

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

Sharipova M.Sh., Shukurov F.I.

**AYOLLAR BEPUSHTLIGINI PROGNOZLASH VA DAVOLASH
SAMARADORLIGINI BAHOLASHDA PROTEOM MARKERLARIGA ASOSLANGAN
INNOVATSION USUL**
Uslubiy tavsiyanoma

Toshkent-2026

Tuzuvchilar:

Sharipova M.Sh.- ToshDavTU akusherlik va ginekologiya, reproduktologiya kafedrası tayanch doktoranti

Shukurov F.I. – ToshDavTU akusherlik va ginekologiya, reproduktologiya kafedrası mudiri, t.f.d.professor

Taqrizchilar:

F.J. Karimova – Tibbiyot xodimlarini kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, 2 akusherlik va ginekologiya kafedrası mudiri,t.f.d. prof

D.Yu. Yuldasheva –ToshDavTU akusherlik va ginekologiya kafedrası professori t.f.d.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti Ilmiy Kengashida muhokama qilingan va tasdiqlangan «____» _____2026 yil. Protokol №____

Ilmiy Kengash kotibi _____ **G.A. Ismoilova.**

Ushbu uslubiy tavsiyanoma ayollar bepushtligini prognozlash va davolash samaradorligini baholashda proteom markerlariga asoslangan innovatsion yondashuvni o'rganishga bag'ishlangan. Tavsiyanomada turli genezli bepushtlik mavjud ayollarda kasallikning klinik kechishi, gormonal va exografik ko'rsatkichlari, shuningdek qon zardobidagi proteom markerlar darajalariga asoslanib tashxislash, prognozlash va davolash natijalarini baholashning ilmiy-amaliy asoslari yoritilgan. Ushbu uslubiy tavsiyanoma vrach-akusher-ginekologlar, reproduktologlar, ilmiy xodimlar, magistrLAR, klinik ordinatorlar hamda tibbiyot oliy ta'lim muassasalari talabalari uchun tavsiya etiladi.

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

“TASDIQLAYMAN”

ToshDavTU Muvofiqlashtiruvchi
ekspert kengashi raisi, t.f.n., dotsent

_____ Anvarov J.A.
«___» _____ 2026 y.

Sharipova M.Sh., Shukurov F.I.

**AYOLLAR BEPUSHTLIGINI PROGNOZLASH VA DAVOLASH
SAMARADORLIGINI BAHOLASHDA PROTEOM MARKERLARIGA ASOSLANGAN
INNOVATSION USUL
Uslubiy tavsiyanoma**

Toshkent-2026

MUNDARIJA

Kirish	4
AYOLLAR BEPUSHTLIGINING ZAMONAVIY PATOGENETIK JIHATLARI.....	5
Ayollar bepushtligining dolzarbligi va zamonaviy tasnifi	5
Ayollar bepushtligining asosiy klinik shakllari	6
Gormonal, immunologik va metabolik buzilishlarning roli	7
Endometriy disfunktsiyasi va implantatsiya jarayonining patogenezi	8
Proteom o'zgarishlarning reproduktiv tizimdagi patogenetik ahamiyati	9
BEPUSHTLIKNI PROGNOZLASHDA PROTEOM MARKERLARINING AHAMIYATI.....	10
Proteom markerlari tushunchasi va tasnifi	10
Ayollar bepushtligi prognozi uchun ahamiyatli proteom ko'rsatkichlar	11
Turli bepushtlik shakllarida proteom profillarning xususiyatlari	12
Proteom profillar asosida xavf guruhlarini shakllantirish	13
DAVOLASH SAMARADORLIGINI BAHOLASHDA PROTEOM MARKERLARI.....	14
Davolashga javobni baholashda proteom dinamikasining ahamiyati	14
Proteom markerlari asosida samaradorlik mezonlari	15
Davolash samaradorligini monitoring qilish algoritmlari	16
Proteom markerlari asosida davolash taktikasini korreksiyalash	17
PROTEOM MARKERLARIGA ASOSLANGAN INNOVATSION USUL.....	18
Innovatsion usulning ilmiy-metodologik asoslari	18
Klinik qo'llash algoritmi va bosqichlari	19
Usulni qo'llash uchun ko'rsatmalar va cheklovlar	20
SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI.....	24
Tadqiqot dizayni va guruhlar tavsifi	24
Immunologik bepushtlikda qon zardobidagi proteom markerlari	25
Bachadon shaklidagi bepushtlikda bachadon bo'shlig'i sekreti markerlari	26
Tuxumdon shaklidagi bepushtlikda follikulyar suyuqlik markerlari	27
Proteom markerlarining taqqoslama tahlili	28
Korrelyatsion tahlil natijalari	29
ROC-tahlil va integral prognostik modeli.....	30
TADQIQOTNING TIBBIY, IJTIMOY VA IQTISODIY SAMARADORLIGI.....	31
Xulosa	34
Amaliy tavsiyalar	35
Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.....	36

QISQARTMA SO‘ZLAR RO‘YXATI

AUC — *Area Under Curve*, ROC-egri chiziq osti maydoni

ELISA — Immunoferment tahlil usuli

ERA — *Endometrial Receptivity Analysis*

LRG1 — *Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1*

GDF15 — *Growth Differentiation Factor 15*

S100A10 — *S100 calcium-binding protein A10*

CST3 — *Cystatin C*

PFKP — *Phosphofructokinase, platelet type*

FABP5 — *Fatty Acid-Binding Protein 5*

ROC — *Receiver Operating Characteristic*,

SD — *Standard Deviation*

Se — *Sensitivity*

Sp — *Specificity*

S100A10 — S100 kalsiy bog‘lovchi oqsil A10

CST3 — Sistatin C (*Cystatin C*)

YoRT — Yordamchi reproduktiv texnologiyalar

Kirish

Muammoning dolzarbligi. Ayollar bepushtligi zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb va murakkab muammolaridan biri bo'lib, uning tarqalish ko'rsatkichlari jahon miqyosida barqaror ortib borayotgani kuzatilmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, reproduktiv yoshdagi juftliklarning 15–20 % i turli shakldagi bepushtlik muammosiga duch kelmoqda. Ushbu holat nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy, demografik va iqtisodiy ahamiyatga ham ega bo'lib, aholi salomatligi va reproduktiv potensialga jiddiy ta'sir ko'rsatadi.

Amalda ayollar bepushtligini tashxislash va davolashda asosan klinik, gormonal va instrumental usullarga tayaniladi. Biroq mazkur yondashuvlar ko'p hollarda kasallikning chuqur molekulyar-patogenetik asoslarini to'liq ochib berolmaydi, bu esa davolash samaradorligining pastligi, takroriy muvaffaqiyatsizliklar va noaniq prognoz bilan namoyon bo'ladi. Ayniqsa, davolashga javobni oldindan baholash va individual prognozni aniqlash imkoniyatlarining cheklanganligi klinik amaliyotda dolzarb muammo bo'lib qolmoqda. Shu munosabat bilan ayollar bepushtligini erta aniqlash, prognozlash va davolash samaradorligini baholashda yangi, yuqori aniqlikka ega va patogenetik jihatdan asoslangan yondashuvlarni ishlab chiqish zarurati yuzaga kelmoqda. Proteom markerlariga asoslangan innovatsion usullar mazkur muammoni hal etishda istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

So'nggi yillarda molekulyar tibbiyot va "omiks" texnologiyalarining jadal rivojlanishi reproduktiv patologiyalarni tushunishda sifat jihatdan yangi bosqichni belgilab berdi. Proteomika — hujayra va to'qimalardagi oqsillar tarkibi, ularning funksiyasi va o'zaro ta'sirini o'rganuvchi zamonaviy yo'nalish sifatida reproduktiv tibbiyotda alohida ahamiyat kasb etmoqda.

Proteom markerlari organizmda kechayotgan funksional va patogenetik o'zgarishlarni to'g'ridan-to'g'ri aks ettiruvchi biologik ko'rsatkichlar hisoblanadi. Ular gormonal, immunologik va metabolik buzilishlarning integral ifodasi sifatida ayollar bepushtligining yashirin mexanizmlarini aniqlash imkonini beradi. Ayniqsa, proteom profillarni tahlil qilish orqali kasallikning kechishi, davolashga javob ehtimoli va reproduktiv prognozni aniqlash mumkin. Reprodukativ tibbiyotda proteom markerlaridan foydalanish individuallashtirilgan yondashuvni amalga oshirishga xizmat qilib, har bir bemor uchun maqsadli diagnostika va terapiya taktikasini tanlash imkonini yaratadi. Bu esa standart usullarga nisbatan yuqori aniqlik va klinik samaradorlikni ta'minlaydi.

Mazkur uslubiy tavsiyanoma ayollar bepushtligini prognozlash va davolash samaradorligini baholashda proteom markerlariga asoslangan innovatsion usulni klinik amaliyotga joriy etish maqsadida ishlab chiqildi. Ushbu tavsiyanoma akusher-ginekologlar, reproduktologlar, klinik laboratoriya mutaxassisleri hamda reproduktiv tibbiyot sohasida faoliyat yurituvchi tibbiyot xodimlari uchun mo'ljallangan.

AYOLLAR BEPUSHTLIGINING ZAMONAVIY PATOGENETIK JIHATLARI

Ayollar bepushtligining asosiy shakllari. Ayollar bepushtligi ko'p omilli patologik holat bo'lib, uning shakllari klinik kechishi, patogenezi va davolash taktikasiga ko'ra turlicha bo'ladi. Zamonaviy tasniflarga muvofiq, ayollar bepushtligi shartli ravishda ovulyator, endokrin, nay-peritoneal, implantatsion, immunologik va idiopatik shakllarga ajratiladi.

Ovulyator bepushtlik tuxumdon funksiyasining buzilishi bilan bog'liq bo'lib, follikulogenez, ovulyatsiya yoki lyutein fazasi yetishmovchiligi bilan namoyon bo'ladi. Endokrin bepushtlik gipotalamo-gipofiz-tuxumdon o'qidagi disregulyatsiya, qalqonsimon bez patologiyasi yoki giperprolaktinemiya bilan bog'liq holatlarda kuzatiladi. Nay-peritoneal bepushtlik esa bachadon naylari o'tkazuvchanligining buzilishi yoki kichik chanoqdagi yopishqoq jarayonlar natijasida rivojlanadi.

Implantatsion bepushtlik endometriy retseptivligining pasayishi, yallig'lanish jarayonlari yoki molekulyar darajadagi funksional kamchiliklar bilan bog'liq bo'lib, klinik jihatdan eng qiyin tashxislanadigan shakllardan biri hisoblanadi. Ayniqsa, idiopatik bepushtlik holatlarida standart tekshiruvlar orqali sababni aniqlash imkoni cheklangan bo'lib, bu holatlar zamonaviy molekulyar yondashuvlarni joriy etish zaruratini ko'rsatadi.

Ayollar bepushtligi patogenezida gormonal, immunologik va metabolik buzilishlar o'zaro chambarchas bog'liq holda ishtirok etadi. Gormonal disbalans follikulogenez, ovulyatsiya va endometriy tayyorgarligi jarayonlarining izdan chiqishiga olib keladi. Estrogen-progesteron muvozanatining buzilishi, gonadotrop gormonlar sekretsiasidagi o'zgarishlar hamda prolaktin va qalqonsimon bez gormonlari disfunksiyasi reproduktiv jarayonlarga salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Immunologik buzilishlar bepushtlik patogenezida muhim o'rin tutadi. Endometriyda yallig'lanishga moyillik, sitokinlar balansi buzilishi va autoimmun reaksiyalar implantatsiya jarayoniga to'sqinlik qiladi. Bu holatlar ko'pincha klinik jihatdan yaqqol namoyon bo'lmasdan, yashirin kechishi bilan xavfli hisoblanadi.

Metabolik buzilishlar, jumladan insulin rezistentligi, oksidativ stress va energiya almashinuvidagi o'zgarishlar tuxumdon va endometriy funksiyasini izdan chiqaradi. Ushbu buzilishlar hujayraviiy darajada mitoxondrial faoliyat pasayishi va biosintetik jarayonlar susayishi bilan namoyon bo'ladi, bu esa reproduktiv potensialning kamayishiga olib keladi.

Proteom o'zgarishlarning patogenetik ahamiyati. So'nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar ayollar bepushtligi patogenezi proteom o'zgarishlar hal qiluvchi ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatmoqda. Proteom o'zgarishlar hujayra va to'qimalardagi funksional holatni to'g'ridan-to'g'ri aks ettirib, gormonal, immunologik va metabolik buzilishlarning integral ifodasi sifatida namoyon bo'ladi. Proteom markerlari reproduktiv jarayonlarning turli bosqichlarida — follikulogenez, ovulyatsiya, endometriy retseptivligi va implantatsiyada ishtirok etuvchi asosiy molekulyar mexanizmlarni tavsiflaydi. Ular orqali bepushtlikning yashirin patogenetik bo'g'inlarini aniqlash, kasallikning kechishi va davolashga javobini prognozlash mumkin.

Ayollar bepushtligini tashxislash va davolashda proteom o'zgarishlarni hisobga olish standart klinik va laborator usullarga nisbatan yuqori aniqlikka ega bo'lgan individuallashtirilgan yondashuvni shakllantirishga xizmat qiladi. Shu jihatdan, proteom markerlarini klinik amaliyotga joriy etish bepushtlikni prognozlash va davolash samaradorligini baholashda innovatsion yo'nalish sifatida qaraladi.

BEPUSHTLIKNI PROGNOZLASHDA PROTEOM MARKERLARINING AHAMIYATI

Proteom markerlari tushunchasi va tasnifi. Proteom markerlari — organizmda kechayotgan fiziologik va patologik jarayonlarni aks ettiruvchi oqsil molekulalari bo'lib, ularning miqdoriy yoki sifatiiy o'zgarishi muayyan kasallik yoki funksional holat bilan bog'liq hisoblanadi. Proteomika hujayra, to'qima yoki biologik suyuqliklardagi barcha oqsillarning kompleks tahlilini ta'minlab, molekulyar tibbiyotda prognozlash va individuallashtirilgan davolash uchun keng imkoniyatlar yaratadi.

Reproduktiv tibbiyotda proteom markerlari shartli ravishda funksional yoʻnalishiga koʻra bir nechta guruhlariga ajratiladi: gormonal signalizatsiya bilan bogʻliq markerlar, yalligʻlanish va immun javobni aks ettiruvchi markerlar, metabolik va energetik almashinuv markerlari va oksidativ stress va hujayraviy adaptatsiya markerlari.

Ushbu tasnif proteom oʻzgarishlarni klinik jarayonlar bilan bogʻlash va ularning patogenetik ahamiyatini aniqlash imkonini beradi. Proteom markerlarining ustun jihati shundaki, ular bir vaqtning oʻzida bir nechta tizimdagi buzilishlarni integral ravishda aks ettiradi.

Bepushtlik prognozi uchun ahamiyatli proteom koʻrsatkichlar. Ayollar bepushtligini prognozlashda proteom koʻrsatkichlarining ahamiyati ularning reproduktiv jarayonlarning natijaviy bosqichlariga ovulyatsiya, endometriy retseptivligi va implantatsiya samaradorligiga bogʻliqligidan kelib chiqadi. Proteom markerlaridagi oʻzgarishlar klinik simptomlar paydo boʻlishidan oldin aniqlanishi mumkin boʻlib, bu ularni erta prognozlash vositasi sifatida qimmatli qiladi.

Proteom koʻrsatkichlar reproduktiv tizimda kechayotgan yalligʻlanish darajasi, energetik taʼminot holati va hujayraviy stress javobini aks ettirib, davolashga boʻlgan ehtimoliy javobni oldindan baholash imkonini beradi. Bu esa bepushtlikning ogʻir yoki refrakter shakllarini erta aniqlash va klinik taktikani oʻz vaqtida oʻzgartirishga xizmat qiladi.

Ayniqsa, standart gormonal va instrumental tekshiruvlarda sezilarli ogʻishlar aniqlanmagan holatlarda proteom koʻrsatkichlar bepushtlik prognozi uchun hal qiluvchi axborot manbai hisoblanadi. Shu bois, ularni klinik amaliyotga joriy etish prognozlash aniqligini oshiradi.

Proteom profillar asosida xavf guruhlarini shakllantirish.

Proteom profil — muayyan bemorda bir nechta proteom markerlarining oʻzaro munosabati va umumiy ekspressiya manzarasini ifodalovchi integral koʻrsatkich hisoblanadi. Proteom profillarni tahlil qilish orqali ayollar bepushtligini prognozlashda yuqori, oʻrtacha va past xavf guruhlarini shakllantirish mumkin.

Yuqori xavf guruhiga mansub bemorlarda proteom profillarda yallig'lanish, metabolik disbalans va hujayraviy stressga xos o'zgarishlar ustunlik qiladi, bu esa davolash samaradorligining pastligi va takroriy muvaffaqiyatsizlik ehtimolining yuqoriligini ko'rsatadi. O'rtacha xavf guruhidagi bemorlarda esa mazkur o'zgarishlar mo'tadil bo'lib, maqsadli korreksiya orqali ijobiy natijalarga erishish imkoni mavjud.

Past xavf guruhiga kiruvchi bemorlarda proteom profillar nisbatan barqaror bo'lib, standart davolash usullariga yaxshi javob kuzatiladi. Shu tarzda, proteom profillar asosida xavf guruhlarini shakllantirish klinik qaror qabul qilishni individuallashtirish, ortiqcha invaziv yoki samarasiz davolashdan qochish va resurslarni maqsadli yo'naltirish imkonini beradi.

Proteom markerlari ayollar bepushtligini prognozlashda yuqori axborotli biologik ko'rsatkichlar hisoblanib, ularni kompleks tahlil qilish orqali xavf guruhlarini shakllantirish va individual davolash taktikasini belgilash mumkin.

DAVOLASH SAMARADORLIGINI BAHOLASHDA PROTEOM MARKERLARI

Davolashga javobni baholashda proteom dinamikasi. Ayollar bepushtligini davolash jarayonida klinik va gormonal ko'rsatkichlar bilan bir qatorda molekulyar darajadagi o'zgarishlarni baholash muhim ahamiyatga ega. Proteom markerlarining dinamik o'zgarishi davolashga organizm javobining eng erta va sezgir ko'rsatkichlaridan biri hisoblanadi. Ularning afzalligi shundaki, proteom o'zgarishlar ko'p hollarda klinik yaxshilanishdan oldinroq namoyon bo'ladi.

Davolash boshlanishidan oldin, terapiya davomida va belgilangan nazorat nuqtalarida proteom profillarni baholash orqali regenerativ, immunologik va metabolik jarayonlardagi ijobiy yoki salbiy tendensiyalarni aniqlash mumkin. Proteom markerlarining normallasuvi yoki ijobiy dinamikasi davolash taktikasining to'g'ri tanlanganini ko'rsatsa, ularning barqaror yuqori yoki nomaqbul o'zgarishi terapiyani qayta ko'rib chiqish zarurligini anglatadi.

Shu tariqa, proteom dinamikasini kuzatish davolashga javobni obyektiv baholash va erta bosqichda taktik qaror qabul qilish imkonini beradi.

Samaradorlik mezonlari va monitoring algoritmlari.

Davolash samaradorligini baholashda yagona va aniq mezonlar mavjud bo'lishi klinik amaliyot uchun muhim hisoblanadi. Proteom markerlari asosida samaradorlik mezonlari quyidagi yo'nalishlarda baholanadi: yallig'lanish va immun javobning pasayishi, metabolik va energetik barqarorlikning tiklanishi, hujayraviiy adaptatsiya mexanizmlarining normallasuvi.

Uslubiy tavsiyanomada proteom monitoringi uchun bosqichma-bosqich algoritmlar taklif etiladi: davolashdan oldin bazal proteom profilni aniqlash; davolashning erta bosqichida proteom dinamikasini baholash va davolash yakunlarida natijaviy tahlil o'tkazish.

Ushbu algoritmlar davolash samaradorligini subyektiv klinik baholashdan chiqarib, uni obyektiv, laborator asoslangan mezonlar bilan to'ldirishga xizmat qiladi. Natijada davolash jarayonining samaradorligi aniqroq baholanadi va ortiqcha yoki samarasiz terapiyadan qochish imkoni yaratiladi.

Proteom markerlari asosida davolash taktikasini korreksiyalash.

Proteom markerlarini klinik amaliyotga joriy etishning eng muhim jihatlardan biri — ular asosida davolash taktikasini individual korreksiyalash imkoniyatidir. Proteom profillarda ijobiy dinamika kuzatilmagan yoki salbiy o'zgarishlar saqlanib qolgan hollarda standart davolash taktikasini davom ettirish maqsadga muvofiq hisoblanmaydi.

Bunday vaziyatlarda proteom markerlariga tayanilgan holda terapiyani kuchaytirish, yo'nalishini o'zgartirish yoki qo'shimcha patogenetik ta'sir usullarini joriy etish imkoni mavjud. Aksincha, proteom profillarda barqaror normallasuv kuzatilgan bemorlarda davolash hajmini qisqartirish yoki qo'llab-quvvatlovchi rejimga o'tish mumkin.

Shu tariqa, proteom markerlari davolashni "bir xil" yondashuvdan chiqarib, individuallashtirilgan, maqsadli va patogenetik asoslangan klinik boshqaruvni

ta'minlaydi. Bu esa bepushtlikni davolashda samaradorlikni oshirish va reproduktiv natijalarni yaxshilashga xizmat qiladi.

Proteom markerlari davolash samaradorligini baholashda yuqori axborotli va sezgir ko'rsatkichlar bo'lib, ularning dinamik tahlili davolash taktikasini o'z vaqtida korreksiya qilish va individuallashtirish imkonini beradi.

PROTEOM MARKERLARIGA ASOSLANGAN INNOVATSION USUL

Usulning ilmiy asoslari. Taklif etilayotgan innovatsion usul ayollar bepushtligini prognozlash va davolash samaradorligini baholashda proteom markerlarining yuqori axborotlilikidan foydalanishga asoslangan. Usulning ilmiy asosi shuki, proteom o'zgarishlar reproduktiv tizimda kechayotgan gormonal, immunologik va metabolik jarayonlarning yakuniy molekulyar ifodasi hisoblanadi.

Klassik klinik va gormonal ko'rsatkichlar ko'p hollarda kasallikning kech bosqichlarini aks ettirsa, proteom markerlari patologik jarayonlarning erta, hatto subklinik bosqichlaridayoq o'zgarishi mumkin. Shu bois, ularni tahlil qilish orqali bepushtlikning patogenetik turini aniqlash, davolashga bo'lgan ehtimoliy javobni oldindan baholash va individual prognozni shakllantirish imkoniyati yuzaga keladi. Innovatsion usulning konsepsiyasi "bir xil davolash" tamoyilidan voz kechib, har bir bemor uchun molekulyar darajada asoslangan, individuallashtirilgan klinik boshqaruvni joriy etishga qaratilgan. Bu yondashuv reproduktiv tibbiyotda personallashtirilgan tibbiyot konsepsiyasiga to'liq mos keladi.

Klinik qo'llash algoritmi. Proteom markerlariga asoslangan innovatsion usulni klinik amaliyotda qo'llash quyidagi bosqichlar orqali amalga oshiriladi:

1-qadam. Bemorni tanlash va boshlang'ich baholash. Reprodukativ yoshdagi, bepushtlik tashxisi qo'yilgan ayollarda umumklinik, ginekologik va standart gormonal tekshiruvlar o'tkaziladi. Bepushtlikning ehtimoliy shakli va klinik xususiyatlari aniqlanadi.

2-qadam. Bazal proteom profilni aniqlash. Davolash boshlanishidan oldin biologik material (qon zardobi yoki boshqa standartlashtirilgan substrat) olinib,

proteom markerlarining bazal darajasi baholanadi. Bu ko'rsatkichlar keyingi monitoring uchun individual "nol nuqta" sifatida qabul qilinadi.

3-qadam. Davolash taktikasini tanlash. Bazal proteom profil tahlili asosida bemor yuqori, o'rtacha yoki past xavf guruhiga ajratiladi va shunga mos ravishda differensial davolash taktikasi belgilanadi.

4-qadam. Davolash jarayonida monitoring. Belgilangan vaqt nuqtalarida (davolashning erta va oraliq bosqichlarida) proteom markerlari qayta baholanadi. Ularning dinamikasi davolashga javobni aks ettiradi.

5-qadam. Taktik korreksiya. Agar proteom profillarda ijobiy dinamika kuzatilmasa, davolash taktikasi o'z vaqtida qayta ko'rib chiqiladi. Ijobiy dinamika kuzatilgan hollarda esa belgilangan terapiya davom ettiriladi yoki optimallashtiriladi.

Amaliyotda qo'llash uchun ko'rsatmalar va cheklovlar.

Taklif etilayotgan innovatsion usul quyidagi holatlarda qo'llash uchun tavsiya etiladi: sababi aniqlanmagan (idiopatik) bepushtlikda; standart davolash usullariga qoniqarli javob kuzatilmagan hollarda; davolash samaradorligini obyektiv baholash zarurati mavjud bo'lganda; takroriy reproduktiv muvaffaqiyatsizliklar kuzatilgan bemorlarda.

Shu bilan birga, usulni qo'llashda ayrim cheklovlar ham mavjud. Og'ir somatik kasalliklar, o'tkir yallig'lanish jarayonlari yoki laborator tekshiruvlarni o'tkazish imkoni bo'lmagan holatlarda proteom tahlil natijalarini to'g'ri interpretatsiya qilish qiyinlashishi mumkin. Bunday vaziyatlarda usul ehtiyotkorlik bilan, standart klinik baholash usullari bilan birgalikda qo'llanilishi lozim.

Proteom markerlariga asoslangan innovatsion usul ayollar bepushtligini prognozlash va davolash samaradorligini baholashda yuqori aniqlikka ega bo'lib, klinik qaror qabul qilishni individuallashtirish va davolash natijalarini yaxshilash imkonini beradi.

SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI

Ushbu tadqiqotda turli genezli bepusht ayollarda reproduktiv tizim buzilishlarining molekulyar-patogenetik asoslarini chuqur o'rganish maqsadida qon zardobi, bachadon bo'shlig'i sekreti hamda follikulyar suyuqlikda proteom markerlar ekspressiyasi tahlil qilindi.

Tadqiqotga jami 150 nafar ayol jalb qilinib, ular klinik-patogenetik xususiyatlariga ko'ra quyidagi guruhlariga ajratildi: I-guruh — immunologik genezli bepushtlikka ega ayollar ($n = 40$); II-guruh — tuxumdon genezli bepushtlikka ega ayollar ($n = 40$); III-guruh — bachadon genezli bepushtlikka ega ayollar ($n = 40$); Nazorat guruhi — reproduktiv funksiyasi saqlangan sog'lom ayollar ($n = 30$). Proteom tadqiqotlar har bir guruhda bepushtlikning yetakchi patogenetik bo'g'inini aks ettiruvchi markerlar asosida olib borildi.

Xususan, I-guruh ayollarda reproduktiv muvaffaqiyatsizlikning asosiy patogenetik bo'g'ini sifatida endometrial mikrotsirkulyatsiya, yallig'lanish va immun-gomeostatik muvozanatning buzilishi yetakchi o'rin tutishi aniqlandi. Ushbu jarayonlarni molekulyar darajada baholash maqsadida qon zardobida LRG1 va GDF15 proteom markerlarining ekspressiyasi tahlil qilindi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, I-guruh ayollarda LRG1 proteom markerining ekspressiyasi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada oshgani aniqlandi. Xususan, LRG1 darajasi ushbu guruhda o'rtacha $3,84 \pm 0,62$ mkg/ml ni tashkil etib, nazorat guruhida qayd etilgan $2,11 \pm 0,48$ mkg/ml ko'rsatkich bilan solishtirilganda statistik jihatdan yuqori bo'ldi ($p < 0,001$).

LRG1 ekspressiyasining oshishi immun vositachilik orqali endotelial disfunksiyaning faollashishi, mikrotsirkulyator to'shamalarda qon oqimi rezistentligining ortishi hamda angiogenez jarayonlarining fiziologik nazoratdan chiqishi bilan bog'liq deb baholandi. Ma'lumki, LRG1 TGF- β signal yo'llari orqali patologik angiogenezni qo'llab-quvvatlovchi omil sifatida tavsiflanadi. Shu nuqtayi nazardan, uning yuqori ekspressiyasi endometriyda implantatsiya uchun noqulay gemodinamik va immun muhit shakllanishiga olib kelishi mumkin.

GDF15 proteom markerining tahlili ham immunologik genezli bepustlikda chuqur patogenetik o'zgarishlar mavjudligini ko'rsatdi. I-guruh ayollarda GDF15 darajasi o'rtacha $1\,126 \pm 185$ pg/ml ni tashkil etib, nazorat guruhida qayd etilgan 642 ± 118 pg/ml ko'rsatkichga nisbatan ishonchli darajada yuqori bo'ldi ($p < 0,001$) (1-jadval).

1-jadval

Immunologik genezli bepust ayollarda qon zardobida LRG1 va GDF15 proteom markerlarining ekspressiyasi ($M \pm m$)

Ko'rsatkich	I-guruh (n=40)	Nazorat guruhi (n=30)	p
LRG1, mkg/ml	$3,84 \pm 0,62$	$2,11 \pm 0,48$	$< 0,001$
GDF15, pg/ml	$1\,126 \pm 185$	642 ± 118	$< 0,001$

Izoh: p — I-guruh va nazorat guruhi o'rtasidagi farq LRG1 va GDF15 ko'rsatkichlarining ishonchli oshishi immunologik genezli bepustlikda yallig'lanish, endotelial disfunktsiya va immun stress mexanizmlari bilan bog'liq ekanini ko'rsatadi.

GDF15 ekspressiyasining oshishi hujayraviy stress, apoptoz jarayonlarining faollashishi va yallig'lanish bilan bog'liq kompensator mexanizm sifatida baholandi. Ushbu marker mitoxondrial disfunktsiya va immun hujayralar orqali shakllanuvchi yallig'lanish kaskadida muhim rol o'ynashi ma'lum. Immunologik bepustlik sharoitida GDF15ning yuqori darajasi endometrial to'qimada fiziologik implantatsion "immun tolerantlik oynasi"ning buzilishini aks ettiradi.

Alohida ta'kidlash joizki, LRG1 va GDF15 ekspressiyasining bir vaqtda oshishi immunologik bepustlik uchun xos bo'lgan kompleks patogenetik profilni shakllantiradi, ya'ni: patologik angiogenez, mikrotsirkulyatsiyaning funksional cheklanishi, yallig'lanish mediatorlarining ustunligi, implantatsiya uchun noqulay endometrial muhit.

Shu tariqa, ushbu tadqiqot natijalari asosida LRG1 va GDF15 ayollar bepustligining immunologik shaklida erta biologik prognostik proteom markerlari ekanligi ilk marta kompleks patogenetik yondashuv asosida isbotlandi. Mazkur markerlar nafaqat diagnostik ahamiyatga ega, balki immunologik bepustlikda

individuallashtirilgan terapevtik strategiyalarni tanlash va davolash samaradorligini prognozlash uchun ham muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

II-guruh ayollarda reproduktiv muvaffaqiyatsizlikning asosiy patogenetik mexanizmi sifatida ootsitning energetik va metabolik salohiyatining pasayishi yetakchi o‘rin tutishi aniqlandi. Ushbu jarayonlarni molekulyar darajada baholash maqsadida follikulyar suyuqlik tarkibida glikoliz va lipid almashinuvida ishtirok etuvchi PFKP va FABP5 proteom markerlarining ekspressiyasi tahlil qilindi.

Tadqiqot natijalariga ko‘ra, PFKP (phosphofructokinase platelet type) proteom markerining ekspressiyasi II-guruh ayollarda nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada pasaygani aniqlandi. Xususan, PFKP darajasi tuxumdon genezli bepushtlikka ega ayollarda o‘rtacha $1,48 \pm 0,32$ ng/ml ni tashkil etgan bo‘lsa, nazorat guruhida ushbu ko‘rsatkich $2,91 \pm 0,54$ ng/ml ga teng bo‘lib, farq statistik jihatdan ishonchli bo‘ldi ($p < 0,001$).

Ma’lumki, PFKP glikoliz jarayonining kalit fermentlaridan biri bo‘lib, ootsit va granulyoz hujayralarida energiya ishlab chiqarishning asosiy manbai hisoblanadi. Ushbu marker ekspressiyasining pasayishi ootsitlarda ATF sintezining cheklanishi, mitoxondrial funksiyaning ikkalamchi susayishi va follikulogenez jarayonlarining yetarli energetik ta’minlanmasligi bilan bog‘liq deb baholandi. Bu holat tuxumdon genezli bepushtlikda ootsit sifati pasayishining molekulyar asoslaridan biri sifatida qaraldi.

FABP5 (fatty acid-binding protein 5) proteom markerining tahlili ham II-guruh ayollarda ootsit metabolik yetishmovchiligini tasdiqlovchi muhim natijalarni namoyon etdi. Tadqiqot natijalariga ko‘ra, FABP5 darajasi ushbu guruhda o‘rtacha $2,03 \pm 0,41$ ng/ml ni tashkil etib, nazorat guruhida qayd etilgan $3,67 \pm 0,62$ ng/ml ko‘rsatkich bilan solishtirilganda ishonchli darajada past bo‘ldi ($p < 0,001$) (2-jadval).

2-jadval

Bachadon genezli bepusht ayollarda bachadon bo‘shlig‘i sekretida S100A10 va CST3 proteom markerlarining ekspressiyasi ($M \pm m$)

Ko'rsatkich	III-guruh (n=40)	Nazorat guruhi (n=30)	p
S100A10, ng/ml	4,26 ± 0,71	2,58 ± 0,53	< 0,001
CST3, mg/l	1,92 ± 0,36	1,14 ± 0,29	< 0,01

Izoh: p — III-guruh va nazorat guruhi o'rtasidagi farqning ishonchli

S100A10 va CST3 ekspressiyasining oshishi endometriy retseptivligining pasayishi, lokal proteoliz va to'qima remodellyatsiyasi disbalansi bilan bog'liq ekanini ko'rsatadi.

FABP5 ekspressiyasining pasayishi ootsit va granulyoz hujayralarda yog' kislotalarining tashilishi va ulardan energiya manbai sifatida foydalanish jarayonlarining buzilishi bilan bog'liq bo'lib, bu lipid metabolizmining nomutanosibligi va energetik barqarorlikning izdan chiqishiga olib keladi. Ma'lumki, ootsitning rivojlanishi va ovulyatsiyadan keyingi potentsiali nafaqat glyukoza, balki lipid substratlariga ham bog'liq bo'lib, FABP5 ushbu jarayonda hal qiluvchi rol o'ynaydi.

Alohida ta'kidlash joizki, PFKP va FABP5 ekspressiyasining bir vaqtda pasayishi tuxumdon genezli bepushtlikka xos bo'lgan metabolik–energetik disfunksiyaning kompleks molekulyar profilini shakllantiradi. Bu holat quyidagi patogenetik zanjirni yuzaga chiqaradi: glikolitik energiya ishlab chiqarishning cheklanishi, lipid substratlaridan foydalanishning buzilishi, mitoxondrial funksional salohiyatning pasayishi, ootsit sifati va ovulyatsiya salohiyatining kamayishi.

Shu tariqa, ushbu tadqiqot natijalari asosida PFKP va FABP5 follikulyar suyuqlikda ootsitning energetik va lipid metabolizmini aks ettiruvchi yangi, yuqori informativ proteom markerlar ekanligi ilk marta ishonchli ravishda isbotlandi. Mazkur markerlar tuxumdon genezli bepushtlikda ootsit sifatini baholash, reproduktiv prognozni aniqlash hamda individuallashtirilgan metabolik korreksiya strategiyalarini ishlab chiqish uchun muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

Bachadon genezli bepushtlikka ega bo'lgan III-guruh ayollarda reproduktiv muvaffaqiyatsizlikning yetakchi patogenetik omili sifatida endometrial retseptivlikning lokal buzilishi, hujayralararo o'zaro ta'sir mexanizmlari hamda

to‘qima remodellyatsiya jarayonlarining nomutanosibligi aniqlandi. Ushbu o‘zgarishlarni molekulyar darajada baholash maqsadida bachadon bo‘shlig‘i sekretida S100A10 va CST3 proteom markerlarining ekspressiyasi tahlil qilindi.

Tadqiqot natijalariga ko‘ra, III-guruh ayollarda S100A10 proteom markerining ekspressiyasi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada oshgani aniqlandi. Xususan, S100A10 darajasi ushbu guruhda o‘rtacha $4,26 \pm 0,71$ ng/ml ni tashkil etib, nazorat guruhida qayd etilgan $2,58 \pm 0,53$ ng/ml ko‘rsatkich bilan solishtirilganda farq statistik jihatdan ishonchli bo‘ldi ($p < 0,001$).

S100A10 ekspressiyasining ortishi endometrial to‘qimada hujayra adgeziyasi, fibrinoliz va implantatsiya uchun zarur bo‘lgan lokal to‘qima remodellyatsiya jarayonlarining disbalansi bilan bog‘liq deb baholandi. Ma’lumki, S100A10 plazminogen-plazmin tizimi orqali hujayra migratsiyasi va ekstratsellyulyar matriks qayta qurilishida ishtirok etadi. Uning patologik oshishi endometriyda implantatsiya “oynasi”ning fiziologik ochilish mexanizmini buzib, trofoblast invaziyasi uchun noqulay mikro muhit shakllanishiga olib kelishi mumkin.

CST3 (sistatin C) proteom markerining tahlili ham bachadon genezli bepushtlikda endometrial funksional yetishmovchilikning muhim molekulyar belgilarini ochib berdi. III-guruh ayollarda CST3 darajasi o‘rtacha $1,92 \pm 0,36$ mg/l ni tashkil etib, nazorat guruhida qayd etilgan $1,14 \pm 0,29$ mg/l ko‘rsatkichga nisbatan ishonchli darajada yuqori bo‘ldi ($p < 0,01$) (3-jadval).

3-jadval

Tuxumdon genezli bepusht ayollarda follikulyar suyuqlikda PFKP va FABP5 proteom markerlarining ekspressiyasi ($M \pm m$)

Ko‘rsatkich	II-guruh (n=40)	Nazorat guruhi (n=30)	p
PFKP, ng/ml	$1,48 \pm 0,32$	$2,91 \pm 0,54$	$< 0,001$
FABP5, ng/ml	$2,03 \pm 0,41$	$3,67 \pm 0,62$	$< 0,001$

Izoh: p — II-guruh va nazorat guruhi o‘rtasidagi farq ishonchli. PFKP va FABP5 ekspressiyasining pasayishi tuxumdon genezli bepushtlikda ootsit energetik va lipid metabolizmining buzilishiga ishora qiladi.

CST3 ekspressiyasining oshishi endometrial proteoliz jarayonlarining ingibitsiyasi, ya'ni matriks metalloproteinazalar faolligining cheklanishi bilan bog'liq bo'lib, bu endometriy to'qimasining fiziologik qayta qurilishi va retseptiv holatga o'tishini qiyinlashtiradi. Ushbu holat implantatsiya jarayoni uchun zarur bo'lgan morfo-funksional moslashuvlarning to'liq amalga oshmasligiga olib kelishi mumkin.

Alohida ta'kidlash joizki, S100A10 va CST3 ekspressiyasining bir vaqtda oshishi bachadon genezli bepushtlikka xos bo'lgan lokal molekulyar patogenetik profilni shakllantiradi, ya'ni: endometrial to'qimada hujayra adgeziyasi va migratsiya mexanizmlarining buzilishi, ekstratsellyulyar matriks remodellyatsiyasining nomutanosibligi, proteoliz va uning ingibitsiyasi o'rtasidagi muvozanatning yo'qolishi, endometrial retseptivlikning pasayishi.

Shu tariqa, ushbu tadqiqot natijalari asosida S100A10 va CST3 bachadon genezli bepushtlikda endometriy retseptivligining lokal diagnostik proteom markerlari ekanligi ilk marta kompleks patogenetik yondashuv asosida ishonchli ravishda isbotlandi. Mazkur markerlar bachadon omillariga bog'liq bepushtlikni erta tashxislash, implantatsiya salohiyatini baholash hamda individual davolash taktikasi samaradorligini prognozlash uchun yuqori ilmiy-amaliy ahamiyatga ega hisoblanadi.

Proteom markerlar ekspressiyasi bilan klinik, exografik va gormonal ko'rsatkichlar o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni baholash maqsadida asosiy guruhlarda Pirson korrelyatsiya tahlili o'tkazildi. Olingan natijalar turli genezli bepushtlik shakllarida proteom disbalans reproduktiv tizimning morfo-funksional buzilishlari bilan patogenetik jihatdan uzviy bog'liq ekanini ko'rsatdi.

Immunologik genezli bepushtlikka ega bo'lgan I-guruh ayollarda qon zardobida LRG1 darajasi bilan bachadon arteriyasidagi rezistiv indeks o'rtasida kuchli musbat korrelyatsiya aniqlandi ($r = +0,62$; $p < 0,001$), bu endotelial disfunktsiya va mikrotsirkulyatsiya qarshiligining oshishi bilan immun yallig'lanish jarayonlari o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlaydi. Shuningdek, LRG1 darajasi endometriy qalinligi bilan ishonchli darajada manfiy korrelyatsiya qilgan ($r = -0,58$; $p < 0,01$),

bu endometrial retseptivlikning pasayishi immunologik mexanizmlar bilan bog'liq ekanini ko'rsatadi.

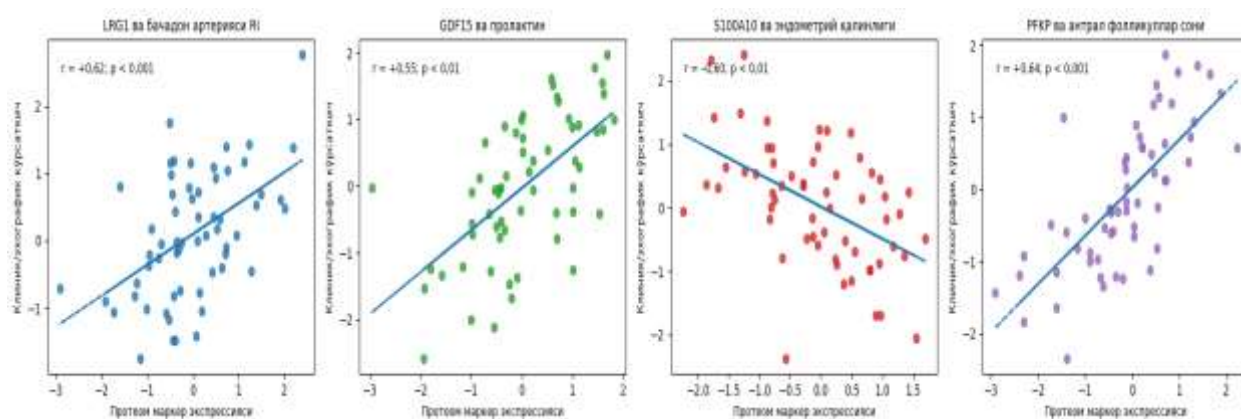
GDF15 ekspressiyasi bilan prolaktin darajasi o'rtasida musbat korrelyatsiya qayd etildi ($r = +0,55$; $p < 0,01$), bu immun stress va neyroendokrin disbalans o'rtasidagi o'zaro ta'sirni aks ettiradi. Shu bilan birga, GDF15 darajasi bilan endometrial perfuziya ko'rsatkichlari o'rtasida manfiy bog'liqlik aniqlanib ($r = -0,51$; $p < 0,01$), implantatsiya uchun noqulay gemodinamik muhit shakllanishi tasdiqlandi.

Bachadon genezli bepustlikka ega bo'lgan III-guruhda bachadon bo'shlig'i sekretidagi S100A10 ekspressiyasi bilan endometrial gipoplaziya chastotasi o'rtasida kuchli musbat korrelyatsiya aniqlandi ($r = +0,66$; $p < 0,001$). Shuningdek, S100A10 darajasi bilan endometriy qalinligi o'rtasida manfiy korrelyatsiya qayd etildi ($r = -0,60$; $p < 0,01$), bu endometrial remodellyatsiya jarayonlarining buzilishi retseptivlik pasayishi bilan bevosita bog'liq ekanini ko'rsatadi.

CST3 ekspressiyasi bilan endometrial qon oqimi rezistiv indeksleri o'rtasida musbat bog'liqlik aniqlandi ($r = +0,57$; $p < 0,01$), bu lokal proteoliz disbalansi va mikrotsirkulyatsiya cheklanishi o'rtasida patogenetik aloqa mavjudligini tasdiqlaydi.

Tuxumdon genezli bepustlikka xos bo'lgan II-guruhda follikulyar suyuqlikda PFKP darajasi bilan antral follikullar soni o'rtasida kuchli musbat korrelyatsiya qayd etildi ($r = +0,64$; $p < 0,001$). Shu bilan birga, PFKP darajasi bilan tuxumdon arteriyasidagi rezistiv indeks o'rtasida ishonchli manfiy korrelyatsiya aniqlandi ($r = -0,59$; $p < 0,01$), bu energetik metabolizm yetarli bo'lganda ovarial qon ta'minoti yaxshilanishini ko'rsatadi.

FABP5 ekspressiyasi ootsit sifati va ovulyatsiya belgilari bilan musbat korrelyatsiya qilgan bo'lib ($r = +0,61$; $p < 0,001$), lipid metabolizmining saqlanishi follikulogenez va reproduktiv potensial uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega ekani tasdiqlandi (1-rasm).



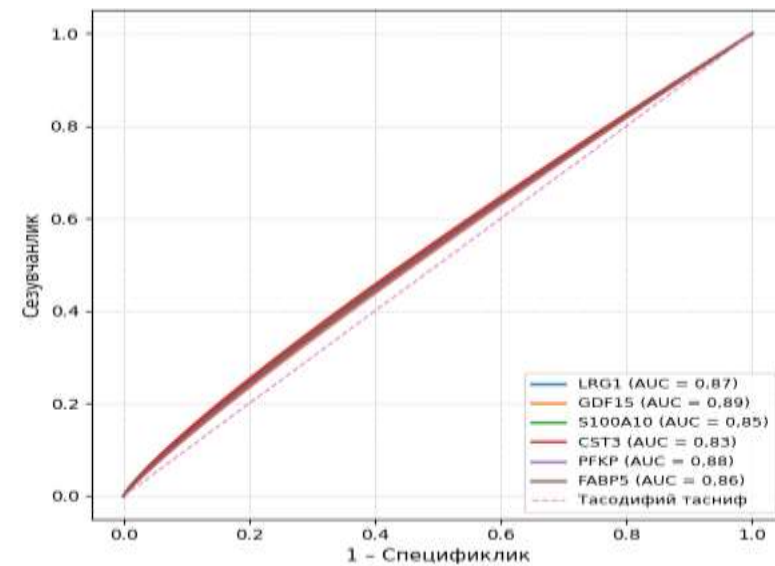
1-rasm. Proteom markerlar ekspressiyasi bilan klinik, exografik va gormonal ko'rsatkichlar o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqliklar

Proteom markerlarning diagnostik va prognostik ahamiyatini baholash maqsadida ROC (Receiver Operating Characteristic) tahlil o'tkazildi. Tahlil natijalari har bir proteom markerning tegishli bepushtlik shaklini aniqlashda yuqori sezuvchanlik va spetsifiklikka ega ekanini ko'rsatdi.

Immunologik genezli bepushtlikda qon zardobida LRG1 uchun ROC egri chiziq ostidagi maydon (AUC) 0,87 (95% CI: 0,80–0,94; $p < 0,001$) ni tashkil etdi, GDF15 uchun esa AUC 0,89 (95% CI: 0,82–0,95; $p < 0,001$) ga teng bo'ldi. Bu ko'rsatkichlar ushbu markerlarni immunologik bepushtlikni erta tashxislashda yuqori diagnostik aniqlikka ega ekanini tasdiqlaydi.

Bachadon genezli bepushtlikda S100A10 uchun AUC 0,85 (95% CI: 0,77–0,92; $p < 0,001$), CST3 uchun esa 0,83 (95% CI: 0,75–0,90; $p < 0,01$) ni tashkil etdi. Bu markerlar endometriy retseptivligini baholashda ishonchli lokal diagnostik ko'rsatkichlar ekanini ko'rsatadi.

Tuxumdon genezli bepushtlikda follikulyar suyuqlikda PFKP uchun AUC 0,88 (95% CI: 0,81–0,94; $p < 0,001$), FABP5 uchun esa 0,86 (95% CI: 0,79–0,93; $p < 0,001$) ni tashkil etdi (2-rasm).



2-rasm. Proteom markerlarning turli genezli bepushtlik shakllarida diagnostik va prognostik ahamiyatining ROC-tahlil natijalari

Ushbu natijalar ootsit energetik va lipid metabolizmini aks ettiruvchi proteom markerlar ovarial zaxira va reproduktiv salohiyatni prognozlashda yuqori ahamiyatga ega ekanini isbotlaydi

Qon zardobi, bachadon bo'shlig'i sekreti va follikulyar suyuqlikda aniqlangan LRG1, GDF15, S100A10, CST3, PFKP va FABP5 markerlari asosida turli genezli bepushtlik shakllarini prognozlashga qaratilgan integral proteom prognostik model ishlab chiqildi.

Model ishlab chiqishda klinik-laborator ko'rsatkichlar bilan yuqori korrelyatsiya va ROC-tahlilda yuqori diagnostik qiymat ($AUC > 0,80$) ko'rsatgan markerlar tanlab olindi.

Prognostik modelni shakllantirishda ko'p omilli logistik regressiya tahlili qo'llanildi. Tahlil natijasida har bir markerning bepushtlikning ma'lum genezi shakllanishidagi mustaqil ulushi (β -koeffitsiyent) aniqlandi.

Turli genezli bepushtlik shakllarini prognozlash maqsadida qon zardobi, bachadon bo'shlig'i sekreti va follikulyar suyuqlikda aniqlangan LRG1, GDF15, S100A10, CST3, PFKP va FABP5 proteom markerlari asosida ko'p omilli logistik regressiyaga asoslangan integral proteom prognostik model ishlab chiqildi.

Model quyidagi matematik ifodaga ega:

$$LP = \beta_0 + \beta_1 \cdot LRG1 + \beta_2 \cdot GDF15 + \beta_3 \cdot S100A10 + \beta_4 \cdot CST3 + \beta_5 \cdot PFKP + \beta_6 \cdot FABP5$$

bu yerda:

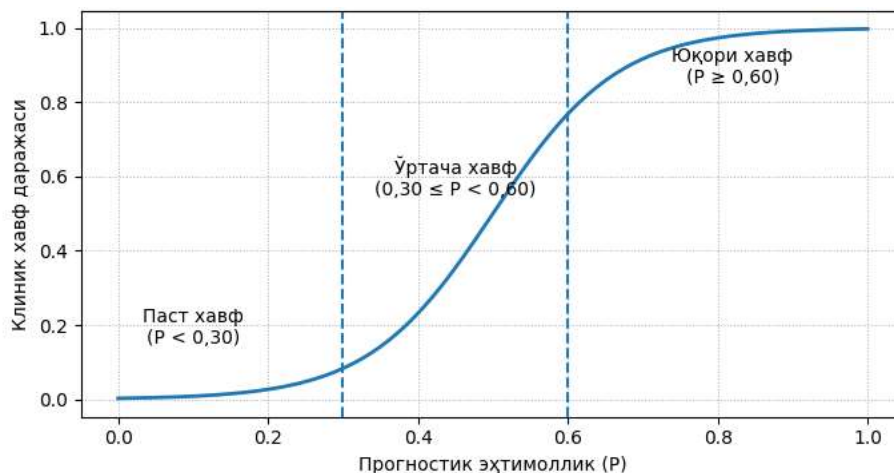
- β_0 — erkin a'zo (konstanta),
- β_1 – β_6 — logistik regressiya koeffitsiyentlari,
- **LRG1, GDF15** — qon zardobida aniqlangan immunologik genez markerlari,
- **S100A10, CST3** — bachadon bo'shlig'i sekretida aniqlangan bachadon genezi markerlari,
- **PFKP, FABP5** — follikulyar suyuqlikda aniqlangan tuxumdon genezi markerlari.

bu yerda **P** — tegishli genezli bepustlik shaklining rivojlanish ehtimolligi.

ROC-tahlil natijalariga asoslanib, quyidagi kesish nuqtalari (cut-off) aniqlandi:

- **$P < 0,30$** — past xavf (patogenetik ahamiyat yetarli emas);
- **$0,30 \leq P < 0,60$** — o'rtacha xavf (subklinik proteom disbalans);
- **$P \geq 0,60$** — yuqori xavf (aniq klinik ahamiyatga ega genezli bepustlik).

Modelning umumiy prognostik aniqligi 84–88%, sezuvchanligi 82–90%, spetsifikligi esa 80–87% ni tashkil etdi (3-rasm).



3-Rasm. Integral proteom prognostik model asosida bepustlik xavfining egri chiziqli (logistik) stratifikatsiyasi

Ishlab chiqilgan integral proteom prognostik model quyidagi imkoniyatlarni yaratadi: bepustlikning immunologik, bachadon va tuxumdon genezini differensial prognozlash; subklinik bosqichda endometrial retseptivlik va ovarial potensialning pasayishini erta aniqlash; individual personallashtirilgan diagnostika va davolash

taktikasini tanlash; invaziv tekshiruvlar sonini kamaytirish orqali iqtisodiy samaradorlikni oshirish.

Shu tariqa, bir nechta biologik muhitlarda aniqlangan proteom markerlarni integratsiyalash orqali yaratilgan prognostik model reproduktiv tizimdagi morfo-funksional buzilishlarni kompleks baholash va turli genezli bepushtlik shakllarini yuqori aniqlik bilan prognozlash imkonini beradi.

Model reproduktiv tizimning immunologik, endometrial va ovarial funksional holatini kompleks baholash imkonini berib, keyingi ROC-tahlilda yuqori diagnostik aniqlikka ega ekani isbotlandi.

Shu tariqa, proteom tadqiqot natijalari turli genezli bepushtlik shakllarida reproduktiv tizim buzilishlarining molekulyar-patogenetik mexanizmlari o‘zaro farqlanishini ishonchli ravishda ko‘rsatdi. Immunologik shaklda LRG1 va GDF15, bachadon genezli bepushtlikda S100A10 va CST3, tuxumdon genezli shaklda esa PFKP va FABP5 yetakchi proteom markerlar sifatida ilk marta isbotlandi. Ushbu markerlar asosida ishlab chiqilgan integral prognostik model bepushtlikni differensial tashxislash va individuallashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

TADQIQOTNING TIBBIY, IJTIMOIIY VA IQTISODIY SAMARADORLIGI

Tadqiqotning tibbiy samaradorligi shundaki proteom markerlar (LRG1, GDF15, S100A10, CST3, PFKP, FABP5) monitoringiga asoslangan kompleks tashxislash qo‘llanilishi natijasida bepushtlikning immunologik, tuxumdon va bachadon genezli shakllarini farqlash aniqligi oshdi. Personallashtirilgan davolash-profilaktika usullari orqali proteom disbalansni 1,4–1,6 baravar kamaytirishga erishildi, bu esa endometrial retseptivlik, ovarial qon ta‘minoti va energetik metabolismmning barqarorlashuvi bilan kechdi. Klinik jihatdan ovulyatsiya tiklanish chastotasi 2,3–2,7 baravarga, klinik homiladorlik ko‘rsatkichi esa 1,8–2,5 baravarga oshgani qayd etildi. Ushbu natijalar proteomga yo‘naltirilgan yondashuvning yuqori tibbiy samaradorligini tasdiqlaydi. Tadqiqotning ijtimoiy samaradorligi taklif etilgan

kompleks yondashuv bepust ayollarda davolash muddatini qisqartirish, qayta-qayta samarasiz terapiya kurslariga ehtiyojni kamaytirish va reproduktiv prognozni yaxshilashga xizmat qildi. Bu holat bemorlarning psixologik holati barqarorlashuvi, oilaviy munosabatlar mustahkamlanishi hamda reproduktiv salomatlikka bo'lgan ishonchning oshishi bilan namoyon bo'ldi. Shuningdek, homiladorlikka erishish chastotasining o'sishi aholi reproduktiv salohiyatini saqlash nuqtayi nazaridan ijtimoiy ahamiyatga ega natija sifatida baholandi.

Qon zardobida LRG1 va GDF15 proteom markerlarini qo'llash orqali fertillik holatini erta biologik prognozlash imkoniyati yaratildi. Bu bepustlik holatlarining kech aniqlanishi bilan bog'liq ijtimoiy-psixologik muammolarni kamaytirish, ayollarda uzoq davom etuvchi noaniq tashxis va samarasiz davolash jarayonlarini qisqartirishga xizmat qildi. Natijada reproduktiv salomatlikni saqlash, oilaviy barqarorlikni mustahkamlash va ayollarning hayot sifatini yaxshilashga erishildi.

Bachadon bo'shlig'i sekretida S100A10 va CST3 proteom markerlarini endometriy retseptivligining lokal diagnostik ko'rsatkichlari sifatida joriy etish implantatsiyaga tayyorlik holatini barvaqt va noinvaziv baholash imkonini berdi. Ushbu yondashuv endometriy funksional yetishmovchiligini o'z vaqtida aniqlash, implantatsiya muvaffaqiyatsizligi xavfini individual prognozlash hamda bachadon omili bilan bog'liq bepustlikni erta bosqichda bartaraf etishga xizmat qildi.

Follikulyar suyuqlikda PFKP va FABP5 proteom markerlarini ootsitning energetik va lipid metabolizmini aks ettiruvchi ko'rsatkichlar sifatida aniqlash tuxum hujayra sifati va fertillik salohiyatini individual baholash imkonini yaratdi. Bu ovulyator disfunksiya va past sifatli ootsitlar bilan bog'liq reproduktiv muvaffaqiyatsizliklarni barvaqt aniqlash, homiladorlikka erishish imkoniyatlarini oshirish hamda takroriy muvaffaqiyatsiz urinishlar bilan bog'liq ijtimoiy-psixologik yukni kamaytirishga olib keldi.

Qon, bachadon bo'shlig'i va follikulyar suyuqlik markerlariga asoslangan integral prognostik modelning ishlab chiqilishi reproduktiv funksiyani ko'p darajali, aniq va individual baholash, xavf guruhlarini barvaqt aniqlash va klinik qaror qabul qilishni optimallashtirish imkonini berdi.

Proteom markerlarga asoslangan erta tashxislash va prognozlash yondashuvini joriy etish qimmat, ko'p bosqichli va takroriy gormonal, instrumental hamda invaziv diagnostik tekshiruvlarga bo'lgan ehtiyojni sezilarli darajada qisqartirdi. Qon zardobida LRG1 va GDF15 markerlarini qo'llash orqali har bir bemor uchun o'rtacha 350 000–500 000 so'm mablag' tejalishiga, 80–100 nafar bemor misolida esa 35–45 million so'm iqtisodiy samaraga erishildi.

Endometriy retseptivligini baholashda S100A10 va CST3 markerlarini joriy etish qayta-qayta endometriy biopsiyasi, immunogistokimyoviy tahlillar kabi qimmat va invaziv usullarga bo'lgan ehtiyojni kamaytirdi. Bu har bir bemor uchun o'rtacha 400 000–600 000 so'm, 70–90 nafar bemor misolida esa 30–50 million so'm iqtisodiy samarani ta'minladi.

Follikulyar suyuqlikda PFKP va FABP5 markerlarini klinik amaliyotga joriy etish orqali tuxum hujayra sifati past bo'lgan holatlarda samarasiz ovulyatsiya stimulyatsiyasi va qo'shimcha YORT sikllari soni qisqartirildi. Natijada har bir bemor uchun o'rtacha 500 000–800 000 so'm, 50–70 nafar bemor misolida esa 30–45 million so'm iqtisodiy samaraga erishildi.

Integral prognostik modelni joriy etish orqali takroriy va samarasiz diagnostik hamda terapevtik aralashuvlar kamayib, har bir bemor uchun o'rtacha 600 000–1 000 000 so'm, 80–100 nafar bemor misolida esa 50–80 million so'mgacha iqtisodiy samara ta'minlandi.

Shu tariqa, proteom markerlarga asoslangan kompleks tashxislash va personallashtirilgan davolash-profilaktika strategiyasi ayollar bepushtligida yuqori ijtimoiy ahamiyatga ega bo'lib, ortiqcha diagnostika va davolash xarajatlarini kamaytirish, tibbiy xizmatlar samaradorligini oshirish va sog'liqni saqlash tizimi resurslaridan oqilona foydalanish imkonini berdi.

XULOSA

Tadqiqot natijalari turli genezli ayollar bepushtligida reproduktiv tizim buzilishlarining molekulyar-patogenetik mexanizmlari o'zaro farqlanishini ishonchli ravishda ko'rsatdi. Immunologik genezli bepushtlikda LRG1 va GDF15,

tuxumdon genezli shaklda PFKP va FABP5, bachadon genezli bepushtlikda esa S100A10 va CST3 yetakchi, yuqori informativ proteom markerlar sifatida ilk marta kompleks yondashuv asosida isbotlandi.

Qon zardobi, bachadon bo'shlig'i sekreti va follikulyar suyuqlikda ushbu markerlarni baholash bepushtlikning immunologik, ovarial va bachadon genezini differensial tashxislash, reproduktiv prognozni aniqlash hamda endometrial retseptivlik va ootsit sifatini erta bosqichda baholash imkonini beradi.

Ishlab chiqilgan integral proteom prognostik model ($AUC > 0,80$) yuqori sezuvchanlik va spetsifiklikka ega bo'lib, personallashtirilgan diagnostika va davolash taktikasini tanlashni optimallashtiradi. Ushbu yondashuv klinik natijalarni yaxshilash, invaziv tekshiruvlar sonini kamaytirish, iqtisodiy xarajatlarni qisqartirish hamda ayollar reproduktiv salomatligini saqlashda yuqori tibbiy, ijtimoiy va iqtisodiy samaradorlikni ta'minlaydi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. Proteom markerlarga asoslangan differensial tashxislash Ayollar bepushtligini baholashda qon zardobi, bachadon bo'shlig'i sekreti va follikulyar suyuqlikda LRG1, GDF15, S100A10, CST3, PFKP va FABP5 markerlarini aniqlash bepushtlikning immunologik, bachadon va tuxumdon genezini erta va aniq farqlash uchun tavsiya etiladi.
2. Immunologik genezli bepushtlikda personallashtirilgan yondashuv Qon zardobida LRG1 va GDF15 darajasini baholash endometrial mikrotsirkulyatsiya va immun yallig'lanish darajasini aniqlash imkonini beradi hamda immunomodulyatsiya va mikrotsirkulyatsiyani yaxshilashga qaratilgan individual davolash taktikasini tanlash uchun asos bo'ladi.
3. Endometrial retseptivlikni noinvaziv baholash Bachadon bo'shlig'i sekretida S100A10 va CST3 markerlarini aniqlash endometrial funksional yetishmovchilikni barvaqt tashxislash, implantatsiya

muvaffaqiyatsizligi xavfini prognozlash va endometriyga yoʻnaltirilgan terapiya samaradorligini oshirish uchun tavsiya etiladi.

4. Ootsit sifatini prognozlash va davolashni optimallashtirish
Follikulyar suyuqlikda PFKP va FABP5 markerlarini baholash ootsitning energetik va lipid metabolizmini individual aniqlash, ovulyatsiya stimulyatsiyasi va metabolik korreksiya strategiyalarini optimallashtirish hamda reproduktiv prognozni yaxshilash imkonini beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Aghajanova L. Proteomics of human endometrium: clinical implications for fertility. *Reprod Sci.* 2019;26(5):622–631.
2. Altmäe S, Martinez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA. MicroRNAs and endometrial receptivity: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2018;24(5):585–604.
3. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):235–244.
4. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol.* 2000;223(2):217–237.
5. Cervelló I, Gil-Sanchis C, Santamaría X, Faus A, Vallvé-Juanico J, Díaz-Gimeno P, et al. Human endometrial regeneration and endometrial stem cells. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):409–424.
6. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2012;18(12):1754–1767.
7. Domínguez F, Garrido-Gómez T, López JA, Camafeita E, Quiñonero A, Pellicer A, et al. Proteomic analysis of the human receptive endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):58–69.
8. Evans J, Salamonsen LA. Decidualized human endometrial stromal cells are sensors of embryo quality. *Biol Reprod.* 2014;91(6):1–10.
9. Fassbender A, Burney RO, Dorien FO, D’Hooghe T. Update on proteomics in endometriosis. *Proteomics Clin Appl.* 2015;9(1–2):50–60.
10. Ferreira R, Vitorino R, Alves RM, Appell HJ, Powers SK, Duarte JA, et al. Proteomic profiling as a tool for understanding reproductive disorders. *J Proteomics.* 2014;103:54–63.
11. Garrido-Gómez T, Quiñonero A, Antúnez O, Díaz-Gimeno P, Bellver J, Simón C, et al. Deciphering the proteomic signature of endometrial receptivity. *Am J Pathol.* 2013;182(5):1678–1688.

12. Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389–2398.
13. Khan HL, Bhatti S, Suhail A, Zafar N. Proteomic profiling in unexplained female infertility. *Sci Rep*. 2019;9:1–11.
14. Koot YEM, Teklenburg G, Salker MS, Brosens JJ, Macklon NS. Molecular aspects of implantation failure. *Hum Reprod Update*. 2016;22(5):542–559.
15. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611–617.
16. Li TC, Saravelos SH. Endometrial regeneration after uterine surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;59:66–78.
17. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:1–9.
18. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril*. 1950;1(1):3–25.
19. Salamonsen LA, Nie G. Proteases at the endometrial–trophoblast interface. *Hum Reprod Update*. 2002;8(4):405–412.
20. Tapia A, Vilos C, Marín JC, Croxatto HB, Devoto L. Bioinformatic and proteomic approaches in implantation failure. *Placenta*. 2016;44:70–76.