

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.03.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

САДИРОВА САРВИНОЗ СОБИРОВНА

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДА ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗИ
СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ВА ГЕНЕТИК ЎЗАРО
БОГЛИҚЛИКЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Садирова Сарвиноз Собировна

Репродуктив ёшда тухумдонлар поликистози
синдромининг клиник-биокимёвий
ва генетик ўзаро боғлиқларни..... 3

Садирова Сарвиноз Собировна

Клинико-биохимические и генетические
взаимосвязи синдрома поликистозных
яичников в репродуктивном возрасте..... 29

Sadirova Sarvinoz Sobirovna

Clinical, biochemical and genetic relationships
of polycystic ovary syndrome in reproductive age..... 56

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 58

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.03.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

САДИРОВА САРВИНОЗ СОБИРОВНА

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДА ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗИ
СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ВА ГЕНЕТИК ЎЗАРО
БОҒЛИҚЛИКЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib2356 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий - амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб - сахифасида (www.akusherstvo.uz) ҳамда «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталаида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Иргашева Севара Утқуровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Гилдиева Маргарита Сабировна
биология фанлари доктори

Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.03.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_» ____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо Улугбек тумани, Мирзо Улугбек кўчаси, 132А-уй. Тел: (+99871) 263-33-14, e-mail: info@uzaig.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо Улугбек тумани, Мирзо Улугбек кўчаси, 132А-уй. Тел: (+99871) 263-33-14, e-mail: info@uzaig.uz).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2026 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Н.С.Надирханова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

А.М.Бабаханова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича
фалсафа доктори (PhD)

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти. Дунёда сўнги йилларда тухумдонлар поликистози синдроми репродуктив ёшдаги аёллар орасида энг кенг тарқалган эндокрин касалликлардан бири ҳисобланади. Бу касаллик ҳайз цикли бузилишлари, бепуштлик ва метаболик бузилишлар билан кечади¹. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, тухумдонлар поликистози синдроми бутун дунё аҳолиси аёлларининг 8-13% ида учрайди, шу билан бирга уларнинг ярмидан кўпида ташхис аниқланмай қолади². Тухумдонлар поликистози синдроми этиопатогенезининг мураккаблиги, ягона назариянинг йўқлиги ва унинг хилма-хил клиник кўринишлари бу касалликни тиббий тадқиқотлар ҳамда жамоат саломатлиги учун муҳим мавзуга айлантиради. Тухумдонлар поликистози синдроми бепуштликка олиб келиши, юрак-қон томир касалликлари, семизлик ва иккинчи тип қандли диабет ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлиши, шунингдек психологик муаммолар билан бирга кечиши сабабли, унинг сабабчи омилларини ўрганиш, оптималь даволаш тактикаларини танлаш ва самарали профилактика йўлларини излаш муҳим масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда тухумдонлар поликистози синдромининг молекуляр-генетик асосларини ўрганишга қаратилган бир қатор мақсадли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада универсал маркерларни излаш, тухумдон гиперандрогенияси ҳамда овулятор дисфункциянинг патогенезини чуқур тушуниш, стероидогенез ферментлари полиморфизмларининг роли ва уларнинг турли клиник фенотиплар ривожланишидаги таъсири, фенотипик хусусиятлар билан ассоциацияланган молекуляр-генетик ва эндокрин-метаболик параметрлар ўртасидаги комплекс ўзаро боғлиқликни ўрганишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда. Шу нуқтаи назардан, ушбу тадқиқотлар патологиянинг гетероген табиатини тушуниш, касалликни самарали бошқариш ва олдини олиш бўйича янги стратегияларни, шунингдек диагностика ва даволашнинг инновацион усусларини ишлаб чиқишига йўналтирилган бўлиб, замонавий тиббиётда долзарб илмий йўналишлардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган турли касалликларни эрта аниқлаш, даволаш ва профилактикаси бўйича чораларни кучайтириш, рақамлаштириш жараёнини тезлаштириш, кўрсатилаётган тиббий хизматлар ҳажмини ошириш ва уларнинг сифатини сезиларли даражада яхшилаш бўйича муайян чоратадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга

¹ Helena Teede et. al. International Evidence-Based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023

² World Health Organization website, 2023., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

кўтаришда «бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...» каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқсан ҳолда, бевосита тухумдонлар поликистози синдромининг турли фенотиплари бўлган репродуктив ёшдаги аёлларни эрта ташхислаш, уларни олиб бориш тактикасини такомиллаштириш, даволаш чораларини оптималлаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022-йил 25-апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026-йилларда оналик ва болаликни муҳофазасини кучайтириш тўғрисида», 2023-йил 8-сентябрдаги ПҚ-296-сон «Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласди.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнги хорижий тадқиқотлар таҳлилида тухумдонлар поликистози синдромининг ривожланишида генетик омиллар ва стероидогенез бузилишлари муҳим рол ўйнаши тўғрисида маълумотлар келтирилган. Тухумдонлардаги стероидогенез стероид гормонлар синтези учун зарур бўлган прогестинлар, андрогенлар ва эстрогенларнинг кетма-кет ҳосил бўлишини ўз ичига оладиган ва холестерин модификациясидан бошланадиган реакциялар каскадини ташкил этади.

Тухумдонлар поликистози синдромининг асосий клиник кўринишларидан бири ҳисобланувчи гиперандрогенемия, стероидогенез ферментларини кодловчи генларни, хусусан, цитохром P450 ароматазасини мутациялар учун потенциал нишон сифатида ўрганишга бўлган юқори қизиқишини белгилайди. (Azziz R., Carmina E., 2016). Кўплаб тадқиқотлар стероидогенез ферментлари фаоллигининг ўзгарувчанлигини тасдиқлайди ва стероидогенезга таъсир қилувчи потенциал полиморф маркерлар сифатида цитохром P450 (CYP) оиласи генларини, хусусан, CYP17A1 ва CYP19A1 каби номзод генларни аниқлаган (Ashraf et al., 2021; Комаров и соавт., 2020; Беглова и соавт., 2019; Носкова и соавт., 2019; Kaur et al., 2018; Park et al., 2018).

Ўзбекистонда тухумдонлар поликистози синдроми патогенезининг генетик детерминантларини ўрганишга йўналтирилган қуйидаги тадқиқотлар олиб борилган: “Тухумдонлар поликистози синдромида ёрдамчи репродуктив технологиялар истиқболини белгилашда фолликулагенез бузилишининг молекуляр-генетик предикторлари” (М.Х. Музafferова ва Г.А. Ихтиярова,

2023 й.), “Гиперандрогения мавжуд аёлларда репродуктив бузилишлар ривожланишига олиб келувчи бази потогенетик механизмлари” (Г.Д. Азизова, 2024 й.). Ушбу тадқиқотлар натижалариға күра, CYP17A1 ва CYP19A1 полиморфизмларининг (хусусан, CYP19A1 нинг С/Т ва CYP17A1 нинг G/G генотиплари, шунингдек, CYP19A1 нинг rs2470152 мутант аллелининг тухумдонлар поликистози синдроми хавфи ва гиперандрогенемия билан боғлиқлиги аниқланган. Шу билан бирга синдромнинг клиник кечиш хусусиятлари, патогенетик механизмлари, диагностиканы такомиллаштириш ва даволаш усулларини ишлаб чиқишиң үрганишга бағишлиланган ҳамда эндокрин ва иммунологик профилларни таҳлил қилишни ўз ичига олган бир қатор тадқиқотлар ҳам олиб борилған (Ф.А.Хайдарова, 2010; Д.В.Гуломмаҳмудова, 2023; Б.Ф. Ибрагимов, 2022; У.М. Юсупова, 2019; С.А. Музаффарова, 2019). Шунга қарамасдан, стероидогенез ферментларининг генетик полиморфизмлари ва уларнинг тухумдонлар поликистози синдромининг клиник ўзгарувчанлигига таъсири ҳали ҳам етарлича үрганилмаган, бу эса ушбу йўналишда ишларни давом эттиришни талаб қиласди. Олиб борилған тадқиқотларда турли этник гурухларда СҮР-полиморфизмларининг тухумдонлар поликистози синдромининг шаклланиши таъсирига оид тадқиқотларнинг қарама-қарши натижалари уларни давом эттириш зарурлигини таъкидлайди. Ароматаза фаоллигининг хусусияти ва генетик омилларнинг тухумдонлар поликистози синдроми фенотипларининг шаклланишида ўзаро таъсирининг мумкин бўлган роли масаласи алоҳида эътиборга лойиқдир. Шундай қилиб, ушбу йўналишдаги тадқиқотлар касаллик ривожланишининг патогенетик механизмларидаги фарқларни назарий жиҳатдан тушунишни кенгайтириш имконини беради ҳамда даволаш-профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқишида дифференциаллаштирилган ёндашувларни кенгайтириш учун асос бўлиб хизмат қиласди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № ИТД-10 «Тиббиётда мавжуд бўлган усул ва технологияларни яратиш ва такомиллаштириш асосида аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш» (2021-2024 йй.), № ППИ-10 «Касалликнинг диагностикаси, даволаш ва профилактикасининг янги технологиялари ва усулларини ривожлантириш орқали аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш» мавзусидаги лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади репродуктив ёшдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган беморларни фенотипини хисобга олган холда дифференциал ёндашув усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

фаол репродуктив ёшдаги тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотипи бўлган аёлларнинг клиник характеристикалари ва репродуктив саломатликнинг айрим кўрсаткичларини аниқлаш.

В ва D фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган аёлларда гонадотропинлар ва жинсий стероидлар миқдорини, баъзи биокимёвий кўрсаткичларни, шунингдек, функционал синама асосида тухумдонларнинг ароматаза фаоллигини қиёсий жиҳатдан баҳолаш.

В ва D фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдромида стероидогенез ферментларини кодловчи CYP17 ва CYP19 генлари ҳамда андроген рецептори генининг (AR) полиморфизмларини аниқлаш.

Олинган натижалар асосида репродуктив ёшдаги тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотиплари бўлган беморларни олиб бориша дифференциаллаштирилган ёндашув имкониятларини асослаш.

Тадқиқотнинг обьекти сифатида 2022-2024 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тибиёт маркази ва “Сиз она бўласиз” хусусий клиникасига (IVF TASH МЧЖ) мурожаат қилган тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотипи бўлган 19-35 ёшдаги 80 нафар аёл, шунингдек, регуляр овулятор ҳайз цикли бор шу ёшдаги 20 нафар соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида 19-35 ёшдаги тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотиплари бўлган аёллар учун сўровномалар, қон зардоби, шунингдек, клиник ва лаборатория тестларнинг баҳолаш натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуслари. Тадқиқот мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун клиник-биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик усуслардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек аҳолисига мансуб аёллардаги тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотиплари орасида клиник-биокимёвий кўрсаткичлардаги фарқларнинг аниқланганлиги сабабли тухумдонлар поликистози синдромнинг гетерогенлиги исботланган;

илк бор тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотипларида ароматаза ферментининг функционал фаоллик даражасидаги фарқлар аниқланганлиги сабабли, даволаш усусларини танлашда дифференциал ёндашувнинг мувофик тамойиллари ишлаб чиқилган;

илк бор ўзбек аҳолисида CYP17A1 (rs743572), CYP19A1 (rs2414096) ва AR (rs6152) генлари полиморфизмларини ўрганиш натижасида, стероидогенез ва андрогенлар ўтказма йўли ўзгаришлари тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотиплари ривожланиши билан боғлиқлиги аниқланган ва синдромнинг гетерогенлик хусусияти исботланган.

илк бор CYP17A1 генидаги rs743572 полиморфизмининг салбий G-аллели ва D фенотипи ўртасида ҳамда AR генидаги rs6152 полиморфизмининг салбий A-аллели ва унинг A/A гомозигота генотипи ва B фенотипи ўртасида боғлиқлик аниқланганлиги натижасида, тухумдонлар поликистози синдромининг патогенезида генетик омилларнинг фенотипга хос таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тавсия этилган усулни жорий этилиши натижасида ТПКСнинг В ва D фенотиплари бўлган беморларда ароматаза фаоллигининг фенотипга хос хусусиятлари аниқланган;

тадқиқот натижалари ТПКСли беморларни даволашда стандарт ёндашувдан, ҳар бир бемор учун алоҳида шахсийлаштирилган ёндашувга ўтиш зарурлигини илмий ва амалий жиҳатдан исботлаган;

фенотипга йўналтирилган даволаш принципи репродуктив функцияни тиклаш бўйича тактикани ишлаб чиқишида аниқлик ва самарадорликни оширган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий тадқиқотда кўлланилган назарий ёндашув ва замонавий усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сони ва танланган материалнинг етарли миқдордалиги, клиник-биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилганлиги, натижаларни қайта ишлаш ва таҳлил қилиш сифати, шунингдек олинган хуносаларнинг халқаро ва маҳаллий маълумотлар билан таққосланиб, тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тухумдонлар поликистози синдромини фенотипларга ажратиш, уларнинг аҳолининг популациян хусусиятларини ҳисобга олган ҳолдаги клиник-лаборатория белгиларини аниқлаш, биокимёвий ва генетик маркерлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликлардаги фарқларни очиб бериш орқали ТПКСнинг патогенетик вариантларининг гетерогенлигини исботлашга хизмат қилиши, шунингдек, терапевтик чораларни танлаш учун дифференциациялашган рационал ёндашувни ишлаб чиқишига имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти патологиянинг турли клиник шаклларида функционал синама орқали ароматаза ферменти фаоллигини аниқлаш ва олинган натижалар асосида ҳар бир беморнинг фенотипини ҳисобга олган ҳолда ароматаза ингибиторларини қўллашнинг дифференциацияланган усулини ишлаб чиқиш, натижада клиник амалиётда персоналлаштирилган даволаш стратегиясини жорий этиш учун илмий-амалий асос яратишга қаратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тухумдонлар ароматазаси фаоллигини баҳолаш ва турли хил фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган беморларни олиб бориш тактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор ўзбек аҳолисига мансуб аёллардаги тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотиплари орасида клиник-биокимёвий кўрсаткичлардаги фарқларнинг аниқланганлиги сабабли тухумдонлар поликистози синдромнинг гетерогенлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 30 марта №30 ут/16-сон билан тасдиқланган «Тухумдонлар ароматазаси

фаоллигини баҳолаш ва турли хил фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган беморларни олиб бориш тактикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали гинекология бўлими ва поликлиникасининг аёллар маслаҳат хонасига 10.05.2024 йилдаги 141-сон, шунингдек, Бухоро шахри 1-сонли оиласиий поликлиникаси аёллар маслаҳат хонасига 11.05.2024 йилдаги ва Тошкент шахри 57-сонли оиласиий поликлиникаси аёллар маслаҳат хонасига 7.05.2024 йилдаги 139-14-207-DOP/2024-сон буйруқлари билан амалиётга муваффакиятли жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 августдаги 23/28-сон хulosаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Таклиф этилаётган усул ТПКСнинг турли фенотипларига эга беморларда тухумдонлар ароматаза ферменти фаоллигини аниқлашга қаратилган бўлиб, бу олинган натижалар асосида ҳар бир беморга персоналлаштирилган даволаш тактикасини ишлаб чиқиш орқали ортиқча диагностик текширувларни сезиларли даражада қисқартириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни амбулатор шароитида даволаш ва лаборатория текширувларига сарфланадиган жами 560000 сўм бюджет маблағлари (прейсквант бўйича бир нафар беморни даволаш нархи 780000 сўм ва лаборатория текширувлари нархи 765000 сўмни ташкил этади) тухумдонлар ароматаза ферменти фаоллигини аниқлаш усулини жорий этиш, юқори сифатли тиббий ёрдам қўрсатиш ва даволаш кунларини камайтириш натижасида иқтисод қилинади. Хулоса. Бу қўрсаткич мазкур инновацион ёндашувнинг юқори иқтисодий самарадорликка эгалигини ва унинг соғлиқни сақлаш тизимида қўлланилиши иқтисодий жихатдан тўлиқ асосланганини тасдиқлайди.

Иккинчи илмий янгилик: илк бор тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотипларида ароматаза ферментининг функционал фаоллик даражасидаги фарқлар аниқланганлиги сабабли, даволаш усулларини танлашда дифференциал ёндашувнинг мувофик тамойиллари ишлаб чиқилганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 30 марта №30 ут/16-сон билан тасдиқланган «Тухумдонлар ароматазаси фаоллигини баҳолаш ва турли фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган беморларни олиб бориш тактикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали гинекология бўлими ва маслаҳат поликлиникасига 10.05.2024 йилдаги 141-сон, шунингдек, Бухоро шахри 1-сонли оиласиий поликлиникасига 11.05.2024 йилдаги ва Тошкент шахри 57-сонли оиласиий поликлиникаси аёллар маслаҳат хоналарига 7.05.2024 йилдаги 139-14-207-DOP/2024-сон буйруқлари билан амалиётга муваффакиятли жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 августдаги 23/28-сон хulosаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* турли фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган аёлларда

ароматаза фаоллигини баҳолаш орқали овуляцияни индукция қилиш учун ароматаза ингибиторларини қўллаш тўғрисида қарор қабул қилиш, беморлар учун энг оптимал ва самарали даволаш усулини танлашга имкон берган *Иқтисодий самарадорлиги*: мазкур касалликни амбулатор шароитида даволаш ва лаборатория текширувларига сарфланадиган жами 560000 сўм бюджет маблағлари (прейскурант бўйича бир нафар bemорни даволаш нархи 780000 сўм ва лаборатория текширувлари нархи 765000 сўмни ташкил этади) тухумдонлар ароматаза ферменти фаоллигини аниқлаш усулини жорий этиш, юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш ва даволаш кунларини камайтириш натижасида иқтисод қилинади. Хулоса. Бу кўрсаткич мазкур инновацион ёндашувнинг юқори иқтисодий самарадорликка эгалигини ва унинг соғлиқни сақлаш тизимида қўлланилиши иқтисодий жиҳатдан тўлиқ асосланганини тасдиқлайди.

учинчи илмий янгилик: илк бор ўзбек аҳолисида CYP17A1 (rs743572), CYP19A1 (rs2414096) ва AR (rs6152) генлари полиморфизмларини ўрганиш натижасида, стероидогенез ва андрогенлар ўтказма йўли ўзгаришлари тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотиплари ривожланиши билан боғлиқлиги аниқланган ва синдромнинг гетерогенлик хусусияти исботланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 30 марта №30 ут/16-сон билан тасдиқланган «Тухумдонлар ароматазаси фаоллигини баҳолаш ва турли фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган bemорларни олиб бориш тактикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали гинекология бўлими ва маслаҳат поликлиникасига 10.05.2024 йилдаги 141-сон, шунингдек, Бухоро шахри 1-сонли оиласиий поликлиникасига 11.05.2024 йилдаги ва Тошкент шахри 57-сонли оиласиий поликлиникаси аёллар маслаҳат хоналарига 7.05.2024 йилдаги 139-14-207-DOP/2024-сон буйруқлари билан амалиётга муваффақиятли жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 августдаги 23/28-сон хуносаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* турли фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган аёлларда генетик маркерларни аниқлаш касалликнинг фенотипга боғлиқ ҳолда кечишини эрта прогнозлаш ва ҳар бир bemорга индивидуал ёндашиш тактикасини белгилашга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни амбулатор шароитида даволаш ва лаборатория текширувларига сарфланадиган жами 560000 сўм бюджет маблағлари (прейскурант бўйича бир нафар bemорни даволаш нархи 780000 сўм ва лаборатория текширувлари нархи 765000 сўмни ташкил этади) тухумдонлар ароматаза ферменти фаоллигини аниқлаш усулини жорий этиш, юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш ва даволаш кунларини камайтириш натижасида иқтисод қилинади. Хулоса. Бу кўрсаткич мазкур инновацион ёндашувнинг юқори иқтисодий самарадорликка эгалигини ва унинг соғлиқни сақлаш тизимида қўлланилиши иқтисодий жиҳатдан тўлиқ асосланганини тасдиқлайди.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор CYP17A1 генидаги rs743572 полиморфизмининг салбий G-аллели ва D фенотипи ўртасида ҳамда AR генидаги rs6152 полиморфизмининг салбий A-аллели ва унинг A/A гомозигота генотипи ва B фенотипи ўртасида боғлиқлик аниқланганлиги натижасида, тухумдонлар поликистози синдромининг патогенезида генетик омилларнинг фенотипга хос таъсири исботланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 30 марта №30 у-т/16-сон билан тасдиқланган «Тухумдонлар ароматазаси фаоллигини баҳолаш ва турли фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган беморларни олиб бориш тактикаси» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали гинекология бўлими ва маслаҳат поликлиникасига 10.05.2024 йилдаги 141-сон, шунингдек, Бухоро шаҳри 1-сонли оиласиий поликлиникасига 11.05.2024 йилдаги ва Тошкент шаҳри 57-сонли оиласиий поликлиникаси аёллар маслаҳат хоналарига 7.05.2024 йилдаги 139-14-207-DOP/2024-сон буйруқлари билан амалиётга муваффакиятли жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридан Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 августдаги 23/28-сон холосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* турли фенотипдаги тухумдонлар поликистози синдроми бўлган аёлларда генетик маркерларни аниқлаш касалликнинг фенотипга боғлиқ ҳолда кечишини эрта прогнозлаш ва ҳар бир беморга индивидуал ёндашиш тактикасини белгилашга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни амбулатор шароитида даволаш ва лаборатория текширувлари сарфланадиган жами 560000 сўм бюджет маблағлари (прейскурант бўйича бир нафар беморни даволаш нархи 780000 сўм ва лаборатория текширувлари нархи 765000 сўмни ташкил этади) тухумдонлар ароматаза ферменти фаоллигини аниқлаш усулини жорий этиш, юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш ва даволаш кунларини камайтириш натижасида иқтисод қилинади. Холоса. Бу кўрсаткич мазкур инновацион ёндашувнинг юқори иқтисодий самарадорликка эгалигини ва унинг соғлиқни сақлаш тизимида қўлланилиши иқтисодий жиҳатдан тўлиқ асосланганини тасдиқлади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси.

Диссертация иши натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда жумладан, 5 та халқаро ва 2 та республика миқёсидаги анжуманларда мухокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, обьекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари тақдим этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр қилинган ишлар, диссертациянинг тузилиши ва ҳажми бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациясининг «**Тухумдонлар поликистози синдроми: клиник-биокимевий ва генетик жиҳатлари (адабиётлар шархи)**» деб номланган биринчи бобида халқаро тадқиқот базаларидан олинган илмий адабиётлардан фойдаланган ҳолда адабиётлар таҳлили келтирилган. Ушбу илмий адабиётлар шархи тухумдонлар поликистози синдроми (ТПКС) муаммосига замонавий ёндашувларни ёритади. Шунингдек, унда ароматаза фаоллигидаги ўзгаришларнинг касаллик патогенезидаги роли, терапевтик ёндашувлар, ТПКС этиопатогенезининг генетик жиҳатлари ҳамда стероидогенез ферментларининг фаоллигига таъсир қилувчи номзод генлар ва уларнинг замонавий тадқиқот натижалари кўриб чиқилган.

Диссертациянинг «**Клиник материал ва тадқиқот усулларининг характеристикаси**» деб номланган иккинчи бобида ушбу тадқиқот клиник материалларининг умумий тавсифи ва қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун қўлланилган усуллар баён этилган. Тадқиқотга асосий гуруҳ сифатида Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда Тошкент шаҳридаги “Сиз она бўласиз” (IVF TASH МЧЖ) хусусий клиникасига мурожаат қилган фаол репродуктив ёшдаги (19-35 ёш) 80 нафар ўзбек популяциясига мансуб аёллар киритилган. Шунингдек, соғлом аёллардан иборат икки назорат гуруҳи шакллантирилган. Тухумдонлар поликистози синдроми (ТПКС) ташхиси ушбу беморларда Европа Инсон репродукцияси ва эмбриологияси жамияти (ESHRE) ҳамда Америка репродуктив тиббиёт жамияти (ASRM) нинг 2003 йилги Роттердам консенсуси мезонларига мувофиқ қўйилган.

Тадқиқотнинг I босқичида ТПКСнинг клиник симптомлари бўлган 80 нафар репродуктив ёшдаги аёлнинг проспектив текшируви ўтказилган. Беморларни текшириш анамнестик маълумотларни йиғишини, клиник-лаборатор ва инструментал тадқиқот усулларини ўтказишни ўз ичига олган.

Тадқиқотга киритиш мезонлари қўйидагилардан иборат бўлган: ТПКСнинг В ва D фенотипидаги аёллар, ёши 19 ёшдан 35 ёшгacha бўлган, текширувдан олдин 3 ой давомида гормонотерапиянинг бекор қилинганлиги, аёлнинг тадқиқотда иштирок этишга розилиги.

Тадқиқотдан чиқариш мезонлари қуйидагилардан иборат бўлган: ТПКСнинг А ва С фенотипидаги аёллар, рақобатдош касалликлари бўлган bemорлар (Туғма буйрак усти безлари гиперплазияси (ТБУБГ), идиопатик гирсутизм, бирламчи гипотиреоз, гиперпролактинемия, Кушинг касаллиги/синдроми, вирилизацияловчи ўсмалар, гипоталамо-гипофизар дисфункция), ҳомиладорлар.

Тадқиқотнинг II босқичи доирасида тадқиқот вазифаларини ҳал қилиш учун қуйидаги кичик гурухлар ажратилган: 1-кичик гурух ($n=45$) - ТПКСнинг В фенотипидаги (андроген, ановулятор) bemорлар; 2-кичик гурух ($n=35$) - ТПКСнинг D фенотипидаги (ноандроген) bemорлар; назорат гурухи 1 ($n=20$) - ТПКС бўлмаган репродуктив ёшдаги соматик жиҳатдан соғлом аёллардан иборат бўлиб, уларда лаборатор-инструментал усуслар ёрдамида текширув ўтказилган; назорат гурухи 2 ($n=75$): ТПКС бўлмаган репродуктив ёшдаги аёллардан иборат бўлиб, уларда молекуляр-генетик текширув ўтказилган.

Клиник текширувлар bemор шикоятлари, касаллик анамнези, оилавий анамнез, шунингдек перинатал даврга оид маълумотлар (онананинг ҳомиладорлиги ва туғиши жараёни, туғилишдаги бўйи ва вазни), ўтказилган касалликлар, травмалар, оператив аралашувлар ва аввал ўтказилган даволашни ўз ичига олган батафсил анамнез йиғилган. Ҳайз цикли таҳлилида менархе ёши, бирламчи/иккиламчи олигоменорея ёки аменореянинг пайдо бўлиш вақти, цикллар давомийлиги баҳолангандан, шунингдек, цикл бузилишларининг потенциал триггерлар билан боғлиқлиги аниқланган: гормонал препаратларни қабул қилиш, турмуш тарзидағи ўзгаришлар ва стресс таъсири. Ҳайз циклини баҳолаш FIGO томонидан 2018 йилда белгиланган нормал цикл мезонлари ёрдамида амалга оширилган.

Физик текширувда антропометрик кўрсаткичлар (тана тузилиши, бўй, тана массаси индекси ТМИ) баҳолангандан. Ёғ тўқимасининг тақсимоти ва семизлик типини баҳолаш бирламчи кўриқда бел ва сон айланасининг нисбатини (БА/СА) ҳисоблаш орқали амалга оширилган. Гирсутизм даражаси Ferriman-Gallwey шкала бўйича баҳолангандан, бу усул клиник амалиётда кенг кўлланилади ва соч ўсишининг 9 та соҳада 0 дан 4 гача балл билан баҳолашга асосланган. Гирсут сони 7 баллдан юқори бўлса, бу гирсутизм белгиси деб ҳисобланган.

Кичик чаноқ аъзоларининг ултратовуш текшируви (УТТ) КСБ РИОвБСИАТМ ултратовуш диагностикаси бўлимида, спонтан ёки прогестаген ёрдамида чақирилган ҳайз циклининг 5–7-кунлари «Миндрей DC 70» ултратовуш абдоминал ва трансвагинал сканерлари (абдоминал ва трансвагинал) ёрдамида ўтказилган ва тухумдонларнинг ўлчамлари, фолликуляр аппарат ҳолати ва ҳажмли ўсмалар мавжудлиги баҳолангандан.

ТПКС бўлган барча 80 нафар bemорларда лаборатор тадқиқот усуслари гормонал, биокиёвий ва молекуляр-генетик текширувлар ўтказилган. Гормонал текширувлар гонадотроп гормонлар (ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин), антимюллер гормони (АМГ), эстрadiол, дегидроэпиандростерон-сулфат (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерон (17-ОП) ва кортизол текширувни ўз ичига олган. Таҳлиллар ҳайз циклининг 3–5-кунларида, ҳам спонтан ҳайзларда,

ҳам прогестаген қабулидан кейин РИОвАБСИАТМ лабораториясида иммунфермент анализ (ИФА) усули ёрдамида аниқланган.

Углевод алмашинувининг ҳолати ҳисобий қўрсаткичлар ёрдамида, хусусан, гомеостаз модели (НОМА-IR) орқали баҳоланган. Гомеостаз модели НОМА-IR қўйидагича ҳисобланади:

НОМА-IR = Оч қоринга плазмадаги инсулин даражаси ($\text{мкЕд}/\text{мл}$) \times оч қоринга плазмадаги глюкоза даражаси ($\text{ммоль}/\text{л}$) / 22,5; балларда.

НОМА индекси меъёрий қийматлари ёшга қараб фарқ қиласди, катталар учун меъёрий чегара 2,7 деб қабул қилинган. Ушбу қўрсаткичдан ошиш инсулинга резистентлик мавжудлигидан далолат берган.

В ва D фенотипдаги ТПКСли bemorlarда летрозол синамаси ёрдамида овариал ароматаза фаоллиги баҳоланган. Летрозол синамаси ҳайз циклиниң 2-кунида ўтказилган. Антрап фолликулаларнинг ароматаза фаоллигини миқдорий баҳолаш учун қўйидаги ҳисобий коэффициент (K) ишлатилган:

$$K = \Delta E_2 / AMG, \text{ бу ерда:}$$

K – тухумдон антрап фолликулаларнинг ароматаза фаоллиги коэффициенти; ΔE_2 – 10 мг летрозолни бир мартада қабул қилгандан 48 соат ўтиб қонда эстрадиол концентрациясининг бошланғич даражага нисбатан пасайиши (pmol/l) ($\Delta E_2 = E_2\text{бошланғич} - E_2\text{ 48соатдан кейин}$); AMG – қонда бошланғич антимюллор гормони концентрацияси (ng/ml).

Антрап фолликулаларнинг ароматаза фаоллиги K коэффициенти бўйича қўйидагича баҳоланган: паст ароматаза фаоллиги: $K < 9,1$; нормал ароматаза фаоллиги: $9,1 \leq K \leq 27,3$; юқори ароматаза фаоллиги: $K > 27,3$. K коэффициентининг ушбу чегаравий қийматлари илгари ўтказилган тадқиқотларда белгиланган [патент №2013147216, 22.10.2013].

Тухумдонлар поликистози синдроми В ва D фенотиплари билан полиморф ген вариантлари ассоциациясини таҳлил қилиш учун “ҳолат-назорат” ва “ҳолат-ҳолат” типидаги тадқиқотлар ўтказилган. Тадқиқотда учта ягона нуклеотидли полиморфизм (SNP): CYP17A1 генидаги rs743572, CYP19A1 генидаги rs2414096 (манбада CYP19A1_2 сифатида қўрсатилган) ва AR генидаги rs6152 полиморфизмлари таҳлил қилинган. Молекуляр-генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази Молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялари бўлимида (бўлим раҳбари – профессор Каримов Х.Я.) амалга оширилган (Шартнома №2 РИГИАТМ 2024-2025).

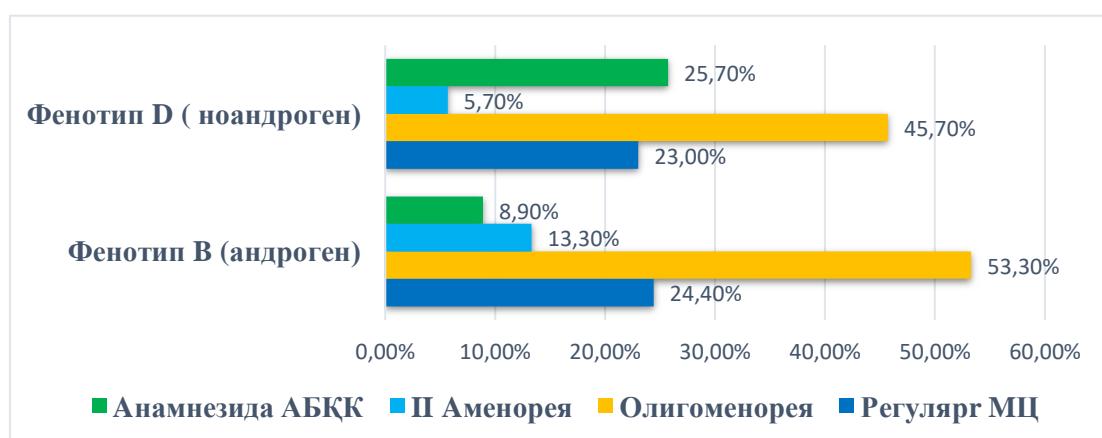
Статистик маълумотларни қайта ишлаш шахсий компьютерда маҳсус дастурий таъминот ёрдамида амалга оширилган. Дескриптив статистик таҳлил доирасида миқдорий қўрсаткичлар учун арифметик ўртача қиймат (M), стандарт оғиши (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m) ҳамда нисбий қўрсаткичлар (частота, %) ҳисоблаб чиқилган. Мустақил танламаларда ўртача қийматларни таққослаш учун Студент т-тести (t-критерий) қўлланилган. Статистик таҳлил, шу жумладан ассоциацияларни ҳисоблаш (OR, χ^2), “OpenEpi 2009, Vercion 2.3” дастурий пакети ёрдамида бажарилган. Hardy-Weinberg мувозанатини текшириш “GenePop” дастурида амалга оширилган.

Диссертациясининг «Репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдонлар поликистози синдроми В ва D фенотипларининг клиник хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида Ўзбекистон ҳудудига мансуб В ва D фенотипидаги ТПКСли этник гурух аёлларининг клиник ва антропометрик хусусиятлари таҳлил қилинган. Фенотипларнинг клиник хусусиятларини чукур ўрганиш, уларнинг этник ва минтақавий омиллар билан боғлиқ бўлган ўзига хос намоён бўлиш шаклларини аниқлаш имконини берган. Бу эса, ўз навбатида, ҳар бир беморнинг индивидуал эҳтиёжларини ҳисобга олган ҳолда, мослаштирилган диагностика ва даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш учун муҳим асос яратган. Фенотипларни таҳлил қилишда замонавий илмий тадқиқотлар натижалари, клиник кузатувлар ҳамда халқаро ташкилотларнинг сўнгти тавсиялари асос қилиб олинган.

Аёлларда анамнестик маълумотларнинг қиёсий баҳоси ўtkазилган. Репродуктив саломатлиги маълумотларининг таҳлили жараёнида менархе ёши, ҳайз функциясининг шаклланиш хусусиятларини, ҳомиладорлик сони ва уларнинг натижалари ўрганиб чиқилган.

Ҳайз цикли хусусиятлари ва менархе ёши таҳлили натижаларига кўра, гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқ аниқланган ($p<0,05$): В фенотипида менархе ёши $13,6\pm0,4$ йил, D фенотипида $12,4\pm0,2$ йил, назорат гуруҳида эса $13,2\pm2,4$ йилни ташкил этган.

Ҳайз цикли бузилишлари ТПКСли беморларнинг умумий ҳисобда 68,7% (55 нафар) да қайд этилган. В фенотипида 24,4% (11 нафар), D фенотипида 23% (8 нафар) беморда ҳайз цикли мунтазам бўлган. Пубертрат даврида аномал бачадон қон кетишлари В фенотипида 8,9% (4 нафар), D фенотипида 25,7% (9 нафар) да кузатилган. Олигоменорея В фенотипида 53,3% (24 нафар), D фенотипда 45,7% (16 нафар) да аниқланган. Иккиламчи аменорея В фенотипида 13,3% (6 нафар), D фенотипида эса 5,7% (2 нафар) беморда қайд этилган. Шундай қилиб, В ва D фенотипидаги гуруҳлар ўртасида асосий клиник қўрсаткичлар (олигоменорея, II аменорея, регуляр ҳайз цикли ва бошқалар) бўйича статистик аҳамиятли фарқ аниқланмаган (1-расм).



1-Расм. В ва D фенотипидаги ТПКСли беморларнинг ҳайз функциясининг хусусиятлари.

ТПКС нинг В ва D фенотипидаги репродуктив ёшдаги аёлларда антропометрик кўрсаткичлари таҳлил қилинган. Бўй кўрсаткичлари таҳлилида гурухлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқлар қайд этилмаган. Бироқ, тана вазни ва тана массаси индекси (ТМИ) таҳлили натижалари гурухлар ўртасида статистик аҳамиятга эга фарқлар мавжудлигини кўрсатган ($p<0,05$). ТМИ қийматлари $18,4 \text{ кг}/\text{м}^2$ дан $30,1 \text{ кг}/\text{м}^2$ гача бўлиб, В фенотипидаги беморларда ўртача $21,2 \pm 0,5$, D фенотипидаги беморларда $24 \pm 0,7$, назорат гурухида эса $22,9 \pm 0,64$ ни ташкил этган. Ортиқча тана вазни В фенотипли гурухда 8,9% (4 нафар), D фенотипли гурухда эса 28,5% (10 нафар) иштирокчиларда аниқланган. 1-даражали семизлик фақат D фенотипли гурухда қайд этилиб, унинг учраши 11,4% (4 нафар) ни ташкил этган. В фенотипли аёлларда семизлик ҳолатлари аниқланмаган (1-жадвал).

Ёғ тўқимаси тақсимотини баҳолаш мақсадида бел ва сон айланаси нисбатлари (БА/СА индекси) ҳисобланган. D фенотипли гурухда ушбу кўрсаткич ўртача $0,86 \pm 0,06$ ни ташкил этиб, меъёрий қийматдан (0,85) бироз юқори бўлган. В фенотипли ва назорат гурухларида эса бу кўрсаткичлар мос равишда $0,83 \pm 0,04$ ва $0,82 \pm 0,07$ бўлиб, меъёр доирасида қайд этилган. БА/СА индекси бўйича гурухлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмаган ($p>0,05$) (1-жадвал).

1-жадвал.

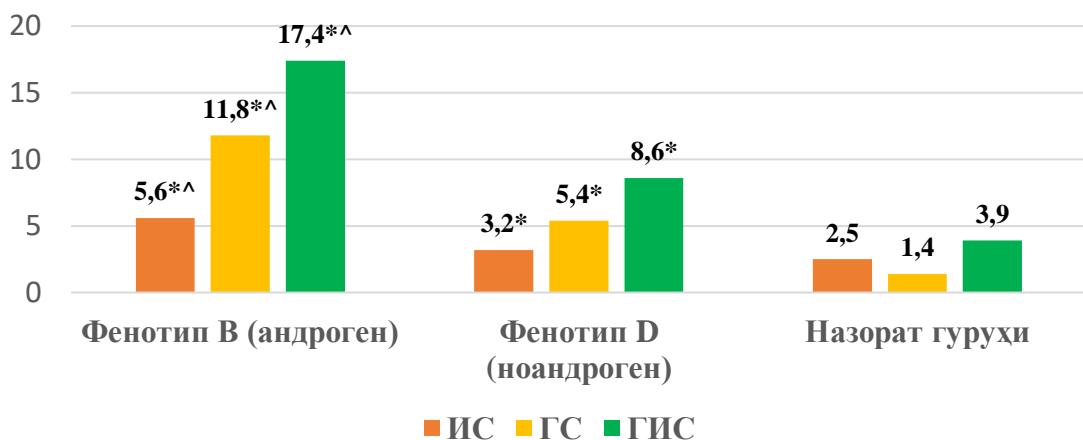
Таққосланаётган гурухлардаги аёлларнинг антропометрик кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Фенотип В (Андроген, n= 45)	Фенотип D (Ноандроген, n= 35)	Назорат (n= 20)
Бўйи, см	$165,2 \pm 0,5$	$164,3 \pm 0,4$	$165,0 \pm 1,51$
Вазни, кг	$57,6 \pm 1,8^*$	$64,5 \pm 2,7$	$62,5 \pm 1,04$
ТМИ	$21,2 \pm 0,5^*$	$24 \pm 0,7^{*\wedge}$	$22,9 \pm 0,64$
Menarхе	$13,6 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,2$	$13,2 \pm 2,4$
БА, см	$77,2 \pm 1,2$	$85 \pm 2,8$	$75,4 \pm 1,5$
СА, см	$92,6 \pm 1,4$	$98,3 \pm 1,6$	$91,8 \pm 2,8$
БА/СА	$0,83 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,07$

Эслатма: *- назорат гурухига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05$); ^ - В фенотипидаги гурухга нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05$)

В ва D фенотипли беморларда тери соchlанишининг оғирлик даражаси Ferriman-Gallwey шкаласи ёрдамида баҳоланган. Тадқиқот натижаларига кўра, Ferriman-Gallwey кўрсаткичлари В фенотип (андроген) гурухида D фенотип (ноандроген) ва назорат гурухига нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли юқори бўлган (ИС – $5,6 \pm 0,3$; ГС – $11,8 \pm 0,5$; умумий ГИС – $17,4 \pm 0,8$; $p<0,05$). D фенотипда бу кўрсаткичлар норматив қийматлардан ошмаган бўлса-да, назорат гурухига нисбатан статистик аҳамиятли юқорилиги қайд этилган (ИС $3,2 \pm 0,2$ га нисбатан $2,5 \pm 0,26$; ГС $5,4 \pm 0,7$ га нисбатан $1,4 \pm 0,3$; умумий ГИС

$8,6 \pm 0,9$ га нисбатан $3,9 \pm 0,6$; $p < 0,05$). В фенотипли беморларнинг 64,4% ида (29 нафар) гирсузизм, 58% ида (26 нафар) эса, асосан юз ва орқа соҳасида акне аниқланган. Тери ёғланиши ва андроген типидаги соч тўкилиши 35,5% (16 нафар) В фенотипли аёлларда кузатилган. Д фенотипли ва назорат гуруҳида гирсузизм ва акне бўйича шикоятлар қайд этилмаган (2-расм).



2-Расм. ТПКСнинг В ва D фенотипидаги беморларда тери қопламларидағи соч ўсиши даражасини баҳолаш.

В ва D фенотипини ҳисобга олинган ҳолда мурожаат сабабларини таҳлил қилиш натижасида, энг кўп учрайдиган сабаб бирламчи бепуштлик эканлиги аниқланган. В фенотипидаги беморларда бирламчи бепуштлик 62,2% ($n=28$), D фенотипида эса 57,1% ($n=20$) ни ташкил этган. Иккиламчи бепуштлик ҳолатлари камроқ қайд этилган: В фенотипида 15,5% ($n=7$), D фенотипида эса 14,2% ($n=5$) ни ташкил этади. Одатий ҳомила ташлаш ҳолатига оид мурожаатлар В фенотипи гуруҳида 11,1% ($n=5$), D фенотипи гуруҳида эса 17,1% ($n=6$) ни ташкил этган. Фертиллик билан боғлиқ бўлмаган ҳайз функцияси бузилишлари (ХФБ) В фенотипида 11,1% ($n=5$), D фенотипида эса 11,6% ($n=4$) беморларда кузатилган. В ва D фенотипли беморларда мурожаатлар сабабларининг тузилиши умумий жиҳатдан ўхшашиб бўлиб, айrim категориялар бўйича фоизларда статистик аҳамиятсиз фарқлар мавжуд бўлган.

В ва D фенотипли аёлларда ултратовуш белгиларининг асосий хусусиятлари қуйидагича таърифланган: В фенотипли аёлларда ҳар бир тухумдон ҳажми 8,4 дан 10,0 cm^3 гача ўзгарган. Тухумдондаги антрал фоллиулларнинг ўртача сони $10,3 \pm 2,5$ (4 дан 12 гача) бўлиб, бу кўрсаткич нормал ҳисобланади. D фенотипли аёлларда эса тухумдон ҳажми 10,3 дан 14,5 cm^3 гача бўлиб, бу ТПКС бўлмаган аёлларга нисбатан юкори кўрсаткичdir. Ушбу гуруҳда тухумдондаги антрал фоллиулларнинг ўртача сони $18,5 \pm 1,5$ (12 дан 25 гача) ни ташкил этган ва бу ҳам ТПКС бўлмаган аёлларнинг кўрсаткичларидан юкори ҳисобланган.

Шундай қилиб, тухумдонлар поликистози синдромининг клиник кўринишлари касалликнинг муайян фенотипи билан боғлиқ равища сезиларли даражада фарқланади. Ушбу фарқлар гормонлар ва биокимёвий маркерлар даражасидаги ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, турли клиник симптомларнинг асосини ташкил этади.

Диссертациянинг «Тухумдонлар поликистози синдроми В ва D фенотипларининг айрим гормонал ва биокимёвий хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида ТПКСнинг В ва D фенотипидаги беморларнинг гормонал ва биокимёвий ҳолатининг асосий кўрсаткичларини таққослаш ҳамда тухумдонларнинг ароматаза фаолиятини баҳолашга бағищланган. Тухумдонлар ароматазаси фаолияти, ароматаза ингибитори ёрдамида ўтказилган функционал синама орқали аниқланган. Ўтказилган гормонал тадқиқотлар ТПКС бўлган аёлларнинг гормонал ҳолатига хос хусусиятларни аниқлаш имконини берган.

Тақдим этилган гормонлар ҳақидаги маълумотлар таҳлили гуруҳлар ўртасидаги қуйидаги фарқларни кўрсатган: қон зардобидаги гонадотропин даражалари клиник гуруҳдаги беморларда ноаниқ кўринишда бўлиб чиқган. Фолликулстимулловчи гормон (ФСГ) ўртача қийматлари назорат гуруҳига нисбатан пастроқ бўлган, аммо статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ фақат В фенотипидаги беморларда аниқланган. Лютеинловчи гормон (ЛГ) даражаларида статистик аҳамиятга эга фарқлар кузатилган. ТПКСнинг В ва D фенотипидаги беморларда ЛГ даражалари назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган. ЛГ/ФСГ нисбатининг 2 дан юқори бўлиши, ТПКС га хос белги сифатида, В фенотипидаги гуруҳда энг юқори частотада (57,8% - 26 ҳолат) қайд этилган, D фенотипидаги беморларда эса ушбу гормонлар нисбати 14,3% (5 ҳолат) ни ташкил этган. Пролактин гормони кўрсаткичлари тадқиқот қилинган гуруҳлар ўртасида деярли бир хил бўлиб, норматив чегараларда жойлашган. Шунга ўхшаш равища, тиреотроп гормони (ТТГ) даражалари ҳам гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмаган ва норматив қийматлар доирасида қолган.

2023 йилда ТПКС бўлган беморларни олиб бориш ва даволаш бўйича халқаро йўриқнома янгилangan, бу эса анти-Мюеллер гормони (АМГ) даражаларини диагностик асосга киритишни ўз ичига олган. Диагностика бўйича ушбу янгилик тухумдонлар поликистози синдромининг (ТПКС) кўп қиррали табиатини янада яхши тушунишга ёрдам беради. АМГ даражаси тухумдонларнинг функционал ҳолатини ва аёлларнинг потенциал репродуктивлигини баҳолаш учун муҳим маркер сифатида эътироф этилган. Ушбу тадқиқотда тухумдонлар поликистози синдромининг В ва D фенотипларида анти-Мюеллер гормони (АМГ) даражаларининг таққосий баҳоланиши амалга оширилган. Натижалар гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатган. Тадқиқот қилинган гуруҳлар орасида АМГ ўртача қийматлари энг юқори D фенотипидаги беморларда (ноандроген) қайд этилган, бироқ, В фенотипидаги беморларда (андроген) АМГ ўртача қийматлари назорат гуруҳига максимал даражада яқин бўлган (2-жадвал).

2- жадвал

ТПКС нинг В ва D фенотипидаги беморларда ва назорат гурухида гормонал кўрсаткичлар

Гормонлар	Фенотип В (Андроген) (n= 45)	Фенотип D (Ноандроген) (n= 35)	Назорат (n= 20)	P
ФСГ, МЕ/Л	3,8±0,6*	5,4±0,8	7,62±0,54^	< 0,001*^
ЛГ, МЕ/Л	13,7±1,5*	11,5±1,0*	7,51±0,68^	< 0,001*^
Пролактин, нг/мл	13,5±1,4	10,6±1,3	12,77±2,34	0,045
ТТГ, мкМЕ/мл	2,4±0,8	1,9±0,3	2,11±0,36	0,652
АМГ, нг/мл	8,2±1,6 *	12,4±1,1*	6,9±0,5	< 0,001*

Эслатма: * - назорат гурухига нисбатан маълумотларнинг ишоччилиги ($P<0,05-0,01$);
 ^ - В фенотипидаги кўрсаткичларга нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05-0,01$);

Тадқиқотда турли фенотиплар бўйича стероид гормонлар даражаларини ўрганиш кортизол, тестостерон, эстрадиол ва дегидроэпиандростерон сулфат (ДГЭА-С) концентрацияларини аниқлашни ўз ичига олган. СГБГ даражасини ўрганиш билан бирга, эркин андрогенлар индекси (ЭАИ) хисобланган. Кортизол даражаси ТПКС нинг В ва D фенотипидаги беморларда назорат гурухига нисбатан бироз паст бўлди, аммо фарқ статистик аҳамиятсиз ва нормал қийматлар доирасида бўлган. В фенотипли беморларда тестостерон даражалари максимал, эстрадиол даражалари эса минимал бўлиб, бу "андроген тухумдан етишмовчилиги" белгилари билан мос келган. D фенотипида эса тестостерон ва эстрадиол кўрсаткичлари назорат гурухига нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатмаган. Дегидроэпиандростерон сулфат (ДГЭА-С) даражаси В ва D фенотипларида назорат гурухига нисбатан статистик жиҳатдан юқори бўлиб, В фенотипида энг юқори қийматларни намоён қилган. СГБГ ўртacha концентрациялари ҳар иккала фенотип гурухига назорат гурухига нисбатан статистик аҳамиятсиз ўртacha пасайган. Эркин андрогенлар индекси (ЭАИ) эркин андрогенлар ва умумий андрогенлар орасидаги нисбатни акс эттирувчи муҳим кўрсаткичdir. Аёлларда ЭАИ учун норматив қийматлар 0,5 дан 4,5 гача фарқ қиласи, бу эса менструация циклига ва бошқа омилларга боғлиқ. Ўтказилган тадқиқотда ЭАИ кўрсаткичлари нормал қийматлар доирасида бўлган, аммо назорат гурухига нисбатан фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган. Энг юқори ЭАИ қийматлари В фенотипли гуруҳда 3,6% ни ташкил этган. D фенотипли гуруҳда бу кўрсаткич 1,8% ни ташкил этган бўлса, назорат гурухига ЭАИ қиймати 0,98% бўлган. Натижалар тадқиқот қилинган гурухлар ва назорат гурухи ўртасида ЭАИ даражаларидағи сезиларли фарқни кўрсатади, бу эса фенотипнинг эркин андрогенлар даражасига таъсирини англатиши мумкин. (3-жадвал).

Шундай қилиб, гурухлар ўртасидаги гормон даражаларида хусусан, тухумдон-гипофиз тизими билан боғлиқ гормонлар бўйича фарқлар эндокрин

тизим фаолиятидаги ноаниқ ўзгаришларни қўрсатади. Ушбу фарқлар ТПКС нинг турли этиопатогенетик механизмлар билан боғлиқ касаллик сифатида патофизиологиясини тушунишда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

3-жадвал

ТПКС нинг В ва D фенотипидаги беморларда ва назорат гурухида ўрганилган стероид гормонлар ва СГБГ даражалари

Гормонлар	Фенотип В (Анддроген, n= 45)	Фенотип D (Ноанддроген, n= 35)	Назорат (n= 20)	P
Кортизол, нмоль/л	155,8±10,7	162,0±27,4	170,1±18,32	0,887
T, нмоль/л	1,8±0,5*	0,9±0,4*^	0,52±0,7^	< 0,001*^
E ₂ , пмоль/л	144,9±76,3*	286,6±91,6^	318,4±5,62^	< 0,001*^
ДГЭА-С, мкмоль/л	3,7±0,2*	2,4±0,1*^	1,5±0,4^	< 0,001*^
СГБГ, нмоль/л	49,3±2,7	48,5±2,4	53,16±3,25	0,431
ЭАИ	3,6%*	1,8%*^	0,98%^	< 0,001*^

ТПКСнинг В ва D фенотипидаги аёлларда метаболик ҳолатни баҳолаш мақсадида глюкоза ва инсулинни оч қоринга ўлчаш орқали НОМА индексини ҳисоблаш бўйича таққосий таҳлил ўтказилган. Олинган маълумотларни таҳлил қилиш натижасида бир қатор гурухлараро фарқлар аниқланган. Оч қориндаги инсулин даражалари В ($10,4\pm0,7$ мкЕд/мл, p<0,05) ва D фенотипли гурухларда ($13,1\pm1,1$ мкЕд/мл, p<0,05) назорат гурухига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган ($6,9\pm0,1$ мкЕд/мл). Фенотиплар ўртасида инсулин даражаси таққосланганда ҳам фарқлар кузатилган, хусусан, D фенотипли гурухда инсулин даражасининг В фенотипли гурухга нисбатан статистик жиҳатдан юқори эканлиги аниқланган (p<0,05), бу D фенотипида инсулинерезистентликнинг янада кучлироқ эканлигини қўрсатган.

НОМА индекси қийматлари назорат гурухига нисбатан ҳар иккала фенотипда ҳам статистик жиҳатдан юқори бўлган (p<0,05). Инсулин даражасига ўхшаб, НОМА индекси D фенотипли гурухда ($2,6\pm0,1$, p<0,05) В фенотипли ($1,7\pm0,1$, p<0,05) ва назорат гурухи ($1,1\pm0,15$) билан таққослаганда статистик жиҳатдан юқори эканлиги тасдиқланган.

Олинган натижаларга асосланган ҳолда инсулинерезистентлик частотаси фенотипга қараб баҳоланган. D фенотипли аёлларда инсулинерезистентлик частотаси 37,9% ни ташкил этган. В фенотипида эса пастроқ инсулинерезистентлик частоталари (17,5%) қайд этилган. (3-расм).

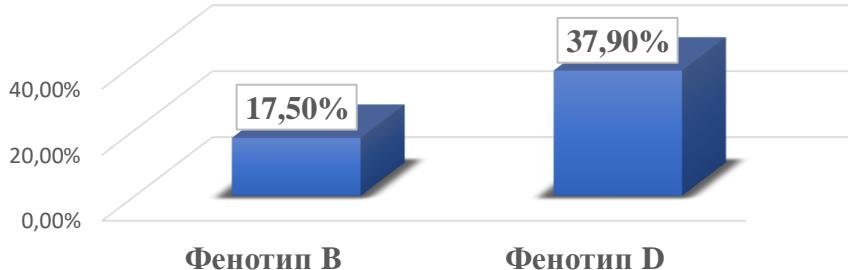
4-жадвал

ТПКС нинг В ва D фенотипидаги беморларда ва назорат гурухида углеводлар алмашинувининг баъзи кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Фенотип В (Андроген, n= 45)	Фенотип D (Ноандроген, n= 35)	Назорат, n= 20
Инсулин, мкЕд/мл	10,4±0,7*	13,1±1,1*^	6,9±0,1
Глюкоза, ммоль/л	3,8±0,6	4,5±0,2	3,6 ± 0,5
НОМА индекси	1,7±0,1*	2,6±0,1*^	1,1±0,15

Эслатма: * - назорат гурухи кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05$); ^ - В ва D фенотиплари орасидаги маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05$);

Инсулинрезистентлик



3-расм. ТПКС нинг В ва D фенотипидаги беморларда инсулинресизтентлик частотаси.

Тухумдон ароматазасининг фаолиятини баҳолаш учун летрозол синамасидан фойдаланилган. Летрозол - кучли ва қайтадиган, оғиздан қабул қилинадиган ароматаза ингибитори (АИ) бўлиб, постменопауза давридаги аёлларда метастатик кўқрак саратони учун кенг қўлланилади. Ҳозирги кунда летрозолдан овуляцияни билвосита индукциялаш учун ҳам фойдаланилади, чунки у эстроген даражасини самарали равишда камайтиради ва гипоталамусга таъсир қилиб, фолликулла стимулловчи гормони (ФСГ) секрециясини рағбатлантиради.

Тадқиқот дизайнига кўра, тухумдонларнинг ароматаза фаолияти 45 нафар В фенотипли ва 35 нафар D фенотипли беморларда ўрганилган. Бир марта 10 мг дозада летрозолни оғиз орқали қабул қилган В фенотипли (андроген) аёллар гурухида қон зардабида эстрадиол миқдори $144,9\pm76,3$ пмоль/л дан $49\pm8,8$ пмоль/л га камайган. D фенотипли (ноандроген) беморларда эса эстрадиол миқдори $286,6\pm91,6$ пмоль/л дан $71\pm4,5$ пмоль/л га тушган. Летрозолни қўллаш натижасида тухумдонлар поликистози синдроми билан оғриган беморларда эстрадиолнинг қон зардобидаги концентрациясининг пасайиши тухумдонларнинг умумий ароматаза фаолиятининг индикатори ҳисобланади. (5-жадвал).

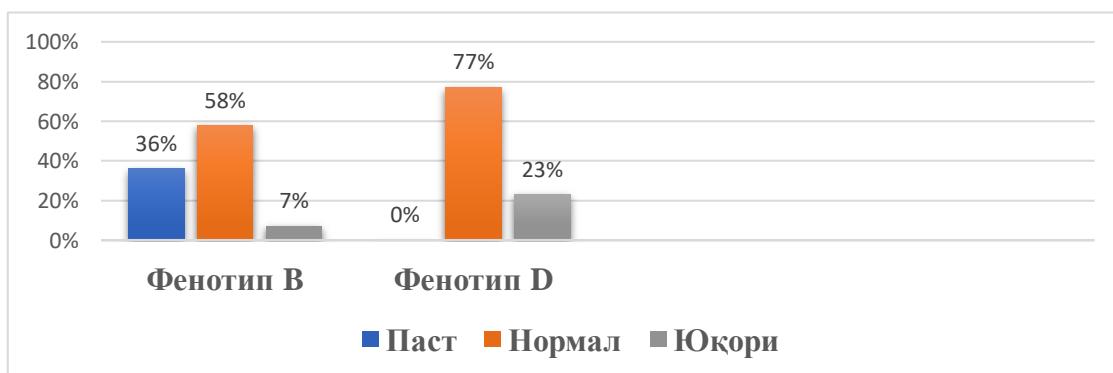
5-жадвал

ТПКС нинг В ва D фенотипидаги беморларда эстрadiолнинг ўртача қийматлари (летрозол билан синамадан олдин ва кейин) ва тухумдонлар ароматаза фаолияти коэффициенти.

№	Кўрсаткичлар	Фенотип В (Андроген, n= 45)	Фенотип D (Ноандроген, n= 35)	P
1	Эстрadiол, E ₂ (пмоль/л) Синамадан олдин	144,9±76,3 (20,3-326,1)	286,6±91,6 (164-480,6)	< 0,001
2	Эстрadiол, E ₂ (пмоль/л) Синамадан кейин	49±8,8 (7,4-59,4)	71±4,5 (62,1-77,6)	< 0,001
3	Эстрadiол, E ₂ (пмоль/л) Синамадан 48 соатдан кейинги фарқ	99,3±65,87 (8,8-274,5)	215,6±101,48 (100,8-427,4)	< 0,001
4	АМГ нг/мл	8,2±1,6 (6-14,1)	12,4±1,1 (10,5-13,8)	< 0,001
5	Тухумдонлар ароматазаси фаоллиги коэффициенти, (K)	12,1±7 (0,8-29,1)	17,4±7 (9,2-31,2)	< 0,002

Ароматаза фаолиятини баҳолаш методикасига мувофиқ, В ва D фенотипли беморлар учун антрап фолликулларнинг ўртача гуруҳ кўрсаткичлари нормал фаолият сифатида баҳоланган.

В фенотипида ароматаза фаолияти коэффициенти (K) 12,1±7 (0,8-29,1 оралиғида) бўлса, D фенотипида бу кўрсаткич 17,4±7 (9,2-31,2 оралиғида) бўлган. Бироқ, олинган натижалар фенотиплар бўйича индивидуал ўрганилган тухумдонларнинг ароматаза фаолиятида бир қатор гуруҳлараро фарқларни аниқлаган. В фенотипли (андроген) гуруҳда нормал ароматаза фаоллиги 57,8% (26) беморда аниқланган, пасайган фаоллик 35,6% (16) беморда қузатилган ва юқори фаоллик эса 6,7% (3) беморда қайд этилган. Ноандроген D фенотипли гуруҳда эса ароматаза фаоллигининг нормал қийматлари устунлик қилиб, 77,2% (27) беморда аниқланган; юқори фаоллик эса 22,8% (8 аёлда қайд этилган). Ушбу гуруҳда камайган ароматаза фаоллиги кўрсаткичлари аниқланмаган. (4-расм).



4-расм. ТПКС нинг В ва D фенотипидаги беморларда тухумдонларнинг антрап фолликулларида ароматаза фаоллигининг индикаторлари

Ушбу фарқлар фенотиплар орасидаги патофизиологик механизмлардаги фарқларни акс эттириши мумкин, шунинг учун уларнинг клиник аҳамиятини тушуниш учун қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарур.

Диссертациянинг «Ўзбек популяцияси аёлларида CYP17A1, CYP19A1_2 ва AR генлари полиморфизмларининг ТПКС нинг В ва D клиник фенотиплари билан ассоциацияси таҳлили» деб номланган бешинчи бобида CYP17A1, CYP19A1 ва AR генларининг полиморф варианtlари билан гиперандрогения (ГА) ўртасидаги боғланишни баҳолаш ва уларнинг ТПКС нинг В ва D фенотипларини шакллантиришдаги потенциал ролини таҳлил қилиш мақсад қилинган. Бу мақсадга эришиш учун кўрсатилган полиморфизмларнинг аллел ва генотип частоталарини тегишли фенотипларга эга bemорлар гуруҳида тақсимланишини ўрганиш амалга оширилган. Ушбу генларнинг танлови андроген синтезини бошқаришда муҳим аҳамиятга эга бўлганлиги билан изоҳланган, бу эса уларнинг полиморфизмларини ГА нинг потенциал генетик детерминантлари ва ТПКС нинг клиник кўринишининг хусусиятларини олдиндан айтиш учун кўриб чиқишига имкон берган.

Ўтказилган тадқиқот натижалари, CYP17A1 гени rs743572 полиморфизмининг салбий G аллели частотасининг умумий ТПКС ли bemорларда назорат гуруҳи билан солиштирганда статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада ошганини кўрсатган ($\chi^2=4.5$; $p=0.05$). Назорат гуруҳида A аллели (72.7% га нисбатан 61.3%; $\chi^2=4.5$; $p=0.05$) ва унинг A/A гомозигота генотипининг частотаси юқори бўлган (38.8% га нисбатан 54.7%; $\chi^2=3.9$; $p=0.05$; OR=0.5; CI 95% 0.28-0.99). Бу натижалар, rs743572 полиморфизми ёвойи A аллели ва унинг A/A гомозигота генотипининг ТПКС ривожланишидаги ҳимоя ролини кўрсатади. (6-жадвал).

6-жадвал

CYP17A1 гени rs743572 полиморфизми бўйича аллеллар ва генотиплар частоталарининг ТПКС бўлган bemорлар (фенотип В, D) ва назорат гуруҳида тақсимоти ва статистик таққослаш натижалари.

Алл елла р ва гено типл ар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Асосий гуруҳ		Назорат гурух													
	N	%	N	%												
A	98	61.3	109	72.7	4.5	0.05	0.8	0.56-1.28	0.6	0.37-0.96						
G	62	38.8	41	27.3	4.5	0.05	1.2	0.7 –2.02	1.7	1.04 –2.71						
A/A	31	38.8	41	54.7	3.9	0.05	0.7	0.38-1.33	0.5	0.28-0.99						
A/G	36	45.0	27	36.0	1.3	0.30	1.3	0.69-2.26	1.5	0.76 –2.77						
G/G	13	16.3	7	9.3	1.6	0.20	1.7	0.85-3.55	1.9	0.72 –4.96						

ТПКСли bemорларнинг фенотипик таҳлили давомида салбий G аллели частотасининг статистик жиҳатдан аҳамиятли ошиши ноандроген D фенотипли кичик гурухда назорат гуруҳи билан солиштирганда аниқланган ($\chi^2=5.3$; $p=0.03$). G аллелини ташувчи bemорларда D фенотипини ривожланиш

хавфи анча ошган (OR=2.0; CI 95% 1.11-3.6). Ушбу натижа, rs743572 полиморфизмининг CYP17A1 генида айнан ноандроген ТПКС фенотипининг патогенезида муҳим рол ўйнаши мумкинлигини кўрсатган. D фенотипи учун юқори OR умумий ТПКС га нисбатан (OR=1.7) бу фенотипга хос эканлигини тасдиқлаган. Ушбу кичик грухда G/G гомозигота генотипи частотасининг ошиш тенденцияси ҳам кузатилган ($\chi^2=3.7$; $p=0.10$; OR=2.9; CI 95% 0.98-8.44). Бу яна бир бор салбий G аллели таъсириниг потенциал таъсир боғлиқлигини ва унинг D фенотипига бўлган кучли таъсирини таъкидлаган. Эътибор бериш жоизки, ишонч интервалининг пастки чегараси (0.98) деярли 1 га етади, шунинг учун намунани кенгайтириш статистик аҳамиятга олиб келиши мумкин. (7-жадвал).

7-жадвал

CYP17A1 гени rs743572 полиморфизми бўйича аллеллар ва генотиплар частоталарининг ТПКС нинг D фенотипидаги bemorлар ва назорат грухида тақсимоти ва статистик таққослаш натижалари.

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Фенотип D (ноандроген)		Назорат грухи													
	N	%	N	%												
A	40	57.1	109	72.7	5.3	0.03	0.8	0.37 – 1.66	0.5	0.28 – 0.9						
G	30	42.9	41	27.3	5.3	0.03	1.3	0.82 – 1.96	2.0	1.11 – 3.6						
A/A	13	37.1	41	54.7	2.9	0.10	0.7	0.22 – 2.1	0.5	0.22 – 1.11						
A/G	14	40.0	27	36.0	0.2	0.70	1.1	0.37 – 3.3	1.2	0.52 – 2.7						
G/G	8	22.9	7	9.3	3.7	0.10	2.4	0.8 – 7.5	2.9	0.98 – 8.44						

Андроген В фенотипи учун ҳам хавф ошган, лекин бу статистика жиҳатидан аҳамиятли бўлмаган (OR=1.5; CI 95% 0.84-2.57). Бу натижа, rs743572 полиморфизмининг В фенотипига таъсири камроқ ифодаланган ёки статистик аҳамиятни аниқлаш учун катта намунани талаб қилиши мумкинлигини кўрсатади. Эҳтимол, бошқа генетик ёки атроф-муҳит омиллари ТПКС нинг андроген фенотипини ривожланишида муҳимроқ рол ўйнайди.

Шундай қилиб, CYP17A1 фаолиятининг ошиши андроген ишлаб чиқаришнинг ортишига олиб келиши мумкин, бу эса ТПКС нинг асосий патогенетик занжирларидан биридан. Бироқ, D фенотипи ТПКС нинг ноандроген фенотипидир. Ушбу контекстда, G аллелнинг D фенотипига бўлган ошган хавфи биринчи қарашда парадоксал кўриниши мумкин. Эҳтимол, CYP17A1 нинг ошган фаоллиги D фенотипи контекстида бошқа стероид йўлларига таъсир қиласи, бу эса тўғридан-тўғри андрогенга боғлиқ эмас, лекин ТПКС нинг бошқа жиҳатлари, масалан, овуляция бузилишлари ёки метаболик бузилишлар ривожланишида рол ўйнайди. Шунингдек, "ноандроген" D фенотипи бутунлай андрогенга оид бузилишлардан холи эмас, у клиник гиперандрогения белгилари йўқлиги билан тавсифлансада, CYP17A1 фаоллиги билан боғлиқ нозик гормонал дисбаланслар мавжуд бўлиши мумкин. Ушбу натижалар ТПКС билан боғлиқ генетик омиллар ва фенотипик ифодалар ўргасидаги мураккаб муносабатларни янада чукурроқ ўрганиш учун кўпроқ тадқиқотлар олиб боришни талаб қиласи.

CYP19A1_2 генининг rs2414096 полиморфизми бўйича ўтказилган ассоциация таҳлилида беморлар ва назорат гурухлари ўртасида, шунингдек, ТПКСнинг В ва D фенотипларига эга беморлар ўртасида генотип ва аллель частоталарида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмаган. Беморлар гурухида G/G генотипи частотаси (13.8%) назорат (9.3%)га нисбатан бироз юқори бўлиб, лекин фарқ статистик аҳамиятсиз бўлган ($OR=1.5$; 95% CI 0.57–4.21; $p=0.40$). A/A генотипи назорат гурухида кўпроқ учраган (40.0% vs 32.5%), аммо бу фарқ ҳам аҳамиятсиз бўлган ($p=0.40$). В ва D фенотипли bemorlarни назорат гурухи билан алоҳида таққослагандага ҳам, ҳеч қандай генотипда аҳамиятли фарқ кўринмаган (ҳар бири учун $p>0.05$). Икки фенотип ўртасида ҳам аллел ва генотиплар тақсимотида аҳамиятли фарқ аниқланмаган ($p>0.05$). Тадқиқотда CYP19A1_2 генидаги rs2414096 полиморфизми билан тухумдонлар поликистози синдроми ўртасида аҳамиятли ассоциация аниқланмаган. Аммо, гурухларда кузатилган генотип тақсимотидаги фарқлар бу полиморфизмнинг роли тўлиқ инкор этилмаслигини ва келгусида чуқурроқ таҳлил қилиш зарурлигини кўрсатади.

Тухумдонлар поликистози синдроми (ТПКС) билан касалланган bemorlar ва назорат гурухида AR гени rs6152 полиморфизмнинг G/A аллеллари частоталарининг тақсимотини таҳлил қилишда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланган. G аллелининг частотаси ТПКС ли гурухда (83.1%) назорат гурухига (91.3%) нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада паст бўлган ($\chi^2=4.6$; $p=0.05$; RR=0.9, 95% CI 0.56–1.48; OR=0.5, 95% CI 0.23–0.93). Аксинча, A аллелининг частотаси ТПКС билан касалланган bemorlarда (16.9%) назорат гурухига (8.7%) нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятлини даражада юқори бўлган ($\chi^2=4.6$; $p=0.05$; RR=1.1, 95% CI 0.44–2.72; OR=2.1, 95% CI 1.07–4.27). Олинган маълумотлар A аллелининг ТПКС ривожланиш хавфининг ошиши билан ассоциациясини кўрсатган. Ҳисобланган коэффициентлар нисбатига кўра, A аллели ташувчиларида патология ривожланиш хавфи 2,1 баробар ошган. (8-жадвал).

8-жадвал

AR гени rs6152 G/A полиморфизми бўйича аллеллар ва генотиплар частоталарининг ТПКС бўлган bemorlar (фенотип В, D) ва назорат гурухида тақсимоти ва статистик таққослаш натижалари

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Асосий гурух		Назорат гурухи													
	N	%	N	%												
G	133	83.1	137	91.3	4.6	0.05	0.9	0.56 – 1.48	0.5	0.23 – 0.93						
A	27	16.9	13	8.7	4.6	0.05	1.1	0.44 – 2.72	2.1	1.07 – 4.27						
G/G	57	71.3	63	84.0	3.6	0.10	0.8	0.47 – 1.54	0.5	0.22 – 1.03						
G/A	19	23.8	11	14.7	2.0	0.20	1.6	0.85 – 3.07	1.8	0.80 – 4.09						
A/A	4	5.0	1	1.3	1.7	0.20	3.8	1.51 – 9.34	3.9	0.49 – 30.68						

Тадқиқот давомида AR генининг rs6152 полиморфизми частоталарини таққослаш анализи андроген В фенотип ва ноандроген D фенотипи бўлган bemorlar ва назорат гурухлари ўртасида амалга оширилган. Таҳлил

натижалари шуни күрсатдики, G аллели частотаси андроген фенотипи бўлган гуруҳда 82,2% ни ташкил этган, бу назорат гурухи (91,3%) билан солиштирганда статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада паст бўлган ($p=0,05$; OR=0,4; 95% CI 0,20-0,95). Бошқа томондан, A аллели частотаси андроген фенотипли гуруҳда 17,8% ни, назоратда эса 8,7% ни ташкил этган, бу ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқни кўрсатган ($p=0,05$; OR=2,3; 95% CI 1,06-4,92). Бу натижалар A аллелининг ТПКС нинг В фенотипи ривожланишида оширилган хавф билан боғлиқлигини англатган.

G/G, A/G ва A/A генотипларининг частоталарини таҳлил қилиш натижалари эса гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатмаган (барча генотиплар учун $p>0,05$). Шунга қарамай, андроген В фенотипли гуруҳда A/A гомозигота генотипи частотасининг тақсимланишида назорат гуруҳига нисбатан юқори тенденция (6,7% га қарши 1,3%) аниқланган ($p=0,20$). A/A генотипига боғлиқ хавфни баҳолаганда, ТПКС В фенотипи ривожланиши учун статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада оширилган нисбий хавф ($RR=5,0$; 95% CI 1,5–16,69) аниқланган. Бироқ, ушбу генотип учун имкониятлар нисбати (OR=5,3; 95% CI 0,67-41,94) статистик жиҳатдан аҳамиятга эга эмас эди. Олинган натижалар A/A гомозигота генотипининг rs6152 полиморфизми AR гени билан ТПКС В фенотипи ривожланиши учун оширилган хавф билан боғлиқлигини тасдиқлаган. (9-жадвал).

9-жадвал

AR гени G/A rs6152 полиморфизми бўйича аллеллар ва генотиплар частоталарининг ТПКС нинг В фенотипидаги bemорлар ва назорат гурухида тақсимоти ва статистик таққослаш натижалари

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Фенотип В (андроген)		Назорат гурухи													
	N	%	N	%												
G	74	82.2	13	91.3	4.4	0.05	0.9	0.43 – 1.88	0.4	0.2 – 0.95						
A	16	17.8	7	8.7	4.4	0.05	2.0	0.49 – 2.51	2.3	1.06 – 4.92						
G/G	32	71.1	63	84.0	2.8	0.10	0.8	0.34 – 2.13	0.5	0.19 – 1.13						
G/A	10	22.2	11	14.7	1.1	0.30	1.5	0.55 – 4.21	1.7	0.65 – 4.28						
A/A	3	6.7	1	1.3	2.5	0.20	5.0	1.5 – 16.69	5.3	0.67 – 41.94						

Ўтказилган таҳлил натижалари ноандроген D фенотипига эга аёллар гурухида AR генининг rs6152 полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш частоталарида В фенотипли ва назорат гурухидаги аёллар билан таққослаганда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар мавжуд эмаслигини кўрсатган.

Ушбу тадқиқотда ароматаза фаоллигининг пасайиши ва AR генининг A/A генотипи ўртасидаги синергик таъсир, В фенотипи контекстида, алоҳида эътиборга сазовор. Бу омиллар бирлашган bemорларда андроген кўринишларининг кучайиши кузатилади. Ушбу

бу синергия ТПКС патогенезида генетик ва ферментатив омиллар ўртасидаги мураккаб ва ўзаро кучайтирувчи муносабатларни акс эттиради. Ароматаза фаоллиги нормал бўлса ҳам, A аллели ва унинг A/A генотипига эга беморларда андрогенларга нисбатан оширилган сезгирлик В фенотипининг клиник намоён бўлиши учун етарли бўлиши мумкин, бу эса ТПКС клиник кўринишларининг гетерогенлигини тушунтиради.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари В ва D фенотипларининг клиник-биокимёвий ва генетик хусусиятларидағи фарқларни аниқлашга имкон берган ва бу янги дифференциал ёндашувларидағи имкониятларни белгилаган. В фенотипи, ароматаза фаоллигининг кенгроқ диапазонини ва AR генининг полиморфизмини ифодалаган, D фенотипи эса CYP17A1 генининг полиморфизми билан боғлиқ бўлиб, асосан нормал ва оширилган ароматаза фаоллигини намоён қилган.

ХУЛОСА

1. Клиник маълумотларни таққосий баҳолашда В ва D фенотипли bemорлар ўртасида тана массаси индексида (ТМИ), ортиқча вазн частотаси (8,9% га нисбатан 28,5%), семизлик (0% га нисбатан 11,4%), инсулинрезистентлик (17,5% га нисбатан 37,9%) ва ГИС (17,4 га нисбатан 8,6, $p < 0,01$) бўйича статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланган. ТПКС билан мурожаат қилган bemорлар орасида асосий шикоят бирламчи бепуштлик ҳолати бўлган, В фенотипида 62,2% ва D фенотипида 57,1% ни ташкил этади. D фенотипли аёлларда В фенотипига нисбатан анамнезида тақрорланувчи аномал бачадон қон кетишлар (АБҚҚ) 2,2 марта кўпроқ, иккиласмчи аменорея эса 3 марта камроқ учрайди.

2. В фенотипли bemорларда D фенотипига нисбатан қон зардобидаги гормонлар концентрациясида муҳим фарқлар аниқланди: тестостерон ва эркин андрогенлар индекси (ЭАИ) даражаси 2 баравар ошган, эстрадиол эса 2 баравар пасайган; ДГЭА-С даражаси 1,5 баравар ошган, АМГ даражаси эса 1,5 баравар камайган. Инсулинрезистентлик тарқалиш частоталари (НОМА-IR) бўйича D фенотипли bemорларда 2,2 баравар юқори натижалар кўрсатилган. Летрозол билан функционал синама натижалари В фенотипида 57,8% bemорларда нормал ароматаза фаоллигини, 35,6% да пасайган фаолликни ва 6,7% да оширилган фаолликни кўрсатди. D фенотипи гурухи учун нормал ароматаза фаоллиги 77,2%, оширилган 22,8% ва пасайган 0% ни ташкил этди.

3. Генетик таҳлил натижалари CYP17A1 (rs743572) ва AR (rs6152) полиморфизмлари ТПКС В ва D фенотипларини генетик жиҳатдан ажратади. CYP17A1 генининг салбий G аллели (rs743572) ноандроген D фенотипи билан боғлиқ бўлиб, AR генининг салбий A аллели (rs6152) В фенотипи билан боғлиқдир. Бу ҳолат ТПКС фенотипларининг патогенетик гетерогенлигини таъкидлайди.

4. Ароматаза фаоллигидаги ноаниқликлар: ТПКС нинг турли фенотиплари орасидаги ароматаза фаоллигидаги ноаниқликлар В фенотипидаги bemорларда летрозол билан синама ўтказишни тавсия этади. Бу овулляцияни рағбатлантириш (индуksия) учун ароматаза ингибитори қўллашнинг мақсадга мувофиқлигини аниқлашда ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.06/2025.27.12.Tib.03.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

САДИРОВА САРВИНОЗ СОБИРОВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯЧНИКОВ В
РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за В2022.1.PhD/Tib2356

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу совета (www.azaig.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Иргашева Севара Уткуровна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Гильдиева Маргарита Сабировна
доктор биологических наук

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский государственный
медицинский университет**

Защита состоится «_____» 2026 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.03.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка. По адресу: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбек, дом 132А. (Тел./факс: : (+99871) 263-47-50; (+99871) 263-84-83 e-mail: info@azaig.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка (зарегистрирована за №______). Адрес: 100140, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбек, дом 132А. Тел./факс: (+99871) 263-47-50; (+99871) 263-84-83 e-mail: info@azaig.uz.

Автореферат диссертации разослан «_____» 2026 года.
(регистр протокола рассылки №____ от «_____» 2026 года).

Н.С. Надырханова

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

А.М. Бабаханова

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

М.М. Асатова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста. Это заболевание сопровождается нарушениями менструального цикла, бесплодием и метаболическими нарушениями. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), СПЯ встречается у 8-13% женщин в мировой популяции, при этом более чем у половины из них диагноз остается невыявленным. Сложность этиопатогенеза СПЯ, отсутствие единой теории и его разнообразные клинические проявления делают это заболевание актуальной темой для медицинских исследований и общественного здравоохранения. Учитывая, что СПЯ может приводить к бесплодию, ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета 2-го типа, а также нередко сопровождается психологическими проблемами, изучение его этиологических факторов, выбор оптимальных тактик лечения и поиск эффективных путей профилактики представляют собой актуальную медико-социальную задачу.

Во всём мире проводится ряд целенаправленных исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических основ синдрома поликистозных яичников. Особую научную и практическую значимость приобретают исследования, направленные на поиск универсальных маркеров, углубленное понимание патогенеза гиперандрогении яичникового происхождения и овуляторной дисфункции, изучение роли полиморфизмов ферментов стероидогенеза и их влияния на развитие различных клинических фенотипов, а также на исследование комплексной взаимосвязи между молекулярно-генетическими и эндокринно-метаболическими параметрами, ассоциированными с фенотипическими особенностями. С научной точки зрения, эти исследования, посвящённые изучению гетерогенности патологии и разработке новых стратегий её контроля, профилактики, а также инновационных диагностических и терапевтических подходов, формируют одно из актуальных направлений современной медицинской науки.

В нашей стране реализуются целенаправленные меры по развитию системы здравоохранения, адаптации медицинской сферы к требованиям мировых стандартов, в частности, по усилению мер раннего выявления, лечения и профилактики различных заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, ускорению процесса цифровизации, увеличению объема и значительному улучшению качества предоставляемых медицинских услуг. В данном контексте, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, определены такие задачи, как поднятие уровня медицинского обслуживания населения на новый этап, в том числе «повышение качества квалифицированного обслуживания населения в первичном медико-санитарном звене...». Исходя из данных задач, целесообразно проведение

исследований по ранней диагностике, совершенствованию тактики ведения и оптимизации лечебных мероприятий у женщин репродуктивного возраста с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ–60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПК-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», от 25 апреля 2022 года № ПК-216 «Об усилении защиты материнства и детства в 2022-2026 годах», от 8 сентября 2023 года № ПК-296 «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения», а также в других нормативно-правовых актах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящая диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями научно-технологического развития республики, в частности, по направлению VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы.

Анализ новейших зарубежных исследований содержит сведения о значительной роли генетических факторов и нарушений стероидогенеза в развитии синдрома поликистозных яичников. Стероидогенез в яичниках представляет собой каскад реакций, начинающийся с модификации холестерина и включающий последовательное образование прогестинов, андрогенов и эстрогенов, необходимых для синтеза стероидных гормонов.

Гиперандрогенемия, являющаяся одним из основных клинических проявлений синдрома поликистозных яичников, определяет высокий интерес к изучению генов, кодирующих ферменты стероидогенеза, в частности, цитохром Р450 ароматазу, как потенциальных мишней для мутаций (Azziz R., Carmina E., 2016). Многочисленные исследования подтверждают изменчивость активности ферментов стероидогенеза и выявляют гены семейства цитохрома Р450 (CYP), в частности, гены-кандидаты CYP17A1 и CYP19A1, как потенциальные полиморфные маркеры, влияющие на стероидогенез (Ashraf et al., 2021; Комаров и соавт., 2020; Беглова и соавт., 2019; Носкова и соавт., 2019; Kaur et al., 2018; Park et al., 2018).

В Узбекистане также выполнен ряд исследований, направленных на изучение генетических детерминант патогенеза синдрома поликистозных яичников. В частности, в работах М.Х. Музafferовой и Г.А. Ихтияровой (2023 г.), Г.Д. Азизовой (2024 г.) выявлена связь полиморфизмов CYP17A1 и CYP19A1 (в частности, генотипов С/Т для CYP19A1 и G/G для CYP17A1, а также мутантного аллеля rs2470152 CYP19A1) с риском развития синдрома поликистозных яичников и гиперандрогенемией. Наряду с этим, проведен ряд исследований, посвященных изучению особенностей клинического течения синдрома, его патогенетических механизмов, совершенствованию

диагностики и разработке методов лечения, а также включающих анализ эндокринного и иммунологического профилей (Ф.А. Хайдарова, 2010; Д.В. Фуломмахмудова, 2023; А.В. Ибрагимова, 2022; У.М. Юсупова, 2019; С.А. Музаффарова, 2019). Несмотря на это, генетические полиморфизмы ферментов стероидогенеза и их влияние на клиническую изменчивость синдрома поликистозных яичников до сих пор остаются недостаточно изученными, что требует продолжения работ в данном направлении. Противоречивые данные, полученные в исследованиях относительно влияния CYP-полиморфизмов на формирование синдрома поликистозных яичников в различных этнических группах, подчеркивают необходимость их продолжения. Отдельного внимания заслуживает вопрос о характере активности ароматазы и возможной роли взаимодействия генетических факторов в формировании фенотипов синдрома поликистозных яичников. Исследования в данном направлении позволяют расширить теоретическое понимание различий в патогенетических механизмах развития заболевания, а также послужат основой для расширения дифференцированных подходов при разработке лечебно-профилактических мероприятий.

Связь диссертационного исследования с научными планами центра, в котором выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Здоровья Матери и Ребенка по программам: ИТД-10 «Охрана здоровья населения на основе совершенствования имеющихся и создание новых методов и технологий в медицине»; ППИ-10. Охрана здоровья населения за счёт разработки новых технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний.

Цель исследования усовершенствование тактики дифференцированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников с учетом фенотипа заболевания.

Задачи исследования:

определить клинические характеристики и некоторые показатели репродуктивного здоровья у женщин активного репродуктивного возраста с фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников;

оценить в сравнительном аспекте содержание гонадотропинов и половых стероидов, некоторых биохимических показателей, а также на основании функциональной пробы - ароматазную активность яичников у женщин с фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников;

исследовать полиморфизмы генов CYP17 и CYP19, кодирующих ферменты стероидогенеза, а также гена андрогенного рецептора (AR) при фенотипах В и D синдрома поликистозных яичников;

на основании полученных результатов обосновать возможности дифференцированного подхода в введении больных с фенотипами В и D в репродуктивном возрасте;

Объект исследования: в качестве объекта исследования послужили 80 женщин в возрасте 19-35 лет с фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников, обратившиеся в Республиканский специализированный научно-

практический медицинский центр здоровья матери и ребенка и частную клинику «Сиз она бўласиз» (ООО IVF TASH) в период 2022-2024 годов, а также 20 здоровых женщин того же возраста с регулярным овуляторным менструальным циклом.

Предмет исследования: данные анкетирования, сыворотка крови, а также результаты клинической и лабораторной оценки тестов, полученные от женщин 19-35 лет с фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников.

Методы исследования: для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались клинические, биохимические, инструментальные, гормональные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у женщин узбекской популяции доказана гетерогенность синдрома поликистозных яичников вследствие выявленных различий в клинико-биохимических показателях между фенотипами В и D СПЯ;

впервые установлены различия в степени функциональной активности фермента ароматазы при фенотипах В и D синдрома поликистозных яичников, что позволило разработать адекватные принципы дифференциального подхода к выбору методов лечения;

впервые в результате изучения полиморфизмов генов CYP17A1 (rs743572), CYP19A1 (rs2414096) и AR (rs6152) в узбекской популяции установлена связь изменений стероидогенеза и пути передачи андрогеновых сигналов с развитием фенотипов В и D синдрома поликистозных яичников и доказана гетерогенная природа синдрома;

впервые в результате выявления связи между негативным G-аллелем полиморфизма rs743572 гена CYP17A1 и фенотипом D, а также между негативным A-аллелем полиморфизма rs6152 гена AR и его гомозиготным генотипом A/A и фенотипом В, доказано фенотип-специфическое влияние генетических факторов на патогенез синдрома поликистозных яичников.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

внедрение рекомендованных методик обеспечило выявление фенотип-специфических особенностей активности ароматазы у пациенток с СПЯ (фенотипы В и D);

результаты проведенного исследования продемонстрировали научно-практическую обоснованность перехода от стандартизированного подхода к персонализированной стратегии ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников;

такой фенотип-ориентированный принцип терапии позволяет оптимизировать тактику восстановления репродуктивной функции.

Достоверность результатов исследования обосновывается примененной в научной работе теоретической концепцией и современными методами, методологической корректностью проведенных обследований, достаточным количеством пациентов и отобранного материала, использованием клинико-биохимических, инструментальных, молекулярно-

генетических и статистических методов исследования, качеством обработки и анализа результатов, а также тем, что полученные выводы были сопоставлены и подтверждены международными и локальными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования: научная значимость заключается в том, что разделение СПЯ на фенотипы, определение их характерных клинико-лабораторных признаков с учетом популяционных характеристик, выявление различий во взаимосвязях биохимических и генетических маркеров, будет способствовать доказательности неоднородности патогенетических вариантов СПЯ, разработке дифференцированного рационального подхода к выбору терапевтических мер.

Практическая значимость исследования заключается в том, что оно направлено на создание научно-практической основы для разработки персонализированной стратегии лечения в клинической практике. Это достигается путем определения функционального симптомокомплекса, связанного с активностью фермента ароматазы при различных клинических формах патологии, и на этой основе – разработки дифференцированного метода применения ингибиторов ароматазы с учетом метаболического статуса и гормональной активности каждого конкретного пациента.

Внедрение результатов исследования. Опубликованы следующие работы, основанные на полученных результатах: методическая рекомендация «Оценка ароматазной активности яичников и тактика ведения пациенток с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников» (утверженные Экспертным советом при ГУ РСНПМЦЗМиР №30 у-т/16 от 30.03.2024г.).

Первая научная новизна: впервые у женщин узбекской популяции доказана гетерогенность синдрома поликистозных яичников вследствие выявленных различий в клинико-биохимических показателях между фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников. Предложения, основанные на полученных научно-практических данных, интегрированы в содержание методической рекомендации «Оценка активности овариальной ароматазы и тактика ведения пациенток с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников», утвержденной Экспертной комиссией Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка 30 марта 2024 года за №30 у-т/16. Данное предложение успешно внедрено в практику приказами от 10.05.2024 №141 в гинекологическом отделении и консультативной поликлинике Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка; от 11.05.2024 в семейной поликлинике №1 города Бухары; и от 07.05.2024 № 139-14-207-DOP/2024 в женских консультациях семейной поликлиники №57 города Ташкента (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 15 августа 2025 года № 23/28). *Социальная эффективность:* заключается в том, что своевременное определение активности овариальной ароматазы у пациенток с различными фенотипами СПЯ, позволяет на основе полученных результатов разработать персонализированную тактику лечения для каждой

пациентки, значительно сокращая избыточные диагностические обследования. **Экономическая эффективность:** Метод определения активности ароматазы яичников обеспечивает экономию 560 000 сум (прайс-лист на одного пациента стоимость лечения составляет 780 000 сум, а комплекс лабораторных исследований 765 000 сум) на пациента благодаря персонализированному лечению и сокращению его продолжительности. Заключение. Данный показатель подтверждает высокую экономическую эффективность представленного инновационного подхода и его полную экономическую обоснованность для применения в системе здравоохранения.

Вторая научная новизна: впервые установлены различия в степени функциональной активности фермента ароматазы при фенотипах В и D синдрома поликистозных яичников, что позволило разработать адекватные принципы дифференциального подхода к выбору методов лечения. Предложения, основанные на полученных научно-практических данных, интегрированы в содержание методической рекомендации «Оценка активности овариальной ароматазы и тактика ведения пациенток с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников», утвержденной Экспертной комиссией Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка 30 марта 2024 года за №30 ут/16. Данное предложение успешно внедрено в практику приказами от 10.05.2024 № 141 в гинекологическом отделении и консультативной поликлинике Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка; от 11.05.2024 в семейной поликлинике №1 города Бухары; и от 07.05.2024 № 139-14-207-DOP/2024 в женских консультациях семейной поликлиники №57 города Ташкента (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 15 августа 2025 года № 23/28). **Социальная эффективность:** своевременное оценки активности ароматазы у женщин с синдромом поликистозных яичников различных фенотипов стало возможным принимать решение о применении ингибиторов ароматазы для индукции овуляции, что позволило выбрать наиболее оптимальный и эффективный метод лечения для пациенток. **Экономическая эффективность.** Метод определения активности ароматазы яичников обеспечивает экономию 560 000 сум (прайс-лист на одного пациента стоимость лечения составляет 780 000 сум, а комплекс лабораторных исследований 765 000 сум) на пациента благодаря персонализированному лечению и сокращению его продолжительности. Заключение. Данный показатель подтверждает высокую экономическую эффективность представленного инновационного подхода и его полную экономическую обоснованность для применения в системе здравоохранения.

Третья научная новизна: впервые в результате изучения полиморфизмов генов CYP17A1 (rs743572), CYP19A1 (rs2414096) и AR (rs6152) в узбекской популяции установлена связь изменений стероидогенеза и пути передачи андрогеновых сигналов с развитием фенотипов В и D синдрома поликистозных яичников и доказана гетерогенная природа синдрома.

Предложения, основанные на полученных научно-практических данных, интегрированы в содержание методической рекомендации «Оценка активности овариальной ароматазы и тактика ведения пациенток с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников», утвержденной Экспертной комиссией Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка 30 марта 2024 года за №30 у-т/16. Данное предложение успешно внедрено в практику приказами от 10.05.2024 № 141 в гинекологическом отделении и консультативной поликлинике Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка; от 11.05.2024 в семейной поликлинике №1 города Бухары; и от 07.05.2024 № 139-14-207-DOP/2024 в женских консультациях семейной поликлиники №57 города Ташкента (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 15 августа 2025 года № 23/28).

Социальная эффективность: своевременное выявление генетических маркеров у женщин с синдромом поликистозных яичников различных фенотипов способствует раннему прогнозированию течения заболевания в зависимости от фенотипа и определению индивидуализированной тактики ведения для каждой пациентки.

Экономическая эффективность: Метод определения активности ароматазы яичников обеспечивает экономию 560 000 сум (прайс-лист на одного пациента стоимость лечения составляет 780 000 сум, а комплекс лабораторных исследований 765 000 сум) на пациента благодаря персонализированному лечению и сокращению его продолжительности.

Заключение. Данный показатель подтверждает высокую экономическую эффективность представленного инновационного подхода и его полную экономическую обоснованность для применения в системе здравоохранения.

Четвертая научная новизна: впервые в результате выявления связи между негативным G-аллелем полиморфизма rs743572 гена CYP17A1 и фенотипом D, а также между негативным A-аллелем полиморфизма rs6152 гена AR и его гомозиготным генотипом A/A и фенотипом В, доказано фенотип-специфическое влияние генетических факторов на патогенез синдрома поликистозных яичников. Предложения, основанные на полученных научно-практических данных, интегрированы в содержание методической рекомендации «Оценка активности овариальной ароматазы и тактика ведения пациенток с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников», утвержденной Экспертной комиссией Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка 30 марта 2024 года за №30 у-т/16. Данное предложение успешно внедрено в практику приказами от 10.05.2024 № 141 в гинекологическом отделении и консультативной поликлинике Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка; от 11.05.2024 в семейной поликлинике №1 города Бухары; и от 07.05.2024 № 139-14-207-DOP/2024 в женских консультациях семейной поликлиники №57 города Ташкента

(Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 15 августа 2025 года № 23/28). *Социальная эффективность*: своевременное выявление генетических маркеров у женщин с синдромом поликистозных яичников различных фенотипов способствует раннему прогнозированию течения заболевания в зависимости от фенотипа и определению индивидуализированной тактики ведения для каждой пациентки. *Экономическая эффективность*: Метод определения активности ароматазы яичников обеспечивает экономию 560 000 сум (прайс-лист на одного пациента стоимость лечения составляет 780 000 сум, а комплекс лабораторных исследований 765 000 сум) на пациента благодаря персонализированному лечению и сокращению его продолжительности. Заключение. Данный показатель подтверждает высокую экономическую эффективность представленного инновационного подхода и его полную экономическую обоснованность для применения в системе здравоохранения.

Апробация результатов исследования. Результаты работы апробированы на 7 научно-практических конференциях: 5 международные и 2 республиканские.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных публикаций, в том числе 6 журнальных статей: 5 в республиканских и 1 в зарубежном журнале из списка рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации представлена следующими разделами: введение, пять глав, заключение, список использованной литературы. Объем работы 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость темы исследования, описаны цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, а также представлены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов. Приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах, структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации «**Синдром поликистозных яичников: клинико-биохимические и генетические аспекты (обзор литературы)**», представлен анализ литературы, полученной из международных исследовательских баз. Данный обзор научной литературы освещает современные подходы к проблеме синдрома поликистозных яичников (СПЯ). Также в ней рассмотрены роль изменений активности ароматазы в патогенезе заболевания, терапевтические подходы, генетические аспекты этиопатогенеза СПЯ, а также гены-кандидаты, влияющие на активность ферментов стероидогенеза, и результаты их современных исследований.

Во второй главе диссертации «**Характеристика клинического материала и методов исследования**», изложены общая характеристика

клинических материалов данного исследования и методы, использованные для решения поставленных задач. В качестве основной группы исследования были включены 80 женщин узбекской популяции активного репродуктивного возраста (19-35 лет), обратившиеся в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, а также в частную клинику «Сиз она бўласиз» (IVF TASH МЧЖ) в городе Ташкенте. Также были сформированы две контрольные группы, состоящие из здоровых женщин. Диагноз синдрома поликистозных яичников (СПЯ) у этих пациенток был установлен в соответствии с критериями Роттердамского консенсуса 2003 года Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM).

На I этапе исследования проведено проспективное обследование 80 женщин репродуктивного возраста с клиническими симптомами СПЯ. Обследование больных включало сбор анамнестических данных, проведение клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Критерии включения в основные группы исследования: женщины с СПЯ фенотипом В; женщины с СПЯ фенотипом D; возраст от 19 до 35 лет; отмена гормонотерапии в течение 3 месяцев, предшествующих проводимому обследованию; согласия женщины на участие в исследовании.

Критерии исключения в исследования: женщины с фенотипами СПЯ А и С; больные с конкурентными заболеваниями (ВДКН, идиопатический гирсутизм, первичный гипотиреоз, гиперпролактинемия, болезнь/синдром Кушинга, вирилизирующие опухоли, гипоталамо-гипофизарная дисфункция); беременные.

В рамках II этапа исследования для решения исследовательских задач были выделены следующие подгруппы: 1 подгруппа ($n=45$) - пациентки с фенотипом В (андrogenный, ановуляторный) СПЯ; 2 подгруппа ($n=35$) - пациентки с фенотипом D (неандrogenный) СПЯ; Группа контроля 1 ($n=20$) состояла из соматически здоровых женщин репродуктивного возраста без СПЯ и служила группой сравнения. Участницам данной группы было выполнено обследование с применением лабораторно-инструментальных методов. Группа контроля 2 ($n=75$) состояла из женщин репродуктивного возраста без СПЯ, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование.

На первичном приеме выполнялся сбор подробного анамнеза, включающего жалобы, анамнез заболевания, семейный анамнез, а также сведения о перинатальном периоде (течение беременности и родов у матери, рост и вес при рождении), перенесенных заболеваниях, травмах, оперативных вмешательствах и ранее проводившемся лечении. Отдельное внимание уделялось факту применения гормональной терапии.

При анализе менструального цикла оценивались возраст менархе, время появления первичной/вторичной олигоменореи или аменореи, длительность циклов (на основании менструального календаря), а также выяснялась связь нарушений цикла с потенциальными триггерами: приемом гормональных препаратов, изменениями образа жизни и стрессовыми воздействиями. Оценка

менструального цикла проводилась с использованием критериев нормального цикла, установленных FIGO в 2018 году.

При физикальном обследовании оценивались антропометрические показатели (конституция тела, рост, индекс массы тела – ИМТ). Оценка распределения жировой ткани и типа ожирения осуществлялась при первичном осмотре путем расчета отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Степень гирсутизма оценивалась по шкале Ферримана–Голлвея, которая широко применяется в клинической практике и основана на балльной оценке роста волос в 9 областях от 0 до 4 баллов. Сумма баллов, превышающая 7, расценивалась как признак гирсутизма.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось на базе отделения УЗ диагностики КСБ РСНПМЦЗМиР на 5-7 день спонтанного или прогестаген-индуцированного менструального цикла с использованием ультразвуковых сканеров «Mindrey DC» 70. При проведении УЗИ выполнялась оценка положения и размеров матки, структуры миометрия (включая наличие/отсутствие миоматозных узлов, признаков аденомиоза, рубцов). Особое внимание уделялось определению толщины и структуры эндометрия для исключения гиперпластических процессов. Также оценивались размеры яичников, состояние фолликулярного аппарата и наличие объемных образований.

У всех участников исследования были выполнены гормональные, биохимические и молекулярно-генетические лабораторные исследования. В рамках гормонального исследования методом ИФА в сыворотке крови определялись уровни: ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина, АМГ, эстрadiола, ДГЭА-С, 17-ОП, кортизола, общего тестостерона и ГСПГ (с расчетом индекса свободных андрогенов). Забор крови (натощак, из локтевой вены) производился на 2-5 день менструального цикла (как спонтанного, так и индуцированного). При необходимости выполнялась малая дексаметазоновая проба. Зав. лаборатории - д.м.н. Файзрахманова М.М.

Оценка состояния углеводного обмена проводилась с использованием расчетных показателей, в частности модели гомеостаза (HOMA-IR).

Модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) HOMA-IR= Уровень инсулина плазмы натощак ($\text{мкЕд}/\text{мл}$) \times уровень глюкозы плазмы натощак ($\text{ммоль}/\text{л}$) / 22,5; в баллах. Нормативные значения индекса HOMA варьируются в зависимости от возраста, и для взрослых границей нормы считается значение 2,7. Превышение этого порога указывает на наличие инсулинорезистентности.

Оценка активности ароматазы яичников у пациенток с фенотипами В и D СПЯ проводилась с помощью пробы с летrozолом, выполняемой на 2-й день менструального цикла. Для количественной оценки функциональной активности яичников, а именно ароматазной активности антравальных фолликулов, был использован расчетный коэффициент (К), определяемый по следующей формуле:

$$K = \Delta E2 / AMG, \text{ где:}$$

К – коэффициент ароматазной активности антравальных фолликулов яичников;

$\Delta\text{Э2}$ – величина снижения концентрации эстрадиола в сыворотке крови (в пмоль/л) через 48 часов после однократного приема летrozола по сравнению с исходным уровнем ($\Delta\text{Э2} = \text{Э2исходный} - \text{Э2через}_48\text{ч}$);

АМГ – исходная концентрация антимюллерова гормона в сыворотке крови (в нг/мл).

Оценка ароматазной активности андрогенных фолликулов осуществлялась на основании референсных значений коэффициента К:

Низкая ароматазная активность: $K < 9,1$

Нормальная ароматазная активность: $9,1 \leq K \leq 27,3$

Высокая ароматазная активность: $K > 27,3$

Данные пороговые значения для интерпретации коэффициента К были установлены в предыдущих исследованиях (патент №2013147216 от 22.10.2013 г.).

Молекулярно-генетические исследования были выполнены на базе отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (руководитель – профессор Каримов Х.Я.).

Было проведено исследование типа «случай-контроль» и «случай-случай» для анализа ассоциаций полиморфных вариантов генов с фенотипами синдрома поликистозных яичников (СПЯ).

В исследовании были проанализированы три однонуклеотидных полиморфизма (SNP): rs743572 в гене CYP17A1, rs2414096 в гене CYP19A1 (указан как CYP19A1_2 в исходных данных) и rs6152 в гене AR.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием специализированного программного обеспечения. Дескриптивный статистический анализ включал расчет среднего арифметического (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m) для количественных показателей, а также относительных величин (частота, %). Для сравнения средних значений в независимых выборках использовался критерий Стьюдента (t -критерий). Статистический анализ, включая расчеты ассоциаций (OR , χ^2), проводился с использованием пакета прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Проверка равновесия Харди-Вайнберга выполнялась в программе “GenePop”. Различия считались статистически значимыми при уровне вероятности ошибки (p) менее 0.05 ($p < 0.05$).

Третья глава диссертационной работы, озаглавленная «**Клинические характеристики В и D фенотипов синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста**», посвящена анализу клинических особенностей фенотипов В и D синдрома поликистозных яичников (СПЯ) у женщин репродуктивного возраста, этнически относящихся к региону Узбекистана. Исследование направлено на выявление специфических паттернов, обусловленных этническими и региональными факторами, что будет способствовать разработке адаптированных стратегий диагностики и лечения, учитывающих индивидуальные потребности пациенток. В ходе анализа фенотипов будет осуществляться опора на современные данные

научных исследований, клинические наблюдения и рекомендации международных организаций.

Проведена сравнительная оценка анамнестических данных у обследованных женщин. При анализе информации о репродуктивном здоровье были изучены возраст менархе, особенности становления менструальной функции, количество беременностей и их исходы. По результатам анализа менструального цикла и возраста менархе выявлены статистически значимые различия между группами ($p<0,05$): возраст менархе в фенотипе В составил $13,6\pm0,4$ года, в фенотипе D – $12,4\pm0,2$ года, а в контрольной группе – $13,2\pm2,4$ года.

Нарушения менструального цикла были отмечены у 68,7% (55 пациенток) женщин с синдромом поликистозных яичников. Регулярный менструальный цикл наблюдался у 24,4% (11 пациенток) в группе с фенотипом В и у 23% (8 пациенток) в группе с фенотипом D. Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде зафиксированы у 8,9% (4 пациенток) в фенотипе В и у 25,7% (9 пациенток) в фенотипе D. Олигоменорея диагностирована у 53,3% (24 пациенток) в фенотипе В и у 45,7% (16 пациенток) в фенотипе D. Вторичная аменорея зарегистрирована у 13,3% (6 пациенток) в фенотипе В и у 5,7% (2 пациенток) в фенотипе D. Таким образом, статистически значимых различий между группами фенотипов В и D по основным клиническим показателям (олигоменорея, вторичная аменорея, регулярный менструальный цикл и др.) не выявлено. (Рис.-1).

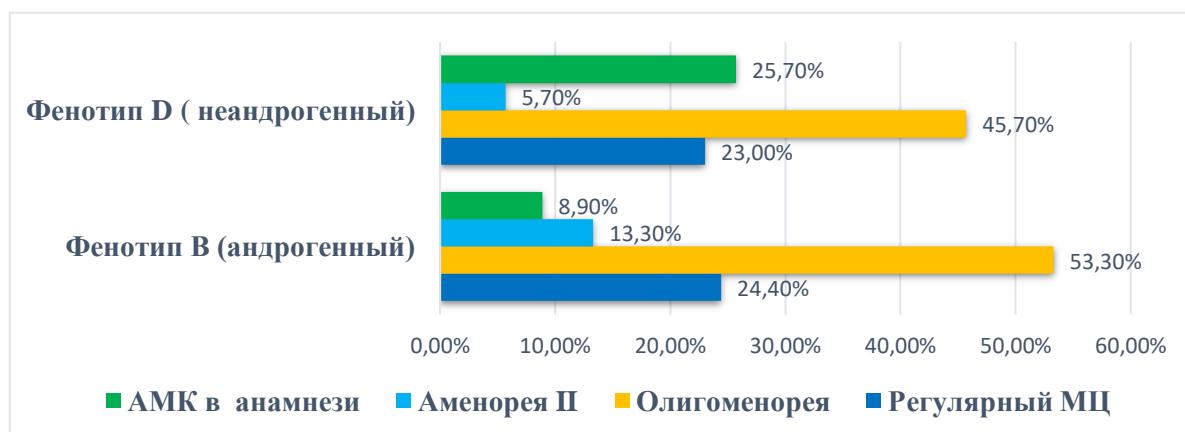


Рис. 1 Характер менструальной функции исследуемых пациенток с фенотипами В и D СПЯ

При анализе показателей роста и веса статистически значимых различий между группами не установлено. В то же время, анализ индекса массы тела (ИМТ) выявил статистически значимые различия между группами ($p<0,05$). Индекс массы тела колебался от 18,4 кг/м² до 30,1 кг/м² и в среднем составил $21,2\pm0,5$ у пациентов с фенотипом В. У пациентов с фенотипом D ИМТ составил $24\pm0,7$ и $22,9\pm0,64$ у женщин в группе контроля. Частота избыточной массы тела в клинических группах выглядела следующим образом: фенотип В – 8,9% (4), фенотип D – 28,5% (10). Ожирение 1 степени было выявлено только

при фенотипе D, и частота его составило 11,4% (4). Женщины с фенотипом В в изучаемой выборке ожирением не страдали.

Для предварительной оценки распределения жировой ткани было рассчитано соотношение объема талии к объему бедер. Показатель индекса ОТ/ОБ был выше нормативных данных (0,85) в группе с фенотипом D и усредненные значения этого показателя составил в этой группе $0,86 \pm 0,06$. В группе с фенотипом В и контрольной группы эти значения были в пределах нормы и составили $0,83 \pm 0,04$ и $0,82 \pm 0,07$ соответственно. Различия по показателям индекса ОТ/ОБ между группами были статистически незначимы ($p > 0,05$). (таблица-1).

Таблица-1

Антropометрические показатели женщин в группах сравнения

Показатель	Фенотип В (Андрогенный) (n= 45)	Фенотип D (Неандрогенный) (n= 35)	Контроль (n= 20)
Рост, см	$165,2 \pm 0,5$	$164,3 \pm 0,4$	$165,0 \pm 1,51$
Вес, кг	$57,6 \pm 1,8^*$	$64,5 \pm 2,7$	$62,5 \pm 1,04$
ИМТ, ед	$21,2 \pm 0,5^*$	$24 \pm 0,7^{*\wedge}$	$22,9 \pm 0,64$
Менархе	$13,6 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,2$	$13,2 \pm 2,4$
ОТ, см	$77,2 \pm 1,2$	$85 \pm 2,8$	$75,4 \pm 1,5$
ОБ, см	$92,6 \pm 1,4$	$98,3 \pm 1,6$	$91,8 \pm 2,8$
ОТ/ОБ, ед	$0,83 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,07$

Примечание: * - достоверность данных по отношению к группе контроля ($P < 0,05$); ^ - достоверность данных по отношению к андрогенному фенотипу ($P < 0,05$)

Клинические симптомы гиперандрогении проявлялись в виде гирсутизма и вульгарных угрей. Оценка выраженности оволосения кожных покровов пациенткам с фенотипами В и D СПЯ проведена по шкале Ферримана-Голлвея. Расчетные коэффициенты шкалы Ферримана-Голлвея были статистически значимо выше в группе с фенотипом В (андрогенный) по сравнению с фенотипом D (неандрогенный) и контрольных показателей и составили: ИЧ - $5,6 \pm 0,3$, ГЧ - $11,8 \pm 0,5$; соответственно ГИЧ суммарно составило $17,4 \pm 0,8$; $p < 0,05$. В подгруппе с фенотипом D (неандрогенный) эти показатели не превышали нормативные показатели, но при этом были статистически значимо выше показателей контрольной группы (ИЧ $3,2 \pm 0,2$ против $2,5 \pm 0,26$; ГЧ $5,4 \pm 0,7$ против $1,4 \pm 0,3$; ГИЧ $8,6 \pm 0,9$ против $3,9 \pm 0,6$, $p < 0,05$).

Гирсутизм был зафиксирован у 29 (64,4%) пациенток с андрогенным фенотипом. Акне, преимущественно проявлявшееся на коже лица и спины, наблюдалось у 26 (58,0%) женщин с данным фенотипом. Сальность кожи и выпадение волос по типу андрогенной алопеции также встречались у женщин с андрогенным фенотипом, составив 16 (35,5%). В группе с неандрогенным фенотипом и среди контрольной группы жалобы на гирсутизм и выраженные акне отсутствовали. (Рис.-2).

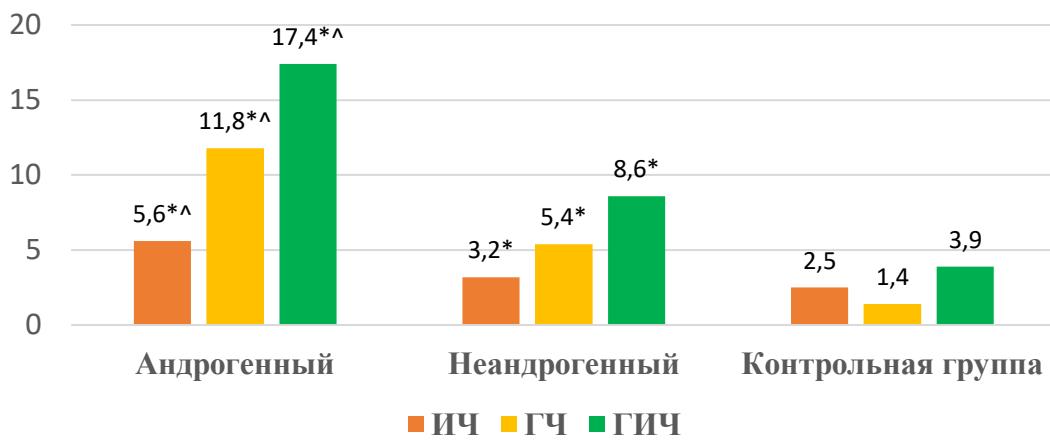


Рис. 2. Оценка выраженности оволосения кожных покровов у пациенток с фенотипами В и D СПЯ

При анализе причин обращений с учетом фенотипа (В и D) было установлено, что наиболее частой являлось первичное бесплодие. Его частота составила 62,2% (n=28) среди пациенток с фенотипом В и 57,1% (n=20) среди пациенток с фенотипом D, что свидетельствует о высокой распространенности первичного бесплодия при синдроме поликистозных яичников. Вторичное бесплодие регистрировалось реже: 15,5% (n=7) для фенотипа В и 14,2% (n=5) для фенотипа D. Обращения по поводу привычного невынашивания беременности составили 11,1% (n=5) и 17,1% (n=6) соответственно для фенотипов В и D. Нарушения менструального цикла, не связанные с fertильностью, отмечались у 11,1% (n=5) пациенток с фенотипом В и 11,6% (n=4) с фенотипом D. Таким образом, структура причин обращений у пациенток с фенотипами В и D в целом схожа, с некоторыми различиями в процентном соотношении отдельных категорий.

Основные УЗИ-признаки для фенотипов В и D следующие. У женщин с фенотипом В объем каждого яичника находился в диапазоне от 8,4 до 10,0 см³. Среднее количество антравальных фолликулов в яичнике составило 10,3±2,5 (от 4 до 12), что соответствует норме. У женщин с фенотипом D объем каждого яичника варьировал от 10,3 до 14,5 см³ и был выше, чем у женщин без СПЯ. Среднее количество антравальных фолликулов в яичнике составило 18,5±1,5 (от 12 до 25), что также превышает показатели женщин без СПЯ. Таким образом, клинические проявления синдрома поликистозных яичников демонстрируют значительную вариабельность, определяемую конкретным фенотипом заболевания. Эта вариабельность обусловлена флуктуациями в уровнях гормонов и биохимических маркеров, которые лежат в основе различных клинических симптомов.

Четвёртая глава диссертации, озаглавленная «Некоторые гормональные и биохимические особенности фенотипов В и D синдрома поликистозных яичников», посвящена сравнению основных гормональных и биохимических показателей состояния пациенток с фенотипами В и D СПЯ,

а также оценке ароматазной активности яичников. Активность ароматазы яичников была определена посредством функциональной пробы, проведённой с использованием ингибитора ароматазы. Проведённые гормональные исследования позволили выявить характерные особенности гормонального статуса женщин с СПЯ.

Анализ представленных данных о гормонах выявила следующие различия между группами: сывороточные уровни гонадотропинов у пациенток клинических групп оказались неоднозначными. Средние значения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) были ниже, чем в контрольной группе, однако статистически значимая разница была выявлена только у пациенток с фенотипом В. Наиболее выраженные различия были выявлены в уровнях лютеинизирующего гормона (ЛГ). У пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) фенотипов В и D отмечались статистически значимо более высокие концентрации ЛГ по сравнению с контрольной группой. Соотношение $\text{ЛГ}/\text{ФСГ} > 2$, являющееся характерным маркером СПЯ, было зафиксировано с максимальной частотой в группе фенотипа В (андрогенный), достигнув 57,8% (26). Для пациенток с фенотипом D соотношение $\text{ЛГ}/\text{ФСГ} > 2$ составило 14,3% (5). Показатели пролактина оказались практически одинаковыми в исследованных группах и находились в пределах нормы. Аналогично, уровни тиреотропного гормона (ТТГ) не продемонстрировали значительных различий между группами и также оставались в пределах нормативных значений.

В 2023 году были обновлены международные рекомендации, которые интегрировали уровни анти-Мюллерова гормона (АМГ) в диагностическую основу, что отражает растущее понимание многофасетной природы синдрома поликистозных яичников. Уровень АМГ стал важным маркером для более точной оценки функционального состояния яичников и потенциальной fertильности у женщин. В данном исследовании была проведена сравнительная оценка уровней АМГ при фенотипах В и D СПЯ. Результаты показали статистически значимые межгрупповые различия. Наивысшие усредненные значения АМГ среди исследуемых групп были зарегистрированы у пациенток с фенотипом D (неандрогенный), что может свидетельствовать о более активной функции яичников и сохранении фолликулярного резерва. В то же время, у пациенток с фенотипом В (андрогенный) усреднённые значения АМГ оказались максимально приближенными к значениям контрольной группы. Эти результаты подчеркивают важность анализа уровней АМГ для понимания патофизиологии различных фенотипов СПЯ и их клинических проявлений, что может способствовать более эффективному управлению состоянием и выбору стратегии лечения для пациенток с данным диагнозом. (таблица-2).

Таблица- 2

Гормональные показатели пациенток с фенотипами В и Д СПЯ и контрольной группы

Гормоны	Фенотип В (Андрогенный) (n= 45)	Фенотип D (Неандрогенный) (n= 35)	Контроль (n= 20)	P
ФСГ, МЕ/л	3,8±0,6*	5,4±0,8	7,62±0,54^	< 0,001*^
ЛГ, МЕ/л	13,7±1,5*	11,5±1,0*	7,51±0,68^	< 0,001*^
Пролактин, нг/мл	13,5±1,4	10,6±1,3	12,77±2,34	0,045
ТТГ, мкМЕ/мл	2,4±0,8	1,9±0,3	2,11±0,36	0,652
АМГ, нг/мл	8,2±1,6 *	12,4±1,1*	6,9±0,5	< 0,001*

Примечание: * - достоверность данных по отношению к контрольной группе ($P<0,05-0,01$); ^ - достоверность данных по показателям андрогенного фенотипа ($P<0,05-0,01$);

Изучения содержания стероидных гормонов при различных фенотипах заболевания включало определение концентраций кортизола, тестостерона, эстрадиола, ДГЭА-С. Одновременно были исследовано содержание SHBG с последующим расчетом ИСА. Уровень кортизола у пациенток с фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников оказался несколько ниже, чем в контрольной группе, однако разница была незначительной и находилась в пределах нормальных значений. У пациенток с фенотипом В (андрогенный) отмечены максимальные уровни тестостерона и минимальные уровни эстрадиола, что согласуется с проявлениями "андрогенной яичниковой недостаточности". В отличие от этого, при фенотипе D (неандрогенный) показатели тестостерона и эстрадиола не демонстрировали статистически значимых отличий от контрольной группы. Уровень дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) был статистически значимо выше как при фенотипе В, так и при фенотипе D по сравнению с контролем, достигая пиковых значений в группе фенотипа В. Средние концентрации SHBG были умеренно снижены в обеих группах фенотипов по сравнению с контрольной.

Индекс свободных андрогенов (ИСА) является важным показателем, отражающим соотношение свободных андрогенов (таких как тестостерон) к общему количеству андрогенов в организме. Нормативные значения ИСА у женщин варьируются в пределах от 0,5 до 4,5, что зависит от фазы менструального цикла и других факторов. В проведенном исследовании показатели ИСА находились в пределах нормы, однако разница по сравнению с контрольной группой оказалась статистически значимой. Наивысшие значения ИСА были зафиксированы в группе с фенотипом В и составили 3,6%. Для группы с фенотипом D этот показатель равнялся 1,8%, тогда как в контрольной группе значение ИСА составило 0,98%. Результаты показывают значительное различие в уровнях ИСА между исследуемыми группами и контрольной группой, что может свидетельствовать о влиянии фенотипа на уровень свободных андрогенов. Таким образом, различия в уровнях гормонов между группами свидетельствуют об неоднозначных изменениях в деятельности эндокринной системы, в частности гормонах, связанных с

функционированием гипофизарно-яичниковой системы, у женщин различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. (таблица-3).

Таблица-3

Содержание исследованных стероидных гормонов и SHBG у женщин с фенотипами В и D СПЯ и контрольной группы.

Гормоны	Фенотип В (Андрогенный) (n= 45)	Фенотип D (Неандрогенный) (n= 35)	Контроль (n= 20)	P
Кортisol, нмоль/л	155,8±10,7	162,0±27,4	170,1±18,32	0,887
T, нмоль/л	1,8±0,5*	0,9±0,4*^	0,52±0,7^	< 0,001**^
E ² , пмоль/л	144,9±76,3*	286,6±91,6^	318,4±5,62^	< 0,001**^
ДГЭА-С, мкмоль/л	3,7±0,2*	2,4±0,1*^	1,5±0,4^	< 0,001**^
SHBG, нмоль/л	49,3±2,7	48,5±2,4	53,16±3,25	0,431
ИСА	3,6%*	1,8%*^	0,98%^	< 0,001**^

Примечание: * - достоверность данных по отношению к контрольной группе (P<0,05-0,01); ^ - достоверность данных по показателям андрогенного фенотипа (P<0,05-0,01);

Для оценки метаболического статуса у женщин с фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников был проведен сравнительный анализ, включавший измерение уровня глюкозы и инсулина натощак и расчет индекса НОМА. В результате анализа полученных данных был выявлен ряд межгрупповых различий. Уровни инсулина натощак в группах фенотипов В (10,4±0,7 мкЕд/мл, p<0,05) и D (13,1±1,1 мкЕд/мл, p<0,05) были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (6,9±0,1 мкЕд/мл). Различия также наблюдались при сравнении уровней инсулина между фенотипами: было установлено статистически значимое превышение уровней инсулина в группе фенотипа D по сравнению с группой фенотипа В (p<0,05), что указывает на более выраженную инсулинерезистентность при фенотипе D. (таблица-4).

Таблица- 4

Некоторые показатели углеводного обмена у пациенток с фенотипами В и D СПЯ и контрольной группы.

Показатели	Фенотип В, (андрогенный) n= 45	Фенотип D, (неандрогенный) n= 35	Контроль, n= 20
Инсулин, мкЕд/мл	10,4±0,7*	13,1±1,1*^	6,9±0,1
Глюкоза крови, ммоль/л	3,8±0,6	4,5±0,2	3,6 ± 0,5
Индекс НОМА	1,7±0,1*	2,6±0,1*^	1,1±0,15

Примечание: * - достоверность данных по сравнению с контролем (P<0,05); ^ - достоверность данных между В и D фенотипами (P<0,05);

На основании полученных результатов была оценена частота инсулинерезистентности в зависимости от фенотипа. У женщин с фенотипом D частота инсулинерезистентности составила 37,9%. В группе фенотипа В

были зарегистрированы более низкие показатели частоты инсулинерезистентности (17,5%). (Рис.-3).



Рис. 3 Частота ИР у пациенток с фенотипами В и D СПЯ.

Для оценки активности яичниковой ароматазы мы использовали пробу с летrozолом. Летрозол - мощный обратимый оральный ингибитор ароматазы (ИА) третьего поколения, является широко используемым препаратом для лечения женщин в постменопаузе с метастатическим раком молочной железы. Сегодня летрозол используется в качестве непрямого индуктора овуляции, поскольку эффективно снижает уровень эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи, воздействует на гипоталамус и таким образом стимулирует секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Согласно дизайну исследования, ароматазная активность яичников изучена у 45 пациенток с фенотипом В и 35 женщин с фенотипом D. Прием 10 мг летрозола у женщин с фенотипом В (андрогенный) СПЯ вызывало снижение эстрадиола в крови со $144,9 \pm 76,3$ пмоль/л до $49 \pm 8,8$ пмоль/л. У больных с фенотипом D (неандрогенный) снижение эстрадиола в крови составило от $286,6 \pm 91,6$ пмоль/л до $71 \pm 4,5$ пмоль/л. Снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с синдромом поликистозных яичников на применение летрозола является индикатором суммарной ароматазной активности яичников. (таблица-5).

Таблица-5
Средние значения эстрадиола (до и после пробы с летрозолом) и коэффициента ароматазной активности у пациенток с фенотипами В и D СПЯ.

№	Показатели	Фенотип В (Андрогенный) n= 45	Фенотип D (Неандрогенный) n= 35	P
1	Эстрадиол, E ₂ (пмоль/л) до пробы	$144,9 \pm 76,3$ (20,3-326,1)	$286,6 \pm 91,6$ (164-480,6)	< 0,001
2	Эстрадиол, E ₂ (пмоль/л) После пробы	$49 \pm 8,8$ (7,4-59,4)	$71 \pm 4,5$ (62,1-77,6)	< 0,001
3	ΔE_2 (пмоль/л)	$99,3 \pm 65,87$ (8,8-274,5)	$215,6 \pm 101,48$ (100,8-427,4)	< 0,001
4	АМГ нг/мл	$8,2 \pm 1,88$ (6-14,1)	$12,4 \pm 0,96$ (10,5-13,8)	< 0,001
5	Коэффициент ароматазной активности (K)	$12,1 \pm 7$ (0,8-29,1)	$17,4 \pm 7$ (9,2-31,2)	< 0,002

Согласно использованной методике оценки ароматазной активности, усредненные групповые показатели ароматазной активности антравальных фолликулов у пациентов с фенотипами В и D соответствовали значениям, расцениваемым как нормальная активность. Однако, полученные результаты выявили ряд межгрупповых различий в овариальной активности ароматазы у больных с изучаемыми фенотипами.

Для Фенотипа В коэффициент ароматазной активности (K) составил $12,1 \pm 7$ (в пределах 0,8-29,1), тогда как для Фенотипа D он составил $17,4 \pm 7$ (в пределах 9,2-31,2).

В группе с фенотипом В (андрогенный) нормальная ароматазная активность была установлена у 57,8% (26) пациентов, сниженная активность наблюдалась у 35,6% (16), в то время как повышенная активность зарегистрирована у 6,7% (3). В группе с неандрогенным фенотипом преобладали нормальные значения ароматазной активности, составившие 77,2% (27), тогда как повышенная активность была выявлена у 22,8% (8 женщин). Сниженные значения коэффициента ароматазной активности в данной группе не были обнаружены (Рис.-4).



Рис.4. Индикатор ароматазной активности антравальных фолликулов яичников при андрогенных и неандрогенных фенотипах СПЯ

Полученные данные позволяют глубже понять механизмы, лежащие в основе нарушений стероидогенеза при различных фенотипах СПЯ, а также оценить потенциальные возможности терапевтических вмешательств с использованием ингибиторов ароматазы при различных фенотипах заболевания.

В пятой главе диссертации, озаглавленной «Анализ ассоциации полиморфизмов генов CYP17A1, CYP19A1 и AR с фенотипами В и D синдрома поликистозных яичников у женщин узбекской популяции», была поставлена цель оценить связь между полиморфными вариантами генов CYP17A1, CYP19A1 и AR с гиперандрогенией (ГА) и проанализировать их потенциальную роль в формировании фенотипов В и D СПЯ. Для достижения этой цели было проведено исследование распределения частот аллелей и генотипов указанных полиморфизмов в группах пациенток с

соответствующими фенотипами. Выбор данных генов был обоснован их ключевым значением в регуляции синтеза андрогенов, что позволило рассматривать их полиморфизмы как потенциальные генетические детерминанты ГА и предикторы особенностей клинической картины СПЯ.

Результаты проведенного исследования показали статистически значимое увеличение частоты минорного аллеля G полиморфизма rs743572 гена CYP17A1 у пациентов с общим синдромом поликистозных яичников (СПЯ) по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4.5$; $p=0.05$). В контрольной группе наблюдалась более высокая частота аллеля A (72.7% против 61.3%; $\chi^2=4.5$; $p=0.05$) и его гомозиготного генотипа A/A (54.7% против 38.8%; $\chi^2=3.9$; $p=0.05$; OR=0.5; 95%CI 0.28-0.99). Эти результаты свидетельствуют о защитной роли аллеля A дикого типа и его гомозиготного генотипа A/A полиморфизма rs743572 в развитии СПЯ. (таблица-6).

Таблица-6
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs743572 гена CYP17A1 в основной и контрольной группах и результаты статистического сравнения

Алле ли и генот ипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Основная группа		Контрольная группа													
	N	%	N	%												
A	98	61.3	109	72.7	4.5	0.05	0.8	0.56 – 1.28	0.6	0.37 – 0.96						
G	62	38.8	41	27.3	4.5	0.05	1.2	0.7 – 2.02	1.7	1.04 – 2.71						
A/A	31	38.8	41	54.7	3.9	0.05	0.7	0.38 – 1.33	0.5	0.28 – 0.99						
A/G	36	45.0	27	36.0	1.3	0.30	1.3	0.69 – 2.26	1.5	0.76 – 2.77						
G/G	13	16.3	7	9.3	1.6	0.20	1.7	0.85 – 3.55	1.9	0.72 – 4.96						

В ходе фенотипического анализа пациентов с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) было выявлено статистически значимое увеличение частоты неблагоприятного аллеля G в подгруппе с неандрогенным фенотипом D по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=5.3$; $p=0.03$). У пациентов, носителей аллеля G, риск развития фенотипа D значительно повышен (OR=2.0; 95%CI 1.11-3.6). Этот результат указывает на то, что полиморфизм rs743572 гена CYP17A1 может играть важную роль именно в патогенезе неандрогенного фенотипа СПЯ. Более высокий OR для фенотипа D по сравнению с общим СПЯ (OR=1.7) подтверждает его специфичность для данного фенотипа. В этой подгруппе также наблюдалась тенденция к увеличению частоты гомозиготного генотипа G/G ($\chi^2=3.7$; $p=0.10$; OR=2.9; 95%CI 0.98-8.44). Это еще раз подчеркивает потенциальную дозозависимость эффекта неблагоприятного аллеля G и его сильное влияние на фенотип D. Стоит отметить, что нижняя граница доверительного интервала (0.98) почти достигает 1, что указывает на то, что расширение выборки может привести к достижению статистической значимости. (таблица-7).

Таблица- 7

Частоты аллелей и генотипов rs743572 (CYP17A1) в группах с фенотипом D и контрольной, со статистическим сравнением

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Фенотип D (Неандроген ный)		Контрольная группа													
	N	%	N	%												
A	40	57.1	109	72.7	5.3	0.03	0.8	0.37 – 1.66	0.5	0.28 – 0.9						
G	30	42.9	41	27.3	5.3	0.03	1.3	0.82 – 1.96	2.0	1.11 – 3.6						
A/A	13	37.1	41	54.7	2.9	0.10	0.7	0.22 – 2.1	0.5	0.22 – 1.11						
A/G	14	40.0	27	36.0	0.2	0.70	1.1	0.37 – 3.3	1.2	0.52 – 2.7						
G/G	8	22.9	7	9.3	3.7	0.10	2.4	0.8 – 7.5	2.9	0.98 – 8.44						

Наблюдалось повышение риска и для андрогенного фенотипа В, однако это не достигло статистической значимости ($OR=1.5$; 95% CI 0.84-2.57). Этот результат указывает на то, что влияние полиморфизма rs743572 на фенотип В менее выражено или может требовать большей выборки для достижения статистической значимости. Вероятно, другие генетические или средовые факторы играют более значимую роль в развитии андрогенного фенотипа СПЯ.

Повышение активности CYP17A1 может приводить к увеличению продукции андрогенов, что является одним из ключевых патогенетических звеньев СПЯ. Однако фенотип D является неандрогенным фенотипом СПЯ. В этом контексте повышенный риск аллеля G для фенотипа D может показаться парадоксальным на первый взгляд. Вероятно, повышенная активность CYP17A1 в контексте фенотипа D влияет на другие стероидные пути, что не связано напрямую с андрогенами, но играет роль в развитии других аспектов СПЯ, таких как нарушения овуляции или метаболические нарушения. Также "неандрогенный" фенотип D не полностью свободен от андрогенных нарушений; хотя он характеризуется отсутствием признаков клинической гиперандрогении, могут присутствовать тонкие гормональные дисбалансы, связанные с активностью CYP17A1. Эти результаты требуют проведения дальнейших исследований для углубленного изучения сложных взаимосвязей между генетическими факторами и фенотипическими проявлениями, связанными с СПЯ.

В проведенном анализе ассоциации по полиморфизму rs2414096 гена CYP19A1_2 не было выявлено статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей между группой пациентов и контрольной группой, а также между пациентами с фенотипами СПЯ В и D. В группе пациентов частота генотипа G/G (13,8%) была несколько выше, чем в контрольной группе (9,3%), но различие не было статистически значимым ($OR=1,5$; 95% CI 0,57–4,21; $p=0,40$). Генотип A/A чаще встречался в контрольной группе (40,0% против 32,5%), но это различие также не было значимым ($p=0,40$). При отдельном сравнении пациентов с фенотипами В и D с контрольной группой

также не было обнаружено значимых различий по какому-либо генотипу (для каждого сравнения $p>0,05$). Значимых различий в распределении генотипов между двумя фенотипами также выявлено не было ($p>0,05$). В нашем исследовании не было обнаружено значимой ассоциации между полиморфизмом rs2414096 гена CYP19A1_2 и синдромом поликистозных яичников. Однако наблюдаемые различия в распределении генотипов между группами указывают на то, что роль данного полиморфизма не может быть полностью исключена и требует более углубленного анализа в будущем.

При анализе распределения частот аллелей G/A полиморфизма rs6152 гена AR у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и в контрольной группе выявлены статистически значимые различия. Частота аллеля G была статистически значимо ниже в группе СПЯ (83.1%) по сравнению с контролем (91.3%) ($\chi^2=4.6$; $p=0.05$; RR=0.9, 95% CI 0.56-1.48; OR=0.5, 95% CI 0.23-0.93). Напротив, частота аллеля A была статистически значимо выше у пациенток с СПЯ (16.9%) в сравнении с контрольной группой (8.7%) ($\chi^2=4.6$; $p=0.05$; RR=1.1, 95% CI 0.44-2.72; OR=2.1, 95% CI 1.07-4.27). Полученные данные указывают на ассоциацию аллеля A с повышенным риском развития СПЯ. Согласно соотношению рассчитанных коэффициентов риск развития патологии у носителей аллель A увеличивается в 2,1 раза. (таблица-8).

Таблица-8
Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G/A rs6152 в гене AR в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Основная группа		Контрольная группа													
	N	%	N	%												
G	133	83.1	137	91.3	4.6	0.05	0.9	0.56 – 1.48	0.5	0.23 – 0.93						
A	27	16.9	13	8.7	4.6	0.05	1.1	0.44 – 2.72	2.1	1.07 – 4.27						
G/G	57	71.3	63	84.0	3.6	0.10	0.8	0.47 – 1.54	0.5	0.22 – 1.03						
G/A	19	23.8	11	14.7	2.0	0.20	1.6	0.85 – 3.07	1.8	0.80 – 4.09						
A/A	4	5.0	1	1.3	1.7	0.20	3.8	1.51 – 9.34	3.9	0.49 – 30.68						

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ частот полиморфизма rs6152 гена AR у пациенток с андрогенным фенотипом В и неандрогенным фенотипом D, а также в контрольной группе. Результаты анализа показали, что частота аллеля G в группе с андрогенным фенотипом составила 82,2%, что статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (91,3%) ($p=0,05$; OR=0,4; 95% CI 0,20-0,95). С другой стороны, частота аллеля A в группе с андрогенным фенотипом составила 17,8%, тогда как в контрольной группе – 8,7%, что также демонстрирует статистически значимое различие ($p=0,05$; OR=2,3; 95% CI 1,06-4,92). Эти

результаты указывают на связь аллеля A с повышенным риском развития синдрома поликистозных яичников (СПЯ) фенотипа В.

Статистический анализ распределения частот генотипов (G/G, A/G, A/A) не выявил достоверных различий между группой с андрогенным фенотипом и контрольной группой ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие значимости в частотном анализе, при оценке ассоциации генотипа A/A с риском развития СПЯ фенотипа В был обнаружен статистически значимо повышенный относительный риск ($RR = 5,0$; 95% ДИ 1,5–16,69). При этом отношение шансов для данного генотипа не достигло статистической значимости ($OR = 5,3$; 95% ДИ 0,67–41,94; $p = 0,20$), что, вероятно, обусловлено ограниченным размером выборки и низкой частотой встречаемости аллеля A/A в популяции. Таким образом, полученные данные указывают на потенциальную роль гомозиготного генотипа A/A полиморфизма rs6152 гена AR в повышении риска развития СПЯ фенотипа В, однако для подтверждения этой ассоциации требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках. (таблица-9).

Таблица-9
Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs6152 гена AR в подгруппе с фенотипом В СПЯ и контрольной группы

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI						
	Фенотип В (Андрогенный)		Контрольная группа													
	N	%	N	%												
G	74	82.2	137	91.3	4.4	0.05	0.9	0.43 – 1.88	0.4	0.2 – 0.95						
A	16	17.8	13	8.7	4.4	0.05	2.0	0.49 – 2.51	2.3	1.06 – 4.92						
G/G	32	71.1	63	84.0	2.8	0.10	0.8	0.34 – 2.13	0.5	0.19 – 1.13						
G/A	10	22.2	11	14.7	1.1	0.30	1.5	0.55 – 4.21	1.7	0.65 – 4.28						
A/A	3	6.7	1	1.3	2.5	0.20	5.0	1.5 – 16.69	5.3	0.67 – 41.94						

Проведенные анализы не выявили статистически значимых различий в частотах распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs6152 гена AR между женщинами с неандрогенным фенотипом D и женщинами контрольной группы.

В данном исследовании особого внимания заслуживает синергическое взаимодействие между снижением активности ароматазы и генотипом A/A гена AR в контексте фенотипа В. У пациенток с сочетанием данных факторов отмечается усиление андрогенных проявлений. Эта синергия отражает сложные и взаимоусиливающие взаимосвязи между генетическими и ферментативными факторами в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПЯ). Даже при нормальной активности ароматазы, повышенная чувствительность к андрогенам у пациенток с аллелем A и его генотипом A/A

может быть достаточной для клинических проявлений фенотипа В, что объясняет гетерогенность клинических проявлений СПЯ.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили выявить различия в клинико-биохимических и генетических характеристиках фенотипов В и D, а также определяют возможности для новых дифференциальных подходов. Фенотип В характеризуется более широким диапазоном активности ароматазы и полиморфизмом гена AR, тогда как фенотип D связан с полиморфизмом гена CYP17A1 и проявляется преимущественно нормальной и повышенной активностью ароматазы.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительная оценка клинических данных пациенток с фенотипами В и D выявила статистически значимые различия по ИМТ, частоте избыточного веса (8,9 против 28,5%), ожирения (0 против 11,4%) и ГИЧ (17,4 против 8,6, $p < 0,01$). Основной причиной обращаемости пациенток независимо от фенотипа СПЯ явилось первичное бесплодие (62,2% и 57,1%). У женщин с фенотипом D по сравнению фенотипом В в 2,2 раза чаще в анамнезе были выявлены рецидивирующие АМК, в 3 раза реже – вторичная amenорея.

2. В группе пациенток с фенотипом В по отношению к данным фенотипа D выявлены следующие статистически значимые различия в концентрации гормонов крови: 2x кратное повышение концентрации тестостерона и ИСА при сниженных значениях эстрадиола (2 раза), повышение ДГЭА-С (1,5 раза), снижение АМГ (1,5 раза). Инсулинерезистентность по индексу НОМА у пациенток с фенотипом D выявлена в 2,2 раза чаще. Результаты функциональной пробы с летrozолом выявили при фенотипе В нормальную ароматазную активность у 57,8% пациенток, сниженную активность - у 35,6%, повышенный активность - у 6,7%. В группе с фенотипом D нормальные значения ароматазной активности составили - 77,2%, повышенная активность - 22,8%, сниженная – 0%.

3. Результаты генетического анализа демонстрируют, что полиморфизмы CYP17A1 (rs743572) и AR (rs6152) генетически различают фенотипы СПЯ В и D. Аллель G rs743572 гена CYP17A1 ассоциирован с неандрогенным фенотипом D, а аллель A rs6152 гена AR – с андрогенным фенотипом В, что подчеркивает генетическую основу патогенетической неоднородности данных фенотипов СПЯ.

4. Неоднозначные показатели ароматазной активности при различных фенотипах СПЯ позволяют рекомендовать использование пробы с летрозолом у пациенток с фенотипом В для решения вопроса о целесообразности применения ингибиторов ароматазы для стимуляции овуляции.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.03.01 FOR
AWARDING ACADEMIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH**

SADIROVA SARVINOZ SOBIROVNA

**CLINICAL-BIOCHEMICAL AND GENETIC ASSOCIATIONS OF
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE.**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT – 2026

The topic of the doctoral dissertation (DSc) is registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for No B2022.1.PhD/Tib2356

The dissertation was completed at the

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.akusherstvo.uz) and on the website of “ZiyoNet” Informational and Educational Portal at www.ziyonet.uz.

Scientific adviser:

Irgasheva Sevara Utkurovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Gildiyeva Margarita Sabirovna

Doctor of biological Sciences

Karimova Feruza Djavdatovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Tashkent State Medical University

The defence of the doctoral dissertation will be held on «____» _____ 2026, at ____ at the meeting of the Scientific Council No DSc.06/2025.27.12.Tib.03.01 at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre For Maternal And Child Health. (Address: 132a Mirzo-Ulug'bek st, Tashkent, Uzbekistan, 100124. Tel./fax: (+99871) 263-78-18, e-mail: info@uzaig.uz).

The Doctor of Philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre For Maternal And Child Health (registered under No.____). Address: 132a Mirzo-Ulug'bek st, Tashkent, Uzbekistan, 100124. Tel./fax: (+99871) 263-78-18.

The abstract of the dissertation was distributed on «____» _____ 2026.

(Registry record No. ____ dated «____» _____ 2026)

N.S.Nadirhanova

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

A.M. Babakhanova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific degrees, Doctor of Philosophy in Medical Sciences (PhD)

M.M. Asatova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (PhD dissertation abstract)

The research aim. To improve the tactics of a differentiated approach to managing reproductive-aged women with PCOS, considering the disease phenotype.

The research objectives. The study involved 80 women aged 19-35 with phenotypes B and D of polycystic ovary syndrome (PCOS), who sought treatment at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Mother and Child Health and the private clinic "Siz Ona Bolasiz" (LLC IVF TASH) between 2022 and 2024. A control group of 20 healthy women of the same age with regular ovulatory menstrual cycles was also included.

Scientific Novelty of the Study:

For the first time, the heterogeneity of clinical and biochemical interrelationships in phenotypes B and D of PCOS has been identified in women of the Uzbek population.

For the first time, a differing level of functional activity of the steroidogenesis enzyme aromatase has been proven in phenotypes B and D of PCOS, which determines the potential for a differentiated treatment approach.

For the first time in the Uzbek population, the role of polymorphisms in the genes CYP17A1 (rs743572) and CYP19A1_2 (rs2414096), which encode enzymes involved in steroidogenesis, as well as the AR gene (rs6152), in the formation of PCOS phenotypes B and D has been determined.

For the first time, statistically significant associations have been established between the minor (risk) alleles of the CYP17A1 (rs743572) and AR (rs6152) gene polymorphisms and different PCOS phenotypes. Specifically, an association of the minor (risk) G allele of the CYP17A1 gene polymorphism with phenotype D was proven, as well as an association of the minor (risk) A allele of the AR gene polymorphism and its homozygous A/A genotype with phenotype B. These results indicate a potential pathogenetic heterogeneity between phenotypes B and D of polycystic ovary syndrome.

Implementation of Research Results: The following work, based on the obtained results, has been published: a methodological guideline "Assessment of Ovarian Aromatase Activity and Management Tactics for Patients with Various Phenotypes" (approved by the Expert Council at the State Institution Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health No. 30 u-t/16 on March 30, 2024).

Approvals and Dissemination of Research Results: The study results were presented at 7 scientific and practical conferences: 5 international and 2 national.

Publications of Research Results: On the topic of the dissertation, 14 scientific publications have been published, including 6 journal articles: 5 in national journals and 1 in a foreign journal from the list recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan.

Dissertation Structure and Volume: The dissertation is structured into the following sections: introduction, five chapters, conclusion, and a list of references. The work comprises 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Irgasheva S.U., Sadirova S.S. Ovarian function in different phenotypes of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age // New Day in Medicine – Bukhara, 2022. №8(46), - P.39-43. (14.00.00. №22).
2. Sadirova S.S., Irgasheva S.U. Tuxumdonlar polikistozi sindromi bo'lgan bemorlarda letrozol bilan sinama natijalarini baholash // Journal of reproductive health and uro-nephrology research – Toshkent, 2023. №4(3), - B.192-195. (14.00.00)
3. Sadirova S.S., Irgasheva S.U. Tuxumdonlar polikistozi sindromi bo'lgan o'zbek populyatsiyasi ayollarida CYP17A1 rs743572 geni polimorfizmi allel va genotiplarining tarqalish xususiyatlari // Tibbiyotda yangi kun jurnali – Buxoro, 2024. №11(73), - B.125-132. (14.00.00. №22).
4. Sadirova S.S., Irgasheva S.U. Comparative analysis of hormonal and metabolic characteristics of woman of reproductive age with androgenic and non-androgenic phenotypes of polycystic ovary syndrome in the uzbek population // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi – Toshkent, 2024. №10 (2), - B.149-153. (14.00.00. №13).
5. Sadirova S.S., Irgasheva S.U., Boboyev K.T. Evaluation of the Role of Genetic Polymorphism of the CYP17A1 Gene (rs 743572) in the Etiopathogenesis of PCOS in the Uzbek Population // American Journal of Medicine and Medical Sciences – USA, 2024. №14 (9), - P.2151-2156. (14.00.00. №2).
6. Sadirova S.S. B va D fenotipidagi tuxumdonlar polikistozi sindromi bo'lgan o'zbek populyatsiyasi ayollarida PPAR γ 2 genining Pro12Ala polimorfizmi allel va genotiplarining taqsimlanishi tahlili // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi – Toshkent, 2025. №9 (2), - B.148-153. (14.00.00. №13).

II бўлим (II часть; part II)

7. Садирова С.С., Иргашева С.У. Некоторые клинико-гормональные показатели женщин репродуктивного возраста с различными фенотипами СПКЯ // I Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Ташкент, 2022. - С.108-109.
8. Садирова С.С. Некоторые аспекты взаимосвязей между характером изменения ароматазной активности яичников и гормонами гипофизарно яичниковой системы при различных фенотипах СПКЯ // I Международный Конгресс акушеров-гинекологов Казахстана «Здоровье семьи-будущее Казахстана». – Научно-практический журнал Акушерство, гинекология и перинатология. Казахстан, 30-31 марта 2023. №1 (91). - С. 99-100.
9. Садирова С.С. Сравнение антропометрических и некоторых

гормональных характеристик фенотипов СПКЯ // Научно-практическая конференция «Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической практике» посвященная памяти профессора А.С. Мордухович. - Сборник тезисов. Ташкент, 23 февраля 2023г. - С. 310-311.

10. Садирова С.С. Исследование взаимосвязи между характером изменения ароматазной активности яичников и гормонов гипофизарно-яичниковой системы при различных фенотипах СПКЯ // I Международный Конгресс акушеров-гинекологов Казахстана «Здоровье семьи-будущее Казахстана». – Постерный доклад. Казахстан, 30-31 марта 2023.

11. Sadirova S.S., Irgasheva S.U. Faol reproduktiv yoshdagι ayollarda tuxumdonlar polikistozi turli shakllarining gormonal va metabolik xususiyatlarini qiyosiy tahlil qilish // Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi “Tibbiy ta’limda innovatsion texnologiyalar: yutuqlar, muammolar va yechimlar”. - Materiallar to’plami. - Buxoro, 19-20 aprel 2024y. - B.245-255.

12. Sadirova S.S., Irgasheva S.U. Tuxumdonlar polikistozi sindromining turli shakllari bo’lgan o’zbek populyatsiyasida ba’zi gormonal va metabolik xususiyatlarining qiyosiy tahlili // Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya “Ginekologiya va reprodiktologiyada endoskopik xirurgiya xalqaro tajriba va rivojlanish istiqbollari”. – Materiallar to’plami. - Toshkent, 23-may 2024y. - B.58-59.

13. Садирова С.С. Андроген ва ноандроген фенотипли тухумдонлар поликистози синдроми бўлган ўзбек аёлларида CYP17A1 гени (rs743572) полиморфизмининг хусусиятлари // Халқаро илмий –амалий конференция "Актуальные вопросы акушерство и гинекологии". - Постер доклад. – Тошкент, 18-19 октябр 2024й.

14. Sadirova S.S., Irgasheva S.U. Tuxumdonlar aromatazasi faolligini baholash va turli xil fenotipdagi tuxumdonlar polikistozi sindromi bo’lgan bemorlarni olib borish taktikasi. Uslubiy tavsiyanoma. - Toshkent, 2024y.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишига рухсат этилди: 24.12.2025 йил
Бичими 60x84 $^1/_{16}$. «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,75. Адади 100. Буюртма № 444

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шахри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.

