib, kamdan kam hollarda alopetsiya kuzatilishi mumkin. Girsutizmni baholash uchun modifitsirlangan Ferriman Galvey (mFG) shkalasidan foydalandik. Yengil darajadagi girsutizm I guruhda 34 (50%), II guruhda 20(40%) nafar ayolda aniqlandi. O‘rta og‘irlikdagi girsutizm guruhlarda mos ravishda 26,5%, 18% da kuzatilib, guruhlarni solishtirganda 1- guruhda 2-chi guruhdagi ayollardan bu ko‘rsatkich 1,5 barobar ortiq bo‘ldi ($r<0,01$).



8-rasm. I guruh va II guruhdagi ayollardagi girsutizmni modifitsirlangan Ferriman Galvey (mFG) shkalasi bo‘yicha baholash natijalari

Og‘ir darajali girsutizm taqqoslama guruhdagi ayollarda umuman uchramadi. Keltirilgan diagrammalardan shuni aytish mumkinki klomifenga rezistentligi bor ayollarda, unga sezgir ayollarga nisbatan girsutizm yuqoriroq bo‘ldi (8-rasmga qarang).



9-rasm. Klomifenga rezistentligi bor ayolda girsutizmni ko‘rinishi.



10-rasm. Klomifenga rezistentligi bor ayol bo‘ynidagi lokal qo‘ng‘ir giperpigmentatsiya –acantosis nigro.

Girsutizmni hech bir darajasi nazorat guruhidagi ayollarda uchramadi. Klomifenga rezistent ayollarda girsutizmning ko‘rinishi tadqiqotimizga kiritgan ayollarimiz misolida 9-rasmda keltirildi. **8-jadval**

Tadqiqotimizdagi tuxumdonlar polikistozi sindromi bor ayollarda giperandrogeniyaning klinik ko‘rinishlari

Ko‘rsatkichlar	I guruh (n=68)		II guruh (n=50)		p 95% CI
	abs	%	abs	%	
Seboreya	14	20,58	11	22	p=0,85; 15% CI
Acne vulgaris	21	30,88	18	36	p=0,72; 28% CI
Striyalar	9	13,2	4	8	p=0,35; 65% CI
Alopetsiya	0	0	0	0	-
Acantosis nigro	16	23,53	3	6	p=0,01; 99% CI
HAIR-AN sindrom	8	11,8	1	2	p=0,001; 99% CI

Izoh: p- I va II guruhlarning o‘zaro farqining ishonchliligi.

Kuzatuvimizdagi ayollarda giperandrogeniyaning klinik ko‘rinishlari baholanganda, seборея, Acne vulgaris, striyalar kabi o‘zgarishlar har ikkala guruhda bir xilda uchrab ular orasida statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi ($r>0.05$). Acantosis nigro kuzatuvimizdagi 1-guruhdagi ayollarining 16 (23,5%) nafarida, 2-guruh ayollarining 3 (6%) nafarida uchradi va ishonchlilik chegarasi 99% CI ni ($p\leq 0,01$) tashkil qildi va klomifenga rezistentlik prediktori sifatida ahamiyatli bo‘ldi (8-jadvalga qarang). Teridagi giperandrogenizm natijasida yuzaga kelgan giperpigmentatsiyaga tadqiqotimizga kiritgan ayollar terisidan misol keltirdik (10-rasmga qarang).

HAIR-AN sindromi giperandrogenizm (HA), insulinga rezistentlik (IR), acantosis nigro (AN) kabi simptomlar yig‘indisi bo‘lib, bunday ayollarimizda girsutizm acne vulgaris, insulinga rezistentlik, hayz sikli va reproduktiv faoliyatning buzilishi bilan birga kechib, klomifenga rezistentligi bor guruhdagi ayollarning 8 (11,8%) nafarida, klomifenga rezistentligi bo‘lmagan guruhda bu patologiya 1 (2%) holatda uchrab, yuqori statistik ahamiyatga ega bo‘ldi ($p<0,001$; 99% CI) va klomifenga rezistentlik sifatida prognostik ahamiyatli ekanligi ko‘rindi (8-jadvalga qarang).

Allergologik anamnezi o‘rganilganda I va II guruhdagi ayollarda nazorat guruhidan ancha yuqoriligi, klomifenga rezistentligi bor ayollarda taqqoslama guruhga nisbatan 2 barobar ($p_3=0,01$; 99% CI), nazorat guruhidan esa 7-8 barobar ($p_1=0,0003$; $p_2=0,22$; $p_3=0,01$) yuqoriligi ko‘rilgan (45,59%; 24%; 13,33%).

Barcha ayollarimizni qalqonsimon bezi ultratovush tekshiruvidan o‘tkazilib, gormonal tahlillarga qon topshirdilar va endokrinolog ko‘rigida bo‘ldilar. Natijada bez patologiyasi va u bilan bog‘liq patologiya to‘liq o‘rganildi. Qalqonsimon bez patologiyasidan autoimmun tireoidit bilan kasallanganlik darajasi boshqa patologiyalarga nisbatan yuqoriligi aniqlandi va guruhlarga mos ravishda bu ko‘rsatkich 23,53%; 8%; 3,33% ni tashkil qildi (99% CI, $p<0,0001$). Tadqiqotga kiritilgan ayollarning barchasida eutireoz holatiga erishilgach ovulyatsiya induksiyasi qo‘llanildi.

Demak, TPKS bilan autoimmun tireoditning birga kelishi anovulyasiyaga

sabab bo'lish ehtimolligini oshirish bilan birga, har ikkala patologiyada ham past tizimli yallig'lanish jarayonlariga moyillikni ham oshirib, autoimmun patologiyaning kuchayishiga olib keladi. Klomifenga rezistent guruhda qalqonsimon bez patologiyasi rezistent bo'lmagan guruhga nisbatan yuqoriligi, TPKS bor ayollarda qalqonsimon bez patologiyalarini aniqlash muhim ko'rsatkichligini ko'rsatdi.

§3.2 Laborator tahlillar natijalari

Tadqiqotimiz davomida ayollardagi uglevodlar almashinuvi o'rganildi. Insulinga rezistentlik HOMA-IR (Homeostasis model assessment for insulin resistance) aniqlash orqali baholandi:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Insulin (mkmol/l)} \times \text{Qondagi glyukoza (mmol/l)}) / 22,5$$

HOMA-IR $\geq 2,7$ bo'lganda insulinga rezistentlik bor deb baholandi.

9-jadval

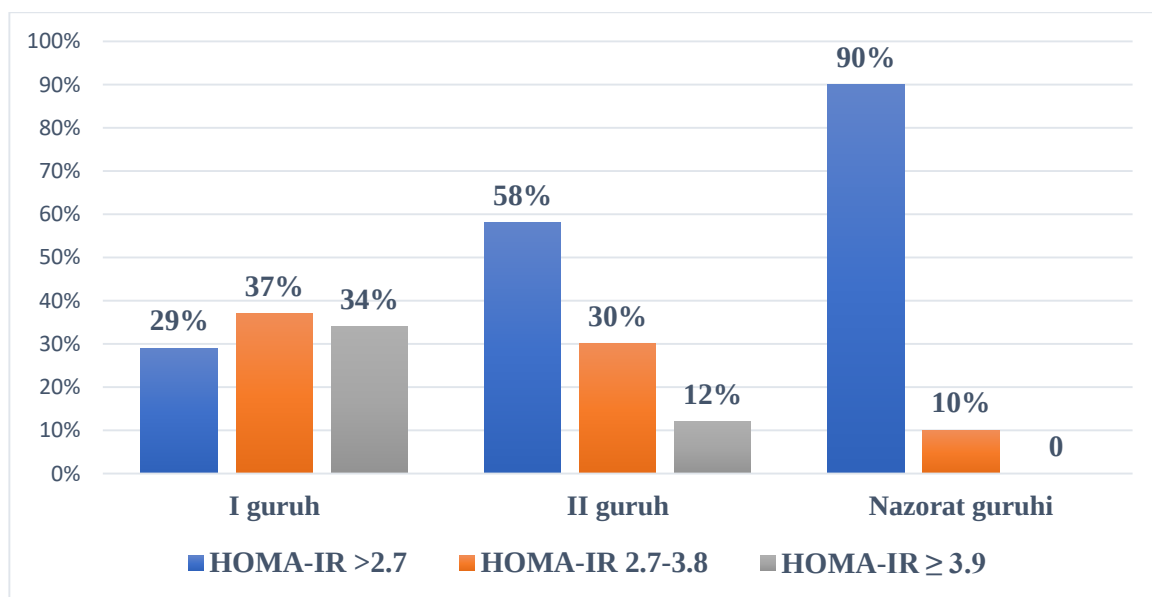
Tadqiqotdagi ayollarning uglevod almashinuvi natijalari

Ko'rsatkichlar	I guruh (n=68)	II guruh (n=50)	Nazorat guruhi (n=30)	p1	p2	p3
Qondagi glyukoza (mmol/l) 95% CI	4,53 $\pm$ 0,08 4,37-4,69	4,25 $\pm$ 0,15 3,95-4,55	3,57 $\pm$ 0,10 3,37-3,77	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	0,10 90 %
Insulin (mkmol/l) 95% CI	17,48 $\pm$ 0,63 16,22-18,74	16,15 $\pm$ 0,78 14,58-17,72	10,10 $\pm$ 0,51 9,08-11,12	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	0,19 81%
HOMA-IR (N<2,7) 95% CI	3,57 $\pm$ 0,16 3,25-3,89	3,24 $\pm$ 0,18 2,88-3,6	2,03 $\pm$ 0,10 1,83-2,23	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	0,17 83%
HOMA-IR 2,7 gacha	20 (29,4%)	29(58%)	27 (90%)	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %
HOMA-IR $\geq 2,7$	48 (70,58%)	21 (42%)	3 (10%)	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %

Izoh: p1 va p2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p3 - I va II

guruhlarning o‘zaro farqining ishonchliligi.

Ayollarning qon zardobidagi glyukoza va insulinning o‘rtacha miqdori me‘yoriy chegarada bo‘lishiga qaramasdan, HOMA-IR 2.7 va undan yuqori bo‘lgan holatlar 1- guruhdagi 48 (70,58%) nafar ayolda va 2- guruhdagi 21 (42%) nafar ayollarda kuzatilib, bu esa nazorat guruhidagi ayollardan 3 va 1,8 barobar ortiqqligi aniqlandi ($p < 0,0001$; 99 % CI) (9-jadvalga qarang).



11-rasm. Guruhlarda HOMA-IR darajasining taqsimlanishi

11-rasmda keltirilgan ma‘lumotlarga ko‘ra, HOMA-IR >2,7 bo‘lgan qiymat guruhlarda mos ravishda 29,4%, 58%, 90% ni tashkil qildi. HOMA-IR 2,7-3,8 gacha 1-guruhda 25 (37%), 2-guruhda 15 (30%) va nazorat guruhida 7 (23%) nafar ayolda aniqlangan bo‘lsa, HOMA-IR $\geq 3,9$ esa faqat 1- va 2-guruhlarda kuzatildi va guruhlarda mos ravishda 23 (34%), 6 (12%) ni tashkil qildi. SHuni ta’kidlash kerakki, HOMA-IR $\geq 3,9$ bo‘lgan 10 (23,53%) nafar I guruhdagi va 1 (2%) nafar II guruhdagi ayollar terisida lokal qo‘ng‘ir giperpigmentatsiya - acantosis nigro bo‘lib, bo‘yin, qo‘ltiq osti va chov sohalari burmalarida (10-rasmga qarang) uchradi va ular o‘zaro yuqori korrelyativ bog‘liqlikka ega hisoblandi ($r < 0.0001$; 99% CI).

Xulosa o‘rnida shuni ta’kidlash lozimki, insulinga rezistentlik ko‘rsatkichi klomifenga rezistentligi bo‘lgan ayollarda sezilarli darajada yuqori bo‘ldi ($p < 0.0001$; 99% CI) (11-rasmga qarang).

**Tadqiqotdagi ayollarning qon zardobidagi gormonal tahlillar natijalari
(erta follikulyar faza)**

Ko'rsatkichlar	I guruh (n=68)	II guruh (n=50)	Nazorat guruhi (n=30)	p1	p2	p3
FSG (3,0-12,0 MED/l) 95% CI	5,55±0,33 4,89-6,21	5,71±0,69 4,33-7,09	5,68±0,40 4,88-6,48	0,8 20 %	0,97 3%	0,83 17%
LG (2,0-9,5 MED/l) 95% CI	12,6±0,88 10,84-14,36	12,6±0,81 10,98-14,22	8,13±0,84 6,45-9,81	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	1,00 0%
LG/FSG 95% CI	2,84±0,35 2,14-3,54	2,70±0,23 2,24-3,16	1,62±0,16 1,3-1,94	0,002 99%	<0,0001 99 %	0,74 26%
AMG (0,2-12,6 nl/ml) 95% CI	7,4±0,37 6,66-8,14	5,98±0,37 5,24-6,72	3,59±0,32 2,95-4,23	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	0,01 99%
ORPI 95% CI	5,36±0,42 4,52-6,2	3,62±0,4 3,02-4,62	1,16±0,17 0,82-1,5	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	0,01 99%
Umumiy testosteron (0-4,6 nmol/l) 95% CI	3,64±0,31 3,02-4,26	3,13±0,32 2,49-3,77	1,61±0,25 1,11-2,11	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	0,25 75%
Erkin testosteron (0-4,1 nmol/l) 95% CI	3,67±0,30 3,07-4,27	4,02±0,43 3,16-4,88	0,97±0,22 0,53-1,41	<0,0001 99 %	<0,0001 99 %	0,51 49%
Kortizol (140-600 nmol/l) 95% CI	247,8±31,74 184,46- 311,14	236,51±50,0 2 136,7-336,32	179±16,45 146,17-211,83	0,06 94%	0,28 72%	0,85 15%
PRL (60-600 mME/l) 95% CI	586,63±26,9 1 532,93- 640,33	496,52±35,5 4 425,6-567,44	377,7±34,72 308,42-446,98	<0,0001 99 %	0,02 98%	0,05 95%
TTG (0,4-4,0 mME/l) 95% CI	2,45±0,26 1,93-2,97	2,2±0,25 1,7-2,7	1,81±0,19 1,43-2,19	0,05 95%	0,22 78%	0,49 51%
Erkin T4 (10-25 nmol/l) 95% CI	14,05±1,45 11,16-16,94	15,07±2,09 10,9-19,24	13,64±1,11 11,43-15,85	0,82 18 %	0,55 45%	0,69 31%
AT-TPO (0-31 mME/l) 95% CI	88,29±28,32 31,78-144,8	35,89±9,66 16,61-55,17	11,35±1,52 8,32-14,38	0,008 99%	0,01 99%	0,08 92%

Izoh: p1 va p2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p3 - I va II guruhlarining o'zaro farqining ishonchliligi.

Gormonlar tahlilidan olingan ma'lumotlarga ko'ra, kuzatilgan guruhlarda FSG, LG, umumiy va erkin testosteron, TTG va erkin T4 natijalari I va II guruhdagi ayollarning orasida sezilarli farq aniqlanmadi ($r>0.05$). Muhim farqlarni 1- va 2-guruhlarni nazorat guruhi bilan solishtirganda kuzatish mumkin, bunga ko'ra yuqorida keltirilgan barcha gormonlar miqdori nazorat guruhidan ahamiyatli farq qildi ($r=0.0001$). AMG, ORPI, PRL va AT TPO natijalari 1- guruhdagi ayollarda 2-guruhdagi ayollardan yuqoriligi qayd qilindi ($p=0,01(99\% \text{ CI})$; $p=0,01(99\% \text{ CI})$; $p=0,05 (95\% \text{ CI})$; $p=0,08 (92\% \text{ CI})$) (10-jadvalga qarang).

Tadqiqotimizning asosiy maqsadi ovulyasiya stimulyasiyasi usullarini TPKS bor ayollarda takomillashtirish bo'lganligi tufayli keyingi bosqichda buni amalga oshirishimizda tuxumdonlar zahirasi baho berishimiz muhim deb hisobladik, va buning uchun kuzatuvimizdagi ayollarda ORPI (Ovarian response prediction index)– ya'ni, tuxumdonlarning zahirasi va uning javobi indeksini aniqladik: **ORPI= ((AMG x AFC)/ age);**

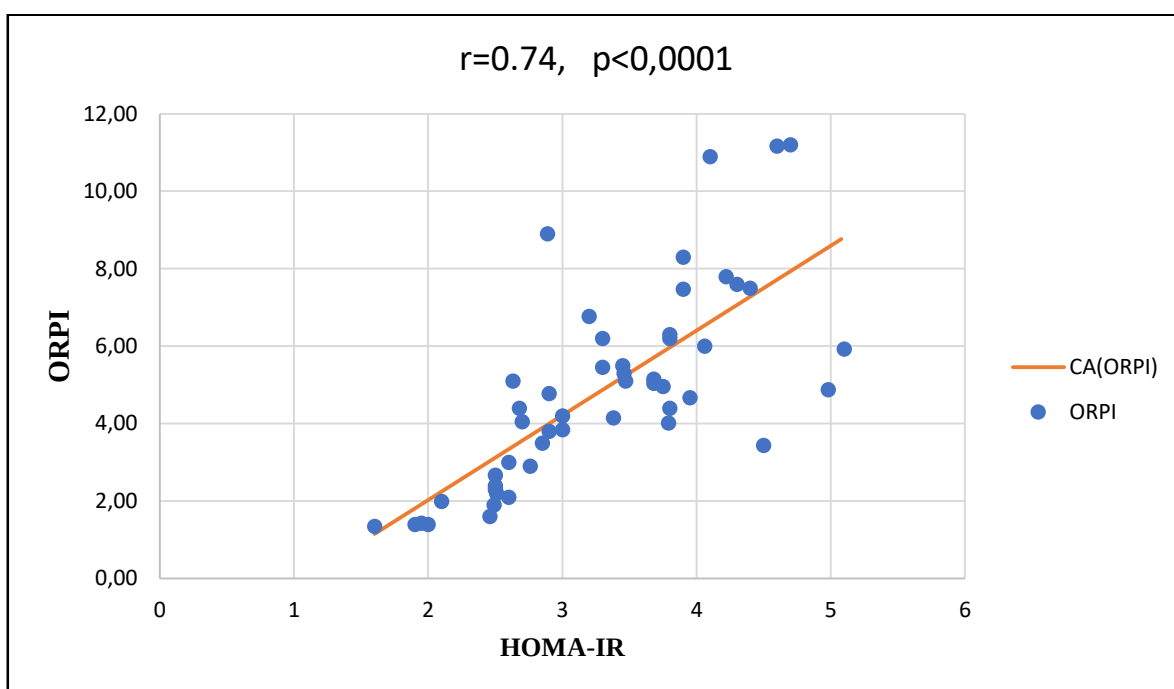
Bunda: AMG – antimyuller gormoni hayzning 3-5 kuni qon zardobidagi miqdori; AFC – tuxumdon antral follikullalar soni (hayz siklining 2-3 kunlarida) bo'lib, diametri 2-9 mm li bo'lgan follikulalar sanaldi; age – tadqiqotimizda ishtirok etgan ayolning yoshi.

Nazorat guruhidagi sog'lom ayollarda ORPI $1,16\pm0,17$; II guruhdagi ayollarda $3,82\pm0,4$; 95% CI (3,02-4,62) bo'lib, I guruhdagi ayollarda $5,36\pm0,42$ 95% CI (4,52-6,2) ni tashkil qildi va klomifenga rezistentligi bor ayollarda bu ko'rsatkich nazorat guruhidagi ayollardan 4,6 barobar ($p1<0,0001$; 99% CI), 2- guruhdagi ayollardan esa 1,5 ($p2<0,0001$; 99,9% CI) barobar yuqori bo'ldi. O'z navbatida ORPI 5 dan yuqori bo'lgan ayollar 1-guruhda 20 (29%) nafarni, 2- guruhda esa 6 (12%) nafarni tashkil qilib sezilarli farq qildi ($p<0,0001$) (10-jadvalga qarang).

Xulosa qilib shuni aytish joizki, TPKS bor ayollarda ORPI indeksi TPKS bo'lmagan sog'lom ayollarga nisbatan 4-5 barobar yuqori bo'lib, bu esa TPKS bor ayollar tuxumdonlar giperstimulyasiyasi sindromi rivojlanishi bo'yicha yuqori xavf guruhni tashkil qilib, klomifenga rezistent ayollarda rezistent bo'lmagan ayollarda

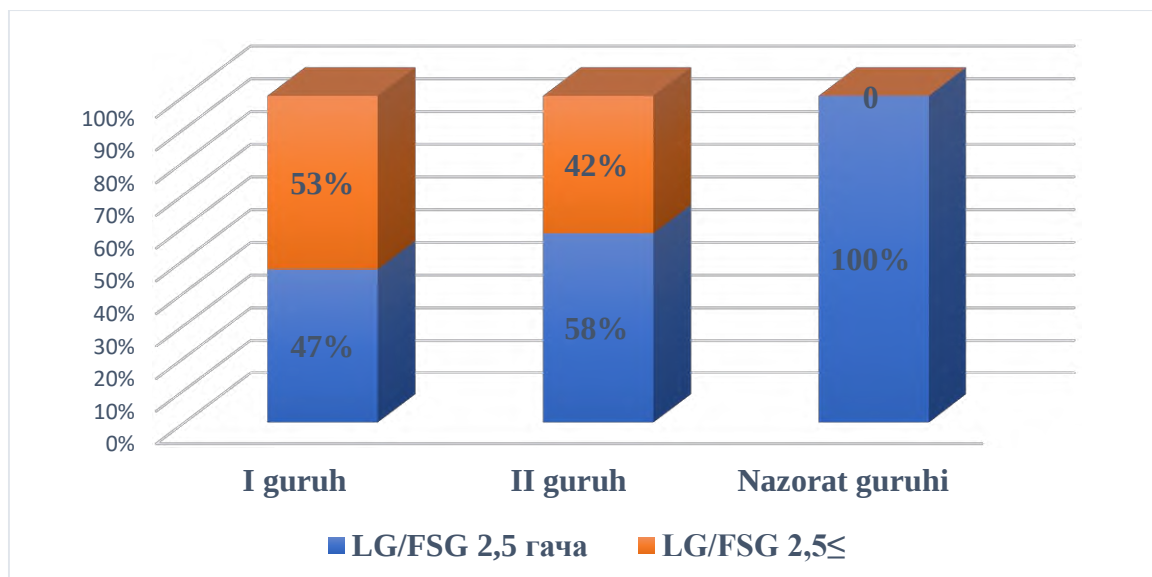
bu ko'rsatkich 1,5 barobar yuqoriligi ORPIni klomifenga rezistentlik prediktori bo'la olishini ko'rsatdi.

Shu maqsadda, oldindan ma'lum bo'lgan klomifenga rezistentlik prediktori HOMA-IR bilan ORPI o'rtasidagi chiziqli korrelyatsiya koeffitsienti (Pirson korrelyatsiya koeffitsienti) o'rganildi va korrelyativ bog'liqlik darajasi $r=0,74$; $p<0,0001$; 99% CI bo'lib, kuchli korrelyativ bog'lanishga egaligi ko'rindi (12-rasmga qarang).



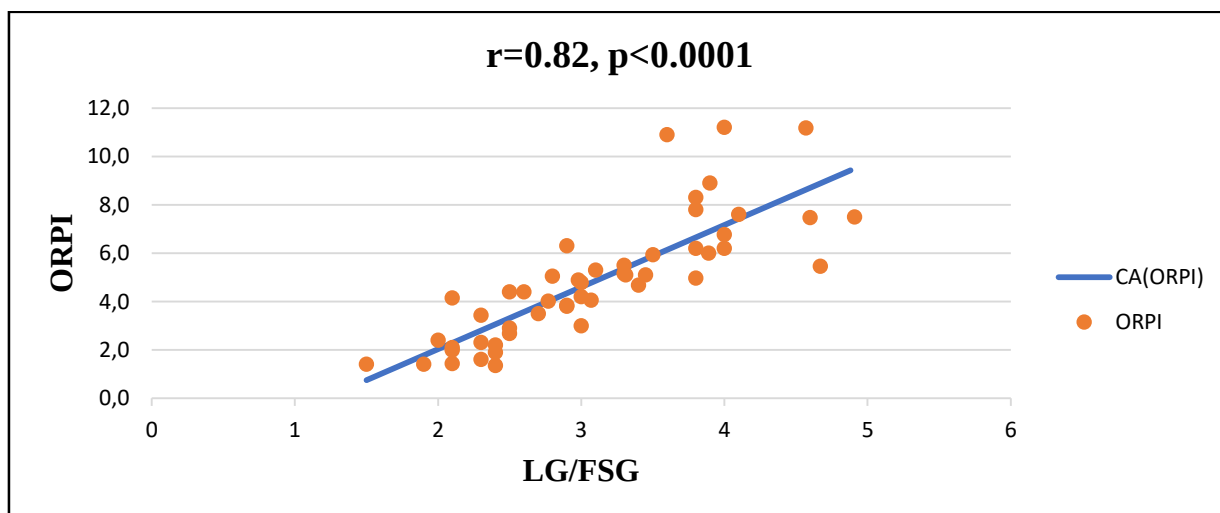
12-rasm. TPKS bor ayollarning ORPI va HOMA-IR natijalari orasidagi korrelyativ bog'liqlik

Gormonlar tahlilida FSG va LG, LG/FSG ga nisbati ko'rsatkichlarida I va II guruhlar orasida sezilarli farq bo'lmadi ($p=0,83$; $p=1,0$; $p=0,74$). Ammo 1- va 2-guruhlardagi ayollarda LG/FSG 2,5 dan ortiq ekanligi 36 (53%), 21(42%) nafar ayolda kuzatildi va har ikki guruhni nazorat guruhi bilan solishtirilganda $p<0,0001$ ishonchlilik intervali 99% CI ni tashkil qildi (10-jadvalga qarang) (13-rasmga qarang).



13-rasm. LG/FSG nisbatining guruhlar orasida taqsimlanishi

TPKSda LG miqdori yuqoriligi dominant follikula o'smaganligi tufayli, qonda estrogenlar miqdori pik darajaga etmasligi oqibatida yuzaga keladi, bu esa LG/FSG nisbatini oshishi bilan tavsiflanadi. YUqorida keltirib o'tganimizdek, ORPI insulinga rezistentlik omili bo'lgan HOMA IR bilan musbat korrelyativ bog'liq bo'lib, LG/FCG va ORPI o'rtasida ham chiziqli korrelyativ bog'liqligi o'rganildi va korrelyativ bog'liqlik darajasi $r=0,82$; $p<0,0001$; 99% CI ni tashkil qilib, kuchli korrelyativ bog'lanishga ega ekanligi kuzatildi va klomifenga rezistentlik prediktori bo'la olishi mumkinligi aniqlandi (14-rasmga qarang).



14-rasm. TPKS bor ayollarda LG/FSG va ORPI ko'rsatkichlari natijalari orasidagi chiziqli korrelyativ bog'liqlik ($r=0,82$; $r<0,0001$)

Klomifenga rezistentligi bor bo'lgan ayollarning qon zardobidagi umumiy testosteron miqdori baholanib, uning o'rtacha miqdori $3,64 \pm 0,3$; 95% CI (3,02-4,26) tashkil qilib, shulardan 16 (23,5%) nafar ayolda uning miqdori 2,6 nmol/l gacha, 18 (26,5%) nafar ayolda 2,6-4 nmol/l, 34 (50%) nafar ayolda ≥ 4 nmol/l ekanligi aniqlanib, o'z navbatida 2-guruhdagi ayollarning 17(34%) nafaridagina testosteron miqdorining 4 nmol/l dan yuqoriligi kuzatildi va 1-va 2- guruh ayollarini bir biri bilan solishtirilganda $p < 0,05$; 95% CI ni tashkil qilib (3.5-jadvalga qarang), asosiy guruhdagi ayollarning BA/SA $\geq 0,80$ va undan ortishi, ya'ni visseral semizlik holati androgenlarning ham oshishiga olib kelganligi BA/SA $\geq 0,85$ bo'lgan 38% ayollarning barchasida testosteron miqdori 4 nmol/l dan yuqoriligi aniqlandi va o'zaro kuchli bog'liqligi ko'rindi ($p < 0,001$; 99% CI).

Estrogenlarni oshishi 25-30% ayollarda prolaktin miqdorining engil ko'tarilishi bilan kechib, kuzatuvimizdagi ayollarda prolaktin miqdori normal ko'rsatkichning yuqori chegaralarida bo'ldi va 1-guruhda $586,63 \pm 26,91$; 95% CI; 2-guruhda $496,52 \pm 35,54$; 95%CI va nazorat guruhida $377,7 \pm 34,72$; 95% CI bo'lib, taqqoslama guruhdan ishonarli farq qildi ($p_1 < 0,0001$; 99 % CI; $p_2 = 0,02$; 98%; $p_3 = 0,05$; 95% CI).

§ 3.3. Qondagi yallig'lanish mediatorlarining tahlili va ularning TPKS bilan bog'liqligi

Bugungi kunga kelib, bir qator mualliflar TPKS ni autoimmun jarayon va turli xil sitokin genlarining polimorfizmlari bilan bog'lashadi, ularning ifodasi yallig'lanish va onkoproliferatsiya bilan bog'liq bo'lgan IL - 6 va IL - 18 ni o'z ichiga oladi. Biz klomifenga rezistentlikning eng ishonchli bashoratchilarini aniqlash maqsadida C-reaktiv oqsil, IL - 6 va IL - 18, vitamin D kabi yallig'lanishning prediktorlarini baholashga harakat qildik va ularning tuxumdon giperstimulyasiyasi sindromi kabi asoratlarini rivojlanishiga ta'sirini o'rganishni maqsad qildik. Qolaversa, bizning tadqiqotlarimizdagi ayollarning kasalliklari anamnezi natijalari ularda yallig'lanish kasalliklari, tizimli kasalliklar va autoimmun

kasalliklarining mavjudligi tana vazni normal TPKS ayollarimizdagi yallig‘lanish mediatorlarini o‘rganishga asos bo‘ldi.

Tadqiqotimiz davomida kuzatilgan ayollarimiz qon zardobidagi yallig‘lanishni ko‘rsatuvchi mediatorlar tahlili quyidagi natijalarni berdi:

11-jadval

Tadqiqotdagi ayollarning yallig‘lanish mediatorlarining qon zardobidagi konsentratsiyasi natijalari (M±m)

Ko‘rsatkichlar	I guruh (n=68)	II guruh (n=50)	Nazorat guruhi (n=30)	U1 p1	U2 p2	U3 p3
IL-6 (NG/ML) M±M 95% CI	4,04±0,52 3-5,08	3,85±0,44 2,97-4,73	1,09±0,15 0,78-1,4	U =289,5 p<0,001 99%	U =396,0 p<0,001 99%	U =1505,0 p=0,287 72%
IL-18 (ng/ml) M±M 95% CI	266,41±18,68 228,89-303,93	213,06±17,89 177,36-248,76	145,38±14,29 116,2-174,56	U=277,0 p<0,001 99%	U=614,0 p=0,002 99%	U=1196,5 p=0,006 99%
C-REAKTIV OQSIL (MG/L) M±M 95% CI	3,68±0,49 2,7-4,66	2,74±0,3 2,14-3,34	1,2±0,16 0,87-1,53	U=307,5 p<0,001 99%	U=518,5 p<0,001 99%	U=1279,5 p=0,022 98%
Vitamin D (ng/ml) M±M 95% CI	17,76±1,59 14,57-20,95	24,27±1,46 21,36-27,18	29,89±2,6 24,58-35,2	U=326,5 p<0,001 99%	U=686,5 p=0,01 99%	U=1177,5 p=0,004 99%
Gomotsictein (mkmol/l) M±M 95% CI	16,62±2,23 13,51-19,27	14,19±1,21 11,66-17,84	6.85 ±0.77 5,69-9,06	U=297,1 p<0,001 99%	U=451,6 p<0,001 99%	U=1495,0 p=0,094 91%

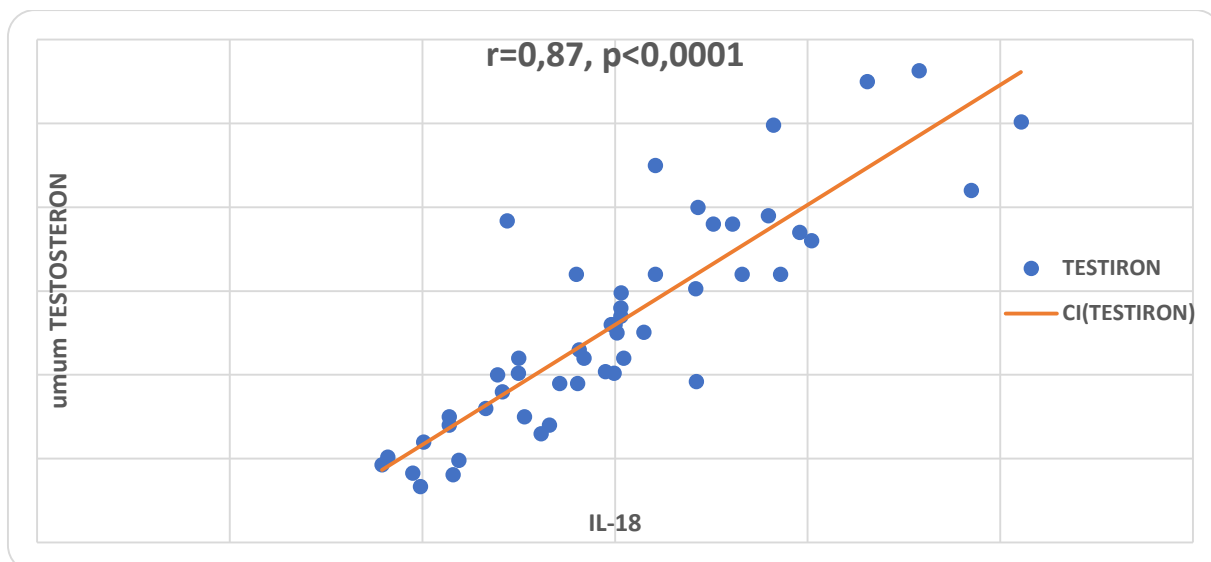
Izoh: p1 va U1 - I guruhning nazorat guruhi bilan; p2 va U2 - II guruhning nazorat guruhi bilan; p3 va U3 - I va II guruhlarining o‘zaro farqining ishonchliligi.

1- guruhdagi ayollarning qon zardobidagi yallig'lanish oldi sitokini IL-6 o'rtacha miqdori $4,04 \pm 0,5$ bo'lib, o'z navbatida nazorat guruhidagi ayollardan 3,8 barobar ortiq bo'lib, yuqori ishonarli farq qildi ($U=289,5$; $p<0,001$; 99% CI). SHu bilan birgalikda I va II guruhdagi ayollar o'rtasida bu ko'rsatkichlar ishonarli farq qilmadi ($U=1505,0$; $p=0,287$; 72% CI). YAllig'lanish mediatorini bo'lmish IL-18 natijalari kuzatuvimizdagi ayollarda erta follikulyar fazada aniqlandi va 1-guruhda $266,41 \pm 18,68$, 2- guruhda $213,06 \pm 17,89$ va nazorat guruhida $145,38 \pm 14,29$ ni tashkil qildi. Bu ko'rsatkich 1- va 2-guruh va nazorat guruhlarini o'rtasida ishonarli farq qildi ($r<0.05$) (11-jadvalga qarang).

Biz normal vaznli TPKS ayollar qon zardobidagi IL-18 konsentratsiyasini C-reaktiv oqsil va IL-6 kabi yallig'lanishning boshqa ko'rsatkichlari bilan solishtirdik va uning insulinga rezistentlik (HOMA-IR) bilan bog'liqligini o'rgandik. Natijalar shuni ko'rsatdiki, IL-18 darajasi TPKS li ayollarda nazorat guruhiga ($p<0,001$; 99% CI) nisbatan oshgan va u klomifenga rezistentligi bo'lgan 1- guruhda eng yuqori bo'ldi ($p=0,006$; 99% CI).

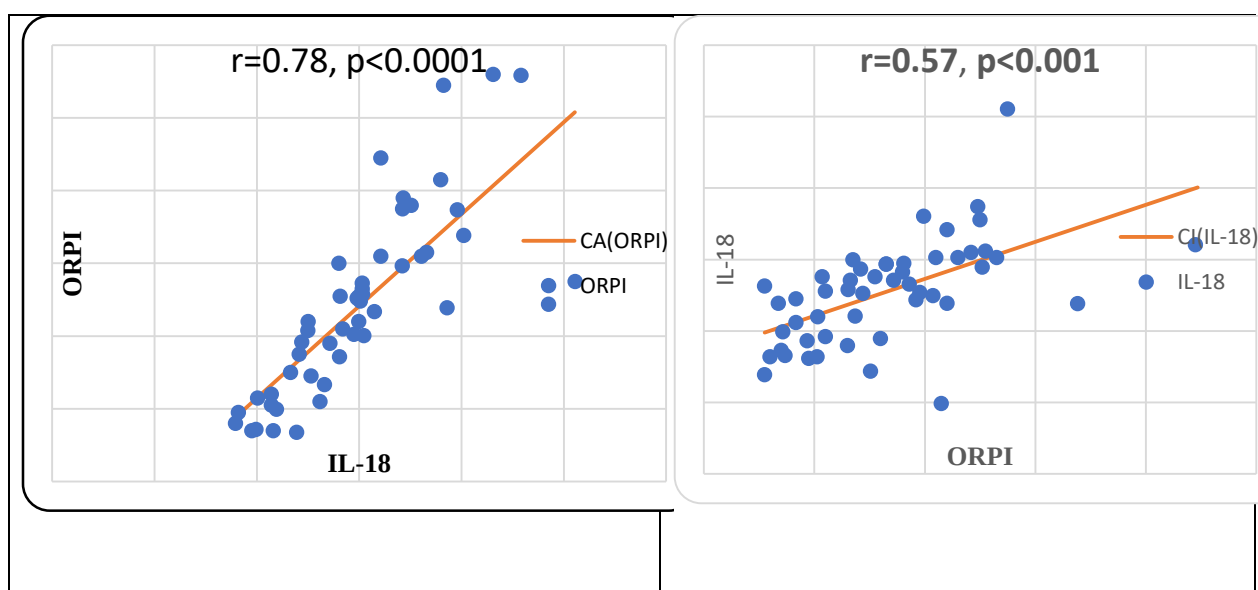
Xulosa qilib aytganda, IL-6 $4,5$ pg/ml va IL 18 - 220 pg/ml darajasi klomifenga rezistentlikning prediktori deb hisoblash mumkin.

TPKSda yallig'lanish markerlari qondagi androgenlar miqdori bilan bog'liqliligi shundan iboratki, ular tuxumdonlar teka hujayralarida androgenlar ishlab chiqarilishini stimullaydi. IL-6 va IL-18 xuddi to'qima nekrozi faktori kabi teka hujayralari proliferatsiyasini kuchaytiradi, bu esa giperandrogeniya va follikulalar atreziyasiga olib keladi. SHuni e'tiborga olgan holda biz tadqiqotimizdagi ayollarning qon zardobidagi umumiy testosteron bilan IL-18 o'zaro korrelyativ bog'liqligini o'rgandik va chiziqli korrelyatsiya koeffitsienti ular orasidagi kuchli bog'liqlikni ko'rsatib berdi $r=0,87$; $p<0,0001$ (15-rasmga qarang).



15-rasm. Klomifenga rezistent guruh ayollari qonidagi IL-18 va umumiy testosteron ko‘rsatkichlari natijalari orasidagi korrelyativ bog‘liqlik ($r=0,87$; $p<0,0001$).

TPKS da vitamin D etishmovchiligi immun tizim faoliyatining pasayishi va engil yallig‘lanish chaqirishi bilan bog‘liq bo‘lib, 1-guruhimizdagi ayollarning BA/SA va Vitamin D o‘rtasidagi bog‘liqlik o‘rganilib, BA/SA 0,80-0,84 bo‘lganda vitamin D $23,41 \pm 1,81$; BA/SA $\geq 0,85$ $15,5 \pm 2,1$; BA/SA $< 0,80$ $28,86 \pm 1,72$ bo‘ldi va ularning o‘zaro bog‘liqligi yuqori statistik ahamiyatli bo‘ldi ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$) va vitamin D yog‘da eriydigan vitamin bo‘lganligi tufayli u borib visseral yog‘da to‘planishi oqibatida uning qondagi konsentratsiyasi pasayishiga olib keladi.



IL-18 va ORPI orasidagi oʻzaro korrelyasiya bogʻliqligi oʻrganilib, unga koʻra 1- guruhda $r=0,78$; $r<0,0001$ (3.12.a rasm) 2- guruhda esa ular orasidagi bogʻliqlik $r=0,57$; $r<0,001$ (3.12.b-rasm) ni tashkil qilib TPKS bor ayollarda ORPI va IL-18 miqori nazorat guruhiga nisbatan 4 barobar ortiqqligi aniqlandi.

12-jadval

Ayollarda vitamin D konsentratsiyasi va uning guruhlar oʻrtasidagi farqi

Koʻrsatkichlar	I guruh (n=68)	II guruh (n=50)	Nazorat (n=30)	p
Vitamin D norma (30-45 ng/ml)	24 (35,3%)	30 (60%)	23(76,67%)	$p_1<0,001$ $p_2<0,1$ $p_3<0,05$
Vitamin D etishmovchiligi (20-29 ng/ml)	23 (33,8%)	14 (28%)	6 (20%)	$p_1<0,01$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
Vitamin D tanqisligi (<20 ng/ml)	21 (30,9%)	6 (12%)	1 (3,33%)	$p_1<0,0001$ $p_2<0,05$ $p_3<0,001$

Izoh: p_1 va p_2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p_3 - I va II guruhlarining oʻzaro farqining ishonchliligi.

12-jadvaldan koʻrinib turibdiki, guruhlariga mos ravishda vitamin D konsentratsiyasi normal koʻrsatkichlari 24 (35,3%), 30 (60%), 23 (76,67%) nafar, vitamin D etishmovchiligi 23 (33,8%), 14 (28%), 6 (20%) nafar va vitamin D tanqisligi 21 (30,9%), 6 (12%) va 1 (3,33%) nafar ayolda aniqlandi. Klomifenga rezistentligi bor ayollarda vitamin D tanqisligi taqqoslama va nazorat guruhidagi ayollardan juda sezilarli oshganligi aniqlandi va yuqori statistik ahamiyatli boʻldi ($p_1<0,0001$, 99% CI; $p_2<0,05$, 95% CI; $p_3<0,001$, 99% CI).

§ 3.4 Ultratovush tekshiruv natijalari

Tuxumdon va bachadon holatini baholash maqsadida hayz siklining 2-3 kunlarida transvaginal ultratovush tekshiruvi oʻtkazilib, TPKS tashhisini qoʻyishda 2003 yil Rottardamda qabul qilingan kriteriyalardan foydalanildi.

Tadqiqotimizdagi ayollarning bachadon o'lchamlari ($M \pm m$)

Bachadon o'lchamlari (mm)	I guruh (n=68)	II guruh (n=50)	Nazorat guruhi (n=30)	Statistik ahamiyati
Bachadon uzunligi (4-7 sm) $M \pm m$ 95% CI	43,4 $\pm$ 3,1 37,21-49,59	44,4 $\pm$ 2,8 38,78-50,02	45,7 $\pm$ 2,7 40,19-51,21	p1=0.58 p2=0.74 p3=0.81
Bachadon kengligi (4 sm) $M \pm m$ 95% CI	42,8 $\pm$ 2,6 37,61-47,99	43,6 $\pm$ 3,2 37,17-50,03	45,2 $\pm$ 1,9 41,32-49,08	p1=0.46 p2=0.67 p3=0.85
Bachadon qalinligi (4-5 sm) $M \pm m$ 95% CI	36,3 $\pm$ 4,7 26,92-45,68	38,8 $\pm$ 3,3 32,17-45,43	41,5 $\pm$ 1,9 37,62-45,38	p1=0.31 p2=0.48 p3=0.66
Endometriy M – exo (hayz siklining o'rtasida 13-14 kun) $M \pm m$ 95% CI	7,4 $\pm$ 1,8 5,81-8,99	8,1 $\pm$ 2,4 6.96-10,92	9,4 $\pm$ 1,6 7,33-12,67	p1=0.05 p 2=0.05 p 3=0.09

Izoh: p1 va p2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p3 - I va II guruhlarining o'zaro farqining ishonchliligi.

Shuni ta'kidlash joizki, bachadonni ultratovush tekshiruvida bachadon hajmi guruhlar orasida taqsimlanganida bachadon uzunligi va eni (kengligi) da guruhlar orasida sezilarli farqlanmadi. Bachadon qalinligi I guruhda o'rtacha 36,3 (95% CI 26,92-45,68), nazorat guruhida esa bu ko'rsatkich 41,5 (95% CI 37,62-45,38) tashkil qildi. 1-guruh va 2-guruhlar o'rtasida bu ko'rsatkich sezilarli farq qilmadi ($p=0,66$) (13-jadvalga qarang).

Kuzatuvimiz davomida hayz siklining o'rtasida bachadon endometriy qalinligi M-exo aniqlanilib, o'rtacha endometriy qalinligi 1- guruhda 7,4 $\pm$ 1,8; 2-guruhda 8,1 $\pm$ 2,4; nazorat guruhida bu ko'rsatkich 9,4 $\pm$ 1,6 ni tashkil qilib, statistik ahamiyati $p_1=0,05$; $p_2=0,05$; $p_3=0,09$ ga teng bo'ldi.

Asosiy guruhdagi ayollar bachadonining asosiy o'lchamlari (qalinligi va M – exo dan tashqari) nazorat guruhidagi ayollarning bachadon uzunligi va enining

o'lchamlari ko'rsatkichlariga yaqin bo'lib, statistik farq qilmadi ($p>0.05$).

Kuzatuvimizdagi TPKS bor ayollarning barchasida tuxumdonlar hajmini oshganligini ko'rishimiz mumkin bo'lib, bu ko'rsatkich 10 dan 21 sm^3 gachani tashkil qildi.

14-jadval

Kuzatuvimizdagi ayollarning tuxumdonlari va follikulyar apparati holati ($M\pm m$)

Ko'rsatkichlar	Tuxumdon hajmi sm^3		Antral follikular soni		Follikulalar joylashuvi	
Guruhlar	o'ng	chap	o'ng	chap	periferik	diffuz
I guruh (n=68)	14,65 $\pm$ 1,54	15 $\pm$ 1,52	13,97 $\pm$ 5,6	14.13 $\pm$ 5,4	54 (79.4%)	14 (20.6%)
II guruh (n=50)	13 $\pm$ 1,51	13 $\pm$ 1,58	14,86 $\pm$ 3,3	13.78 $\pm$ 3,7	24 (48%)	26 (52%)
Nazorat guruhi (n=30)	8,41 $\pm$ 1,63	7,63 $\pm$ 1.59	6,8 $\pm$ 4,8	7,1 $\pm$ 3,2	11 (36.7%)	19 (63.3%)
Statistik ahamiyati p	p1=0.01 p2=0.04 p3=0.45	p1=0.001 p2=0.02 p3=0.36	p1=0.33 p2=0.17 p3=0.89	p1=0.27 p2=0.17 p3=0.96	p1<0.0001 p2=0.32 p3=0.004	p1<0.0001 p2=0.32 p3=0.004

Izoh: p1 va p2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p3 - I va II guruhlarining o'zaro farqining ishonchliligi.

14-jadvalda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, tuxudonlar hajmi klomifenga rezistentligi bor ayollarda 14,65 $\pm$ 1,54; rezistentligi yo'qlarda esa 13 $\pm$ 1,51 ni va nazorat guruhidagi ayollarda 8,41 $\pm$ 1,63 tashkil qilib, 1- va 2-guruhlarini nazorat guruhi bilan solishtirganda statistik ahamiyatli bo'lib, ($p_1=0.01$; $p_2=0.04$) ishonchlilik indeksi 99 % CI va 96% CI ni tashkil qildi.

Normal ovulyator hayz sikli davomida follikula atrofidagi tomirlar hayz siklining 8-10 kunidan, ya'ni dominant follikula o'lchami 10mm dan ortganidan so'ng tasvirlanadi, bu tomirlardagi dopplerometrik ko'rsatkichlar dinamikasi follikula o'sishi va etilishini baholashga yordam beradi. Normal ovulyasiyali siklda follikula atrofidagi tomir qarshiligi - IR erta follikulyar fazada 0,55 bo'lib, preovulyator fazada tomirlar qarshiligi 0,48 ga pasayadi. Qon aylanish maksimal tezligi V_{max} 13-14 sm/s dan 20-25 sm/s ga oshib boradi, bu esa LG gormonning

preovulyator fazadagi yuqori konsentratsiyasi bilan bog‘liq.

15-jadval

**Follikulalar atrofidagi tomirlardagi dopplerometrik ko‘rsatkichlar
dinamikasi ($M \pm m$)**

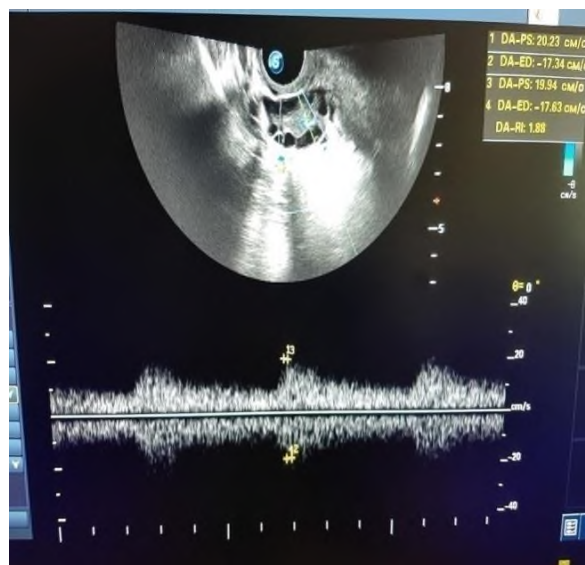
Ko‘rsatkic hlar	IR (erta follikulyar fazada) $M \pm m$		IR (preovulyator fazada) $M \pm m$		Vmax (erta follikulyar fazada) sm/s $M \pm m$		Vmax (preovulyator fazada) sm/s $M \pm m$	
	o‘ng	chap	o‘ng	chap	o‘ng	chap	o‘ng	chap
I guruh (n=68)	0,54±0,01	0,55±0,01	0,56±0,01	0,56±0,02	12,8±1,1	13,3±0,7	8,6±1,5	7,9±1,8
II guruh (n=50)	0,55±0,01	0,55±0,01	0,56±0,01	0,55±0,02	13,1±0,2	12,4±0,7	10,8±1,7	8,6±2,0
Nazorat guruhi (n=30)	0,54±0,01	0,55±0,01	0,47±0,01	0,51±0,03	13,2±0,7	12,8±1,3	22,4±2,4	17,9±3,3
Statistik ahamiyati P	p1=1,0 p2=0,48 p3=0,48	p1=1,0 p2=1,0 p3=1,0	p1<0,0001 p2<0,0001 p3=1,0	p1=0,17 p2=0,27 p3=0,73	p1=0,76 p2=0,89 p3=0,79	p1=0,74 p2=0,79 p3=0,37	p1<0,0001 p2<0,0001 p3=0,33	p1=0,01 p2=0,02 p3=0,8

Izoh: p1 va p2 - I va II guruhlarining nazorat guruhi bilan; p3 - I va II guruhlarining o‘zaro farqining ishonchliligi

a)



b)



16-rasm. Bemor M. 24 yosh. Tashhis: Bepushtlik I. 3,5 yil. TPKS (klomifen sitratga rezistent). a) Tuxumdonlarning erta follikulyar fazada ultratovushda ko‘rinishi: ikki tomonlama tuxumdonlar polikistozi, follikulalar periferik joylashuvi, antral follikulalar soni har ikkala tuxumdonlarda 12 tadan ortiq. b) Tuxumdonlar dopplerometriyasi, erta follikulyar faza V_{max} 17,63 sm/s; IR-1,88.

Olingan dopplerometrik tekshiruv natijalaridan shuni aytish mumkinki, anovulyator hayz sikli prediktorlari asosan preovulyator fazada namoyon bo‘lib, klomifen sitratga rezistentligi bor ayollarning o‘rtacha qarshilik indeksi IR $0,56 \pm 0,01$, 2- guruhdagi ayollarda bu ko‘rsatkich $0,55 \pm 0,02$ ni tashkil qilib, ular orasidagi farq statistik ahamiyatsiz ($p=1$) bo‘lib, har ikkala guruh alohida nazorat guruhi bilan solishtirilganda yuqori ahamiyatli bo‘ldi va butun sikl davomida yuqori bo‘ldi ($p_1 < 0,0001$; 99% CI va $p_2 < 0,0001$; 99% CI). Qon aylanish maksimal tezligi V_{max} 1- va 2- guruhlarda hayz siklining o‘rtasida va sekretor fazada kamayib bordi: 1- guruhda erta follikulyar fazada $12,8 \pm 1,1$ va preovulyator fazada $8,6 \pm 1,5$ ni tashkil qilib, 2- guruhda $13,1 \pm 0,2$ dan $10,8 \pm 1,7$ sm/s ga kamayib bordi. Nazorat guruhida esa bu ko‘rsatkich aksincha $13,2 \pm 0,7$ dan $22,4 \pm 2,4$ sm/s gacha ortib, asosiy va taqqoslama guruhlar bilan solishtirganda ($p_1 < 0,0001$ va $p_2 < 0,0001$) ahamiyatli farq qildi. Kuzatgan ayollarimiz UTT dan misol keltirdik (16-rasmga qarang).

Klomifen rezistent va rezistent bo‘lmagan guruhdagi ayollarning klinik, anamnestik va laborator instrumental tahlillar natijasini bir biriga solishtirib, klomifen sitratga rezistentlik prediktorlari algoritmi 3 ta asosiy mezon asosida ishlab chiqildi (1-ilova).

Barcha ayollar bepushtlik bo‘yicha qolgan davolanishni davom ettirdilar, lekin bizning maqsad klomifen sitratga rezistent bo‘lgan ayollarda tuxumdonlar giperstimulyasiyasini oldini olgan holda ovulyasiya stimulyasiyasini optimal usulini ishlab chiqish bo‘lganligi sababli 2- guruhdagi ayollarni tadqiqotning keyingi bosqichlaridan chetlashtirdik.

IV BOB. KLOMIFENGA REZISTENTLIGI BOR AYOLLARDA TUXUMDONLAR STIMULYATSIYASI USULLARINI OPTIMALLASHTIRISH

§4.1. Klomifen sitratga rezistentligi bor ayollarda tuxumdonlar stimulyatsiya usullari natijalari

Klomifenga rezistentligi bo'lgan ayollarning klinik-laborator tahlillari natijalaridagi o'zgarishlarni ovulyatsiya stimulyatsiyasidan oldin standart terapiyaga asosan bartaraf qilindi. Metabolik va gormonal buzilishlarni me'yorlashtirish, shuningdek prekonsepsion tayyorgarlik maqsadida barcha ayollarga tarkibida: 200 mg dokozegeksaenovaya kislota (DGK) –omega -3; 5mkg xolekalsiferol - vitamin D3; 12 mg vitamin E; 400 mkg folat kislota va 150 mkg yod saqllovchi biologik faol preparat (Vitajinal, CAPSUGEL Ploermel, Fransiya) butun davolanish sikli davomida va homiladorlik kuzatilganda butun homiladorlik davomida qo'lanildi.

Tadqiqotimizning asosiy maqsadidan kelib chiqib, yangi induksiya protokollari bilan ayollar terapiyasida 1A va 2A guruhlarida Kabergolin komponentini qo'shib va 1V va 2V guruhchalarida uni qo'llamasdan natijalarni solishtirdik.

Klomifenga rezistentligi bor ayollarda ovulyatsiya induksiyasini qo'llashda 2 guruhga ajratildi KS “stair step”+oMG va Letrozol “stair step”+oMG va ikkala guruhdagi ayollar yoshi, TVI, BA/SA, qon zardobidagi gormonlar tuxumdonlarni stimullashdan oldin ular orasidagi farq yo'q edi ($r>0.05$). (16- jadvalga qarang).

**Ovulyasiya stimulyasiyasi o'tkazilishidan oldin guruhlardagi ayollarning
gormonal ko'rsatkichlari natijalarining taqsimlanishi**

Ko'rsatkichlar	Klomifen sitrat +oMG (n=30)	Letrozol+oMG (n=38)	p
	M±m	M±m	
FSG MEd/l (min-max)	5,81±0,55 (1,46-10,5)	4,96±0,44 (2,58-10,1)	p=0,44
LG/FSG (min-max)	2,48±0,34 (0,6-8,62)	2,57±0,30 (0,6-7,9)	p=0,76
AMG nl/ml (min-max)	6,35±0,59 (2,1-12)	6,24±0,43 (2,3-13,4)	p=0,98
ORPI (min-max)	4,33±0,68 (0,9-10,9)	4,23±0,48 (0,9-6,77)	p=0,81
Antral follikullalar soni (d=2-9 mm) (min-max)	15,6±9,1 (4-40)	14,8±8,3 (3-40)	p=0,83

Izoh: p - guruhlarning o'zaro farqining ishonchliligi.

TPKS bor ayollar va ularda gonadotropinlarni qo'llash TGSS rivojlanishi bo'yicha yuqori xavf guruhiga kirishi tadqiqotimizdagi ayollarda ovulyasiya stimulyasiyasi o'tkaziladigan siklda dofamin retseptori agonisti - Kabergolinni qo'llashimiz uchun asos bo'ldi.

Tadqiqotimiz dizayni va davollash usullarida keltirib o'tganimizdek, klomifenga rezistentligi bor 68 nafar ayollarda gonadotropinni klomifen sitrat va letrozol bilan kombinatsiyasi qo'llanildi va ularning har biri Kabergolin bilan (A) va Kabergolinsiz (V) kichik guruhlariga ajratildi. Quyidagi 17-jadvalda biz tavsiya qilgan tuxumdonlar stimulyatsiyasi protokollari natijalari keltirilgan:

Tuxumdonlar stimulyasiyasining morfologik natijalarini guruhlarda taqqoslanishi

Ko'rsatkichlar	1 A guruh (KS+oMG +Kabergol in) (n=16)	1 B guruh (KS+ oMG) (n=14)	2 A guruh (Letrozol+ oMG+ Kabergoli n) (n=20)	2 B guruh (Letrozol+ oMG) (n=18)
Ovulyatsiya stimulyasiyasi sikllar soni (guruh ko'lamida)	28 (1,75)	30 (2,1)	32 (1,5)	30 (1,7)
Dominant follikulalar soni M±m 95% CI	1.04±0.09 0,97-1,99	2.88±0.20 2,3-3,08	1.00±0.05 0,95-1,15	2,06±0.35 1,65-2,41
O'rtacha o'lchamli follikulalar soni (13-15 mm) M±m 95% CI	1.58±0.47 1,21-2,08	2.35±0.18 2,22-2,83	0,57±0,10 0,38-0,77	1,65±0.88 0,93-2,23
Ovulyatsiya bo'lgan sikllar soni (guruh ko'lamida)	20 (71,4%)	17 (56,7%)	25 (78%)	18 (60%)
Monofollikulyar javob	15 (78,9%)	11 (61%)	23 (92%)	15 (83%)
Dominant follikula persistensiyasi	3 (7,1%)	6 (20%)	2(6,25%)	4 (13,3%)
Follikulalarning tez o'sishi	1(3,6%)	3(10%)	1(3,1%)	1(3,33%)
Ovulyatsiya bo'lmagan follikulaning lyuteinizatsiyasi	4 (14,2%)	4 (13,3%)	2 (6,25%)	3(10%)

Dominant follikulalar soni 1A va 2A- kichik guruhlarda, 1V va 2V kichik guruhlariga nisbatan kam etildi va statistik ahamiyatli bo'ldi ($r < 0.05$), Dominant follikula o'sib, ovulyasiya triggeri qo'llanilgan kunda diametri 13-15 mm li ikkilamchi follikulalar o'rtacha soni kabergolin qabul qilgan guruhda qabul qilmaganga nisbatan kam bo'ldi. Guruh kesimida ovulyasiyalar soni sanalganda 1A-

va 2A- kichik guruhlarida ko‘proq kuzatildi. Monofollikulyar javob 1A- va 2A- kichik guruhlarda 1V-va 2V-kichik guruhlariga nisbatan 1,5 barobar ko‘p kuzatildi (17-jadvalga qarang). Dominant follikulaning persistensiyasi va follikulalarning vaqtidan oldin tez o‘ssishi faqatgina kabergolin qabul qilmagan guruhda yuzaga keldi, ya’ni 1V- va 2V- kichik guruhlarda. Ovulyatsiya bo‘lmagan follikulaning lyutinizatsiyasi kam foizlarda 1A-kichik guruhda 6,25% uchradi, 2A-kichik guruhda bunday holat aniqlanmadi, lekin 1V-kichik guruhda 28,6% va 2V-kichik guruhda 27,8% hollarda kuzatildi va yuqorida keltirilgan barcha ko‘rsatkichlar kabergolin qabul qilgan kichik guruhga nisbatan qabul qilmaganlar orasida statistik ahamiyatli deb topildi ($p<0,05$).

18-jadval

Turli ovulyatsiya induksiylari protokollarida sarflanadigan gonadotropin dozasini taqqoslash $M\pm m$

Kuzatilgan guruhlar	1A- guruh (n=16)	1 B -guruh (n=14)	2A-guruh (n=20)	2 B -guruh (n=18)
1siklda ishlatilgan gonadotropin miqdori (XB)	293,30 $\pm$ 48,80	225,30 $\pm$ 26,37	259,38 $\pm$ 27,82	205,11 $\pm$ 37,98

Turli ovulyatsiya induksiylari protokollarida sarflanadigan gonadotropin dozasini taqqoslaganimizda, letrozol va oMG kombinatsiyasi kamharj tur bo‘ldi 205,11 $\pm$ 37,98, KS+oMG+Kabergolin, ya’ni 1A guruhda esa 293,30 $\pm$ 48,80 XB eng ko‘p sarflandi. Eng kam ishlatilgan gonadotropin miqdori kabergolin qo‘llanilmagan guruhlarda bo‘ldi, ammo bu statistik ahamiyatli bo‘lmadi ($r>0,05$) (18-jadvalga qarang).

19 -jadval

Tuxumdonlar stimulyasiyasining natijalarini guruhlarda taqsimlanishi

Kuzatilgan guruhlar	1A- guruh (n=16)	1 B - guruh (n=14)	2A- guruh (n=20)	2 B - guruh (n=18)	p

Stimulyatsiya sikllarining soni	28	30	32	30	
Ovulyatsiya soni (guruhdagi stimulyatsiya soniga nisbatan)	20 (71,4%)	17 (56,7%)	25 (78%)	18 (60%)	pR1=0,24 p2=0,55 p3=0,12 p4=0,04
Homiladorliklar soni (guruhdagi ayollarga nisbatan)	7 (43,75%)	5 (35,71%)	13 (65%)	8 (44,44%)	p1=0,44 p2=0,2 p3=0,24 p4=0,03
Ko'p homilali homiladorlik (guruhdagi ayollarga nisbatan)	1 (3,57%)	3 (10%)	-	-	p1=0,04 p2=0,015 p3=(mavjud emas) p4=0,001
Tirik tug'ilganlar soni (guruhdagi ayollarga nisbatan)	6 (37,5%)	4 (28,57%)	13 (65%)	7 (38,89%)	p1=0,42 p2=0,1 p3=0,14 p4=0,01
TGSS engil darajasi (guruhdagi stimulyatsiya soniga nisbatan)	2 (7,1%)	5 (16,7%)	1 (3,1%)	4 (13,3%)	p1=0,26 p2=0,48 p3=0,49 p4=0,005
TGSS o'rta og'ir darajasi (guruhdagi stimulyatsiya soniga nisbatan)	-	2 (6,7%)	-	-	p1=0,015 p2=(mavjud emas) p3=(mavjud emas) p4=0,015

Izoh: p1 - 1A va 1V guruhlar orasidagi; p2 - 1A va 2A guruhlar orasidagi; r3 – 2A va 2 V guruhlar orasidagi; r4 1B va 2A orasidagi korrelyativ bog'liqlik.

Asosiy bosqichdagi davo natijalari shuni ko'rsatdiki ovulyatsiya soni eng ko'p 78% 2A guruhda, eng kam esa 56,7% 1V guruhda kuzatildi ($r=0,04$; 96% CI). Guruhlar orasida homiladorlik chastotasi solishtirilganda eng kam ko'rsatkich 35,71% 1 V guruhda, 2A guruhda esa 1,8 barobar ortiq uchrad 65% ni tashkil qildi va statistik ahamiyatli bo'ldi ($r=0,03$; 97% CI). TGSS engil darajasining guruhlar orasida uchrashi solishtirilganda Kabergolin qo'llanilmagan guruhlarda ular eng yuqori ko'rsatkichga ega bo'lib, 1V guruhda 2A guruhga nisbatan 5,4 barobar ko'proq uchradi ($r=0,005$; 99% CI). TGSS o'rta og'irlik darajasi faqat 1V guruhda uchradi (19-jadvalga qarang).

Yuqoridagilardan shuni xulosa qilish mumkinki, TPKS bor ayollarda ovulyatsiya stimulyatsiyasi qo'llanilganda tuxumdonlarda giperstimulyatsiya kabi asorat yuzaga kelishi mumkinligi xavfi oshadi, stimulyatsiya dori vositalariga qo'shimcha kabergolinni qo'shish follikulalarning tez o'sishi, bir nechta follikulaning birdan etilishini va dominant follikula persistensiyasi kabi holatlarning yuzaga kelishini kamaytirdi.

§4.2 Tuxumdonlar stimulyatsiya natijasida homilador bo'lgan va homiladorlik kuzatilmagan ayollardagi yallig'lanish prediktorlarining solishtirma tahlili

Ovulyatsiya triggeri qo'llanilganda giperstimulyatsiya prediktorlarini aniqlash maqsadida, trigger qo'llanilgan kuni qonda 20-jadvalda keltirilgan ko'rsatkichlar tekshirildi. VEGF- tomir endoteliysi o'sish faktori gomodimerli glikoprotein bo'lib, tomir endoteliylarida produtsirlanadi va neoangiogenez mediatorini hisoblanib, follikulogenezning muhim omilidir. Bundan tashqari bu omil sariq tana rivojlanishini ta'minlab beradi. Insulin ta'sirida VEGF sekretsiyasi kuchayadi. TPKS da granulyoz hujayralar insulinga juda sezgir bo'lib, bu sindromda VEGF miqdori o'z o'zidan oshadi. Bu tomirlar hosil bo'lishini kuchaytirib, antral follikulalarga qon kelishini oshiradi va ko'p miqdorda follikula etilishiga olib keladi. Insulin miqdorini normaga tushirish va kabergolinning antiproliferativ, antigonadotrop ta'siri natijasida VEGF va estradiol miqdori ham kuzatgan ayollarimizda pasaydi. VEGF, IL-18, IL-6 miqdorlari kabergolin qo'llanilgan guruhda qo'llanilmaganga nisbatan sezilarli past bo'ldi ($r < 0.05$). Bu ko'rsatkichlar bir biri bilan kuchli korrelyativ bog'lanishga ega bo'ldi. Xuddi shunday natijani S-reaktiv oqsil miqdori berdi. Olingan natijalarga asoslanib shuni aytish mumkinki, biz tavsiya qilgan sxema bo'yicha tuxumdonlarni stimulyatsiya qilish asoratlarni kamayishiga olib keladi.

**Ovulyatsiya triggeri qo‘llanilgan kunda yallig‘lanish markyorlarining
guruhlarda taqqoslanishi ($M \pm m$)**

Ko‘rsatkichlar	1 A guruh (n=16)	1 B guruh (n=14)	2 A guruh (n=20)	2 B guruh (n=18)
Trigger qo‘llanilgan hayz sikli kuni	15,07±0.81	17.1±0.13	15,57±1,12	17.77±1,09
VEGF miqdori	186,63±14,66	228,76±25,48	162,64±0,90	238,85±22,4 9
IL-18 miqdori	225,3±26,37	259,38±27,82	205,11±37,9 8	279,36±24,2 28
IL-6 miqdori	3,03±0,51	4,58±1,24	2,57±0,30	4,97±0,74
C – reaktiv oqsil miqdori	2,48±0,34	3,21±1,82	2,06±0,35	4,31±0,67
Estradiol miqdori	451,32±45,92	446,38±100,2 9	486,39±74,4 6	516,97±48,5 5

TPKS klomifen sitratga rezistentligi bor ayollar ovulyasiya stimulyasiyasidan keyin homilador bo‘lgan va xomilador bo‘lmagan ayollar qon zardobidagi yallig‘lanish prediktorlari ularning davolanishdan oldin klinikaga murojaat qilib kelgan paytidagi qon zardobi tekshiruvlari natijalari bilan solishtirildi. Maqsad sitokinlarning IL-6, IL-18 , S-reaktiv oqsil va vitamin D stimulyasiya protokollari natijalariga ahamiyati bormi yoki yo‘qligini aniqlashdan iborat bo‘ldi, natijalari 21-jadvalda keltirilgan.

Tadqiqotdagi ayollarda stimulyatsiya natijasida homilador bo'lgan va homiladorlik kuzatilmagan guruhlardagi yallig'lanish prediktorlarining solishtirma tahlili

Ko'rsatkichlar		Homilador bo'lgan (n=33)	Homilador bo'lmagan (n =35)	r
IL-6 (pg/ml)	M±m 95% CI Min-max	3,16±0,47 2,2-4,12 1,8-7	4,51±0,73 2,98-6,04 2,1-12	0,127
IL-18 (pg/ml)	M±m 95% CI Min-max	202,57±20,84 160,22-244,92 25.9-370	257,91±18,12 221,09-294,73 102-579	0,005
C-reaktiv oqsil (mg/ml)	M±m 95% CI Min-max	3,17±0,24 2,68-3,66 1,03-5,6	4,05±0,38 3,25-4,85 2-8,8	0,056
Vitamin D (pg/ml)	M±m 95% CI Min-max	24,61±2,57 19,38-29,84 8,9-64	18,02±2,74 12,26-23,78 6-40	0,086
Gomotsistein (mkmol/l)	M±m 95% CI Min-max	12,33±1,32 9,65-15,01 6-24.9	16,23±1,96 12,25-20,21 4-41	0,104

Izoh: r - guruhlarning o'zaro farqining ishonchliligi.

Tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, IL-6 miqdori homiladorlik kuzatilgan ayollarda $3,16 \pm 0,47$; homiladorlik kuzatilmaganlarda $4,51 \pm 0,73$ bo'lib sezilarli farq qilmadi ($p=0,127$). IL-18 guruhlardagi tahlili ahamiyatli ($p=0,005$) bo'lib, guruhlariga mos ravishda $202,57 \pm 20,84$ va $257,91 \pm 18,12$; 95% CI 221,09-294,73 ni tashkil qildi (4.6-jadvalga qaralsin). S- reaktiv oqsil organizmdagi yallig'lanish jarayonini tavsiflovchi, aniqlash uchun qulay va arzon tahlil bo'lib, homiladorlik kuzatilgan ayollarda $3,17 \pm 0,24$, homiladorlik kuzatilmagan 35 nafar ayolda bu ko'rsatkich $4,05 \pm 0,38$ bo'lib, statistik ahamiyatli deb hisoblandi ($p=0,056$).

Tuxumdonlar polikistozi sindromi rivojlanishida Vitamin D ning roli uning insulinga rezistentlik va giperandrogeniyaga olib kelishi patogenetik asoslangan bo'lib, homiladorlik kuzatilgan ayollarda uning konsentratsiyasi $24,61 \pm 2,57$ va homiladorlik kuzatilmagan ayollarda $18,02 \pm 2,74$ ni tashkil qildi, lekin statistik ahamiyatli bo'lmadi ($p=0,086$) va ishonchlilik intervali 92% CI ga teng bo'ldi.

§ 4.3. Ovulyatsiya stimulyatsiyasi o‘tkazilgan klomifenga rezistentli TPKS bor ayollarda optimal ovulyatsiya triggerini tanlash

Yaqin 15-20 yilgacha ovulyatsiya stimulyatsiyasi protokollarida tuxum hujayrani oxirigacha yetilishi va uning yorib chiqishi uchun ovulyatsiya triggeri sifatida faqat odam xorionik gonadotropini qo‘llanilgan. Ammo oXG o‘zining qonda uzoq vaqt saqlanishi TGSS ning rivojlanishi patogenezi asosida yotib, bunday asorat yuzaga kelishi bo‘yicha yuqori xavf guruhiga kirgan ayollarni ya’ni, ayol yoshi ≤ 30 , TMI $\leq 22 \text{ kg/m}^2$, TPKS ning klassik A fenotipi, AT TPO $> 300 \text{ mME/l}$, AMG $\geq 5 \text{ ng/ml}$, ORPI ≥ 4 , tuxumdonlarning hajmi $\geq 15 \text{ sm}^3$, bitta tuxumdondagi antral follikullalar soni 20 va undan ortiq bo‘lgan ayollarda trigger sifatida GnRG agonistlarini qo‘llashga olib keldi.

Asosiy maqsadimiz klomifenga rezistentligi bor ayollarda asoratsiz homiladorlikka erishish bo‘lganligi tufayli optimal triggerni tanlab uni qo‘llashdan iborat bo‘ldi va biz GnRG agonistini (Triptorelin 0,1 Dekapeptil, Ipsen Pharma Biotech, Fransiya) va uning oXG (gonadotropin xorionicheskiy 1500 ME, proizvoditel MEZ, Rossiya) bilan kombinatsiyasini tanladik. Bunda oXG ning dozasini tanlash muhim bo‘lib 5000 TB va undan ortiq miqdori TGSS xavfini oshiradi, 1000 TB oXG esa lyutein fazani ushlab turish uchun etarli emas bo‘lib, biz oXG ning 1500 TB ya’ni hayz siklining ikkinchi fazasini ushlab turish uchun eng minimal dozasini tanladik.

22-jadval

Trigger qo‘llanilishiga qarab ajratilgan guruhlardagi ayollarning ahamiyatli ko‘rsatkichlari natijalari (dominant follikula paydo bo‘lgan kun, trigger qo‘llanilishidan oldin)

Ko‘rsatkichlar		Trigger 1500 TB oXG+0,2 GnRG agonisti (n=20)	Trigger 0,2 GnRG agonisti (n=18)	Trigger 5000-10000 TB oXG (n=30)	r1	r2	r3
Ayollarning yoshi	M $\pm$ m 95% CI	24,91 $\pm$ 0,46 23,95-25,87	25,02 $\pm$ 0,24 24,52-25,52	27,12 $\pm$ 0,53 26,04-28,2	0,001	0,003	0,83
TVI (kg/m²)	M $\pm$ m 95% CI	21,8 $\pm$ 0,62 20,51-23,09	21,6 $\pm$ 0,84 19,85-23,35	24,07 $\pm$ 0,25 23,56-24,58	0,01	0,001	0,85
AMG (ng/ml)	M $\pm$ m 95% CI	6,47 $\pm$ 1,61 3,11-9,83	6,23 $\pm$ 1,73 2,62-9,84	4,08 $\pm$ 0,43 3,2-4,96	0,23	0,16	0,92

ORPI	M±m 95% CI	5,02±0,21 4,58-5,46	4,96±0,54 3,83-6,09	3,33±0,41 2,49-4,17	0,0,2	0,001	0,92
AT TPO (mME/l)	M±m 95% CI	101,29±28,32 42,22-160,36	95,89±29,66 34,02-157,76	16,87±6,38 3,84-29,9	0,01	0,01	0,90
VEGF (ME/ml)	M±m 95% CI	186,63±14,66 156,05-217,21	195,11±19,09 155,29-234,93	118,61±16,42 85,08-152,14	0,004	0,003	0,73
Estradiol (pgmmol/l)	M±m 95% CI	324,57±29,66 262,7-386,44	345,36±23,27 296,82-393,9	303,56±33,23 235,7-371,42	0,31	0,64	0,58
M-exo	M±m 95% CI	9,1±0,98 7,26-11,14	8,9±0,69 7,46-10,34	9,02±0,78 7,43-10,61	0,46	0,95	0,87

Izoh: r1 va r2 - I va II guruhlarining III guruhi bilan; r3 - I va II guruhlarining o‘zaro farqining ishonchliligi.

23 –jadval

Trigger qo‘llanilgach 72 soatdan so‘ng ayollardagi ahamiyatli ko‘rsatkichlarning tahlili

Ko‘rsatkichlar	Trigger 1500 TB oXG+0,2 GnRG agonisti (n=20)	Trigger 0,2 GnRG agonisti (n=18)	Trigger 5000-10000 TB oXG (n=30)	r1	r2	r3
VEGF ME/ml M±m 95% CI	237,05±19,09 197,23- 276,87	224,79±23,28 176,23- 273,35	278,55±21,35 234,95- 322,15	0,015	0,010	0,69
Estradiol pg/ml M±m 95% CI	451,32±45,92 355,53- 547,11	416,94±63,38 284,73- 549,15	502,12±23,62 453,88- 550,36	0,033	0,021	0,066
M-exo M±m 95% CI	10,78±0,70 9,32-12,24	9,84±0,51 8,78-10,9	11,6±0,66 10,25-12,95	0,04	0,02	0,28
Stimulyasiya qilingan sikllar soni n= (o‘rtacha simulyasiya soni 1bemor)	37 (1,85)	29 (1,61)	54 (1,8)			
Ovulyasiya n= (%)	27 (73%)	21(72%)	32 (59%)	0,02	0,02	0,96
OBFL (LNF) n= (%)	4 (10,8%)	3 (10,3%)	9 (16,7%)	0,8	0,7	0,9
Follikula persistensiyasi n= (%)	2 (5,4%)	2 (7%)	9 (17%)	0,01	0,02	0,8
Homiladorlik						

Izoh: r1 va r2 - I va II guruhlarining III guruhi bilan; r3 - I va II guruhlarining o‘zaro farqining ishonchliligi.

Ovulyatsiya triggeri qo'llanilgach 72 soatdan so'ng quyidagi ko'rsatkichlar 3 ala guruhlarda baholandi va natijalari VEGF $237,05 \pm 19,09$; $224,79 \pm 23,28$ va $278,55 \pm 21,35$; estradiol $451,32 \pm 45,92$; $416,94 \pm 63,38$ va $502,12 \pm 23,62$; endometriy M-exo $10,78 \pm 0,70$; $9,84 \pm 0,51$ va $11,6 \pm 0,66$ 1chi va 2chi guruhlar o'rtasida sezilarli statistik farq tafovut qilinmadi (23-jadval).

Stimulyatsiya natijalari quyidagilar bilan baholandi: 1) ovulyatsiya soni 1chi guruhda 37 sikldan 27 (73%) ta ovulyatsiya; 2 chi guruhda 29 siklga 21 (72%) ta va 3 chi guruhda 32 (59%) ovulyatsiya sodir bo'ldi. 1chi va 2 chi guruh 3 chi guruh bilan solishtirilganda ahamiyatliligi ko'rildi ($p=0,02$; 98 % CI); 2) ovulyatsiya bo'lmagan follikula lyuteinizatsiyasi 1chi guruhda 8 (21,6%), 2 chi guruhda 6 (21%) tani va 3chi guruhda 13 (24%) tashkil qildi; 3) follikula persistensiyasi 1chi guruhda 2 (5,4%), 2chi guruhda 2 (7%) ni va 3 chi guruhda 9 (17%) tani tashkil qilib natijalar guruhlar orasida ahamiyatli farq qilmadi.

Kabergolin oshqozon osti bezi β hujayralari aktivligini pasaytiradi va o'z navbatida glyukozaga tolerantlikni oshiradi. Bu esa insulinga rezistentligi bo'lgan ayollarda NOMA-IR ni normal ko'rsatkichga egaligi bilan isbotlanadi. Qondagi prolaktinning yuqori konsentratsiyasi buyrak usti bezida androgenlarning sintezini oshishiga olib keladi, natijada tuxumdonlardagi steroidogenez pasayadi.

Yuqorida keltirilgan jadvallar ichida keltirilgan ko'rsatkichlar oldingi boblarda ta'riflangan bo'lib, hozir umumlashtirib giperstimulyatsiya mezonlarini ishlab chiqish uchun umumlashtirdik.

XOTIMA

Nikohdagi bepushtliklarning 83,1% hollari ayollarning reproduktiv faoliyatining buzilishidan kelib chiqishi aniqlangan. Bepushtlikdan aziyat chekayotgan oilalarning 16,9 % ida er-xotinlarning har ikkalasida ham reproduktiv disfunktsiya aniqlangan. Ayollardagi bepushtlik sabablari tarkibida nay-peritoneal omillar (38,5%), endokrin bepushtlik (27,7%), genital endometriozi (23,0%) kabilari ustunlik qiladi. Ayollarning 50,8 %ida bepushtlik bir nechta omillarning birikmasidan kelib chiqadi [4; 34-40 b., 7; 113-140 b.].

Ayollarda reproduktiv funksiyani tiklash uchun endokrin kasalliklarni normallashtirishdan tashqari, ovulyasiyani induksiya qilishning turli usullari qo'llaniladi [18; 34-41 b.].

Tadqiqotimizning maqsadi anovulyator bepushtligi bor normal tana vaznli TPKS klomifenga rezistent bo'lgan ayollarda ovulyasiya stimulyasiyasi usullarini tuxumdonlar giperstimulyasiyasini oldini olgan holda takomillashtirish bo'ldi.

Tadqiqot materiallari O'zbekiston Respublikasi Xorazm viloyati Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali "Akusherlik va ginekologiya" kafedrası, hamda Xorazm viloyati Urganch shahrida joylashgan "Zurriyot shifo" va "Sentr zdorovya" xususiy klinikalarida yig'ildi. Jami kuzatilgan ayollar 148 nafar bo'lib, shundan 1-asosiy guruhni 68 nafar klomifenga rezistent anovulyator hayz siklli ayollar, 2-taqqoslama guruhni 50 nafar klomifenga sezgir anovulyator hayz siklli ayollar va 30 nafarni nazorat guruhidagi amaliy sog'lom ayollar tashkil qildi.

Birinchi bosqichda: barcha ayollarga hayzining 3chi kunidan boshlab, 5 kun davomida klomifen sitrat 50 mg dan berilib, tuxumdonlar javobi kuzatilmaganda uning dozasi 150mg gacha oshirildi. Tuxumdonlari klomifen sitratga javob bergan ayollar 50 nafar bo'lib ular taqqoslama guruhni tashkil qildi va ularning klinik-laborator tahlil natijalari tadqiqotimizning asosiy qismi bo'lgan klomifenga rezistentlik prediktorlarini aniqlashga asos bo'ldi. 6 sikl davomida klomifen sitrat (150 mggacha) qo'llanilib follikulalar o'sishi kuzatilmagan ayollar klomifenga rezistent bo'lgan asosiy guruhni (68 nafar) tashkil qildilar.

Tadqiqotning II bosqichida faqatgina klomifen sitratga rezistent bo'lgan normal tana vaznli TPKSli 68-nafar ayol kiritildi. Ular tuxumdonlar stimulyasiyasi turiga ko'ra 3 ta guruhga ajratildi: I guruh Klomifen sitrat va odam menopauzal gonadotropini kombinatsiyasi; II guruh Letrozol va odam menopauzal gonadotropini kombinatsiyasi; III guruhga faqat odam menopauzal gonadotropini qo'llanildi. Har bir guruh o'z navbatida A va B guruhchalarga ajratildi, barcha guruhdagi A guruhchalarga dofamin retseptori agonisti – Kabergolin kombinatsiyasi qo'llanildi. B guruhchalarga Kabergolin kombinatsiyasi qo'llanilmadi.

Tadqiqotga kiritish mezonlari: 6 oy davomida hech qanday dori vositalari qabul qilmagan, 1 yildan ortiq vaqt davomida TPKS tufayli anovulyator bepushtlikdan aziyat chekadigan 19 yoshdan 38 yoshgacha bo'lgan ayollar, tana vazni indeksi normada, ya'ni $18,5$ dan 25 kg/m^2 gacha bo'lgan, anamnezida oldin gonadotropin qo'llanilmagan, bachadon naylari o'tkazuvchanligi bor, juftlarining spermogrammasi BJSST (1992 yil) mezonlari bo'yicha fertil bo'lgan ayollar tadqiqotga kiritildi. TPKS tashhisi 2012 yilda qayta ko'rib chiqilgan AQSH Milliy Sog'liqni Saqlash Instituti (National Institutes of Health, NIH) mezonlari, Evropa Inson Reproduktsiyasi va embriologiya Jamiyati va Amerika Reproktiv Tibbiyot Jamiyati (Rotterdam ESHRE / ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2003) mezonlari bo'yicha, 2003 yilda Rotterdam va 2006 yilda AQSH-TPKS jamiyatining giperandrogenizm va TPKS mezonlari asosida qo'yildi. TPKS ning A, V va D fenotiplari olindi. Birinchi guruh uchun klomifen sitratga rezistentlik holati bo'lib, kamida 5 oy KS bilan indutsirlanganda follikula o'sishi va ovulyasiya sodir bo'lmasligi qo'shimcha me'zon bo'ldi.

Tadqiqot mezonlariga quyidagilar kirmaydi: anovulyator bepushtlikning TPKSdan boshqa turlari, kichik chanoq a'zolarida o'tkazilgan jarrohlik amaliyotlari, nay-peritoneal bepushtlik, erkaklar bepushtligi, tuxumdonlar etishmovchiligi va o'smalari, endometriozi, ya'ni tadqiqotga kirish mezonlaridan tashqari barcha holatlarlar tadqiqotdan chetlashtirildi.

Tadqiqot natijalari va uning muhokamasi: tekshiruvdan o'tgan bemorlarning yoshi 20 dan 38 yoshgacha bo'lib, o'rtacha $23,91 \pm 0.46$ yoshni tashkil qildi.

Klomifen sitratga rezistentligi bor ayollar orasida 25dan 30 (46%) yoshgacha va 31 dan 37 (26%) yoshgacha bo'lgan ayollar ko'pchilikni tashkil qilib, bu ko'rsatkich klomifenga rezistentligi bo'lmagan solishtirma guruhdagi ayollardan 2 va 3,5 barobar ortiq bo'ldi.

TPKS bor ayollarning yaqin qarindoshlarida arterial gipertoniya, qandli diabet va tizimli yallig'lanish kasalliklari boshqalarga nisbatan ko'proq uchrar ekan. Ota onasida kuzatilgan bepushtlik keyinchalik farzandlaridagi TPKSga xos gormonal o'zgarishlarni yuzaga keltirgan bo'lishi mumkin. TPKSda ham organizmda aseptik yallig'lanishga xos o'zgarishlar kuzatilishi, ota onasida uchragan tizimli yallig'lanishning farzandida boshqa ko'rinishda shakllanganini isbotladi. Onasida kuzatilgan TPKS nazorat guruhida uchramadi va asosiy guruhning aksariyat ayollarida kuzatilib, bu sindrom qarindoshlar orasida nasl surishi mumkinligini ko'rsatdi. Jinsiy a'zodagi yallig'lanish kasalliklari TPKS yuzaga kelishiga sabab bo'lishi yoki kasallik kechishini og'irlashtirishi mumkin. TPKSda gormonal fon o'zgarganligi sababli qondagi gomeostaz jarayonlari ham o'zgaradi va natijada, bola tushishi va homila ko'tara olmaslik kabi asoratlar yuzaga kelishi mumkin.

Bepushtlik davomiyligi bo'yicha tahlil olib borilganda, 1-2yil davomida kuzatilgan bepushtlik guruhlariga mos ravishda 46,6%, 74% ayolda kuzatilib, statistik ahamiyatli farq qildi ($r < 0,05$). 3-4 yillik bepushtlik 1-guruhda 39,7% va 2-guruhda 26% hollarda qayd qilindi. 5 yildan ko'p bo'lgan bepushtlik faqatgina klomifenga rezistent TPKSli ayollarda aniqlandi. Bepushtlikning davomiyligi va ikkilamchi bepushtlik klomifenga rezistentligi bor bo'lgan ayollarda yuqori ekanligi ko'rildi.

Yadav S va Tarvare R ning ilmiy tadqiqotlarida TPKS bilan amaliy sog'lom ayollardagi BA/SA o'lchamlarini solishtirib, TPKS bor ayollarda o'rtacha $0,87 \pm 0,05$, nazorat guruhidagilarda esa $0,82 \pm 0,05$ bo'lib, bizning tadqiqotimiz natijalari asosiy guruhda $0,84 \pm 0,04$ va nazorat guruhida $0,74 \pm 0,81$ ni tashkil qilib tadqiqotlar orasida o'xshashlik aniqlanmadi, balki buning sababi bizlar olib borgan tadqiqotda faqat normal tana vaznli ayollarning qatnashganligidadir. Kuzatgan ayollarimiz normal tana vaznli bo'lsada, ularda vitseral semizlikni tavsiflovchi

BA/SA nisbati normadan yuqori bo'ldi. $BA/SA \geq 0,80-0,84$ oralig'i kuzatilgan ayollar guruhlariga mos ravishda 45,6%; 24%; 23,3% da kuzatilib, guruhlarni solishtirganimizda klomifenga rezistent guruhda bu ko'rsatkich boshqa guruhlariga nisbatan keskin yuqori va statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($p_1 < 0.001$, $p_3 < 0.001$). 2-guruh va nazorat guruhi o'rtasida bu ko'rsatkich ahamiyatli farq qilmadi ($p_2 > 0.05$). $BA/SA \geq 0,85$ bo'lgan ayollar faqatgina 1- va 2- guruh ayollarida aniqlanib, 1-guruhda 15 (22,1%) va 2- guruhda 3(6%) nafar ayolni tashkil qildi va bu 4 barobar ko'p bo'lib, o'zaro taqqoslanganda yuqori statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($p_3 < 0.001$).

Shunday qilib, klomifen rezistentligi bo'lgan ayollarda rezistentlik kuzatilmaganlarga qaraganda BA/SA yuqori bo'lishi kuzatildi. BA/SA ko'rsatkichining faqatgina 0,85 dan yuqoriligi emas normal tana vaznga ega TPKS kuzatilganlarda 0,80 dan 0,85 gacha bo'lgan oraliq ham muhim prognostik ahamiyatga egaligi tadqiqotimiz natijasida o'z isbotini topdi.

TPKS da giperandrogeniyaning klinik ko'rinishi bu asosan girsutizm va akne vulgaris bo'lib, kamdan kam hollarda alopetsiya kuzatilishi mumkin. Girsutizmni baholash uchun modifitsirlangan Ferriman Galvey (mFG) shkalasidan foydalandik. Engil darajadagi girsutizm I guruhda 34 (50%), II guruhda 20(40%) nafar ayolda aniqlandi. O'rta og'irlikdagi girsutizm guruhlarida mos ravishda 26,5%, 18% da kuzatilib, guruhlarni solishtirganda 1- guruhda 2-chi guruhdagi ayollardan bu ko'rsatkich 1,5 barobar ortiq bo'ldi ($r < 0,01$). S.Yadav va R.Tarvare ning ilmiy tadqiqotlarida acne vulgaris 64%, girsutizm 84% va noregulyar hayz sikli 84% hollarda uchraydi, bizning tadqiqodimizdagi ayollardan olingan natijalardan sezilarli farq qilmadi.

Kuzatuvimizdagi ayolarning I guruhida birlamchi bepushtligi bor ayollar 45 (66%) nafar, ikkilamchi bepushtligi bor ayollar 23 (34%) nafarni tashkil qildi. II guruhda birlamchi bepushtlik 39 (78%), ikkilamchi bepushtlik 11 (22%) nafar ayolda uchraydi.

HAIR-AN sindromi klomifenga rezistentligi bor guruhdagi ayolarning 8 (11,8%) nafarida, klomifenga rezistentligi bo'lmagan guruhda bu patologiya 1 (2%)

holatda uchrab, yuqori statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($p < 0,001$; 99% CI) va klomifenga rezistentlik sifatida prognostik ahamiyatli ekanligi tadqiqotimizdagi kuzatuvlarimiz natijasida o'z aksini topdi.

Allergologik anamnezi o'rganilganda I va II guruhdagi ayollarda nazorat guruhidan ancha yuqoriligi, klomifenga rezistentligi bor ayollarda taqqoslama guruhga nisbatan 2 barobar ($p_3 = 0,01$; 99% CI), nazorat guruhidan esa 7-8 barobar ($p_1 = 0,0003$; 99,97% CI; $p_2 = 0,22$; $p_3 = 0,01$) yuqoriligi ko'rilgan (45,59%; 24%; 13,33%).

S.V. Jukovskayaning ilmiy izlanishi maqsadi ECU dasturidagi TPKSli bemorlarda qalqonsimon bezning holatini o'rganish va qalqonsimon bez funksiyasining ayrim ko'rsatkichlari va tuxumdon giperstimulyasiyasi sindromining rivojlanishi o'rtasidagi mumkin bo'lgan munosabatlarni aniqlash edi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, qalqonsimon bez kasalliklari mos ravishda 1- va 2- guruhlarida 66 (18,38%) va 62 (17,27%) ayollarda kuzatilgan; ECU dasturi paytida barcha bemorlarda eutiroid holati mavjud edi, shu bilan birga, AT-TPO tarkibining laboratoriya normasiga (35 TB/ml) nisbatan o'n barobargacha ko'tarilishi kuzatildi, klinik ko'rinish yo'q. 1- va 2- guruhlarda 92 (25,62%) va 95 (26,46%) bemorlarda autoimmun tireoidit belgilari aniqlangan. Tadqiqotning asosiy natijasi - qon zardobidagi AT-TPO kontsentratsiyasi va tuxumdonlarning giperstimulyasiyasi sindromining rivojlanishi o'rtasidagi statistik jihatdan muhim korrelyasiyani aniqlash. Ushbu ko'rsatkich chegaralar darajasi > 360 TB/ml dan oshib ketganda TGSS rivojlanish xavfining prognostik jihatdan muhim belgisi ekanligini keltirib, bizning tadqiqotimiz natijalari ham S.V. Jukovskayaning ilmiy natijalari bilan mos keldi va turli og'irlik darajadagi TGSS rivojlangan ayollarda uning o'rtacha miqdori $347,8 \pm 98,24$ ni tashkil qildi.

TPKS bilan autoimmun tireoiditning birga kelishi anovulyasiyaga sabab bo'lish ehtimolligini oshirish bilan birga, har ikkala patologiyada ham past tizimli yallig'lanish jarayonlariga moyillikni ham oshirib, autoimmun patologiyaning kuchayishiga olib keladi. Klomifenga rezistent guruhda qalqonsimon bez patologiyasi rezistent bo'lmagan guruhga nisbatan yuqoriligi, TPKS bor ayollarda

qalqonsimon bez patologiyalarini aniqlash muhim ko'rsatkichligini ko'rsatdi.

Gormonlar tahlilidan olingan ma'lumotlarga ko'ra, kuzatilgan guruhlarda FSG, LG, umumiy va erkin testosteron, TTG va erkin T4 natijalari I va II guruhdagi ayollarning orasida sezilarli farq aniqlanmadi ($r > 0.05$). Muhim farqlarni 1- va 2- guruhlarni nazorat guruhi bilan solishtirganda kuzatish mumkin, bunga ko'ra yuqorida keltirilgan barcha gormonlar miqdori nazorat guruhidan ahamiyatli farq qildi ($r = 0.0001$). AMG, ORPI, prolaktin va AT TPO natijalari 1- guruhdagi ayollarda 2- guruhdagi ayollardan yuqoriligi qayd qilindi ($p = 0,01$ (99% CI); $p = 0,01$ (99% CI); $p = 0,05$ (95% CI); $p = 0,08$ (92% CI)).

J.A. Oliveira va hamkasblari tomonidan tuxumdonlar zahirasi va javobi indeksi ishlab chiqilgan bo'lib, AMG ning hayzning 3-kuni tuxumdonlardagi antral follikulalar soniga ko'paytmasining ayol yoshiga nisbati keltirilgan bo'lib unga ko'ra yordamchi reproduktiv texnologiyalardan foydalanadigan ayollarda TGSS ni rivojlanish TPKS bor ayollarda ORPI indeksi TPKC bo'lmagan sog'lom ayollarga nisbatan 4-5 barobar yuqori ekanligi, bu esa TPKS bor ayollar tuxumdonlar giperstimulyasiyasi sindromi rivojlanishi bo'yicha yuqori xavf guruhni tashkil qilishini isbotladi va EKU dasturlarida ORPI $> 1,7$ bu TGSSning prediktoridir deyilar. Bizning tadqiqotimizdagi ayollarda ham J.A. Oliveira tadqiqotidagi TPKS li va nazorat guruhidagi ayollarning ORPI ko'rsatkichlari mos keldi. SHu bilan birga bizning tadqiqotimizda klomifenga rezistent ayollarda rezistent bo'lmagan ayollarga nisbatan bu ko'rsatkich 1,5 barobar yuqoriligi ORPI ning klomifenga rezistentlik prediktori sifatida qabul qilish mumkinligini ko'rsatdi.

Shu maqsadda klomifenga rezistentlik prediktori sifatida ko'plab tadqiqotlar natijalari qatori E.G. Asanidze va D.I. Kristesashvili tadqiqotlariga ko'ra HOMA-IR $> 2,7$ va giperandrogeniya klomifenga rezistentlik prediktori sifatida keltirilgan bo'lib, bizning maqsad ORPI indeksi ham shunday prediktor bo'la oladimi shuni bilish bo'lib, oldindan ma'lum prediktorlar bilan ORPI orasidagi korrelyativ bog'liqlik o'rganildi va korrelyativ bog'liqlik darajasi $r = 0,74$; $p < 0,0001$; 99% CI bo'lib, kuchli korrelyativ bog'lanishga egaligi ko'rindi.

TPKS da LG miqdori yuqoriligi, dominant follikula o'smaganligi tufayli qonda estrogenlar miqdori pik darajaga etmasligi oqibatida yuzaga keladi, bu esa LG/FSG nisbatini oshishi bilan tavsiflanadi. Yuqorida keltirib o'tganimizdek, ORPI insulinga rezistentlik omili bo'lgan HOMA IR bilan musbat korrelyativ bog'liq bo'lib, LG/FCG va ORPI o'rtasida ham chiziqli korrelyativ bog'liqligi o'rganildi va korrelyativ bog'liqlik darajasi $r=0,82$; $p<0,0001$; 99% ni tashkil qilib, kuchli korrelyativ bog'lanishga ega ekanligi kuzatildi va klomifenga rezistentlik prediktori bo'la olishi mumkinligini ko'rsatdi.

Biz normal vaznli TPKS ayollar qon zardobidagi IL-18 konsentratsiyasini C-reaktiv oqsil va IL-6 kabi yallig'lanishning boshqa ko'rsatkichlari bilan solishtirdik va uning insulinga rezistentlik (HOMA-IR) bilan bog'liqligini o'rgandik. Natijalar shuni ko'rsatdiki, IL 18 darajasi TPKS li ayollarda nazorat guruhiga ($r<0,001$; 99% CI) nisbatan oshgan va u klomifenga rezistentligi bo'lgan 1- guruhda eng yuqori bo'ldi ($r=0,006$; 99% CI). Xulosa qilib aytganda, IL 6 -4,5pg/ml va IL 18 - 220 pg/ml darajasi klomifenga chidamlilikning prediktori deb hisoblash mumkin.

Yallig'lanish faktorlaridan muhim omil bo'lib, gomotsistein ham hisoblanadi, qondagi uning konsentratsiyasi vitseral semizlik ko'rsatkichlari oshishi bilan u ham musbat korrelyasiyalandi va qonda miqdori ko'tarildi. Demak, TPKSda klomifenga sezgirlikni baholashda muhim ko'rsatkich sifatida gomotsisteinning miqdorini aniqlashni ham kiritishimiz mumkin.

TPKSda yallig'lanish markerlari qondagi androgenlar miqdori bilan bog'liqliligi shundan iboratki, ular tuxumdonlar teka hujayralarida androgenlar ishlab chiqarilishini stimullaydi. IL-6 va IL-18 xuddi to'qima nekrozi faktori kabi teka hujayralari proliferatsiyasini kuchaytiradi, bu esa giperandrogeniya va follikulalar atreziyasiga olib keladi. SHuni e'tiborga olgan holda biz tadqiqotimizdagi ayollarning qon zardobidagi umumiy testosteron bilan IL-18 o'zaro korrelyativ bog'liqligini o'rgandik va chiziqli korrelyasiya koeffitsenti ular orasidagi kuchli bog'liqlikni ko'rsatib berdi $r=0,87$; $p<0,0001$.

Tuxumdonlar hajmi klomifenga rezistentligi bor ayollarda $14,65\pm1,54$; rezistentligi bo'lmaganlarda esa $13\pm1,51$ ni va nazorat guruhidagi ayollarda

8,41±1,63 tashkil qilib, 1- va 2-guruhlarni nazorat guruhi bilan solishtirganda statistik ahamiyatli bo'lib, ($p_1=0.01$; $p_2=0.04$) ishonchlilik indeksi 99 % CI va 96% CI ni tashkil qildi.

Normal ovulyator hayz sikli davomida follikula atrofidagi tomirlar hayz siklining 8-10 kunidan, ya'ni dominant follikula o'lchami 10mm dan ortganidan so'ng tasvirlanadi, bu tomirlardagi dopplerometrik ko'rsatkichlar dinamikasi follikula o'sishi va etilishini baholashga yordam beradi.

Olingan dopplerometrik tekshiruv natijalaridan shuni aytish mumkinki, anovulyator hayz sikli prediktorlari asosan preovulyator fazada namoyon bo'lib, klomifen sitratga rezistentligi bor ayollarning o'rtacha qarshilik indeksi IR 0,56±0,01, 2- guruhdagi ayollarda bu ko'rsatkich 0,55±0,02 ni tashkil qilib, ular orasidagi farq statistik ahamiyatsiz ($p=1$) bo'lib, har ikkala guruh alohida nazorat guruhi bilan solishtirilganda yuqori ahamiyatli bo'ldi ($p_1<0,0001$; 99% CI va $p_2<0,0001$; 99% CI). Qon aylanish maksimal tezligi V_{max} 1- va 2- guruhlarda hayz siklining o'rtasida va sekretor fazada kamayib bordi: 1- guruhda erta follikulyar fazada 12,8±1,1; preovulyator fazada - 8,6±1,5; 2- guruhda 13,1±0,2 dan 10,8±1,7sm/s ga kamayib bordi. Nazorat guruhida esa bu ko'rsatkich aksincha 13,2±0,7 dan 22,4±2,4sm/s gacha ortib, asosiy va taqqoslama guruhlar bilan solishtirganda ($p_1<0,0001$ va $p_2<0,0001$) ahamiyatli farq qildi.

Tadqiqot guruhlarida tuxumdonlarning ultratovush parametrlarini tahlili shuni ko'rsatdiki, klomifenga rezistentlikni aniqlashda eng katta klinik ahamiyatli bo'lib, tuxumdon hajmi, antral follikullar soni, qon tomir qarshilik indeksi va qon oqimining tezligi kabi ko'rsatkichlar bilan ifodalanadi. Bizning tadqiqotimiz natijalariga ko'ra, ushbu mezonlarning kombinatsiyasi TPKS bilan og'riq bemorlarning 90%ida klomifenga rezistentlikni aniqlash imkonini beradi.

Metabolik va gormonal buzilishlarni me'yorlashtirish, shuningdek predgravidar tayyorgarlik maqsadida barcha ayollarga tarkibida: 200 mg dokozageksaenovaya kislota (DGK) – omega -3; 5 mkg xolekalsiferol - vitamin D3; 12 mg vitamin E; 400 mkg folat kislota va 150 mkg yod saqllovchi biologik faol preparat (Vitajinal, CAPSUGEL Ploermel, Fransiya) butun davolanish sikli

davomida va homiladorlik kuzatilganda butun homiladorlik davomida qo‘lanildi. Jamilian M, Samimi M (2018) va boshqalarning tadqiqotlarida TPKS bor ayollarda vitamin D bilan Omega-3 kombinatsiyasini qo‘llash ayoldagi umumiy testosteron, S-reaktiv oqsil, sitokinlar va VEGF miqdoriga ta’sir ko‘rsatishi orqali musbat natijalarga erishilgani, qolaversa, homilaning nuqsonsiz shakllanishida ya’ni miya, ko‘rish (neyrogenez), immun va skelet tizimini to‘g‘ri rivojlanishiga olib kelishini inobatga olib, bu kombinatsiyani keng qo‘llanilishiga olib keldi.

Ovulyasiya stimulyasiyasi natijalariga ko‘ra, tuxumdon stimulyasiyasi guruhlar ko‘lamida kabergolin qo‘llanilgan guruhlarda kamroq amalga oshirilgan. Dominant follikulalar soni 1A-, 2A-guruhchalarda 1V va 2V-guruhchalariga nisbatan kam etildi va statistik ahamiyatli bo‘ldi ($r < 0.05$), Dominant follikula o‘sib, ovulyasiya triggeri qo‘llanilgan kunda diametri 13-15 mmli ikkilamchi follikulalar o‘rtacha soni kabergolin qabul qilgan guruhda qabul qilmaganga nisbatan kam bo‘ldi. Guruh kesimida ovulyasiyalar soni sanalganda 1A- va 2A- kichik guruhlarida ko‘proq kuzatildi. Monofollikulyar javob 1A- va 2A-kichik guruhlarda 1V-va 2V-kichik guruhlariga nisbatan 1,5 barobar ko‘p kuzatildi. Dominant follikulaning persistensiyasi va follikulalarning vaqtidan oldin tez o‘sishi faqatgina kabergolin qabul qilmagan guruhda yuzaga keldi, ya’ni 1V- va 2V-kichik guruhlarda. Ovulyasiya bo‘lmagan follikulaning lyutinizatsiyasi kam foizlarda 1A-kichik guruhda 6,25% uchradi, 2A-kichik guruhda bunday holat aniqlanmadi, lekin 1V-kichik guruhlarda 28,6% va 2V-kichik guruhda 27,8% hollarda kuzatildi va yuqorida keltirilgan barcha ko‘rsatkichlar kabergolin qabul qilgan guruhchaga nisbatan qabul qilmaganlar orasida statistik ahamiyatli deb topildi ($p < 0,05$).

Yuqoridagilardan shuni xulosa qilish mumkinki, TPKS bor ayollarda ovulyasiya stimulyasiyasi qo‘llanilganda tuxumdonlarda giperstimulyasiya kabi asorat yuzaga kelishi mumkinligi xavfi oshadi, stimulyasiya dori vositalariga qo‘shimcha kabergolinni qo‘shish follikulalarning muddatidan oldin kattalashishini, bir nechta follikulaning birdan etilishini va dominant follikula persistensiyasi kabi holatlarning yuzaga kelishini kamaytirdi.

Ovulyatsiya triggeri qo'llanilganda giperstimulyasiya prediktorlarini aniqlash maqsadida, trigger qo'llanilgan kuni qonda tekshirildi. VEGF- tomir endoteliysi o'sish faktori gomodimerli glikoprotein bo'lib, tomir endoteliylarida produtsirlanadi va neangiogenez mediatori hisoblanib, follikulogenezning muhim omilidir. Bundan tashqari bu omil sariq tana rivojlanishini ta'minlab beradi. Insulin ta'sirida VEGF sekretsiyasi kuchayadi. TPKS da granulyoz hujayralar insulinga juda sezgir bo'lib, bu sindromda VEGF o'z o'zidan miqdori oshadi. Bu tomirlar hosil bo'lishini kuchaytirib, antral follikulalarga qon kelishini oshiradi va ko'p miqdorda follikula etilishiga olib keladi. Insulin miqdorini normaga tushirish va kabergolinning antiproliferativ, antigonadotrop ta'siri natijasida VEGF miqdori ham kuzatgan ayollarimizda pasaydi. VEGF, IL 18, IL 6 miqdorlari kabergolin bergan guruhda bermaganga nisbatan sezilarli past bo'ldi ($r < 0.05$). Bu ko'rsatkichlar bir biri bilan kuchli korrelyativ bog'lanishga ega bo'ldi. Xuddi shunday natijani S-reaktiv oqsil miqdori berdi. Olingan natijalarga asoslanib shuni aytish mumkinki, biz tavsiya qilgan sxema bo'yicha tuxumdonlarni stimulyasiya qilish asoratlarni kamayishiga olib keladi. Qondagi estradiol miqdori barcha guruhlarda bir biriga yaqin bo'lib, statistik farq qilmadi.

ORPI qo'rsatkichi ovulyasiya stimulyasiyasi turiga ko'ra guruhlar o'rtasida ahamiyatli farq qilmadi ($p > 0,05$). Ammo nazorat guruhidagi ($22 \pm 0,21$; 95% CI 0,89-1,51) amaliy sog'lom ayollar bilan solishtirilganda kuchli ahamiyatli farq qildi ($p < 0,0001$; 99% CI). TGSS engil darajasi klomifen sitrat qabul qilgan ayollarda letrazol qabul qilganlardan ko'ra ko'proq aniqlandi, 1A-guruhda 1(8.33%), 1V-guruhda 3 (25%) va 2V-guruhda 2 (14.3%) nafar ayolda kuzatildi. 2A guruhda, ya'ni letrazol va kabergolin kombinatsiyasini qo'llagan ayollarda giperstimulyasiyaning hech bir ko'rinishi yuzaga kelmadi. TGSS o'rta og'ir darajasi faqatgina 1(8.33%) nafar 1V-guruhdagi kabergolinsiz klomifen sitrat bilan stimullangan ayolda kuzatildi.

IL-6 miqdori homiladorlik kuzatilgan ayollarda $3,16 \pm 0,47$; homiladorlik kuzatilmaganlarda $4,51 \pm 0,73$ bo'lib sezilarli farq qilmadi ($p = 0,127$). IL-18 guruhlardagi tahlili ahamiyatli ($p = 0,005$) bo'lib, guruhlarga mos ravishda

202,57±20,84 va 257,91±18,12; 95% CI (221,09-294,73) ni tashkil qildi va $r=0.005$ ga teng bo'ldi. S-reaktiv oqsil organizmdagi yallig'lanish jarayonini tavsiflovchi, aniqlash uchun qulay va arzon tahlil bo'lib, homiladorlik kuzatilgan ayollarda 3,17±0,24, homiladorlik kuzatilmagan 35 nafar ayolda bu ko'rsatkich 4,05±0,38 bo'lib, statistik ahamiyatli deb hisoblandi. Ma'lumki sitokinlar gipersekretsiyasi urug'langan tuxum xujayraning bachadonga birikishiga halaqit beradi. Lekin sitokinlar ko'pligi tufayli ularni aniqlashga ketadigan sarf xarajatlar ko'p bo'lganligi sababli, TPKS bor ayollarda S- reaktiv oqsil va IL-6 IL-18 dan sintezlanganini inobatga olib, faqatgina IL-18 ni aniqlash etarli deb xulosa qildik.

Ovulyatsiya induksiyasi o'tkazgan ayollarda yuqoridagi o'zgarishlarni oldini olish maqsadida, ularda predgravidar tayyorgarlik o'tkazish (Vitajinal preparati bilan) ovulyatsiya stimulyatsiyasi natijalarini yaxshilashga olib keladi.

Xulosa qilib aytganda, TGSS asosan klomifen sitrat qabul qilgan TPKS bor ayollarda letrozol qabul qilganlarga nisbatan ko'proq uchradi va TPKSda tuxumdonlar stimulyatsiyasida letrozolni qo'llash klomifen sitratdan xavfsizroq deb baholandi. oMGni stimulyatsiyaga qo'shish esa yana giperstimulyatsiya xavfini oshiradi, qo'shilmasa tuxumdonlar klomifenga rezistent bo'lib, stimulyatsiya muvaffaqiyatsiz yakunlanadi. Shu maqsadda biz barcha guruhdagi ayollarimizga oMGni tuxumdon stimulyatsiyasining asosiy tarkibi qilib qo'shdik, uning ta'sirida yuzaga keladigan asoratlarni esa kabergolin berib kamaytirdik.

Ovulyatsiya stimulyatsiya dori vostalarini qo'llaganda tuxumdonlar giperstimulyatsiyasi kabi og'ir asoratga olib kelishi ehtimoli juda ortadi. Bunday asoratlar yuzaga kelishi mumkinligini e'tiborga olgan holda "Tuxumdonlar polikistozi sindromi bo'lgan ayollarda tuxumdonlar giperstimulyatsiyasini birlamchi va ikkilamchi prediktorlarini aniqlash orqali uning profilaktikasi algoritmi" tuzildi.

XULOSALAR

1. Klomifenga rezistentligi bor ayollarda rezistentligi bo'lmagan ayollarga nisbatan androgenga bog'liq dermatopatiyalardan asantosis nigro va HAIR AN sindromi 5 barobar ko'p bo'ldi. TVI normal, lekin $BA/SA \geq 0,85$ bo'lgan ayollar 1-guruhda 2- guruhga nisbatan 3,7 marta yuqori bo'ldi va shu ayollarda testosteron miqdori 4 nmol/l dan oshdi. Klomifenga rezistent ayollarda LG/FSG va AMG 2 barobar, HOMA IR indeksining 3 barobar, AT TPO miqdori esa 2-guruhga nisbatan 10 barobar ortiq bo'ldi.

2. Yallig'lanish oldi mediatorlaridan IL-18 darajasi klomifenga rezistent ayollarda rezistentligi bo'lmagan guruhga nisbatan 1,8 barobar, S-reaktiv oqsil 1,9 barobar va vitamin D etishmovchiligi 2,6 barobar ko'p uchrab rezistentlikni baholashda ahamiyatli hisoblandi. IL-6 va gomotsistein taxlil natijalari klomifenga rezistentlik prediktori sifatida prognostik ahamiyati past bo'ldi.

3. Klomifenga rezistentligi bor ayollarda ORPI ko'rsatkichi klomifenga rezistent bo'lmaganlarga nisbatan 1,5 barobar yuqori bo'ldi va ORPI ko'rsatkichining 4,5 dan yuqori ko'rsatkichlari klomifenga rezistentlik prediktori deb baholandi.

4. Oldindan ma'lum bo'lgan klomifenga rezistentlik prediktorlari bo'lgan HOMA-IR va LG/FSG bilan ORPI o'rtasidagi, va IL-18 bilan ORPI ($r=0,78$) o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilib yuqori musbat korrelyatsiya aniqlandi va klomifenga rezistentlik prediktorlari shkalasini ishlab chiqishga asos bo'ldi.

5. Letrozol+oMG+Kabergolin kombinatsiyasi qo'llanilgan ayollarda Kabergolin qo'llanilmagan ayollarga nisbatan tuxumdonlar stimulyatsiyasini o'tkazish natijasida monofollikula o'sishi 1,5 barobar, homiladorlik chastotasi 1,8 barobar va natijada tirik tug'ilgan chaqaloqlarlar soni 2,3 barobar qo'p uchradi. Tuxumdonlar giperstimulyatsiya sindromi (TGSS) esa Kabergolin qo'llanilmagan guruhlarda 2,4 barobar ko'proq uchradi va bundan og'ir asoratni kamaytiradigan eng optimal stimulyatsiya usuli Kabergolin bilan kombinatsiya qilingan protokol hisoblandi. Ovulyatsiya triggeri sifatida GnRG agonistining qo'llanilishi TGSS rivojlanishinini 2 barobar kamaytirib berdi. Shu guruhlardan olingan laborator va

instrumental natijalarni taqqoslash asosida TGSS prediktorlari aniqlash va olib borish taktikasi algoritmlari tuzildi.

AMALIY TAVSIYALAR:

1) Klomifen sitratga rezistentlik prediktorlarini aniqlash algoritmidan foydalanib normal tana vaznli TPKSli ayollardagi bu holat erta baholanib natijada ayollarda uni aniqlash uchun ketadigan vaqt va mablag‘ tejaladi.

2) Klomifenga rezistent ayollarda ovulyasiya stimulyasiyasini Letrozol “steir step” + oMG+ Kabergolin yordamida olib borish, monofollikula o‘sishiga va uni tez o‘sib ketishi va lyuteinizatsiyasini oldini olib, bu qimmatbaho gonadotropinlar sarfini kamaytirib beradi, qolaversa ko‘p homilali homiladorlikni oldi olinadi. SHu bilan birgalikda qimmatbaho Eku dasturlaridan foydalanishni kamaytirish orqali bemorlar mablag‘i tejaladi.

3) Tabiiy fertillikni tiklash protokollarini qo‘llashdan oldin taqdim etilgan tuxumdonlar giperstimulyasiyasining birlamchi va ikkilamchi prediktorlarini baholab, uning xavfi yuqori ovulyasiya stimulyasiyasini dofamin retseptorlari agonisti bilan olib borish va ovulyasiya triggeri sifatida GnRG agonisti yoki uning past dozali (1500ME) oXG bilan kombinatsiyada qo‘llanilishi og‘ir asoratni oldini olishga olib keladi.

QISQARTMA SO'ZLAR RO'YXATI

AMG	Antimyuller gormoni
aGnRG	Gonadotrop rilizing gormoni agonisti
AT TPO	Tireoperoksidaza antitanachalari
AFS	Antral follikulalar soni
GnRG	Gonadotrop rilizing gormoni
DGEAS	Degidroepiandrosteron sulfat
E2	Estradiol
JSST	Jahon sog'liqni saqlash tizimi
IL-6	Interleykin 6
IL-18	Interleykin 18
IR	Insulinga rezistentlik
LG	Lyuteinlovchi gormon
oMG	Odam menopauzal gonadotropini
oXG	Odam Xorion gonadotropini
PRL	Prolaktin
STYA	Surunkali tizimli yallig'lanish
TGSS	Tuxumdonlar giperstimulyasiyasi sindromi
TPKS	Tuxumdon polikistozi sindromi
TVI	Tana vazni indeksi
TTG	Tireotrop gormon
UTT	Ultratovush tekshiruvi
FSG	Follikula stimullovi gormon
EKU	Ekstrakorporal urug'lantirish
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HAIR AN	hyperandrogeniya insulin resistense acantosis nigro
HOMA IR	The homeostatic model assessment insulin resistense
ORPI	ovarian response prediction index
VEGF	Vessel endothelial grows factor

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova YU.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A., Suturina L.V., Filippov O.S., SHeremeteva E. .V., CHernuxa G.E., YArmolinskaya M.I. Klinicheskie rekomendatsii «Sindrom polikistoznykh yaichnikov» // Проблемы Endokrinologii. – 2022. - № 68(2). - S. 112-127.
2. Adamova A. S., Ladygina K. A. Sovremennyye podkhody k induksii ovulyasii // Molodoy uchenyy. — 2017. — №14.2. — S. 1-4.
3. Andreeva M.G., Сыркашева A.G., Dolgushina N.V. Vliyaniye raznykh protokolov ovarialnoy stimulyasii na embriologicheskiye xarakteristiki i effektivnost pri vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiyax // Ginekologiya. – 2016. - № 18 (1). – S. 79-82.
4. Asanidze E.G., Kristesashvili D.I., Pخالadze L.K., Barbakadze L.S. Korrelyasiya antimyullerovogo gormona s gormonalnymi i morfologicheskimi xarakteristikami yaichnikov u patsientok s sindromom polikistoznykh yaichnikov s insulinorezistentnostyu i bez insulinorezistentnosti / /Meditzinskiye novosti Gruzii. – 2018. - № 2 (275). – S. 34-40.
5. Ashurova N.G., Bobokulova S.B. Eshyo odin vzglyad na problemu yuvenilnogo vozrasta // Biologiya i integrativnaya meditsina. – 2020. - №2 (42). – S. 95-106.
6. Balter R.B., Selkovich L.S., Ivanova T.V. Klinicheskiye osobennosti zenitsin s khronicheskoy anovulyasiey v zavisimosti ot metabolicheskikh narusheniy // Nauchnyye issledovaniya i razrabotki v epoxu globalizatsii: sbornik statey mejdunar. Nauchno-prakt. Konf. – Samara. - 2016. – S. 106-109.
7. Beglova A.YU., Elgina S.I. Diagnostika sindroma polikistoznykh yaichnikov na osnove kliniko-anamnesticheskikh faktorov, gormonalnykh i ultrazvukovykh markerov s primeneniem kompyutornoй программы // Akusherstvo i ginekologiya. - 2020. - № 3. -S.133-140.
8. Beglova A.YU., Elgina S.I., Gordeeva L.A. Polimorfizm genov sitoxromov u zenitsin reproduktivnogo vozrasta s sindromom polikistoznykh yaichnikov // Akusherstvo i ginekologiya, 2019.-T.3 №3. -S.8-14.

9. Bekbaulieva G.N., Kurbaniyazova M.Z., Ajetova J.R., Askarova Z.Z. Algoritm vyivleniya faktorov riska sindroma giperstimulyasii yaichnikov // Vestnik Tashkentskoy meditsinskoy akademii. – 2023. - № 6. - S. 172-176.
10. Bobokulova S.B. Differensirovanny podxod k profilaktike i lecheniyu narusheniy reproduktivnoy funktsii u zenitsin, obuslovennoy giperandrogeniey // spetsialnost 14.00.01 «Akusherstvo i ginekologiya»: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. - 2023. - S 29.
11. Bobrov YU.K., Kalugina A.S. Ovarialnyy rezerv i vybor optimalnogo protokola kontroliruemy stimulyasii superovulyasii u zenitsin s sindromom polikistoznykh yaichnikov // Jurnal akusherstva i jenskikh bolezney. – 2017. Tom XLI vypusk 1.- S. 12-19.
12. Gautam N. Allaxbadia, Rubina Merchant // Rukovodstvo po induksii i protokolam stimulyasii yaichnikov. - 2019. - S 41-47.
13. Goncharov N.P., Dedov I.I., Katsiya G.V., Gavisova A.A., Suxix G.T. Osobennosti metabolizma degidroepiandrosterona i sovremennyye vozmozhnosti ego ispolzovaniya dlya korrektsii narusheniy reproduktivnoy funktsii // Akusherstvo i ginekologiya. – 2017. – № 7. – S. 18-19.
14. Gromova O.A., Torshin I.YU., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Kalacheva A.G. Sistematicheskii analiz biologicheskikh roley i farmakologicheskikh svoystv D-xiroinozitola // Ginekologiya. - 2020.-№ 3.- S. 21-28.
15. Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadelyaeva YA.G., Darjaev Z.YU., Nikitina O.A., Bazarova T.A., Kolesnikova L.I. Analiz pro- i antioksidantnoy aktivnosti krovi u zenitsin s razlichnyimi fenotipami sindroma polikistoznykh yaichnikov i besplodiem // Akusherstvo i ginekologiya. – 2017. – № 8. – S. 86-91.
16. Dedov I.I., Butrova S.A. Sindrom polikistoznykh yaichnikov i metabolicheskii sindrom // Ojirenie i metabolizm. – 2016. – T1. - S. 30.
17. Dolgushina N.V., Desyatkova N.V., Donnikov A.E., Vysokix M.YU., Suxanova YU.A., Dolgushin O.A., Parxomenko A.A. Rol adipokinov i genov – regulyatorov adipokinov v effektivnosti programm vspomogatelnykh

- репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 2. – С. 71-78.
18. Drapkina YU.S., Makarova N.P., Smolnikova V.YU. Analiz klinicheskoy effektivnosti chelovecheskix menopauzalnykh gonadotropinov v programmax VRT // *Meditsinskiy sovet*. – 2021. - № (13). – С. 34-41.
19. Dubrovina S.O. Sindrom polikistnykh yaichnikov sovremennyy obzor // *Ginekologiya*. – 2016. - Tom 18. - № 5. – С.14-19.
20. Dudarova A.X., Smolnikova V.YU., Makarova N.P., Gorshinova V.K., A.YU. Popova V.K., Gamidov S.I., Kalinina E.A. Razlichnye metodiki oplodotvoreniya ootsitov i ix vzaimosvyaz s rezultativnostyu programm vspomogatelnykh reproduktivnykh tehnologiy pri lechenii besplodiya // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 7. – С. 96-103.
21. Egorova E.A., Terenteva A.P. Sindrom giperstimulyasii yaichnikov // *Radiologiya-praktika*. - 2015. - № 3 (51). -С. 29-36.
22. Ermoshenko B.G., Krutova V.A., Nadtochiy A.V. Vosstanovlenie reproduktivnoy funktsii patsientok s endokrinnyim besplodiem // *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. – 2019. - № 3 (108). – С. 46-50.
23. Jukovskaya, S. V. Otsenka indeksa ovarialnogo rezerva i otveta na kontroliruemogo ovarialnuyu stimulyasiyu i ego rol v prognozirovanii sindroma giperstimulyasii yaichnikov u patsientov, vkluchennykh v programmy vspomogatelnykh reproduktivnykh tehnologiy // *Med.URN*. - 2019. - № 4. - С. 70-74.
24. Jukovskaya S.V., Mojeiko L.F. Otsenka nekotorykh pokazateley funktsii щитovidnoy jelezы i ix svyaz s razvitiem sindroma giperstimulyasii yaichnikov v programmax vspomogatelnykh reproduktivnykh tehnologiy // *Med.URN*. - 2019. - № 3. - С. 54-58.
25. Zenkina V.G. Faktory angiogeneza pri razvitiі fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessov jenskikh gonad // *Byulleten sibirskoy meditsiny*. – 2016. - №15 (4). – С. 111-119.
26. Zorina V.N., Lixacheva V.V., Zorina R.M., Bajenova L.G., Tretyakova T.V. Disbalans v sisteme «Sitokinovaya smes-regulyatorno-transportnye belki» pri

- razlichnykh vidax besplodiya v programmax EKO // Meditsinskaya immunologiya. – 2018. - №2. - S. 203-214.
27. Ibragimov B.F., Xudoyarova D.R. Perspektivy diagnostiki sindroma polikistoznykh yaichnikov // Jurnal biomeditsiny i praktiki. – 2021. - №1. – S. 253-258.
28. Ibragimov B.F., Ibragimova N.S., Xamroeva L.K. Etiopatogeneticheskie, klinicheskie i laboratorno-instrumentalnye aspekty diagnostiki sindroma polikistoznykh yaichnikov u jennin // Problema biologii i meditsiny. – 2020. - №6 (124). – S.250-251.
29. Ibragimova N.S., Keldiyorova SH.X., Nazarova SH.G. Znachenie folievoy kisloty, gomotsisteina i endotelina -1 pri razvitiy sindroma polikistoznykh yaichnikov u jennin reproduktivnogo vozrasta // (CARJIS). - 2022. № 2(10) – С. 41-45.
30. Ikramova X.S., Rajabova G.O., Matrizayeva G.D. SHteyn Levental sindromi bilan kasallangan ayollar reproduktiv funksiyasini tiklashda jarroxlik va konservativ terapiyaning roli // Problema biologii i meditsiny. – 2021. - №1.1 (126). – S. 114-116.
31. Irgashev D.S., Muzaffarova M.X., Gasanova SH.S., Abduraxmanov A.D., Boboev K.T. Patogeneticheskie aspekty sindroma polikistoznykh yaichnikov. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu // Jurnal biomeditsiny i praktiki. - 2021. – T. 6, - № 3. - S.411-418.
32. Ismailov S.I., Xalimova Z.YU., Urmanova YU.M., Alieva D.A. Struktura prichin besplodiya u mujchin i jennin v g.Tashkente i Tashkentsoy oblasti Respubliki Uzbekistan po dannym skrininga // Mejdunarodnyy endokrinologicheskyy jurnal. – 2014. - № 4 (60). – S. 26-30.
33. Ixtiyarova G.A., Kurbanova Z.SH., SHodiey B.V Diagnostika i podgotovka jennin s nizkim ovarialnym rezervom yaichnikov k vspomogatelnym reproduktivnym texnologiyam // Novyy den v meditsine. - 2020. - №2(30). - С. 123.

34. Kirienko K.V., Lvova A.G. Letrozol v induksii ovulyasii (obzor literatury) // Проблемы репродукции. – 2016. - № 6. - S. 51-57.
35. Krasnopolskaya K.V., Kabanova D.I., Slesarenko O.YU. Новые подходы к индуksii ovulyasii u rezistentnykh k kломифену patsientok pri realizatsii programm, raschitannykh na vosstanovlenie estestvennoy fertilnosti // Rossiyskiy vestnik akushera ginekologa. - 2016. № 6. – S. 45-49.
36. Komarov E.K., Mixnina E.A., Osinovskaya N.S. Gormonalnye i metabolicheskie osobennosti androgennykh fenotipov sindroma polikistoznykh yaichnikov i vroжденnoy giperplazii korы nadpochechnikov pri razlichnykh olimorfnykh variantax gena CYP17A1 // Jurnal akusherstva i jenskikh bolezney. - 2020.-№ 1.- S. 27-36.
37. Kurbaniyazova M.Z., Bekbaulieva G.N., Kadirova B.M. Mediatorы vospaleniya pri sindrome polikistoznykh yaichnikov// Problema biologii i meditsiny. – 2022. - №4 (137). – С. 93-95.
38. Kurbaniyazova M.Z., Saparbaeva N.R. Optimizatsiya induksii ovulyasii u infertilnykh jennin s endokrinnyim besplodiem // Problemy biologii i meditsiny. – 2018. – № 4 (104). – S. 68-70
39. Kurbonova Z.SH. SHakllanayotgan tuxumdon polikistoz sindromining erta diagnostik markerlari // Doktor axborotnomasi. – 2022. - №2.1 (103). - S. 103-107.
40. Matrizaeva G.D. Sindrom polikistoznykh yaichnikov byl i ostayotsya problemoy nauchnoy i prakticheskoy meditsiny // Doktor axborotnomasi. – 2018. - №4. – S. 109-114.
41. Matrizaeva G.D., Ikramova X.S. Ultrazvukovye markyory u jennin s endokrinnom besplodiem takix kak sindrom polikistoznykh yaichnikov i endometrioma yaichnikov // Novyy den v Meditsine. – 2023. - № 11(61). - S. 56-60.
42. Muzaffarova M. X., Ixtiyarova G.A. Molekulyarno-geneticheskie predikторы narusheniya follikulogeneza v prognozirovanie isxodov programm vspomogatelnykh reproduktivnykh texnologiy u jennin s sindromom polikistoznykh yaichnikov //

spetsialnost 14.00.01 «Akusherstvo i ginekologiya»: avtoref. dis. ... kand. med. nauk Buxara. - 2023. – S. 25.

43. Muzaffarova M. X., Ixtiyarova G.A., Irgashev D.S., Boboev K.T. Sovremennye vzglyady na patogeneticheskie aspekty sindroma polikistoznykh yaichnikov u zenitsin reproduktivnogo vozrasta // Jurnal meditsinskix i estestvennykh nauk Sentralnoy Azii. – 2022. - №4. - S. 306-313.

44. Morchiladze A.Z., Savina V.A., Tkachenko N.N., YArmolinskaya M.I. Primenenie inhibitora ovulyasii u zenitsin s sindromom polikistoznykh yaichnikov // Jurnal akusherstva i jenskix bolezney. – 2015. Tom LX, vypusk 2. – S. 52-57.

45. Morchiladze A.Z., Potin V.V., Tarasova M.A. Primenenie nepryamykh induktorov ovulyasii pri normogonadotropnoy anovulyasii // Jurnal akusherstva i jenskix bolezney. – 2017. Tom LIX, vypusk 3. – S. 22-32.

46. Nazarenko T.A., Smirnova A.A. «Induksiya mono- i superovulyasii: otsenka ovarialnogo rezerva, ultrazvukovoy i gormonalnyy monitoring» // Problemy reproduksii. – 2004. - S. 36-42.

47. Naydukova, A.A., Kaprina E.K., Ivanets T.YU., Chernuxa G.E. Vozrastnye aspekty otsenki urovnya antimyullerova gormona pri sindrome polikistoznykh yaichnikov // Akusherstvo i ginekologiya. – 2017. – № 3. – S. 95-100.

48. Ovcharenko D.V., Popov A.A., Koval A.A., Tyurina S.S., Fedorov A.A. Vliyanie pitatelnykh veshchestv na metabolicheskie narusheniya, assotsiirovannye s sindromom polikistoznykh yaichnikov // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. - 2020. - № 4. - S. 27-33.

49. Podzolkova N.M., Koloda YU.A. Proteomnye aspekty sindroma polikistoznykh yaichnikov // Akusherstvo i ginekologiya. – 2017. – № 5. – S. 53-60.

50. Rajabova G.O., Ikramova X.S. Tuxumdonlar polikistozi bor ayollarda konservativ jarroxlik davolashning samaradorligini baxolasht// Doktor axborotnomasi. – 2022. - № 2.1 (103). – S. 200-203.

51. Sagamonova K.YU., Zolotyx O.S., Levchenko M.V. Opyt klinicheskogo primeneniya preparata xumog v programmax VRT // Problema reproduksii. – 2022. - № 4. - S. 51-56.

52. Rudakova E.B. Triggerы finalnogo sozrevaniya ootsitov v programmax EKO // Meditsinskiy sovet. 2016. - № 12. - S. 80-86.
53. Smirnova I.V., Lysenko O.V. Differensirovanny podxod k induksii ovulyasii u zenщin s sindromom polikistoznykh yaichnikov // Oхrana materinstva i detstva. - 2019. - S. 68-73.
54. Snexa Mari Ipen Optimizatsiya programmy ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya putem vybora triggera ovulyasii // Avtoreferat Moskva. - 2018. - S. 26.
55. Терещенко Алексей Vliyanie terapii kabergolinom i metforminom na regulyarnost menstrualnogo sikla i androgennuyu sistemu u zenщin s sindromom polikistoznykh yaichnikov i giperprolaktinemii // Jurnal Zdorove Ukrainy. - 2016. – S. 48-50.
56. Titova M.S., Kolodina M.I. Primenenie mio-inozitola u zenщin s polikistozom yaichnikov pri VRT // Meditsinskiy sovet. – 2022. - № 6 (16). – S. 50-56.
57. Tixomirov A.L., Manuxin I.B., Gevorkyan M.A. i dr. Anovulyatornoe besplodie: optimizatsiya diagnostiki i algoritmov lecheniya // RMJ. – 2017. - № 2. – S. 133-136.
58. Tuxumdonlar polikistozi sindromi milliy klinik bayonnomasi // Toshkent. – 2023. – B. 38.
59. Xabarov S.V., Xadarseva K.A., Volkov V.G. Vitamin D i reproduktivnoe zdorove zenщины // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. - 2020. - №5. - S. 45-53.
60. Xaydarova F.A., Muzaffarova S.A., Kalanxodjaeva SH.B., Maksudova F.T. Vtorichnye formy sindroma polikistoza yaichnikov (obzor literatury) // Endokrinnaya ginekologiya. – 2021. - №4 (36). - S. 135-136.
61. Chernuxa G.E., Kaprina E.K., Naydukova A.A. Induksiya ovulyasii letrozolom u zenщin s sindromom polikistoznykh yaichnikov // Ginekologiya. – 2017. № 6 (19). - C. 19-23.
62. Shevchik E.E., Kokotova T.F. Exograficheskie kriterii narusheniy ovarialnogo sikla // Ukrainskiy meditsinskiy 2005. - № 5 (49). – S. 125-128.

63. Alam M.H., Miyano T. Interaction between growing oocytes and granulosa cells in vitro. // *Reprod Med Biol.* – 2019. Aug 22. № 19(1). – R. 13-23.
64. Amsterdam ESHRE / ASRM - Sponsored 3rd PCOS Consensus Working Group Consensus on Women's Health Aspects in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // *Buzz Reprod.* – 2012. № 27. – R. 14-24.
65. Bakir, Marwa., Abdel-Mageed., Samir Mohamed Ehab. Etiology, Management, and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review // *Journal of Women's Health.* - 2021. - № 3. - R. 39-56.
66. Beliver Jose, Redriguez Luis, Robles Ana Polycystic ovary syndrome through a woman's life // *J Assist Reprod Genet.* – 2018. - № 35. R. 25-39.
67. Bell D, Yap J, Yu Jin T, et al. Modified Golan classification of ovarian hyperstimulation syndrome // *Reference article.* -2022. – R. 885-891.
68. Bianchi V.E., Locatelli V. Testosterone a key factor in gender related metabolic syndrome // *Obes Rev.* – 2018. № 19. – R. 557–575.
69. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler A.R. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation // *J Am Acad Dermatol.* - 2019 Jun. - № 80(6). -R. 1497-1506.
70. Casadei Luisa, Fanisio Francesca et al. The diagnosis of PCOS in young infertile women according to different diagnostic criteria: the role of serum anti Mullerian hormone // *Archives of Gynecology and obstetrics.* – 2018. № 298. - P. 207-215.
71. Carmina E. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome // *Curr Opin Endocrinol Metab Res.* – 2020. - № 12. – R. 49-52.
72. Chaudhary, H., Patel, J., Jain, N.K. et al. The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis // *J Ovarian Res.* – 2021. – R. 14.
73. Chauvin S, Cohen-Tannoudji J, Guigon C.J. Estradiol Signaling at the Heart of Folliculogenesis: Its Potential Deregulation in Human Ovarian Pathologies. // *Int J Mol Sci.* - 2022 Jan 3. - №23(1). – R. 512.

74. De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V., Massaro M.G., Morgante G., Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2016. – Vol.14. – P. 38.
75. Detti Laura, Heather Jeffries, Lues Williams Fertility biomarkers to estimate metabolic risks in women with polycystic ovary syndrome // *Reproductive physiology and disease.* – 2015. № (32). – R. 1749-1756.
76. Dobrokhotova Yu.E., Matrizayeva G.D., Kurbanliyazova M.Z., Dushanova Z.A. Various methods of ovarian stimulation as a solution to the problem endocrine infertility // *Yevrosiyo pediatriya axborotnomasi.* – 2020. - № 2 (5). - S. 43-49.
77. Elkhateeb R.R., Mahran A.E., Kamel H.H. Long-term use of clomiphene citrate in induction of ovulation in PCO patients with clomiphene citrate resistance // *J GynecolObstet Hum Reprod.* – 2017. – Vol.46. – P.575-577.
78. FIGO 2022 NEW ovulatory disorders classification system <https://www.figo.org/news/figo-publishes-new-ovulatory-disorders-classification-system>
79. Glintborg D., Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol.* – 2017. – Vol.176. – P.R53-R65.
80. Ghanem Mohamad, Elboghdady Laila, Mohamad Hassan Clomiphene Citrate co-treatment with low dose urinary FSH versus urinary FSH for clomifen resistant PCOS // *Assisted reproductive technologies.* – 2015. - № (30). – P.1477-1485.
81. Hassa H., Tamir M., Yildiz.Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical sings are oligo/anovulation or hirsutism // *Arch Gynecol Obstet.* – 2016. - № (274). - P. 227-232.
82. Ikhtiyarova G.A., MuzaffarovaM.Kh., Irgashev D.S. Analysis of the results of the use of assisted Reproductive technologies in polycystic ovarian syndrome // *International bulletin of medical sciences and clinical research.* – Hamburg. - 2022. - Volume. – 2. Issue 12. - P.26-31.
83. Ikhtiyarova G.A., MuzaffarovaM.Kh., Irgashev D.S. Application of assisted reproductive Technologies in polycystic ovarian syndrome // *International bulletin*

of medical sciences and clinical research. – Hamburg. - 2022. - Volume 2. - Issue 12. - P. 32-38.

84. Ikhtiyarova G.A., Muzaffarova M.Kh. The role of determinant genes of steroid hormones dysfunction regulators (CYP17A1RS743572, CYP19A1-RS247015) in the development PCOS in women with infertility // International Journal of Scientific Pediatrics. – 2022. - №7. - R. 5-11.

85. Ikhtiyarova G.A., Muzaffarova M.Kh., Irgashev D.S., Evaluation of the efficacy of assisted reproductive technologies in polycystic ovarian syndrome // International bulletin of medical sciences and clinical research. – Hamburg. - 2022. - Volume 2. - Issue 12. - P. 209-215.

86. Jena D, Choudhury AK, Mangaraj S, Singh M, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Study of Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Thickness and Its Correlation with Cardiometabolic Risk Factors and Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. Indian J Endocrinol Metab. - 2018 May-Jun. - № 22(3). – R. 321-327.

87. Jin J, Ma Y, Tong X, Yang W, Dai Y, Pan Y, et al. Metformin Inhibits Testosterone-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Ovarian Granulosa Cells via Inactivation of P38 MAPK // Hum Reprod. - 2020. - № 35(5). – R. 1145–58.

88. Kazemi M, Jarrett B.Y., Vanden Brink H, Lin A.W., Hoeger K.M., Spandorfer S.D., Lujan M.E. Obesity, Insulin Resistance, and Hyperandrogenism Mediate the Link between Poor Diet Quality and Ovarian Dysmorphology in Reproductive-Aged Women.// Nutrients. - 2020 Jun 30. № 12(7). – R. 1953.

89. Khadilkar Satish Suvarna Polycystic Ovarian syndrome: It is time to rename to HA-PODS? // The journal of obstetrics and gynecology of India. – 2016. - № 66 (2). - P. 81-87.

90. Klevedal C., Turkmen S. Fetal-maternal outcomes and complications in pregnant women with polycystic ovary syndrome // Minerva Ginecol. – 2017. – Vol.69. – P.141-149.

91. Kurbaniyazova M.Z., Dobrokhotova Yu. E., Matrizayeva G.D., Duschanova Z.A., Saparbayeva N.R., Ikramova X.S. Varius Methods of ovarian stimulation as a

solution to the problem of endocrine infertility // Central Asian Journal of Pediatrics. – 2020. - Volume 2(5). – P. 43-48.

92.Kurbaniyazova M.Z., Matrizayeva G.D., Duschanova Z.A., Saparbayeva N.R. Ovarian hyperstimulation syndrome - as a complication of ovulation induction // Central Asian Journal of Pediatrics. - 2019; - № 2(2). – R. 123-128.

93.Lee Karen, Couchman Grace, Walmer David Successful Pregnancies in patient with estrogenic anovulation after low dose human chorionic gonadotropin therapy alone following hMG for controlled ovarian hyperstimulation // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2015. - Vol 22. No 1. - P. 37-40.

94.Liao B, Qi X, Yun C, Qiao J, Pang Y. Effects of Androgen Excess-Related Metabolic Disturbances on Granulosa Cell Function and Follicular Development // Front Endocrinol (Lausanne). - 2022 Feb 14. - № 13. – R. 815-968.

95.Lindheim Steven, Glenn Tanya Ovulation induction for general gynecologist // The journal of obstetrics and gynecology of india. – 2018. - № 68 (4). - P. 242-252.

96.Lutz S.Z., Wagner R, Fritsche L, Peter A, Rettig I, Willmann C, Fehlert E, Martus P, Todenhöfer T, Stefan N, Fritsche A, Häring HU, Heni M. Sex-Specific Associations of Testosterone With Metabolic Traits. // Front Endocrinol (Lausanne). - 2019 Mar 13. - № 10. – R. 90.

97.Morishita et al. Pioglitazone is effective for multiple phenotypes of the Zucker fa/fa rat with polycysts ovary morphology and insulin resistance // Journal of ovarian Research. – 2018. - № 11. – R. 24.

98.Muzaffarova M.H., Ikhtiyarova G.A., Oripova F.Sh. Molecular genetic predictors of metabolic and folliculogenesis disorders in predicting outcomes of assisted reproductive technology programs in women with polycystic ovary syndrome // British Medical Journal. – London, 2022. - Volume 2. - No.5. - P.15-19.

99.Muzaffarova M.Kh., Ikhtiyarova G.A., Boboev K.T., Modern aspects of etiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome // European Journal of Modern Medicine and Practice. Madrid. - 2022. – Volume 2. - No. 8. - P. 86-93.

- 100.** Nemati M., Nemati S., Taheri A.M., Heidari B. Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2017. – Vol.46. – P.579-585.
- 101.** Oliveira JB, Franco JG Jr. The ovarian response prediction index (ORPI) as a clinical internal quality control to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // JBRA Assist Reprod. - 2016 Aug 1. - № 20(3). – R. 91-2.
- 102.** Qin, J.C. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle // Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2017. – T. 46. № 1. – P. 1-7.
- 103.** Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevan I S, Bidhendi Yarandi R, Ghare Naz MS, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. // Gynecol Endocrinol. – 2021. - № 37. – R. 392-405.
- 104.** Sathyapalan T., Al-Qaissi A., Kilpatrick E.S. et al. Salivary and serum androgens with anti-Müllerian hormone measurement for the diagnosis of polycystic ovary syndrome // Sci Rep. – 2018. – Vol.8. – P. 3795.
- 105.** Sathyapalan T., Al-Qaissi A., Kilpatrick E.S., Dargham S.R., Atkin S.L. Anti-Müllerian hormone measurement for the diagnosis of polycystic ovary syndrome // Clin Endocrinol (Oxf). – 2018. – Vol.88. – P.258-262.
- 106.** Sharma A, Welt C.K. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. // Med Clin North Am. – 2021. - № 105(6). – R. 1099-1116.
- 107.** Stracquadanio M., Ciotta L., Palumbo M.A. Relationship between serum anti-Müllerian hormone and intrafollicular AMH levels in PCOS women // Gynecol Endocrinol. – 2018. – Vol.34. – P.223-228.
- 108.** Tamashunas N.L, Bergfeld W.F. Male and female pattern hair loss: Treatable and worth treating. // Cleve Clin J Med. - 2021 Mar 1. - № 88(3). – R. 173-182.
- 109.** Walters K.A., Handelsman D.J. Role of androgens in the ovary. // Mol Cell Endocrinol. – 2018. - № 465. – R. 36–47.

110. Xi Wenyan, Yang Yongkang, Mao Hui, Zhao Xiuhua, Liu Ming. Circulating anti-mullerian hormone predictor of ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome // Journal of ovarian research. – 2016. - № (9). – R. 3-7.
111. Xu Huiyu, Zeng Lin, Rui Yang, Li Rong Retrospective cohort study: AMH is best ovarian reserve markers in predicting ovarian response but has unfavorable value in predicting clinical pregnancy in GnRH antagonist protocol // Gynecologic endocrinology and reproductive medicine. – 2017. - № 295. - P. 763-770.
112. Yadav S, Tarware R. Waist hip ratio: an anatomical predictive marker of risk of PCOS // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2019. - № 8. – R. 1630-2.
113. Zafarjanovna, K. M., Niyetbayevna, B. G., Rakhimbayevna, S. N., Tulibayevna, R. D., & Pirzhanova, I. N. Optimization of treatment for women with infertility // International Journal of Health Sciences. – 2022. - № 6(S2). – R. 94–99.

MUNDARIJA

KIRISH.....	4
ASOSIY QISM. I BOB. Klomifenga rezistent anovulyator bepushtligi bor ayollarda ovulyasiya induksiyasi usullarini optimallashtirishga zamonaviy yondashuv	7
§1.1 Klomifenga rezistent anovulyator bepushtlikning zamonaviy asoslari va tasnifi	7
§1.2 Tuxumdonlar polikistozi tufayli klomifenga rezistentlikning patogeneziga zamonaviy qarashlar	10
§1.3. Klomifenga rezistent ayollarni ovulyatsiya induksiyasiga tayyorlash	14
§1.4 Ovulyatsiya induksiyasi turlari	17
II BOB. KLOMIFENGA REZISTENTLIGI BOR AYOLLARNING TIBBIY VA IJTIMOIIY ANAMNEZI ASOSLARI	24
§ 2.1. Klomifenga rezistent infertil ayollarning anamnestik xususiyatlari	24
§2.2. Klomifenga rezistent infertil ayollarning klinik xususiyatlari	31
§ 2.3 Klomifenga rezistentligi bor ayollarni tekshirish usullari	33
§ 2.4. Klomifenga rezistent infertil ayollarni davolash usullari	37
§ 2.5. Natijalarni statistik qayta ishlash	39
III BOB. ANOVULYATOR BEPUSHTLIGI BOR NORMAL TANA VAZNLI AYOLLARDA KLOMIFENGA REZISTENTLIK PREDIKTORLARINI ANIQLASH NATIJALARI	41
§ 3.1 Tadqiqotdagi ayollarning klinik xususiyatlari	41
§3.2 Laborator tahlillar natijalari	48

§ 3.3. Qondagi yallig‘lanish mediatorlarining tahlili va ularning TPKS bilan bog‘liqligi	54
§ 3.4 Ultratovush tekshiruv natijalari	58
IV BOB. KLOMIFENGA REZISTENTLIGI BOR AYOLLARDA TUXUMDONLAR STIMULYATSIYASI USULLARINI OPTIMALLASHTIRISH	63
§4.1. Klomifen sitratga rezistentligi bor ayollarda tuxumdonlar stimulyatsiya usullari natijalari	63
§4.2 Tuxumdonlar stimulyatsiya natijasida homilador bo‘lgan va homiladorlik kuzatilmagan ayollardagi yallig‘lanish prediktorlarining solishtirma tahlili	68
§ 4.3. Ovulyatsiya stimulyatsiyasi o‘tkazilgan klomifenga rezistentli TPKS bor ayollarda optimal ovulyatsiya triggerini tanlash	71
XOTIMA.	74
XULOSA.	85
AMALIY TAVSIYALAR	87
SHARTLI BELGILAR RO‘YXATI	88
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI	89

