

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ  
ВАЗИРЛИГИ  
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**«КЕЛИШИЛГАН»**

илм-фанни ривожлантириш  
бошқармаси бошлиғи  
т.ф.д., профессор  
\_\_\_\_\_ Н.Л. Хабилов

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

**«ТАСДИҚЛАЙМАН»**

Илм-фан ва таълим бош  
бошқармаси бошлиғи  
д.м.н., профессор  
\_\_\_\_\_ У.С. Исмаилов

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

**РЕЦИДИВЛАНУВЧИ ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗИДА  
МОЛЕКУЛЯР БИОКИМЁВИЙ МЕХАНИЗМЛАРНИНГ  
ТАШХИСОТ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**(МОНОГРАФИЯ)**

**БУХОРО-2025**

**Тузувчилар:**

**Каримова Нилуфар Набижановна**

БухДТи №3 Акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, проф., DSc.

**Халимова Эъзола Мирзохидовна**

БухДТи №3 Акушерлик ва гинекология кафедраси ассистенти, PhD

**Такризчилар:**

**Каюмова Д.Т. – Тошкент тиббиёт академияси Оилавий тиббиётда Акушерлик ва гинекология кафедраси доценти, DSc. томонларидан ижобий такризлар мавжуд.**

**Туксанова Д.И.– Бухоро давлат тиббиёт институти №2 Акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, DSc., профессор.**

---

БухТи №3 Акушерлик ва гинекология кафедраси мажлиси № 7 баённомаси 2025 йил

БухТи “Оналик ва болаликни муҳофаза қилиш” мутахассисликлари бўйича илмий муаммолар комиссияси 2025 йил 12 апрель №4-сон йиғилиш баённомасидан

Монография БухТи Илмий кенгашининг мажлисида № 9 баённомаси билан тасдиқланган.

Илмий котиб DSc: Наимова Ш.А.

УЎК: 618.11-006 -036-07-08

Ушбу монография гинекологиядаги энг долзарб муаммолардан бири бўлган ва бепуштликнинг асосий сабабчиларидан бири бўлган тухумдонлар поликистозига бағишланган бўлиб, тиббиёт институти магистрлари, акушер-гинекологлар ва тиббиёт коллежи талабалари ўқитувчилари учун яратилган. Монографияда кўпгина адабиётлар таҳлиллари натижасида эришилган хулосалар ва тавсиялар кўрсатиб ўтилган. Тухумдон поликистоз касаллигининг рецидивланиши липид спектридаги дисфункция натижасида юзага келиши, уни эрта аниқлаш, башоратлаш, диагностика ва профилактика усуллари замонавий талқинда ёритилган. Бу тавсиялар аёллар репродуктив тизимини химоя қилиш ва мустаҳкамлаш учун самарали хизмат қилади.

**Каримова Н.Н. Рецидивланиувчи тухумдон поликистозиди молекуляр биокимёвий механизмларнинг ташхисот ва даволаш**

| <b>МУНДАРИЖА</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                   |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Кириш .....</b>                                                                                                                                                     |                                                                                                   | <b>5</b> |
| <b>ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ .....</b>                                                                                                                               |                                                                                                   |          |
| <b>I БОБ. ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМИНИНГ КЛАССИК ВА ЗАМОНАВИЙ ГИНЕКОЛОГИЯДА БЕПУШТЛИК МУАММОСИДА ТУТГАН МУҲИМ ЎРНИ ВА УНИНГ РЕЦИДИВЛАНИШИГА ОЛИБ КЕЛУВЧИ ОМИЛЛАР</b> |                                                                                                   |          |
| § 1.1.                                                                                                                                                                 | Тухумдон поликистоз синдромининг тушунчаси, фенотиплари патогенезининг замонавий талқини.....     | 15       |
| § 1.2.                                                                                                                                                                 | 1.2. ТПКС рецидивланишида организмдаги гормонал дисбаланснинг ўзига хос тутган ўрни               | 19       |
| § 1.3.                                                                                                                                                                 | ТПКСнинг клинко-биокимёвий турлари ва унинг рецидивланишида метаболик синдромнинг тутган ўрни     | 25       |
| § 1.4.                                                                                                                                                                 | ТПКС мавжуд аёлларда репродуктив функция фаолиятни қайта тиклашга қаратилган замонавий ёндашувлар | 38       |
| <b>II БОБ. ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗИ СИНДРОМИНИНГ РЕЦИДИВЛАНИШИ КУЗАТИЛГАН АЁЛЛАРНИ ЎРГАНИШ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ</b>                                           |                                                                                                   |          |
| § 2.1.                                                                                                                                                                 | Текширилган беморларнинг умумий хусусиятлари                                                      | 50       |
| § 2.2.                                                                                                                                                                 | Тадқиқот усуллари                                                                                 | 51       |
| § 2.2.1.                                                                                                                                                               | Умумий клиник тадқиқот усуллари                                                                   | 51       |
| § 2.2.2.                                                                                                                                                               | Гормонал текширишлар.....                                                                         | 51       |
| § 2.2.3.                                                                                                                                                               | Липид спектрини аниқлаш усуллари .....                                                            | 54       |
| § 2.2.4.                                                                                                                                                               | ТПКС ривожланишида янги молекуляр маркёрларни аниқлаш усули                                       | 56       |
| § 2.2.5                                                                                                                                                                | Инструментал текширишлар .....                                                                    | 58       |
| § 2.2.6.                                                                                                                                                               | Тана вазни индексини аниқлаш.....                                                                 |          |
| § 2.2.7.                                                                                                                                                               | Гормонал даво.....                                                                                |          |

|                                                                                                                                              |                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| § 2.3.                                                                                                                                       | Олинган тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш.....                                                               | 61  |
| § 2.4.                                                                                                                                       | Тухумдон поликистози синдроми рецидивланган аёлларнинг клиник-анамнестик хусусиятлари                                  |     |
| <b>III БОБ. ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМЛИ БЕМОРЛАРДА СЕМИЗЛИКНИНГ ДАРАЖАСИГА КЎРА БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАР ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ</b> |                                                                                                                        |     |
| § 3.1.                                                                                                                                       | Тухумдон поликистоз синдроми ривожланишида қон зардобиди липид кўрсаткичларининг ўзгариши .....                        | 63  |
| § 3.2.                                                                                                                                       | Тухумдон поликистоз синдроми ривожланишида қон зардобиди гормонлар кўрсаткичларининг ўзгариши                          | 68  |
| § 3.3                                                                                                                                        | АКТГ ва инсулин биомаркерларини текширилган бошқа маркерлар билан ўзаро корреляцияси.....                              |     |
| <b>IV БОБ. ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМИДА ЛИПИД АЛМАШИНУВИГА ОИД БАЪЗИ БИОКИМЁВИЙ МАРКЕРЛАРИНИ АҲАМИЯТИ</b>                                  |                                                                                                                        |     |
| § 4.1.                                                                                                                                       | Тухумдон поликистоз синдроми ривожланишида Lp-PLA-2 ва LOX-1 маркёрлари .....                                          | 77  |
| § 4.2.                                                                                                                                       | Тухумдон поликистоз синдроми мавжуд беморларда LDLR ва Lp(a) маркёрларининг натижалари.....                            | 91  |
| § 4.3.                                                                                                                                       | Тухумдон поликистоз синдроми мавжуд аёлларда унинг рецидивланишини олдини олиш, коррекция қилиш усуллари ва натижалари | 102 |
| <b>ХОТИМА .....</b>                                                                                                                          |                                                                                                                        | 108 |
| <b>ХУЛОСАЛАР .....</b>                                                                                                                       |                                                                                                                        | 116 |
| <b>АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР .....</b>                                                                                                                |                                                                                                                        | 117 |
| <b>Фойдаланилган адабиётлар рўйхати .....</b>                                                                                                |                                                                                                                        | 119 |

## ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

|          |   |                                               |
|----------|---|-----------------------------------------------|
| АМГ      | — | антимюллер гормон                             |
| АК       | - | атерогенлик коэффиценти                       |
| АКТГ     | — | адренкортикотроп гормон                       |
| ДГЭА     | — | дегидроэпиандростерон                         |
| ЖССТ     | — | Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти               |
| ЗЮЛП     | — | зичлиги юқори липопротеидлар                  |
| ЗПЛП     | — | зичлиги паст липопротеидлар                   |
| ТВИ      | — | тана вазни индекси                            |
| ТТГ      | — | тиреотроп гормон                              |
| СТТ      | - | соғлом турмуш тарзи                           |
| УТТ      | — | ультратовуш текшируви                         |
| ОР       | — | овариал резерв                                |
| ФСГ      | — | фолликулостимулловчи гормон                   |
| ЛГ       | — | лютеинловчи гормон                            |
| ИФА      | — | иммунофермент усули                           |
| Е2       | — | эстрадиол                                     |
| ЁРТ      | — | ёрдамчи репродуктив технология                |
| ТТА      | — | темир танқислик анемияси                      |
| ТПКС     | — | тухумдонлар поликистоз синдроми               |
| РТПКС    |   | рецидивланган тухумдон поликистоз синдроми    |
| РШТЁИМ   | — | Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази |
| ЭГК      | - | экстрагенитал касалликлар                     |
| ХС       | - | холестерин                                    |
| Lp-PLA-2 | - | липопротеин-ассоцирланган фосфолипаза А2      |
| LOX-1    | - | эндотелиал рецептор                           |
| LDLR     | - | паст зичликдаги липопротеин рецептори         |
| Lp(a)    | - | атероген липопротеин                          |
| SHBG     | - | жинсий гормонларни боғловчи глобулин          |

# **I БОБ. ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМИНИНГ КЛАССИК ВА ЗАМОНАВИЙ ГИНЕКОЛОГИЯДА БЕПУШТЛИК МУАММОСИДА ТУТГАН МУХИМ УРНИ ВА УНИНГ РЕЦИДИВЛАНИШГА ОЛИБ КЕЛУВЧИ ОМИЛЛАР**

Тухумдон поликистоз синдроми бепуштликнинг асосий сабабларидан бири сифатида бутун дунё гинеколог ва репродуктолог мутахассисларга жуда яхши маълум [16,35,55,71]. Замонавий адабиётларда ТПКС мустақил касаллик сифатида эмас, балки бир қатор симптомларни бирлаштирган ва умумий клиник ва биокимёвий кўринишга эга бўлган ҳодиса сифатида қаралади [1,4,17,18,26,30,31,50,57,69,73]. У асосан овариал гиперандрогения билан намоён бўлади ва тухумдонлардаги морфологик ўзгаришлар сурункали ановуляция билан бирга келади [9,25,43,49,72,91,92,137,145]. 60-70% ҳолларда гиперандрогения метаболик синдром билан қўшилиб, аёлнинг аҳволини оғирлаштиради ва аёл репродуктив функциясини тиклаш ва ҳаёт сифатини ошириш учун алоҳида ёндашувни талаб қилади [145,154]. Ривожланган мамлакатларда метаболик синдром ва унга боғлиқ бўлган асоратларнинг учраш частотаси 30 ёшдан ошган аёллар орасида 20% га етади [56,87,89,95,99,100]. Таъкидлаш жоизки, биз яшаб турган даврда, жадал ривожланишлар содир бўлиб турган вақтда ва технологик тараққиёт шароитида ривожланган мамлакатларда ушбу синдромдан азият чекадиган аёллар сони йил сайин ортиб бормоқда. ТПКС билан аёлларни репродуктив функциясини амалга ошириш билан боғлиқ муаммолар алоҳида аҳамиятга эга ва ушбу муаммолар билан нафақат гинекологлар, репродуктологлар, балки кенг микёсда эндокринологлар, диетологлар ҳам шуғулланиб келишмоқда [96]. Турли манбааларга кўра, ривожланган мамлакатларнинг аёллар аҳолисида ТПКС билан касалланиш даражаси 20%га етади ва ановуляция бепуштлиги бўлган аёлларда гиперандрогения 75% ҳолларда унинг асосий сабабидир. ЖССТ башоратларига кўра, 2025 йилга келиб дунёда 300 миллионга яқин семириб кетган одамлар бўлади, деб башорат қилинган эди ва бу айни дамда ўз тасдиғини топди ва семизлик асримизнинг

асосий касаллиги бўлиб қолди. [20,21,34,164]. Метаболик касалликларнинг ривожланиши билан кучайган узок муддатли гиперандрогениянинг таъсирида бачадон саратони, 2-тоифа қандли диабетнинг ривожланиш хавфини 7 баравар, миокард инфаркти 7,4 баравар ва артериал гипертензия келиб чиқишини 4 бараварга оширади, бу эса аёлларнинг ҳаёт сифатига салбий таъсир қилади [28, 35, 207].

### **1.1. Тухумдон поликистоз синдромининг тушунчаси, фенотиплари патогенезининг замонавий талқини**

Ҳозирги вақтда клиник амалиётда ТПКС ташхисини қўйиш учун Европа ТПКС бўйича конференциясида ва ТПКС бўйича Бутунжаҳон симпозиумида (101,104,105) тасдиқланган диагностика мезонлари қўлланилади. Бирок, яқин вақтгача синдромнинг учта таснифи мавжуд эди, уларнинг ўзига хос хусусияти гиперандрогенизмдан ташқари ТПКСнинг барча белгилари мавжуд бўлган синдромнинг яққол намоён бўлмаган шакллариининг мавжудлиги эди [31,38,50,54,57,69,73, 77,114,121,126]. 2012 йил АҚШ миллий соғлиқ институти (NIH) бир гуруҳ экспертлари билан биргаликда аввалги диагностик мезонлар қайта кўриб чиқилди ва умумлаштирилган ҳолда Роттердамда 2023 йил бўлиб ўтган ESHRE/ASRM симпозиумида ТПКС замонавий диагностика мезонларида 4 та клиник фенотиплари қўлланилиши белгилаб олинди:

А. Гиперадрогения ва сурункали ановуляция ва тухумдонлардаги поликистоз морфологияси.

В. Гиперандрогения ва овулятор дисфункция.

С. Гиперандрогения ва тухумдонларда поликистоз морфологияси.

Д. Олиго/ановуляция ва тухумдонларда поликистоз морфологияси.

ТПКС келиб чиқиши гиперандрогения белгиларидан клиник жиҳатдан гирсутизм мавжудлиги ва қон зардобиддаги андрогенлар даражанинг ошиши ультратовуш текширувларида тухумдонларнинг мультифолликуляр морфологик белгилари билан намоён бўлади [101,104,105]. Ушбу 3 белгидан

иккитасининг мавжудлиги ТПКС учун замонавий диагностика мезонидир [37,67,68,89,98].

Замонавий тушунчаларга кўра, ТПКС ривожланишининг сабаби инсулинрезистентлик (ИР) бўлиб, у ўсаётган фолликулларнинг тека ва гранулёза хужайралари томонидан андрогенларнинг кўпайиши билан бирга кечади. Улар фолликулларнинг ўсишини доминант фолликулани танлашдан олдинги босқичда тўхтатишга олиб келади. Серинкиназ тизимининг фаоллашиши инсулин рецепторларининг фосфорланишига ва инактивациясига олиб келади, бу эса P450c17 цитохромининг ИР ва фосфорланишига олиб келади, бу эса гиперандрогенияга ёрдам беради [101,148,163]. Бошқа томондан, АМГ ишлаб чиқаришнинг кўпайиши бу хужайраларнинг фолликулалари ва гранулёзаларининг сонини оширади. АМГ даражасининг ошиши ароматазани блоклайди ва гранулёза томонидан эстрадиол ишлаб чиқаришнинг кейинги ўсишига тўсқинлик қилади ва фолликулларнинг ФСГга чидамлилигини аниқлайди [91,92,124]

ТПКСда, айниқса, семиз беморларда адипонектин даражасининг пасайиши кузатилади [20,21,34,164]. Адипонектиннинг паст даражалари тирозиннинг етарли бўлмаган даражада фосфорилланишига ва пост-рецептор ЛГ сигнализациясида серин фосфорилланишининг фаоллашишига ва овариал гиперандрогенияга олиб келади. Лептин эстрадиол ва ЛГ даражасини, доминант фолликуллар сонини ва тухумдонлар ҳажмини тартибга солишда иштирок этади. У гонадотропинлар, инсулин ва инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1нинг тухумдонлар тўқималарида стероидогенезга таъсирини кучайтиради ва ооцитларнинг ўсишини таъминлайди [9,22,23,35,43,49,72,91,92,137,145]. ТПКС механизмида иштирок этадиган бошқа оқсил - висфатин, қон зардобидида кўпаяди ва HOME-IR индекси билан боғлиқ бўлади .

ТПКС патогенези ва синдромнинг келиб чиқиш сабаблари ҳали мунозараларга сабаб бўлиб келмоқда ва ўзининг полиэтиологик сабабларини замонавий тушунишни талаб қилиб турган гинекологиянинг ўта қизик

патологиялардан ҳисобланади. ТПКС патогенези бўйича берилган саволлар сўнгги юз йил ичида кўриб чиқилди ва унинг лаборатория диагностикаси, инвазив ва инвазив бўлмаган тадқиқот усуллари ривожланиши билан маълум бир тушунча пайдо шаклланган, деб айтсак бўлади. ТПКС патогенези ҳақидаги замонавий ғоялар назариясига асосланиб келмоқда, унинг таъкидлашича касалликнинг ривожланишининг бошланғич нукта жараёни буйрак усти гиперандрогениясининг адренархе давридан бошланади [35,53,54]. Бунинг сабаби буйрак усти безларининг АКТГга сезувчанлигининг ўзгариши ёки буйрак усти пўстлоғининг ретикуляр кисмининг АКТГга ўхшаш моддалар, 12 b-эндорфин ёки нейротрансмиттерлар томонидан гиперстимуляцияси бўлиши мумкин [155]. Бундан ташқари, бунинг яна бир асосий сабаблардан бири меъёрдан ошиб кетиши муҳим аҳамиятга эга бўлиб, бундай ҳолатларда жигар ва ёғ тўқималарида андрогенларнинг эстрогенларга айланиши бузилади. Эстроген гормони миқдорининг ошиши билан гонадотропларнинг гонадотропин-рилининг гормон (ГнРГ)га юқори сезувчанлиги ривожланади [123]. Гипоталамусда ГнРГ ишлаб чиқариш кучаяди, натижада унинг таъсирида аденогипофиз томонидан ЛГ ишлаб чиқарилиши ошади, ЛГ/ФСГ нисбати бузилади ва нисбатан ФСГ етишмовчилиги юзага келади [91,92,123,124]. Организмда ЛГнинг юқори даражалари натижасида тухумдонлар ички тека фолликулалари томонидан андрогенлар ишлаб чиқарилиши кучаяди ва ушбу қаватнинг гиперплазияси вужудга келади. Юқорида айтиб ўтганимиздек, ФСГ миқдорининг паст даражалари таъсири натижасида ФСГга боғлиқ ароматазанинг фаоллигининг пасайиб кетишига ва унинг оқибатида эса гранулёз хужайралар андрогендан ароматизация қилиш қобилиятини йўқотади [93,94,124,125]. Организмда вужудга келиб қолган гиперандрогения фолликулларнинг нормал ўсишига тўсқинлик қилади ва уларнинг шу ҳолатида атрезия шаклланади [140]. Бинобарин, фолликуланинг ўсиши ва унинг етилиши содир бўлмаганлиги сабабли, ФСГ ишлаб чиқарилиши ҳам пасаяди ёки тўхтади. Периферик тўқималарда йиғилиб

қолган андрогенлар жамғармаси эстрогенларга айлантирилади, бу эса ўз навбатида тухумдонларда салбий ўзгаришларга олиб келади. Шунитактаб ўтиш керакки, ЛГ/ФСГ нисбатидаги ўзгаришлар ТПКС шаклланишидаги муҳим ўрни адабиётда жуда кенг муҳокамага сабаб бўлмоқда [24, 51,]. ТПКС мавжуд аёлларда биологик ЛГ миқдорининг баланд бўлиши қайд қилинган [87]. Ушбу ҳолатда эса ФСГ норма чегарасида ёки камаяди [83]. Демак, ЛГ/ФСГ нисбати гормонлар нормада ишлаб чиқарилиши мавжуд бўлган аёлларга қараганда ҳар доим юқори бўлади, бу қуйидаги омиллар билан изоҳланади: ТПКС мавжуд аёлларда ошиб кетган эстрогенлар (хусусан, эстрадиол ва эстрон) ФСГ секрециясини тормозлайди, бундан ташқари, ФСГ ЛГ га нисбатан ГнРГ нинг стимуляцияловчи таъсирига камроқ сезувчан ҳисобланади; ЛГнинг ярим парчаланиш даври ФСГга қараганда узокроқдир ва яна бир омил, кистоз ўзгараган тухумдонлари кўпроқ фолликуляр ингибинни ишлаб чиқаради ва бу ҳам ФСГ ишлаб чиқарилишига тормозловчи таъсир қилади [74, 80, 82]. Ушбу назарияга кўра, функционал тухумдон гиперандрогенияси стероидогенез регуляциясининг марказий ва периферик бошқарилиш жараёнларининг бузилишига олиб келади. Шунитактаб керакки, анча олдин М.И. Бронштейн тухумдон тўқималаридаги ўзгаришларда стромал текоматозга ўхшаш морфологик белгиларни аниқлаган. Олим томонидан гиперандрогения бўлган бир қатор аёлларда тухумдонларнинг интерстициал тўқималарининг гиперплазияси, унда фолликуллар билан боғлиқ бўлмаган турли ўлчамдаги ўчоқларни ҳосил қилувчи эпителиод гипертрофияланган ҳужайралар мавжудлиги исботланган [9]. Гиперплазияга учраган строманинг ана шу эпителиод ҳужайралари андрогенларнинг асосий манбаи ҳисобланади. Бундай ҳолда, тухумдонларнинг мағиз қисми қалинлашмайди. Шунитактаб ўтиш керакки, тухумдон текоматози юзага келишида буйрак усти безлари томонидан андроген ишлаб чиқарилишининг бузилишлари бирламчи эмас, балки гипофиз безида гонадотроп гормонларнинг ортикча ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ [66]. Бундан ташқари, тухумдон текоматози ўсма

олди жараёни сифатида қаралади, бу текоматознинг тухумдоннинг феминизацияловчи ўсмалари ва эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари билан тез-тез учраши билан тасдиқланади [85,126,133,162]. ТПКС ва гипертекоз бир қанча умумий клиник кўринишларига (семизлик, гипергликемия каби) эга бўлишига қарамасдан, улар алоҳида касалликлар ҳисобланади ва Иценко-Кушинг синдроми ва тухумдонлар андробластомаси билан қиёсий таққосланади [70, 79]. Бир қанча адабиётларда ТПКС ни гиперандрогения ўчоғига қараб шаклларга ажратиш таклиф этилган: типик шакл (тухумдонга боғлиқ гиперандрогения), комбинацияланган (буйрак усти бези ва тухумдонга боғлиқ гиперандрогения) ва марказий (репродуктив тизимнинг функцияларини бошқариб турувчи гипоталамо-гипофизар дисфункция белгиларинининг клиник кўриниши билан кечадиган) [22]. Бир қанча олимлар томонидан ТПКСни иккита алоҳида яъни инсулинрезистентлик билан ва инсулинрезистентликсиз гуруҳга бўлишни таклиф қилди [12,19,56,64,78,82,90,107,108,115,128,131,155,160,166]. Шунинг таъкидлаш керакки, гиперинсулинемия ва гиперандрогения ўртасидаги боғлиқлик аниқланиб, улар семизлик ва 2-тоифа қандли диабет билан оғриган аёлда гиперандрогения тасвирлаб берилган ва бу ҳолат "соқолли аёлларнинг қандли диабети" деб аталган [164]. Кейин инсулин ва андрогенлар даражалари ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, бу гиперинсулинемия гиперандрогениянинг сабаби бўлиши мумкин деган ҳулосага келди [145,154]. Адабиётларда гиперинсулинемия ва инсулинрезистентлик, тухумдон текоматози бўлган аёлларда иккиламчи перигландуляр бузилишлардан фарқли ўлароқ, гиперандрогенияли аёлларда метаболик касалликларнинг асоси эканлиги яна бир бор таъкидланган [56,87,89,99].

## **1.2. ТПКС рецидивланишида организмдаги гормонал дисбаланснинг ўзига хос тутган ўрни**

ТПКС касаллигининг келиб чиқишида ва унинг рецидивланишида пролактин (ПРЛ), соматотроп гормон (СТГ) ва шу гормон билан гепатоцитлар томонидан индуцирланадиган соматомедин (ИФР1) гормонларининг ҳам ўзига хос ўрни бор [1,126, 133]. ТПКС мавжуд аёлларнинг 30 % функционал гиперпролактинемия мавжудлиги аниқланди [123]. Ушбу ҳолатнинг келиб чиқишида нейротрансмиттерлар секрециясининг ўзгариши, хусусан, гипофиз лактотрофларига бевосита таъсир кўрсатадиган дофамин секрециясининг пасайиши билан муҳим ўрин тутди [15,63]. Бундан ташқари, пролактин ишлаб чиқариш ингибиторларидан бири соматостатин бўлганлиги сабабли, гиперпролактинемия унинг инсулинга ўхшаш таъсирга эга бўлган ИФР-1 фракцияларини ишлаб чиқаришга таъсири билан ҳам боғлиқ бўлиб, салбий тесқари алоқа тамойилига асосан СТГ ишлаб чиқаришини пасайтиради [10]. ТПКС клиник кечиш хусусиятини ва олиб борилаётган давонинг эффективлигини башоратлашда ИФР-1 даражаларининг ошиши унинг ижобий эканлигини белгилашда муҳим аҳамиятга эга. Шунини таъкидлаб ўтиш лозимки, қондаги ИФР-1 асосан оксил комплекслари (ICFBR) билан боғланган ҳолатда бўлади ва уларга бириктиш турига қараб, бир нечта таркибий қисмларга бўлинади. [61]. ИФР-1 нинг асосий қисми IGFBR-3 нинг кислотага чидамсиз бирикмаси билан ўзаро таъсир қилади ва ИФР-1 нинг кўп қисми қон айланиш тизимида ташиладиган комплекс ҳосил қилади [11]. Айнан шу бирикма энг катта анаболик таъсирга эга эканлигини таъкидлаб ўтилади. Хужайра даражасида ИФР-1 икки турдаги рецепторлар билан ўзаро таъсир қилади: I турдаги рецепторлари тирозинкиназ фаоллигига эга ва инсулин рецепторларига ўхшайди ва шунинг учун анаболик таъсирга эга бўлган инсулинни бириктириб олиш хусусиятига эга [30]. II турдаги рецепторлари эса манноз-6-фосфат рецепторлари билан бир хил ва ИФР-1 билан боғланишга қодир [41]. Соматотроп гормон ҳам, ИФР-1 ҳам суяк зичлиги ва мушак массасини ошириш ва танадаги ёғ тўқималарининг даражасини камайтириш қобилиятига эга эканлиги кўрсатилган [40]. Баъзи

тадқиқотлар шуни кўрсатдики, СТГ, ИФР-1 ва IGFBP-3нинг энг юқори концентрацияси балоғат ёшида кузатилади ва йиллар ўтиб ёш улғайган сари эса уларнинг қондаги миқдори камайиб боради. Бундан ташқари, уларнинг қондаги даражаси жинсий гормонлар миқдори билан тўғридан-тўғри регуляцияланиши ва овқатланиш табиатига ҳам боғлиқдир [33, 42]. Ортиқча овқатланиш шу билан бирга очлик ҳам СТГ даражасининг ошишига, аксинча эса олиб келади, ИФР-1 концентрациясининг пасайишига олиб келади. Бир қатор муаллифлар бу таъсирни СТГ рецепторлари сонининг камайиши ва яллиғланиш жараёнининг ривожланиши билан боғлашади [43, 44, 1]. Бундан ташқари, мушакларнинг фаоллиги СТГ-ИФР-I тизимининг таркибий қисмларининг нисбатига тартибга солувчи таъсир кўрсатади, бу ҳам ТПКС ва метаболик касалликлар билан касалланган аёлларни даволашда ҳисобга олиниши керак [60, 73]. IGFBP-1 ва IGFBP-2 каби бошқа бирикмалар инсулинга боғлиқ эмас, чунки инсулин даражаси паст бўлганда уларнинг даражаси ошади. Ушбу бирикмалар ИФР-1 билан ўзаро таъсирлашганда организмга анаболик таъсир этмайди. Бундан ташқари, ИФР-1 нинг анаболик таъсири IGFBP-5 оқсил бирикмалари кучайтиради, аксинча эса IGFBP-4 унинг бу хусусиятини пасайтиради [53,54,71]. ИФР-1 гепатоцитлар томонидан ишлаб чиқарилганлиги сабабли, унинг қондаги миқдорига жинсий гормонлар, қалқонсимон без гормонлари, глюкокортикоидлар ва инсулин ҳам таъсир қилади.

Баъзи тадқиқотлар шуни кўрсатдики, қалқонсимон без гормонлари, хусусан трийодтиронин (Т3) мРНК глюкоза-6-фосфатаза ишлаб чиқарилишини кучайтириш орқали глюконеогенезда иштирок этади [77]. Бундан ташқари, Т3 гликоген метаболизмида иштирок этади, фосфоенолпируваткарбоксикиназа (ФЕПКС) томонидан катализланган ферментларга таъсир қилади, шунингдек, мРНК протеинкиназа В, серин-треонин киназа (Akt2 генининг маҳсулоти инсулин сигналини узатишнинг асосий молекуласи) экспрессияларини камайитириш йўли орқали инсулин сигналларини ўтказишда иштирок этади [85, 185]. Шунини айтиш керакки,

гепатоцитлардаги ТЗ инсулин антагонисти бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, ТЗ жигарда глюкоза ташишни оширади ва шунга мос равишда жигардан қонга глюкоза чиқишини рағбатлантиради. Сўнгги тадқиқотлар ТЗ нинг гепатоцитларнинг симпатик иннервациясига таъсирини, трииодтирониннинг гипоталамуснинг паравентрикуляр ядросига селектив таъсири орқали тасвирланган, бу эса ТЗ, периферик қондаги инсулин ва глюкокортикоидлар даражасидан катъий назар, глюкозанинг гиперсекрециясига ва унинг қонга чиқарилишининг ошишига олиб келади. [88, 92]. Жигардан ташқари, ТЗ периферик тўқималарга ҳам таъсир қилади. Бундай ҳолат эса инсулин таъсирига ўхшайди (скелет мушакларига базал ва инсулин билан стимуляция қилинган глюкоза ташишни оширади) [130]. Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ТЗ нинг таъсири нафақат унинг плазмадаги таркибига, балки дейодиназаларнинг фаоллигига қараб хужайра ичидаги концентрациясига ҳам боғлиқ. Шундай қилиб, йодитирониндейодиназа 2- тип (D2)нинг ишлаб чиқарилиши ва фаоллигининг пасайиши инсулинрезистентлик билан боғлиқ [19,56,64,78,82,90,107,115,128]. Глюкокортикоидларга келсак, уларнинг гепатоцитларга таъсир қилиш механизми, худди ТЗ таъсирида бўлгани каби, ФЕПKK ва глюкозо-6-фосфатаза стимуляцияси билан боғлиқ. Глюкокортикоидлар гепатоцитларнинг глюкагенга сезгирлигини оширади, аминокислоталарнинг сўрилишини ва бошқа тўқималарда оқсил синтезини камайтиради. Бундан ташқари, глюкокортикоидлар қонга глицерин ва эркин ёғ кислоталари, шунингдек, мушаклардан сут кислотаси чиқарилишини кучайтириб, липолизни амалга оширади [58]. Гликогенсинтетаза фаоллигини оширган ҳолатда (паст даражада) гликогеннинг парчаланишини тормозлаш орқали глюкокортикоидлар унинг жигардаги захираларини оширади, бу эса организмда инсулин миқдори нормада бўлишни талаб қилади [5]. Инсулин, эстрогенлар ва глюкокортикоидларнинг ИФР-1 синтезига таъсири ўрганилганда, шу аниқландики, инсулин, андрогенлар, эстрогенлар унинг ишлаб чиқарилишини оширади, аксинча эса глюкокортикоидлар

камайтиради. Айнан шу синергияга организмдаги тўқималарининг ўсиши, ривожланиши ва дифференциацияси, шу жумладан балоғатга етиш жараёnlари ва ҳайз даврининг шаклланиши асосланади [50].

Гиперандрогения ҳолатида аёлларда ўсиш гормони-СТГ ИФР-1 секрециясига бевосита таъсир кўрсатиши тўғрисида ҳам фикрлар мавжуд. Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, нормал тана вазнига эга бўлган аёлларда СТГсекрециясининг ошиши тухумдонга боғлиқ гиперандрогения ва ТПКС вужудга келишига сабаб бўлади [86, 145,154]. Баъзи адабиётларда, ТПКС мавжуд аёлларда СТГ концентрацияси сезиларли даражада камаяди. Бироқ, менопаузал гонадотропин (мЧГ) ёки хорионгонадотропин (ХГЧ) билан овуляцияни стимуляция кўрсатмаларига СТГ кўшилиши билан овуляцияни стимуляция қилиш натижалари у қўшилмаган ҳолда олинган натижалар билан фарқ қилмайди [53, 67]. Опиоид рецепторлари антагонистининг (налоксон гидрохлориди) гиперандрогенияси мавжуд аёлларда стресс бошқарувчиси сифатида ЛГ, СТГ ва инсулин секрециясига таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Замонавий адабиётларда мунтазам стресснинг ТПКС юзага келиш жараёнига таъсири ҳақида кенг мунозаралар мавжуд [109,139]. ТПКС мавжуд аёлларда ўтказилган текширишлар давомида СТГ ёки ЛГ миқдорининг ошиши қайд этилмаган. Шу билан бирга, инсулин, ЛГ ва СТГ [74, 129, 158] даражалари ўртасида тескари салбий боғлиқлик мавжуд эди. Бу натижаларнинг барчаси гонадотропин-рилизинг гормонларн секрециясининг юқори даражаси дофаминергик ва опиоидергик ингибиторлар диссоциацияси жараёnlари билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатди [137]. ТПКС мавжуд аёлларда гиперандрогениядаги инсулинрезистентлик инсулин рецепторлари фосфорилланишининг тирозинкиназ йўлининг генетик жиҳатдан аниқланган бузилиши билан изоҳланади [49,56,107,115, 155,161]. Бундай ҳолда, одатда бу инсулин эмас, балки ИФР-1 фолликулларнинг ички қават хужайралари ва стромасидан ЛГга боғлиқ андроген синтезини кучайтиради, шу билан бирга ЛГ ишлаб чиқарилишини кучайтиради [21, 135]. Бундан ташқари, инсулин цитохром 17-Р450 фаоллигини оширади, бу

ҳам овариал ва буйрак усти беи андрогенлар секретиясини ошишига олиб келади ва эркин тестостерон, ўз навбатида, жигарда ГСПГ шаклланишини камайтиради [25]. ТПКС мавжуд аёлларда гиперандрогения юзага келиш жараёнлари бошқа тадқиқотларда ҳам таъкидлаб ўтилган, масалан ферментлар - 17 $\alpha$ -гидроксилаза-17,20-лиаза цитохром P450c17 билан бирга буйрак усти пўстлоқ қавати хужайраларида минералокортикоидлар ва жинсий гормонлар синтезини таъминлаб беради. [80], бундан ташқари 5- $\alpha$  – редуктаза [93], ферменти эркин тестостеронни унинг фаол фракциясига – дигидротестостеронга (ДГТ) айланишини тезлаштиради [60,91,117]. Амалиёт шифокорлари ферментлар микдоридаги ўзгаришларни асосан буйрак усти беи гиперандрогенияси билан боғлашади. Тухумдонга боғлиқ гиперандрогениянинг ривожланишида ферментларнинг таъсирини ўрганишга бағишланган бир қатор ишларда АКТГ, ЛГ, ИФР-1 ва инсулиннинг цитохром 17-P450 фермент тизимининг таркибий қисмларига таъсирини истисно қилишнинг иложи йўқлигига қарамай, бунинг ушбу ферментлар фаолиятига тўғридан-тўғри таъсирининг тасдиғи ҳам топилмаган [95]. Баъзи илмий тадқиқотларда ТПКС мавжуд аёлларнинг тана вазни қандай бўлишига қарамасдан серинфосфорилланишининг кучайиши натижасида инсулин сигналининг хужайрага ўтказилишини тормозлаб қўйишини аниқланган. Шундай жараёнларининг ўзи цитохром 17-P450 фермент тизимининг фаолиятини кучайтиради [98]. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, айнан цитохром 17-P450 тестостеронни синтезида иштирок этади, яъни холестерол – прегненелон – прогестерон – 17ОН прогестерон – андростендион – тестостерон [60]. Бу 5 $\alpha$ - редуктаза ферментига ҳам тегишли бўлиб, айнан ДГТ гиперандрогениянинг яққол бўлган клиник кўринишини берганда ҳам ТПКС мавжуд аёлларда 5 $\alpha$ -редуктаза ферменти фаолиятининг ошиши тўғрисида маълумотлар топилмаган [118]. Шунини хулоса қилиб айтиш мумкинки, ТПКС мавжуд аёлларда гиперандрогения нафақат гормонал ўзгаришлар натижаси эмас, балки у аралаш этиопатологик ҳолат

ҳисобланадаи ва аёл организмидаги клиник-биокимёвий ўзгаришларни таҳлил қилишни талаб қилади.

### **1.3. ТПКСнинг клинικο-биокимёвий турлари ва унинг рецидивланишида метаболик синдромнинг тутган ўрни**

ТПКС клиник кўринишларига қараб унинг инсулинрезистентлик билан ва инсулинрезистентликсиз турларига бўлиб ўрганиш тавсия этилади [13, 52, 63, 103]. ТПКС нинг биринчи вариантида, яъни инсулинрезистентлик фонида организмда инсулин ишлаб чиқарилишининг компенсатор ошиши-гиперинсулинемия кузатилади. Инсулин миқдорининг организмда ошиб кетиши натижасида тухумдонларда ановуляция ҳолати вужудга келади ва гранулёз хужайралар томонидан эса андроген ва эстроген гормонларининг ишлаб чиқарилиши кучайиб боради [84, 100, 108, 112]. ТПКСнинг иккинчи вариантида эса қонда инсулин миқдори нормал даражада бўлади, тухумдон рецепторларининг инсулинга бўлган сезгирлиги бузилиши натижасида ановуляция, гиперандрогения ва гиперэстрогенемия кузатилади [96, 119]. Бир қанча олиб борилган тадқиқотларда семиз ва гиперинсулинемия мавжуд аёлларда ТПКС ривожланиши кўп кузатилиши ушбу патологияда тухумдон секретациясининг ирсий мойиллик борлиги билан тушунтиришган [97, 121]. Демак, ТПКСда организм тўқималаридаги инсулинга резистентлик ҳолати, гиперинсулинемия ва инсулин ишлаб чиқарилишининг ошиши аёлнинг семириб кетишига ҳам сабаб бўлар экан [116, 117]. 2003 йил Роттердамда ТПКСнинг қуйидаги диагностик мезонлари ишлаб чиқилган, булар: олигоменорея ва/ёки ановуляция, гиперандрогения (клиник ва/ёки биокимёвий кўринишлари), ультратовуш текширишларида тухумдон поликистоз белгиларининг аниқланиши. Юқорида таъкидлаб ўтилган белгиларнинг иккита ёки учтасининг мавжудлиги ТПКС ташхисини қўйишга асос бўлиб хизмат қилади [39]. Гиперандрогения бир қанча клиник симптомлар билан изоҳланади, улардан энг кўп учрайдиганни бу гирсутизм бўлиб ҳисобланади ва унинг оғирлик даражалари Ферриман – Голлвей

шкаласи билан баҳоланади [86]. Ушбу шкалага асосан гормонал бузилишлар белгиланган соҳалардаги ўзгаришларга қараб балларда баҳоланади. Тукланиш 9 та андрогенга боғлиқ соҳаларда бир баллдан тўрт баллгача баҳоланади. 14 баллдан юқори ҳолатларда, гарчи лаборатор таҳлиллар гормонал ўзгаришларни ўртача натижа кўрсатганда ҳам гирсутизмнинг борлиги ва андрогенизациянинг юқорилигидан далолат беради [86]. Гиперадрогениянинг яна бир аниқ маълумот берадиган кўриниши алопеция бўлиб, у тарқалиш характериға эға бўлиб, чакка соҳасидан бошлаб бошнинг бошқа қисмларига тарқалади. Аллопеция кўпинча катта ёшдаги аёлларда менопаузаға яқин даврда кўпроқ, аксинча ёш аёлларда бундай ҳолат камроқ кузатилади [76]. Организмдаги гиперинсулинемия классик шаклдаги инсулинрезистентлик қандли диабетнинг 2 типи деб ташхис қўйилади [128,153,164]. ТПКС да гиперандрогения инсулинрезистентлик билан бирға келишини инобатға олған ҳолда уни «HAIR» (hyperandrogenism and insulin resistance синдроми деб номланған. Гиперинсулинемия семизлиги бўлған аёлларда жуда яққол ривожланған бўлади [112, 134]. Гиперандрогенизм ва гиперинсулинемия комбинациясининг клиник жиҳатдан кам учрайдиган намоён бўлиши ишқаланиш кўп кузатиладиган жойларда папилляр пигментли тери дистрофияси (гиперкератоз ва гиперпигментация) бўлиб, у кўпинча бўйин, қўлтиқ ости ва чов соҳаларида кўп учрайди. Семизлик кузатилған аёлларда бу белгилар яққол кузатилади. Шуни таъкидлаш керакки, тана вазнини йўқотиш ва инсулинға резистентликни даволаш акантознинг интенсивлиги пасайтиради [39,115,124]. Семириш аксарият қорин, бел соҳасида кузатилиб бел ва сон айланасининг ўзаро муносабати 0,8 дан ортиқ ва тана массаси индекси  $25 \text{ кг/м}^2$  дан ошғанлиги қайд қилинади [20,34,164] ТПКСнинг энг муҳим биокимёвий кўринишлари бу қон зардобида базал инсулин даражасининг ва HOMAIR - глюкоза-инсулин индексининг ошиши ҳисобланади [155,160]. 2003 йилгача инсулинрезистентлик, семириш ва шу билан боғлиқ бўлған биокимёвий кўрсаткичлар "метаболик синдром" деб номланған, аммо 2003 йил апрель

ойида Америка клиник Эндокринологлар ассоциацияси мутахассислари томонидан бу ном "инсулинрезистентлик синдроми"га ўзгартирилган. Бундай номланишида гормонал параметрлар эмас, балки биокимёвий параметрлар ҳисобга олинган [13,101]. Инсулинрезистентликни аниқлашнинг энг муҳим биокимёвий мезонлари бу эрталаб нахорда қон зардобидаги глюкозанинг миқдори 6,1 – 6,9 ммоль/л, зўриқишли тестлардан сўнг эсанинг 7,8 – 11,1 ммоль/л га кўтарилиши ҳисобланади. Бунга қўшимча ҳолатда НОМА индексини ҳам ҳисоблаб чиқиш мумкин, бунда классик гиперинсулинемик эугликемик “клэмп” усули билан инсулинрезистентликни ўлчанади. НОМА индекси қуйидаги формула бўйича аниқланади: гликемиянинг эрталаб нахорда оч қориндаги миқдори (ммоль/л) × нахордаги инсулиннинг кўрсаткичи (мкЕД/л)/22,5 [155,160]. Бундан ташқари зичлиги юқори липопротеидлар (ЗЮЛП) миқдори 1,3 ммоль/л чегарасида, триглицеридлар (ТГ) 1,74 ммоль/л дан баланд бўлиши керак. Юқорида кўрсатилган барча биокимёвий бузилишлар аксарият ҳолатда 130/85 мм сим. уст. юқори қон босими билан характерланади [13]. Клиник кўринишдаги гиперандрогенияда унинг биокимёвий ташхисотига қараган ҳолатда албатта, андрогенлар ўчоғини излаб топиш лозим. Бунинг учун дегидроэпиандростеронсульфат (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерон, эркин тестостерона индекси (ИСТ) ва жинсий гормонларни боғлаб олувчи глобулин (SHBG) даражасини аниқлаш шарт [70]. Тухумдонга боғлиқ бўлган гиперандрогенияни аниқлаш учун ЛГ/ФСГ муносабатини ҳисоблаш керак. Андрогенларнинг периферик метаболизмига келсак, андрогенларнинг периферик метаболизми тўғрисида анча аниқ маълумот берадиган андростендиол глюкоранид (3-альфа-Диол G) ва эстрадиолнинг миқдорига қараш лозим, таркиби жуда маълумотли бўлиши мумкин [76]. Шуни таъкидлаб ўтиш керакки, 3-альфа-Диол G 5α-редуктаза фаоллигининг ошиши маркёрларидан бири ҳисобланади [18, 86] Ҳозирда тухумдонлар захирасининг асосий кўрсаткичи сифатида АМГга алоҳида эътибор қаратилмоқда, чунки унинг кўрсаткичлари ТПКСда ошиши кузатилади ва бу атрезияга учраган

фолликулаларнинг гранулёз хужайралари секрецияси сезиларли даражада ошганлиги билан тушунтирилади [8, 59,84]. ЁРТ кўрсатмаларига асосан АМГ га [55, 141,151] стимуляцияга тухумдон жавобининг потенциал белгиси сифатида қаралади. ЁРТ фойдаланишнинг муваффақиятли бўлиши ТПКСнинг биокимёвий ва клиник жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда, АМГ нинг даражаси фолликуланинг ривожланиш босқичига тўғридан-тўғри пропорционал эканлигини ҳисобга олган ҳолда ушбу гормонни ўрганиш зарурлигини таъкидланади [7]. Фақат примордиал фолликуллар мавжуд бўлганда, АМГ кўрсаткичлари нолга яқин, аксинча унинг энг баланд даражалари 6-8 мм ўлчамдаги антрал фолликуллар мавжудлигида кузатилади. Шунини таъкидлаб ўтиш лозимки, АМГ миқдори антрал фолликуллар сони билан боғлиқ ва ҳайз даврининг фазаларига боғлиқ эмас [15,79]. ТПКС мавжуд аёлларда АМГ даражаси одатда атретик фолликулларнинг кўплиги туфайли ортади. ТПКС ни тўғри даволаб овуляция натижасига етказилганда ва ҳайз даври тикланганда, АМГ даражаси ёш бўйича нормал кўрсаткичларга яқинлашади [59]. Бошқа биокимёвий кўрсаткичлар қаторида ёғ тўқималарининг ҳажмига тўғридан-тўғри пропорционал бўлган лептин миқдори ҳам эътиборга лойиқдир [13,22]. Лептин, оксил таркибли гормон бўлиб, тери ости ёғ тўқималаридаги адипоцитлар томонидан ишлаб чиқарилади, бунда висцерал манбаа унчалик аҳамиятга эга эмас. Висфарин каби бошқа адипоцитлар билан бир қаторда унинг ишлаб чиқарилиши глюкокортикоидлар, инсулин, эстрогенлар, ФНО- $\alpha$ , соматомедин томонидан кучайтирилади [59] ва аксинча АКТГ, андрогенлар,  $\beta$ -адренорецепторлар агонистлари ва СТГ лептин ишлаб чиқарилишини пасайтиради [127]. Лептин моддаси асаб тизимининг етилишида, инсулин ишлаб чиқаришда, тўқималарга глюкоза ташишда ва липолизда муҳим роль ўйнайди [20,40]. Бундан ташқари, лептин репродуктив тизимни бошқаришда маълум аҳамиятга эга, чунки унинг рецепторлари гипоталамусда жойлашган. Ўтказилган тадқиқотлар шунини кўрсатдики, лептин ГнРГ ишлаб чиқарилишини кучайтириши ва шу билан бир қаторда

гонадотропин секрециясини ошириши мумкин [20,130,152]. Лептин моддаси етарли бўлмаганда ГнРГ дисфункционал ажралишлари юзага келади ва бу ФСГ ва ЛГ секрециясининг десинхронизациясига ва натижада овариал дисгормонемияга олиб келади [125]. Бундан ташқари, гипоталамус-гипофиз-буйрак усти беги тизимнинг дисфункцияси вужудга келади ва бу кортизол секрециясининг ошиши билан намоён бўлади, бунга қўшимча равишда эса ҳайз циклининг бузилиши ановуляциядан бошлаб лютеин фаза етишмовчилиги ва кейинчалик ҳайз циклининг марказий функционал аменореясигача давом этиши мумкин. Лептин билан ёғ тўқималарининг ҳажмининг ўзгариши ўртасидаги боғлиқлик кўриб чиқилганда гиперперинсулинемия ёғ тўқималарининг тўпланишини кучайтиради, аксинча кортизолнинг юқори даражаси глюкозанинг тўқималарга транспортини ва унинг утилизациясини пасайтириб туради [155,160]. Гиперинсулинемия кортизолнинг юқори даражаси билан бирлашганда, адипоцитлар томонидан лептин ишлаб чиқариш ортади [89]. Лептин томонидан мРНК кортикотропин-рилизинг гормон ва гипоталамуснинг ёйсимон ядроларидан меланокортин ишлаб чиқарилиши кучаяди. [240]. Тана вазнининг пасайиши ва ёғ тўпламлари ҳажмининг пасайиши билан лептин даражаси ҳам нормаллашиши кузатилади [20]. ТПКС патологиясида жигарнинг биокимёвий параметрларини аниқлаш ҳам муҳимдир. Клиник амалиётда ТПКСнинг алкоғолсиз ёғли жигар касаллиги (НАЖБП) (ёғли жигар дегенерацияси, стеатогепатоз – шифр МКБ-10 K76.0) билан бирга учраш ҳолатларини топиш жуда кенг тарқалган (баъзи бир манбааларга кўра, турли мамлакатларда 32,9 дан 73,3% гача) [102,142]. ТПКС ва стеатогепатоз умумий патогенетик механизмларга эга бўлиб у семириш ёки ортиқча вазн билан бирга кечади ва ёғ тўқимасининг минимал субклиник яллиғланиш жараёни билан кечадиган ва биологик фаол моддалар лептин, ФНО-α, интерлейкин (ИЛ) ишлаб чиқарилиши билан кечадиган ҳолат бўлиб ҳисобланади. [102, 153]. ФНО-α, ўз навбатида, инсулин рецепторларининг тирозин ва субстрат-1 фосфорилланишини пасайтиради, бу тўқималарнинг

инсулинга бўлган биологик жавоб реакциясининг пасайишига ва хужайраларга глюкоза ташилишининг бузилишига олиб келади. ИР ривожланишининг ушбу механизми НАЖБП ривожланишининг биринчи босқичларидан бири бўлиб, ТПКСнинг патогенезига ўхшайди [1,6,10,36,40,61,87]. Баъзи тадқиқотлар, бу ФНО- $\alpha$  миқдорининг оширилиши семизлик кузатилмаган ҳолатда ҳам кузатилиши мумкин ва бу андрогенлар билан бирга бошқарилиб борилади, лекин гиперандрогенияда кучсиз бўлган яллиғланиш жараёни кузатилади. Натижада адипоцитлар етилишини кучайтирувчи ва висцерал семириш ҳолатларига олиб келувчи метаболик синдромнинг шаклланишига олиб келади [56,87]. НАЖБПнинг стеатогепатит босқичига ўтиши гиперандрогения томонидан кучайтирилган апоптоз жараёнлари билан боғлиқлиги исботланган [101, 110, 111]. Гиперандрогения НАЖБП шаклланишига жигарга бевосита таъсир қилиш орқали ва билвосита инсулин миқдорини регуляция қилиш ва унга тўқималарнинг сезгирлигини ўзгартириш, шунингдек висцерал ёғ ҳажмини ошириш орқали таъсир қилади [57, 105, 124]. Гиперинсулинемия тухумдондан андрогенларни ишлаб чиқаришда иштирок этади ва НАЖБП ва ТПКС [94, 126] ривожланиши учун зарур шарт-шароитларни яратади. Шунингдек, адабиётда НАЖБП ва ТПКС нинг умумий генетик шартлари, хусусан стероидогенез ферментлари, 5 $\alpha$ -редуктаза, паст зичликдаги липопротеинлар, ГСПС, яллиғланиш медиаторлари ва адипонектин билан боғлиқлиги ҳақида маълумотлар мавжуд [111].

#### **1.4. ТПКС мавжуд аёлларда репродуктив функция фаолиятни қайта тиклашга қаратилган ёндашувлар**

Ҳозирги вақтда репродуктив функцияни амалга оширишни режалаштираётган аёлларда ТПКС терапиясига маълум ёндашувлар шаклланиган. ТПКС муаммоларини фармакологик ҳал қилиш метаболик бузилишларни бир вақтнинг ўзида тузатиш билан репродуктив функцияни тиклашга қаратилган [13,26,29]. ТПКС да фойдаланиладиган дори-дармонлар

нафақат ўзига хос хусусиятларга эга, ушбу патологиянинг патогенезидаги турли йўналишларга ҳам таъсир қилади. Умумий қабул қилинган ёндашув инсулинрезистентлик, овқатланиш тартиби, жисмоний фаоллик, ишлаб чиқариш ва ижтимоий омиллар мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда терапияни индивидуаллаштиришни таъминлайди [36, 45]. ТПКС ни комплекс даволашда ҳозирда иккита ёндашув: биринчиси инсулинрезистентсиз семизлиги бўлмаган аёллар учун, иккинчиси инсулинрезистент бўлган ва семизлиги бўлган аёллар учун даво схемалари аниқ қилиб олинган. ТПКС ни даволашда нафақат ўзига хос хусусиятли дори воситалари, балки унинг патогенезидан келиб чиққан ҳолда турли сабабларга қаратилган терапия олиб борилади. Энг сўнгги даво воситаларидан инсулин сенситайзерлари – бигуанидлар (метформин) ва тиазолидиндионлар (глитазон) кенг фойдаланилади. Уларнинг таъсир қилиш механизми тўқималарнинг инсулинга сезгирлигининг ошиши натижасида келиб чиқадиган гипогликемик таъсирга асосланган. Ушбу дори воситалари ТПКС кузатилган аёлларда, тана вазнидан қатъий назар, инсулинрезистентлик мавжуд бўлганда қўлланилади. Метформиннинг гипогликемик таъсири шундан иборатки, препарат жигарда глюконеогенезни тормозлайди, ичакдан глюкоза сўрилишини камайтиради, периферик глюкозадан фойдаланишни кучайтиради, шунингдек тўқималарнинг инсулинга сезгирлигини оширади. Энг муҳими, препарат ошқозон ости безининг бета ҳужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган инсулин секрециясига таъсир қилмайди, гипогликемик реакцияларни келтириб чиқармайди. Шу билан бирга, у қондаги триглицеридлар ва паст зичликдаги липопротеинлар даражасини пасайтиради, тана вазнини барқарорлаштиради ёки камайтиради ва фибринолитик таъсир қилади [109]. Глитазонларнинг фармакологик таъсири ёғ ва мушак тўқималарининг ҳужайралари ядроларида жойлашган рецепторларни кучайтиришга асосланган. Улар фаоллаштирилганда глюкоза ва липид метаболизмини бошқариб турувчи генларнинг транскрипцияси ўзгаради. Натижада, тананинг периферик тўқималари эндоген инсулинга

янада самарали жавоб беради [113,114,119]. Ҳар бир гуруҳга кирган дори воситаларининг ўзининг афзалликлари ва камчиликларига эга. Метформинни қўллашнинг клиник таъсирига қуйидагилар киради: ҳайз кўриш функциясини тиклаш, овуляция ва ҳомиладор бўлиш частотасини ошириш; ҳомиладорлик натижаларини яхшилаш, ҳомиладорлик қандли диабети частотасини камайтириш, гиперандрогеник кўринишларни камайтириш (гирсутизм, себорея ва бошқалар.), тана вазнини ва қон босимини нормаллаштириш [143, 156] лабораторияда қуйидаги ижобий ўзгаришларга эришилади: инсулин даражаси нормаллашади, соматомедин, холестерин, триглицеридлар, ЗПЛП, ЗЎЛПП нинг пасайиши, ЗЮЛПП миқдорининг ошиши, андрогенлар даражасининг пасайиши, ЛГ, ГСПГ даражасининг ошиши кузатилади. Инсулинрезистентлигини даволашда ишлатиладиган дориларнинг дозалари кунига 500 дан 1500 мг гача ва индивидуал равишда танланади [12,19,56,64,78,82,90,107,155,160,166].

Тиазолидиндионларнинг (глитазонлар) клиник эффекти метформинга ўхшаш бўлиб, фақат улар метформиндек тана вазнини пасайтирмайди. Глитазонларни қабул қилишда тўқималарнинг шишиши туфайли тана вазнини 1-3 кг га ошириши мумкин. Шу билан бир вақтда, глитазондан фойдаланилганда қорин сохадаги ёғ тўқимаси тери ости ёғ тўқималарига қайта тақсимланади. Лаборатория таъсирига кўра инсулин миқдорини нормаллаштиради, триглицеридларни камайтиради, ЗЮЛПП оширади, аксинча эса ЗПЛПП ва умумий холестерин миқдорини ўзгартирмайди. Дори воситаларининг дозалари билирубин ва жигар ферментларининг кўрсаткичларига қараб, индивидуал равишда танланади. Дастлабки дозаси 15-30 мг, максимал дозаси кунига - 45 мг/сут, комбинацияланган даво билан – 30 мг/сут. Шуни таъкидлаш лозимки, ушбу дориларни қабул қилиш муддати 3-6 ойни ташкил қилади ва уларни қабул қилиш давомийлиги лаборатория кўрсаткичларининг нормаллашувига боғлиқ. ТПКС мавжуд аёлларда НАЖБП билан касалланишнинг юқори даражаси ва уларнинг патогенезининг умумий жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда, жигар фаолиятини назорат қилиб туриш лозим. тузатиш зарур.

Ҳозирда айнан НАЖБП даволашда ишлатиладиган дори воситалари йўқ [10,36,40,61,62,66,87,123]. Бироқ, ТПКС ни даволаш учун ишлатиладиган даво воситалари ва усуллар НАЖБПни ҳам терапиясида ижобий таъсир кўрсатиши инобатга олинган ҳолда қўлланилади. Юқорида айтиб ўтилган метформин ва глитазонлардан ташқари, гепатоцитлар функциясини яхшилаш учун омега-3- кўп тўйинмаган ёғли кислоталардан фойдаланиш тавсия этилади, улар яллиғланишга қарши таъсирга эа бўлиб, антиоксидант хусусиятлари ҳам мавжуд, триглицеридлар ишлаб чиқаришни тормозлайди, липид ва углевод алмашинувини бошқарувчи генларни назорат қилади, липопроteinлипаз фаоллигини пасайтиради ва ЗПЛПП ва ЗЎПЛПП миқдорини туширади. Баъзи тадқиқотларда комплекс даволашда омега-3- ПНЖК препаратларидан фойдаланадиган аёлларда стеатогепатита даражасини пасайиш ҳолатлари кузатилган. ТПКС мавжуд аёлларда семириш билан бирга кечганда ҳам, НАЖБП билан ҳам комплекс терапиянинг биринчи босқичи аёлларнинг вазнини камайтиришга қаратилган чоратadbирлардир. 2023 йилда Европа репродукция ва инсон эмбриологияси жамияти (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) ва Америка репродуктив медицина жамияти (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) билан бирга ТПКС мавжуд аёлларда фертилликни тиклаш тўғрисида консенсуслар қабул қилинган [101,104,105]. Ушбу мунозара натижалари ўша пайтгача ўтказилган тадқиқотларни тизимлаштиришга ва турли хил даволаш усуллариининг самарадорлигини баҳолаш учун асос яратишга имкон берди. Ҳозиргача ҳам сентитайзерлардан фойдаланишда маълумот ва аниқ мезонлари йўқлигига қарамасдан, ТПКС да асосий патогенетик касалликларни фармакологик тузатиш учун асосий талаблар ишлаб чиқилган. Аввало, ТПКС мавжуд аёлларда тана вазнининг камайтириш ва метабolik бузилишларни коррекция қилиш асослаб берилди. Кўпгина тадқиқотлар шуни исботлаб бердики, тана вазнининг 10% дан ортиқ камайиши гепатоцитлардаги яллиғланиш некротик ўзгаришлар даражасини пасайтиради ва жигарнинг функционал параметрларини нормаллаштиради

[47, 88]. Тана вазнини фармакологик дори-воситалари билан тузатишда орлистат ва сибутрамин каби препаратлар қўлланилади. Орлистатнинг таъсири ошқозон-ичак липазаларини тормозлаш таъсирига асосланган. Сибутрамин норадреналина ва серотонинни синаптик ёриқдан қайта қабул қилиб олишни тормозлаш хусусиятига эга. Таъсир этувчи моддаси –  $(\pm)$ -1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропил) циклобутанметанамин – марказий серотонин ва норадреналинергик тизимнинг ўзаро таъсирини кучайтиради [1]. Сибутрамин тўқималарда бета-3-адренорецепторларнинг билвосита фаоллашиши туфайли пироген таъсирга эга. Сибутрамин таъсирида иштаҳа пасаяди, тўйинганлик ҳисси кучаяди ва бемор томонидан истеъмол қилинадиган озиқ-овқат миқдори камаяди [6,10,36]. Глюкозага толерантлик тестлари натижалари нормаллашгандан сўнг, тана вазнини 30 кг/м<sup>2</sup> га камайтириш, ҳайз кўриш ритмини тиклаш, овуляцияни рағбатлантириш усуллари қўлланилади. Сўнгги йилларда ТПКС мавжуд аёлларда ЁРТ самарадорлигини ошириш учун мио-инозитолдан кенг фойдаланилмоқда[99,106,112]. Ўтказилган тадқиқот хулосаларига асосан псевдовитамин В8 таъсир механизми ҳужайра ичидаги сигнализация каскадларида иштирок этади ва ҳужайра ичидаги калций даражасини регуляция қилиб туради [5,28]. Бундан ташқари, мио-инозитол инсулин рецепторларидан [3,4,7,58] сигнални етказиб берувчи воситачи бўлиб, нейротрансмиттерлар фаолиятини кучайтиради, ҳайз циклини ва овуляцияни [107] тиклашга ёрдам беради, шу билан бирга метаболик синдром ва семизлиги бўлган аёлларнинг қонида ёғларнинг парчаланиши ва холестерин даражасини пасайтиришда иштирок этади. [95]. Ушбу дори воситаси ТПКС мавжуд аёлларда семизликни даволашда монотерапия ҳамда комбинация ҳолида ҳам қўлланилиши мумкин. Иккала гуруҳ пациентларига, айниқса семизлик бўлган гуруҳда витамин D 1000-5000 т.б. ҳар куни берилган. Хром микроэлементи ТВИ туширишда, семизликни даволашда инсулин миқдори юқори бўлган пациентларга берилган. Хром 200 мг кунига 1-2 маҳал берилган. Миоксель (инозит) препарати ҳам кунига 1 маҳал порошок

кўринишида берилган. L-карнитин ҳам тана вазнини нормаллаштиришда ва ортикча вазни йўқотишда самарали дори воситаси эканлигини инобатга олган ҳолда бир кунда 250-3000 мггача берилган. Коэнзим Q10 таъсирида инсулин ва қанд миқдорини нормаллаштиришни инобатга олган ҳолда ва кломифенрезистентликни даволашда яхши натижаларни беришини инобатга олган ҳолда бир кунда 100-300 мг миқдорда берилган. Омега-3 холестерин миқдорини камайтиришни инобатга олган ҳолда бир суткада 1000-2000 мг бир-икки маҳал берилган [45,55,122,125].

Юқорида айтиб ўтилган дориларга қўшимча равишда, метаболик касалликларни тузатиш билан биргаликда, айниқса ҳайз ритми бузилган аёлларда ребаунд-эффектга эришиш мақсадида эстроген-гестаген дориларнинг қисқа курсларини (уч ойгача) қўллаш долзарб бўлиб қолмоқда. [69]. Бундай дориларни танлаш компонентларнинг антиандроген таъсирига асосланган. Гормонал препаратлар таркибда ципротерон ацетатнинг этинилэстрадиол билан комбинацияси (Диане-35) ёки дроспиреноннинг этинилэстрадиол билан комбинацияси (Мидиана, Ярина, Джес, Димиа) кенг қўлланилмоқда [56]. Овуляцияни индукция қилиш мақсадида дастлабки этапда синтетик антиэстрогенлар – кломифен цитрат ишлатилади. Ушбу дори воситаси умумий қабул қилинган схема бўйича, яъни ҳайз циклининг 5-9 кунигача, ёки 3-7 кунигача буюрилади. Унинг таъсири гипофиз беши ва гипоталамуснинг эстроген рецепторлари билан ўзига хос боғланишга асосланган бўлиб, натижада ФСГ секрецияси кучаяди. Ушбу стимуляция усулини танлашда семириш даражасини, гиперандрогенизмнинг оғирлигини, шунингдек аёлнинг ёшини ҳисобга олиш керак, чунки бу компонентлар препаратнинг самарадорлигига салбий таъсир кўрсатиши мумкин [145,154]. Тадқиқот натижаларига кўра, ҳомиладорлик кломифен цитрат томонидан стимуляция қилинган бир циклда беморларнинг 22 % (табiiй циклда – 25%) ва 6 циклда стимуляция билан – 55-60% аёлларда учрайди [167]. Шуни таъкидлаш керакки, кломифенни монотерапия сифатида ҳам, ХГЧ билан биргаликда ҳам ишлатиш мумкин, гарчи муаллифлар бундай комбинациядан

овуляция стимуляцияси самарадорлигини оширишни қайд этмаган [58,149]. Кломифенрезистентлик ҳолатларида эса гонадотропинлар ёки жарроҳлик даволаш каби иккинчи даражали стимуляция усуллари қўлланилади [33,46]. Гонадотропинлардан фойдаланиш ҳозирда асосан ЁРТ протоколларида қўлланилади. Суперовуляцияга асосланган бундай усулини танлаш хавфсизлик мезонларига (тухумдонлар гиперстимуляцияси синдромининг ривожланиши нуқтаи назаридан) ва самарадорликка асосланади [29,115,149]. Сўнгги йилларда ЁРТ протоколлари ишлаб чиқилган стандартларга асосан унда ФСГ (гонал, пурегон) ўз ичига олган дорилар асосан стимуляция учун ишлатилади [58,124]. Репродуктологлар ТПКС мавжуд аёлларда ЛГ миқдори юқори эканлигини инобатга олган ҳолда уларга ЛГ (мерионал, менопур, перговерис) таркибли препаратларни даво тавсияларида беришмайди [34, 120]. ТПКС мавжуд аёлларда овуляция стимуляцияси протоколларига асосан тухумдонлар гиперстимуляция синдромини инобатга олган ҳолда антогонистлар (цетротид, оргалутран) билан қисқа протоколларни тавсия қиладилар ва овуляция триггерлари сифатида эса гонадолиберинлар агонистлардан (декапептил, диферелин, золадекс) фойдаланадилар [48]. ТПКС мавжуд аёлларда овуляция стимуляцияси давомида кўп миқдордаги антрал фолликулалар етилади ва шу жараёнда эндометрий трансформацияси бузилиши мумкин ва натижада эмбрионнинг имплантацияси қийинлашади. [14, 27]. Шу муносабат билан, бир қатор тадқиқотчилар гормонал фон нормаллашгандан сўнг, кейинги цикллarda эмбрионларнинг криоконсервациясидан фойдаланишни таклиф қилишади [90,106,112]. ТПКС мавжуд аёлларда кломифенрезистент кузатилганда, ТПКСда тез-тез кузатиладиган перитонеал бепуштлиқ фактори кузатилганда жарроҳлик усули таклиф қилинади. Гиперандрогенияни даволаш нуқтаи назаридан жарроҳлик аралашувни ҳисобга олган ҳолда, бир қатор муаллифлар тухумдонлар ҳажмининг пасайиши билан андрогенлар синтези механик равишда камаёди ва қайта таъсир принципига кўра ФСГ ишлаб чиқариш кўпаяди, бу эса ўз навбатида фолликулларнинг етилишини таъминлайди.

Шуни таъкидлаш керакки, ушбу механизмлар етарлича ўрганилмаган ва жарроҳлик даволашнинг гиперандрогенияга таъсирини тасдиқловчи ишончли тадқиқотлар мавжуд эмас [2,8,27,33,46]. Ҳозирги вақтда қуйидаги жарроҳлик муолажалар қўлланилади: понасимон шаклдаги тухумдонларни резекция қилиш, каутеризация, дреллинг ва декорткация. Муайян усулни танлаш ановуляция давомийлигига, строманинг қалинлигига ва тухумдонлар ҳажмига боғлиқ. Хирургик йўлни танлаш асосан лапароскопик булиб тухумдонлар резекцияси термо-, электро- ёки лазер таъсирида амалга оширилади [46]. Тухумдонлар ҳажми сезиларли даражада катталашган ҳолатларда понасимон резекция амалга оширилади, бошқа вазиятларда эса тухумдон захирасини сақлаб қолиш учун минимал аралашувлар амалга оширилади [22,25,43]. Аралашувнинг моҳияти андроген ишлаб чиқарадиган тухумдон стромасини механик равишда бузишдир, бунинг натижасида андроген ишлаб чиқарилиши пасаяди ва гипофиз безининг гонадолиберинга сезгирлиги нормаллашади [123]. Шуни таъкидлаш керакки, ТПКС ни жарроҳлик йўли билан даволаш бир қатор ижобий томонларга эга: тухумдонлар гиперстимуляцияси синдроми, кўп ҳомиладорлик хавфи йўқ ва перитонеал бепуштлик омилини тузатиш мумкин [32]. Жарроҳлик даволаш одатда ановуляцияни фармакологик тузатиш билан тўлдирилади. Мисол учун, инсулинрезистент аёлларга қўшимча равишда бигуанидлар (метформин) тавсия қилинади. Одатда, режалаштирилган ҳомиладорлик жарроҳлик даволанишдан кейинги биринчи йил ичида содир бўлади [1]. ТПКС мавжуд аёлларни олиб боришда дастлаб репродуктив функцияни амалга ошириш нуқтаи назаридан терапиянинг муваффақият даражаси 70-80%га етади, аммо баъзи беморларда касалликнинг рецидивланиши кузатилади. Кўпчилик муаллифлар туғруқдан кейинги даврда ва ундан кейинги даврларда гиперинсулинемиянинг асоратларини ўз вақтида даволашни таклиф қиладилар ва бунинг учун эса эндометрийнинг гиперпластик жараёнларини олдини олиш мақсадида антиандроген таъсирга эга орал контрацептив препаратларни индивидуал ташлашни тавсия

этадилар. [65, 78]. Шундай қилиб, ТПКС билан боғлиқ муаммоларни кўриб чиқишни давом этган ҳолда, шуни таъкидлаш керакки, бугунги кунга қадар ТПКС мавжуд аёлларни даволаш ва унинг касалликнинг клиник фенотипига қараб рецидивланишини олдини олишга қаратилган гормонал ва метаболик касалликларни тузатишнинг индивидуал даво режаларини танлаш очик қолмоқда. Ушбу диссертация тадқиқотлари айнан шу масалаларга бағишланган.

## **II БОБ. ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗИ СИНДРОМИНИНГ РЕЦИДИВЛАНИШИ КУЗАТИЛГАН АЁЛЛАРНИ ЎРГАНИШ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ**

### **§ 2.1. Текширилган беморларнинг умумий хусусиятлари**

Материаллар Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази (РШТЁИМ) Бухоро филиалида, Бухоро давлат тиббиёт институтининг Акушерлик ва гинекология кафедраси базасида ва “Doctor Karimova” клиникасида йиғилган. Белгиланган вазифаларни ҳал қилиш мақсадида тадқиқот учун РШТЁИМ Бухоро филиалининг шошилиш гинекология бўлимида кичик чаноқ органларида, аксарият тухумдонларда операция амалга оширилган ва оператив амалиёт ўтказилмаган семизлик билан ва семизликсиз ТПКС рецидивланган 105 та аёлнинг амбулатор карталари маълумотлари статистик йўл орқали ўрганилди ва 27 та гинекологик соғлом аёллар танланган.

Проспектив текширишларда 2020-2022 йилларда жами 132 та аёл текширилди, улар 3 гуруҳга бўлиб ўрганилди. 1 – гуруҳ асосий гуруҳимиз бўлиб, 57 та семизлик билан рецидивланган ТПКС мавжуд аёллардан ташкил топган. 2- гуруҳимиз қиёсий гуруҳ бўлиб, семизликсиз рецидивланган ТПКС билан 48 та аёлни ташкил қилган. 3 -гуруҳимиз гинекологик соғлом аёллар бўлиб, улар 27 тани ташкил этган.

### **§ 2.2. Тадқиқот усуллари**

Барча беморларни ягона схема бўйича ўрганиш мақсадида, семизлиги бўлган ва семизликсиз рецидивланган ТПКС мавжуд аёллар учун анкета картасини ишлаб чиқилди, унга кўра, ушбу анкетада қуйидаги параметрлар: ҳаёт ва гинекологик анамнезини ўрганиш, бундан олдинги ТПКС коррекцияси қандай амалга оширилгани тўғрисидаги маълумотлар, анъанавий лаборатория ва махсус тадқиқот усуллари қамраб олган. Шунингдек, лаборатория, биокимёвий, ультратовуш ва статистик усуллар

натижалари киритилган. Касалликнинг ташхиси қўшимча текширувлар натижасида аниқланди. Тадқиқот учун семизлик билан ва семизликсиз ТПКС рецидивланиши мавжуд бўлган, яъни анамнезида поликистоз синдроми билан даволаниб ҳомиладорлик кузатилган ва маълум вақтдан сўнг ушбу патологиянинг муаммолари билан қайта тўқнаш келган, аменорея ва гормонал кўрсаткичлари ўзгарган аёллар танлаб олинди ва рецидивланган ТПКС қайта коррекция қилиш ва фертилизацияга эришиш мақсадида аёлларда клиник ва лаборатория текширув таҳлиллари ўтказилди.

### **§ 2.2.1. Умумий клиник тадқиқот усуллари**

Рецидивланган тухумдон поликистози синдроми мавжуд бўлган аёллар учун амбулатор карталар очилиб, унда аёл анамнезининг барча қирралари, жумладан, унинг жорий ёши, кечирган ёки ҳозирги вақтдаги ЭГКлари, айниқса семизлик мавжуд бўлган, уларга мойиллиги, кечирган гинекологик касалликлари ҳамда жарроҳлик муолажалари акс эттирилди. Менструация, илк ҳайз давридан бошлаб ўтган муддат, аёлнинг репродуктив кўрсаткичлари, яъни умумий ҳомиладорликлар сони, унинг қандай усул билан амалга ошгани, уларнинг қай тарзда ўтганлиги ва амалдаги натижаси ўрганилди. Клиник текширув вақтида юрак-қон томир, нафас олиш, эндокрин, сийдик ва овқат ҳазм қилиш тизимлари, сут безлари ҳолатини баҳолаш бўйича умумий текширув ўтказилди.

### **§ 2.2.2. Гормонал текширишлар**

ТПКС мавжуд аёлларнинг гормонал фонини ўрганиш мақсадида гормонал статусини ўргандик. Гормонлар миқдорини иммунохемилюминисцент усулида Shibe (Хитой) компаниясининг Maglum 2000 plus автоматик анализаторида аниқладик. Жинсий гормонларни ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ эстрадиол – Е2, АМГ, умумий ва эркин тестостерон, Е2/Т, ДГЭА, прогестерон, пролактин, SHBG миқдорларини аниқлаш мақсадида тирсак венасидан эрталаб оч қоринга эрта фолликуляр фазада, яъни ҳайзнинг

3-кунида қон олинди. Олинган қонни центрифуга қилиниб зардобни музлатилган ҳолда  $-22-24^{\circ}\text{C}$ да Эппендорф маркирланган пробиркаларида таҳлил ўтказилгунча сақланди [20,21,46]. Қалқонсимон без функциясини баҳолаш мақсадида эса ТТГ ва Т4 миқдорлари аниқланди. Бундан ташқари эса инсулин, АКТГ, кортизол миқдорлари ҳам ўрганилди.

### § 2.2.3. Липид спектрини аниқлаш усуллари

**2.1-жадвал.**

| №  | Текширув номлари  | Текширув усули                | Ишлатилган реактивлар                                                                   |
|----|-------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Умумий холестерин | Холестериноксидаза            | Барча тахлиллар «Human» (Германия) фирмаси реактивларидан фойдаланилган ҳолда бажарилди |
| 2. | ЗЮЛП              | Колориметрик                  |                                                                                         |
| 3. | ЗПЛП              | Колориметрик                  |                                                                                         |
| 4. | АК                | АК = (умумий ХС – ЗЮЛП)/ЗЮЛП. | n - 2,2-3,5.                                                                            |

### § 2.2.4. ТПКС ривожланишада янги молекуляр маркёрларни аниқлаш усули

**Lp-PLA2 (фаоллигини) аниқлаш усули** PLAC<sup>®</sup> Test Activity (Diazyme Laboratories Inc.) тўплами қон зардобида Lp-PLA2 нинг ферментатив фаоллигини аниқлашга асосланган бўлиб ҳисобланади. Қон зардобида Lp-PLA2 нинг ферментатив фаоллигини аниқлашда 1-миристоил-2-(4-нитрофенил-сукцинила) фосфатидилхолин субстратнинг гидролизи sn-2

ҳолатида 4-нитрофенол маҳсулотлари билан бўялганда вужудга келади. 4-нитрофенолнинг ҳосил бўлиш тезлиги спектрофотометрия йўли орқали ўлчанади, Lp-PLA2 нинг фаоллиги эса абсорбция жараёнининг ўзгариш тезлиги билан ўлчаб борилади. Ферментнинг фаоллиги нмоль/мин/мл бирликда ўлчанади (ўлчам диапазони 10-382 нмоль/мин/мл ни ташкил қилади). Шунини таъкидлаб ўтиш лозимки, Lp-PLA2нинг фаоллигини аниқлаш усули липопротеинларнинг детергентлар билан деструкцияси натижасида юзага келган жараёнлар орқали амалга оширилади. Шунинг учун p-PLA2 фаоллигини аниқлаш қон зардобидида умумий усулда аниқланади.

**LOX-1** ни аниқлаш учун стандартлар ва намуналар махсус жойларга пипетка билан жойлаштирилади ва қудуқларга пипетланади ва намунада мавжуд бўлган LOX-1 иммобилизацияланган антитаначалар томонидан махсус жойларга боғланади. Махсус жойлар ювилади ва биотинланган инсон LOX-1 қарши антитаначалар қўшилади. Боғланмаган биотинланган антитаначаларни ювгандан сўнг, HRP билан конъюгирланган стрептавидин махсус жойларга пипетка билан томизилади. Махсус жойлар яна бир бор ювилади, ва уларга TMB субстрат эритмаси қўшилади ва боғланган LOX-1 миқдорида мутаносиб равишда рангланиш пайдо бўлади. Эритма рангини кўкдан сариққа ўзгартиради ва ранг интенсивлиги 450 нм да ўлчанади.

**Lp(a)** аниқлаш усули таҳлил хона ҳарорати 20-25 градусда амалга оширилади. Ҳар бир махсус жойга 50 мкл стандарт инсон Lp(a) си ёки намуна қўшилади ва 2 соат давомида инкубация қилинади. Махсус жойлар яна ювилади субстрат 50 мкл биотинилланган Lp(a) антитаначалар қўшилади. Сўнг 1 соат давомида инкубация қилинади. Ҳар бир махсус жойларга 50 мкл SP-конъюгат қўшилади ва 30 дақиқа давомида инкубация қилинади, сўнг Ҳар бир қудуққа 50 мкл хромоген субстрат қўшилади. Ундан сўнг 20 дақиқа инкубация қилинади ва Ҳар бир махсус жойларга 50 мкл стоп-эритмаси қўшилади ва оптик зичлик 450 нм тўлқин узунлигида ўлчанади. Lp(a) концентрацияси нг/мл бирликларида ифодаланади.

**LDLR (low density lipoprotein receptor)** – аниқлаш усулида ҳар бир ажратилган махсус жойларга 100 мл стандарт эритма ёки намуна қўшилади ва хона ҳароратида 2,5 соат инкубация қилинади. Сўнгра ушбу махсус жойларга 100 мл тайёрланган биотин антитаначалари қўшилади ва яна хона ҳароратида 1 соат инкубация қилинади. Ундан сўнг эса 100 мл тайёрланган стрептавидин эритмаси қўшилади ва хона ҳароратида 45 дақиқа давомида инкубация қилинади. Ҳар бир махсус жойларга 100 мл TMB One-Step субстрат реагенти қўшилади. Хона ҳароратида 30 дақиқа давомида инкубация қилинади. Ҳар бир махсус жойга 50 мл стоп эритмаси қўшилади. Абсорбция ҳолатини дарҳол 450 нм да ўлчанади, бу зардобдаги LDLR рецепторларига антитанчалар концентрациясига тўғридан-тўғри пропорционалдир.

#### **§ 2.2.5. Инструментал текширишлар**

ТПКС баҳолашда тухумдон ҳажми ва АФС муҳим диагностик мезон бўлиб ҳисобланади ва вагинал датчик орқали ультратовуш текширишларида аниқланади [24,25]. Тухумдоннинг ҳажмини ҳайзнинг 2-ва 5- кунларида 3 та ўлчамда қўйидаги формула орқали аниқланади:

$$V=0,5236 \times L \times W \times T, \text{ бу ерда:}$$

L-тухумдоннинг бўйлама, W-олдинги ва орқа, T-кўндаланг ўлчамлари бўлиб ҳисобланади [40, 57]. Баъзи замонавий ультратовуш дастурлари ушбу кўрсаткичларни автоматик ҳисоблаб беради. Муаллифлар ЭКУ дастурлари бўйича стимуляция олди майда антрал фолликулаларни 3 та гуруҳга бўлишган: нофаол (5 та фолликуладан кам), нормал (5-15 та фолликулалар), поликистозли (15 та фолликуладан кўп) тухумдонлар. Репродуктологлар фикрича аёлнинг ёши ва тухумдон ҳажмига нисбатан тухумдондаги фолликулалар сони муҳимроқ аҳамият касб этар экан [22,24]. Аммо бу усул замонавий асбоб-ускуналар ва малакали мутахассиснинг бўлиши каби ўзига яраша чекланишларга эга [37,67,98]. Иккала гуруҳ аёлларнинг ҳайз даврининг 9,11,13,16 – кунларида тухумдонинг

фолликулалар сонини SonoAceX4 (Жанубий Корея) ультратовуш аппарати ёрдамида 5.0 мГц частотали вагинал датчик ёрдамида ҳисобланилди.

#### **§ 2.2.6. Тана вазни индексини аниқлаш**

Текшириш олиб борилаётган аёлларда метаболик ўзгаришлар борлигини аниқлаш ва даво турини танлаш мақсадида ТВИ қуйидаги формула орқали аниқланди:

**ТВИ =  $m/h^2$ , кг/м<sup>2</sup>** бу ерда:

- **m** — тана вазни, килограммда;
- **h** — бўй узунлиги, метрда.

Масалан, аёл вазни = 77 кг, бўйи = 170 см бўлганда, тана вазни индекси қуйидагича ҳисобланади: **ТВИ =  $77 : (1,70 \times 1,70) \approx 26,64$  кг/м<sup>2</sup>**

Унинг қуйидаги категориялари мавжуд:

Тана вазнининг кескин етишмовчилиги - 16.5 дан паст

Тана вазнининг етишмовчилиги - 16.5 - 18.4

Нормал тана вазни - 18.5 - 24.9

Ортиқча тана вазни - 25 - 30

Семизлик ( I синф) - 30.1 - 34.9

Семизлик ( II синф, оғир) - 35 - 40

Семизлик (III синф, ўта оғир) – 40 дан юқори

#### **§ 2.2.7. Гормонал даво**

ESHREнинг 2016 йилдаги кўрсатмалари биноан ТПКС мавжуд бўлган аёлларга улар организмнинг индивидуал хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда антиандроген терапия тавсия қилинади. [86,110]. Семизлик билан бўлган ТПКС аёлларга қуйидаги даволар олиб борилди: 1. Бигуанидлар (метформин) тўқималардаги инсулинорезистентликни пасайтириш мақсадида берилди ва унинг миқдори ҳар бир аёл учун индивидуал танланди ва суткада 1000 мг дан 1 маҳални ташкил қилди. 2. ТМИ> 30 бўлганларда гипокалорияли диета билан бирга жисмоний ҳаракатлар ошириб борилди. 3.

Ўртача баланд бўлган гиперпролактинемия ҳолатида эса дофамин рецепторлари агонистлари қисқа курсларда индивидуал танланган дозаларда бериб борилди. Пролактин гормонининг миқдорини эса назорат қилиб бориш ҳар 2 ҳафтада бир марта олиб борилди. Иккала гуруҳ аёлларда қуйидаги умумий даволар олиб борилди: Спиронолактон – верошпирон (калий ва натрийни сақлаб турувчи диуретик). Ушбу дори воситаси бир суткада 50 мг дан 200 мггача берилди ва уни қабул қилиш давомида конннинг электролит балансини ва биокимёвий кўрсаткичларни назорат қилиб бориш шарт. Уч ой давомида монофазали перорал антиандроген хусусиятга эга булган контрацептивлар бериб борилди ва ҳайз цикли тиклангандан сўнг ва эндометрий қавати адекват жавоб бергандан сўнг 2 чи фазада микронизирланган прогестерон 100 мг дан 2 маҳал 2 ва 3 циклда бериб борилди. Семизлик билан бўлган беморларга холестерин миқдорини камайтирадиган статинлар, яъни ГМК-КоАредуктаза ингибиторларидан розувастатин ёки аторвастатин 10 мгдан 3 ойгача бериб борилди. Овуляция стимуляцияси учун ҳайзнинг 3- кунидан клостильбегит 1 таб 1 маҳал 5 кун берилди ва эндометрийнинг қалинлигига қараб фемистрон 1 таб 2 маҳал 10 кун, ҳайзнинг 7- кунидан гонадотропинлар 75,0 м/о 5 кун давомида ва 14- чи куни фолликула размери ва эндометрийнинг қалинлигига қараб овуляция триггерлари ХГ 10000 т.б. берилди. Ҳайзнинг 2-фазасини қўллаб туриш мақсадида ҳайзнинг 16-кунидан 25-кунигача микронизирланган прогестерон 100,0 1 таб 2 маҳал 10 кун қабул қилиш буюрилди.

### **§ 2.3. Олинган тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш**

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш, маълумотлар тақсимотининг нормал тақсимланиши учун текширилгандан сўнг, умумий қабул қилинган вариацион статистик усулларга мувофиқ амалга оширилди. Ўртача арифметик ва стандарт хатони ҳисоблаш орқали ( $M \pm m$ ) нормал тақсимотга эга бўлган қийматларнинг миқдорий тавсифи амалга оширилди.

Оддий тақсимотга эга бўлган намуналар учун кўрсаткичлар орасидаги фарқнинг статистик аҳамияти Студент Т-критерияси ёрдамида баҳоланди.

#### **§ 2.4. Тухумдон поликистози синдроми рецидивланган аёлларнинг клиник-анамнестик хусусиятлари**

Беморларни танлаш мезонлари ТПКС билан анамнезида тухумдонда оператив аралашувлар амалга оширилган ва операция ўтказмаган, яъни консерватив даволанган ва ҳомиладорлик кузатилган, аммо маълум бир вақт ўтганидан сўнг ушбу касалликнинг рецидивланиши ҳолатлари билан аёлларни танлашдан иборат эди.

Анамнезни йиғишда биз беморларнинг яшаш жойини ҳисобга олдик, чунки тухумдон поликистози синдромига бўлган мойиллик, унинг ривожланиши бу омилнинг таъсирига боғлиқ бўлиши мумкин.

Маълум бўлишича, асосий гуруҳ аёлларнинг аксарияти қишлоқда яшаши аниқланди (36/63,2%;), шаҳарда эса бу кўрсаткич сезиларли пастроқ экан (21/36,8%), қиёсий гуруҳининг аксарияти (26/54,24%) шаҳарда яшовчилардан ташкил топган. Назорат гуруҳи аёлларини эса шаҳарда яшовчи соғлом аёлларни мурожаат қилиш қулай бўлиши учун биз ўзимиз танладик. Шунини таъкидлаш керакки, ТПКС рецивланиши семизлик билан асосий гуруҳлардагилар кўпинча қишлоқда яшовчиларга тўғри келаяпти, бу кўрсаткич эса қишлоқда репродуктив ёшдаги аёлларнинг турмуш тарзига ва соғлиғига кўпроқ эътибор бериш кераклигини кўрсатаяпти (2.1-жадвал).

#### **2.1-жадвал**

##### **Сўров ўтказилган аёлларнинг яшаш жойи, %.**

| Яшаш жойи | Асосий гуруҳ<br>(n=57) |      | Қиёсий гуруҳ<br>(n=48) |      | Назорат гуруҳи<br>(n=27) |      |
|-----------|------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|------|
| Шаҳар     | 21                     | 36,8 | 26                     | 54,2 | 16                       | 59,3 |
| Қишлоқ    | 36                     | 63,2 | 22                     | 45,8 | 11                       | 40,7 |

ТПКС рецидивланган аёлларнинг бандлик ҳолатини таҳлил қилиб чиққанимизда асосий гуруҳда уй бекалари улуши (29/50,9%) катта қисмни ташкил қилган, аммо қиёсий гуруҳда эса бунинг тескарисси бўлиб уй бекалари энг кам учраган (13/27,1%). Шунинг ҳам таъкидлаш лозимки, соғлом аёллар орасида ҳам уй бекалари улуши баландроқ (12/44,4%). Қиёсий гуруҳ аёллар орасида ТПКС белгилари энг кўп интеллектуал фаолият билан шуғулланадиган аёлларда (21/43,7%) қайд қилинган. Асосий гуруҳ аёллари орасида ақлий меҳнат билан шуғулланадиган аёллар (16/28,1%) ўртасида жисмоний меҳнат билан шуғулланадиганлардан кўра кўпроқ учраган (12/21,0%). Қиёсий гуруҳдагиларда эса ушбу патологиянинг учраши уй бекалари ва ишчилар ўртасида учраш кўрсаткичлари бир-бирига яқинлиги қайд қилинган (13/27,1%; 14/29,2%). Касбий мансублигини таҳлил қилганда, тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ТПКС рецидивланиши семизлиги бўлган уй бекаларида кўпроқ экан, бу ҳолатни эса тўғри овқатланиш ва соғлом турмуш тарзи қоидаларининг бузилганлигига, аксинча эса ТПКС семизликсиз аёллар ўртасида ақлий меҳнат билан шуғулланадиган аёллар ўртасида кўпроқ учраётган экан, бу ҳолат эса мунтазам ва тез-тез такрорланадиган стресс факторлари билан боғлиқ деб ҳисобладик (2.2-жадвал).

## 2.2-жадвал

### Таҳқиқот ўтказилган аёлларнинг бандлик таркиби, %

| Иш жойи                                  | Асосий гуруҳ<br>(n=57) |      | Қиёсий гуруҳ<br>(n=48) |      | Назорат гуруҳи<br>(n=27) |      |
|------------------------------------------|------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|------|
| Уй бекалари                              | 29                     | 50,9 | 13                     | 27,1 | 12                       | 44,4 |
| Ақлий меҳнат билан<br>шуғулланувчилар    | 16                     | 28,1 | 21                     | 43,7 | 8                        | 29,6 |
| Жисмоний меҳнат билан<br>шуғулланувчилар | 12                     | 21,0 | 14                     | 29,2 | 7                        | 26,0 |

Ёш тарихини батафсилроқ ўрганиш шуни кўрсатдики, асосий, қиёсий ва назорат гуруҳларнинг барчасида ТПКС рецидивланиши кузатилган аёллар умумий қилиб олганда аксарият фаол репродуктив ёшда 26-30 ёшда (28/49,1%; 22/45,8%;14/51,9%) кўп учраган. Семизлик билан бўлган асосий гуруҳимизда 18-25 ёшларда ТПКСнинг рецидивланиши бўйича 2-ўринда турса, аксинча қиёсий гуруҳимизда эса бу ўрин 31-35 ёшларда кўпроқ учраши қайд қилинган (14/29,2%). Бизнинг текширишларимизда ТПКС нинг рецидивланиши аксарият фаол репродуктив ёшда 26 – 35 ёшларда кўп учраганини аниқладик (2.3-жадвал).

### 2.3-жадвал

#### Текширилган аёлларнинг ёши, (%)

| Ёши      | Асосий гуруҳ<br>(n=57) |      | Қиёсий гуруҳ<br>(n=48) |      | Назорат гуруҳи<br>(n=27) |      |
|----------|------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|------|
| 18-25 ёш | 19                     | 33,3 | 12                     | 25   | 4                        | 14,8 |
| 26-30 ёш | 28                     | 49,1 | 22                     | 45,8 | 14                       | 51,9 |
| 31-35 ёш | 10                     | 17,6 | 14                     | 29,2 | 9                        | 33,3 |

Гуруҳлар ўртасида ҳомиладорликнинг кузатилишини таҳлил қилиб чиққанимизда шуни аниқладикки, асосий ва қиёсий гуруҳларимиздаги аёллар анамнезида аксарият ҳомиладорликлар туғруқ билан якунланган, аммо маълум бир вақт ўтгандан сўнг яна иккиламчи бепуштлик муаммосига дуч келишган (34/59,6%;29/60,5%). Асосий гуруҳда ҳомиладорликнинг ўсмай қолиши 2-ўринни эгаллаган бўлса (13/22,87%), қиёсий гуруҳда ҳомиланинг ўз-ўзидан аборти ушбу ўринни эгаллаган (10/20,8%). Иккала гуруҳда ҳам узоқ кутилган ҳомиладорликнинг бачадондан ташқари жойлашиб қолиш ҳолатлари учраган. Бундай ҳолатлар аёллар ТПКС гормонал дисбаланси тўлиқ коррекция қилинмаганлигидан ёки яллиғланиш касалликлари даволанилмаганлиги оқибати бўлиши мумкин (2.4-жадвал).

### 2.4-жадвал

#### Текширилган аёллар анамнезида ҳомиладорликларнинг учраши (%)

| Ёши                                | Асосий гуруҳ<br>(n=57) |      | Қиёсий гуруҳ(n=48) |      |
|------------------------------------|------------------------|------|--------------------|------|
| Туғруқ (аксарият 1 та туғруқ)      | 34                     | 59,6 | 29                 | 60,5 |
| Ҳомиладорликнинг ўсмай<br>қолиши   | 13                     | 22,8 | 8                  | 16,6 |
| Ҳомиланинг спонтан аборти          | 8                      | 14,1 | 10                 | 20,8 |
| Бачадондан ташқари<br>ҳомиладорлик | 2                      | 3,5  | 1                  | 2,1  |

Текширилувчи аёллар орасида экстрагенитал касалликларининг учраш фоидалари текширилганда асосий гуруҳдаги барча аёллар семизлик касаллиги билан эканлигини инобатга олган метаболизмнинг бузилиши фониди яна қандай касалликлар учраши таҳлил қилинди, бинобарин ушбу патология қиёсий гуруҳимизга киритилмаган. Иккала текширилувчи гуруҳларда ҳам гипотиреоз касаллиги, яъни қалқонсимон без патологияси энг кўп учраган (27/47,4%;22/45,8%). Кейинги олдинги ўринларда иккала гуруҳда ҳам анемия патологияси учраган (22/38,6%;23/47,9%) ва ушбу патологиянинг улуши қиёсий гуруҳдаги аёлларда нисбатан кўпроқ учраган. Юрак қон-томир касалликларидан гипертония ва варикоз касаллиги асосий гуруҳдаги аёлларда кўпроқ учраши қайд қилинган (8/14,01%) (2.5-жадвал).

#### 2.5-жадвал

**Тадқиқот ўтказилган аёлларда экстрагенитал патологияларнинг учраш даражаси, %**

| Нозология                       | Асосий гуруҳ<br>(n=57) |      | Қиёсий гуруҳ<br>(n=48) |      |
|---------------------------------|------------------------|------|------------------------|------|
| Семизлик                        | 57                     | 100  | -                      | -    |
| Қалқонсимон без<br>касалликлари | 27                     | 47,4 | 22                     | 45,8 |
| Анемия                          | 22                     | 38,6 | 23                     | 47,9 |
| Юрак қон-томир                  | 8                      | 14,0 | 3                      | 6,3  |

|              |  |  |  |  |
|--------------|--|--|--|--|
| касалликлари |  |  |  |  |
|--------------|--|--|--|--|

ТПКС рецидивланган текширилувчи аёллар репродуктив функция реализация анамнези, яъни 1-ҳомиладорлик қайси усулда юзага келганлиги сўраб-суриштирилганда қуйидаги натижалар олинди: иккала гуруҳ аёлларида ҳам биринчи ҳомиладорлик консерватив йўллар билан амалга оширилганлиги аниқланди (34/59,6%;36/75%). Текширилувчи гуруҳларда ҳомиладорлик кузатилган 2- усул бу оператив усул бўлиб, унга тухумдонни понасимон резекцияси ва дреллинг кирази ва ушбу кўрсаткичлар асосий гуруҳдаги аёлларда анча баландлиги қайд қилинган (18/31,6%;9/18,8%). ЁРТ кўрсаткичи ҳам асосий гуруҳда кўпроқ кузатилган, бу аксарият семизликнинг 1-даражаларида амалга оширилган (5/8,8%;3/6,2%). Ушбу кўрсаткичлар яна бир бора семизликда ТПКСни даволаш анча жиддий ёндашишга чақиради ва оператив даво улушининг баландлиги буни исботлаб беради (2.6-жадвал).

**Тадқиқот олиб борилган аёллар анамнезида репродуктив функциянинг реализация усуллари, %**

| Нозология                                                                   | Асосий гуруҳ<br>(n=57) |      | Қиёсий гуруҳ<br>(n=48) |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------|------|------------------------|------|
| Консерватив даво натижасида                                                 | 34                     | 59,6 | 36                     | 75   |
| Оператив даво натижасида (понасимон резекция, электродриллинг, декорткация) | 18                     | 31,6 | 9                      | 18,8 |
| ЁРТ                                                                         | 5                      | 8,8  | 3                      | 6,2  |

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, ТПКСнинг рецидивланиши билан пациентларнинг клиник-анамнестик хусусиятларини ўрганганимизда, ушбу патология аксарият оптимал репродуктив ёшда - 26 – 30 ёшларда кўп учраганини аниқладик.

Касбий мансублигини таҳлил қилганда, ТПКС семизлик билан шакли уй бекаларида, аксинча эса семизликсиз кўриниши ақлий меҳнат билан шуғулланадиган аёллар ўртасида кўпроқ учрар экан, бу ҳолат эса соғлом турмуш тарзининг бузилиши билан боғлиқ деб ҳисобладик.

Бизнинг текширишларимизда семизлик, анемия, қалқонсимон без касалликлари билан касалланиш кўп кузатилган. Репродуктив функция реализацияси асосан семизлик билан бўлган гуруҳларда консерватив даво билан бирга оператив давога кўпроқ мурожаат қилинганлиги қайд қилинган. Бу эса семизликнинг ТПКС рецидивланишининг асосий сабабларидан бири бўлиши мумкинлигини яна бир изоҳлаб бермоқда.

### **III БОБ**

## **ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМЛИ БЕМОРЛАРДА СЕМИЗЛИКНИНГ ДАРАЖАСИГА КЎРА БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАР ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ**

### **§3.1. Тухумдон поликистоз синдроми ривожланишида қон зардобид липид кўрсаткичларини ўзгариши**

Семизлик ҳолати аёлларда ТПКС индуцирловчи факторлардан бири ҳисобланади. Маълумки, семизлик ҳамда инсулинга резистентлик ва гиперинсулинемия орасида ўзаро мусбат боғлиқлик мавжуд. Хусусан, инсулин ва IGF 17-альфа гидроксилаза ва ЛГ рецептори экспрессиясини индуцирлаши мумкин. Балки, айнан шу патогенетик механизм орқали, кўп ҳолатда гиперинсулинемия ТПКС ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Зеро, гиперинсулинемия ва инсулинга резистентлик каби патологик ҳолатлар текоцитларнинг ЛГ сезувчанлиги кучайтиради ва унинг қайта манфий боғланиш орқали репрессияланишини бузади [12,19,56,64,78,82,90,107,115,128,155]. Шу сабабли, ТПКС патогенезида ЛГ секрециясини ошиши натижасида текоцитлар гиперплазияси ва ЛГ индуцирлаган гиперандрогенемия натижасида эса фолликулаларни антрал ҳолатида ушланиб қолиниши (овуляция бўлмаслиги), маълум вақтдан сўнг ўзига хос кистасимон структураларни келиб чиқишига сабаб бўлади [101,148].

Илгари адипоцитлар организмда содир бўлувчи мураккаб метаболик жараёнларда пассив қанташади (липидлар резерви сифатида) деб ўйланган бўлса, ҳозирда турли хил цитокинлар, адипокининлар ва бошқа молекулалар продукциялаш орқали ёғ тўқимаси метаболизмга фаол таъсир эта олиши исботланган. Хусусан, ёғ тўқимаси андроген продукциялаш қобилятига ҳам эга бўлиб, турли хил активлаштирувчи ва ингибирловчи факторлар таъсирида андроген ва эстрогенлар мувозанатини сақлашда қатнашади [70]. Яъни адипоцитлардаги 1C3 типдаги алдо-кеторедуктаза ферменти (AKR1C3) экспрессиялаш орқали плазмадаги андростендионни биологик фаол

бўлган тестостеронга трансформациялашда қатнашади. Бошқа томондан, тери остида ёғ тўпланиши липоцитларда AKR1C3 экспрессиясини кучайтириши мумкин ва бу эса аёлларда гиперандрогенемия ривожланишига шароит яратади [145,154]. Маълумки, гиперандрогенемия ҳолатида, фолликулогенез жараёни маълум этапида ушланиб қолади ва кейинги ривожланишга ўтмасдан атрезияга учрайди [154]. Баъзи тадқиқотлар натижасига кўра, гиперандрогенемия гранулёз хужарларида эндоплазматик ретикулумда стресс ҳолатини келтириб чиқариши ва аутофаг-алоқадор генларни экспрессиялаш орқали уларда апоптоз жараёнини индукциялаши аниқланган [145,154]. Маълумки, гранулёз хужайраларни апоптози ооцитларга негатив таъсир кўрсатади, зеро, гранулёз хужайралар ооцитларни метаболитлар билан таъминлайди ва паракрин таъсир кўрсатиш орқали уни бошқаради [29]. Бошқа томондан, андрогенлар аввало эстрогенлар ўтмишдоши ҳисобланганлиги сабабли, кўп ҳолатда андрогенларни абберант тарзда юқори концентрацияси, эстрогенлар концентрациясини камайишидан дарак беради (зеро, эстрогенлар ошиши андрогенларни камайишига сабаб бўлади). Эстрогенлар анти-апоптотик таъсир кўрсатиш орқали фолликулогенез ривожланишида муҳим аҳамиятга эга [70]. Шундай қилиб, аёлларда семизлик натижасида эстрогенлар миқдорини камайиши натижасида гранулёз хужайраларида (шу билан бирга ооцитларда ҳам) апоптоз ҳолатини индуцирлайди ва семизлик индуцирланган гиперинсулинемия ҳолатида ЛГ экспрессиясини ошиши ва текоцитларни пролиферациясини кучайиши ТПКС ривожланишига сабаб бўлади.

ТПКСда кўп кузатиладиган бузилиш бу ЛГ/ФСГ нисбатини патологик бузилишидир. Натижада, ЛГ кўплаб секрецияси текоцит хужайраларида андрогенлар продукциясини ошишига, ФСГни нисбатан камайиши эса уларни эстроген трансформациясини камайишига сабаб бўлади. Шу сабабли, ТПКС патогенезида ЛГ гиперсекрецияси натижасида текоцитлар гиперплазияси ва ЛГ индуцирлаган гиперандрогенемия натижасида эса

фолликулаларни антрал ҳолатида ушланиб қолиниши (овуляция бўлмаслиги) ва кейинги босқичга ўтиши бузилади [70,145,154].

Маълумки, нормал ҳолатда ЛГ концентрациясини ошириш тескари манфий боғланиш орқали ЛГ рецептори экспрессиясини камайтиради. Шуниндек, андрогенларнинг ўзи ҳам 17-альфа гидроксилаза ферментининг экспрессиясини камайтириш орқали ҳам андрогенлар продукциясига манфий таъсир эта олади. Аммо, инсулин ва IGF 17-альфа гидроксилаза ва ЛГ рецептори экспрессиясини индуцирлаши мумкин. Балки, айнан шу патогенетик механизм орқали, кўп ҳолатда гиперинсулинемия гиперандрогенемия ва ТПКС ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Зеро, гиперинсулинемия ва инсулинга резистентлик каби патологик ҳолатлар текоцитларнинг ЛГ сезувчанлиги кучайтиради ва унинг қайта манфий боғланиш орқали репрессияланишини бузади [12,19,56,64,70,78,82,90,115,128,131,155,160].

Шу сабабли, ТПКС индуцирловчи факторлардан бири бўлган семизликни патогенетик аҳамиятини чуқурроқ аниқлаш мақсадида ва семизлик ҳолатида ТПКСни прогнозлашда амалий аҳамиятга эга янги молекуляр маркёрларни аниқлаш мақсадида асосий гуруҳдаги беморлар улардаги ТВИ кўрсаткичига боғлиқ равишда икки гуруҳга бўлинди. Яъни, семизлик ҳолати мавжуд бўлган рецидивланган ТПКС ли аёллар 57 тани, асосий гуруҳни ташкил этди ва семизлик мавжуд бўлмаган рецидивланган ТПКС ли аёллар 48 та қиёсий гуруҳни ташкил этди. Аввало семизликка хос бўлган патофизиологик ўзгаришлар маркёри ҳисобланган биокимёвий ўзгаришлар текширилди (3.1.-жадвалга қаралсин).

3.1-жадвалда келтирилганидек, қиёсий гуруҳ қон зардобидида умумий холестерин миқдори назорат гуруҳи натижаларига нисбатан камайишига мойиллик кузатилган бўлса, ЗПЛП-ХС миқдори 1,17 ( $p<0,05$ ) маротаба пасайиши кузатилган бўлса, ЗЮЛП-ХС миқдори статистик ишонарли 1,27 ( $p<0,05$ ) маротаба ортади. Бу эса атерогенлик коэффицентини 1,44 ( $p<0,05$ ) маротаба камайишига олиб келди.

### 3.1-жадвал

#### Липид алмашинувига алоқадор баъзи биокимёвий маркерлар натижалари, $M \pm m$

| Кўрсаткичлар              | Назорат, n=27 | Қиёсий, n=48           | Асосий, n=57            |
|---------------------------|---------------|------------------------|-------------------------|
| Умумий ХС,<br>ммол/л      | 4,91±0,05     | 4,86±0,05              | 6,54±0,04 <sup>ab</sup> |
| ЗЮЛПлардаги<br>ХС, ммол/л | 1,60±0,03     | 2,03±0,04 <sup>a</sup> | 0,83±0,06 <sup>ab</sup> |
| ЗПЛПлардаги<br>ХС, ммол/л | 3,30±0,06     | 2,83±0,06 <sup>a</sup> | 5,71±0,05 <sup>ab</sup> |
| АК                        | 2,08±0,06     | 1,44±0,07 <sup>a</sup> | 6,89±0,08 <sup>ab</sup> |

*Изоҳ: а- назорат гуруҳига нисбатан –  $p < 0,05$ , b- семизлик бўлмаган беморлар кўрсатган натижага нисбатан –  $p < 0,05$ .*

Асосий гуруҳда эса умумий ХС миқдори 1,33 ( $p < 0,05$ ) ва 1,34 ( $p < 0,05$ ) маротаба назорат ва қиёсий гуруҳлардаги кўрсаткичларга нисбатан ортди. ЗПЛП-ХС миқдори 1,73 ( $p < 0,01$ ) ва 2,02 ( $p < 0,001$ ) маротаба ортган бўлса, ЗЮЛП-ХС миқдори 1,93 ( $p < 0,001$ ) ва 2,45 ( $p < 0,001$ ) маротаба пасайиши кузатилди. Қон зардобининг липид таркибидаги бундай ўзгаришлар атерогенлик коэффициентини назорат ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,31 ( $p < 0,001$ ) ва 4,78 ( $p < 0,001$ ) маротаба ортишига олиб келди.

Қизиғи шундаки, барча кузатилган натижаларда семизлик мавжуд ва семизлик ҳолати мавжуд бўлмаган ТПКСли беморлар кўрсаткичлари ўзаро қарама-қарши бўлиб, бу эса клиник томондан беморларни гуруҳлаштиришни ишончлилигини биокимёвий ўзгаришлар ҳам тасдиқлайди ва семизлик мавжуд беморларда атеросклероз ривожланишига юқори ҳавф мавжуд эканлиги топилди.

Ҳар бир липопротеидлар учун ўзига хос апо-оқсиллар мавжуд, масалан, хиломикронларда апо-В48, ЗЖПЛП ва ЗПЛПларда апо-В100, ЗЮЛПларда эса апо-А оқсиллар хос. Апо-А1ни фаол «альтернатор» деб номлашади,

чунки учацилглицеридларни ва ХС қонда ташилишида қатнашади, лецитин-холестеринацетилтрансфераза ферментини фаоллаштириб ХСни периферик тўқималардан жигарга олиб боришда қатнашади. Шу билан бирга Апо-А1 хиломикронлар ва ЗЖПЛП билан бирикиб учацилглицеридларни тўқималарга ўтказишда қатнашиб, ўз вазифасини ўтаб бўлгандан сўнг улардан ажралади. Бу жараёни бузилиши қонда ЗЮЛП миқдорини камайишига ва учацилглицеридларни ортишига олиб келади. Эстрогенлар билан даволаш апо-А1 миқдорини оширади. Бизнинг фикримизча, қиёсий гуруҳда ЗЮЛП-ХС ортиши юқорида баён этилган фикрлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунини айтиш керакки, ЗПЛП таркибидаги апо-В оксили учацилглицеридларни ёғ тўқималарига ташилишини таъминлайди, шунинг учун у “катта ташувчи” деб номланган. Унинг миқдорини ортиши ЗПЛП-ХС миқдорини ўсиши билан кечади ва оилавий гиперлипотеинемия ривожланишига олиб келади, ҳамда асосан рецепторлар билан боғланишини бузилиши хисобига келиб чиқади. Қон зардобда липид алмашинуви кўрсаткичлари бевосита эркекларда тестостерон, аёлларда эса эстрогенлар билан боғлиқ. Бизнинг фикримизча, асосий гуруҳда липид профилини бундай ўзгаришлари фикримизнинг исботи бўлиши мумкин.

### **§3.2. Тухумдон поликистоз синдроми ривожланишида қон зардобда гормонлар кўрсаткичларини ўзгариши**

Шуниндек, тадқиқот давомида назорат, ТПКСли беморларда қиёсий ва асосий гуруҳларда чуқур биокимёвий текширувлар натижалари ўтказилди. Бундан кўзланган мақсад, айнан семизлик ҳолатида ва семизликга мустақил равишда аёлларда ТПКС ривожланиш патогенезини чуқурроқ тушунмоқ бўлди (3.2-жадвалга қаралсин). 3.2-жадвалда кўрсатилганидек, семизлик мавжуд бўлмаган ҳамда семизлик аниқланган ТПКСли беморларда (қиёсий гуруҳ) назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан инсулин концентрацияси 1,53 марта ( $p<0,01$ ) ортиши аниқланди, бу эса тухумдон поликистози ва семиришга мойиллик бўлган аёлларга хосдир. Бу гуруҳ беморларнинг қон

зардобиди ЛГ миқдори мос равишда назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 4,1 марта ( $p<0,001$ ) ошганлиги, ФСГ миқдорини 1,69 ( $p<0,01$ ) марта камайганлиги ва уларнинг нисбати (ЛГ/ФСГ) 2,42 ( $p<0,001$ ) марта ортганини кузатдик. Қиёсий гуруҳ беморларнинг қон зардобиди АМГ миқдорини ортишига мойиллик кузатилган бўлса, умумий ва эркин тестостерон миқдорлари мос равишда 2,3 ( $p<0,001$ ) ва 1,85 ( $p<0,001$ ) маротаба кўтарилиши, эстрадиол миқдорини эса 1,29 ( $p>0,05$ ) марта камайганлигини кўришимиз мумкин. Бундай ўзгаришлар эстрадиол тестостерон нисбатини (Е2/Т) деярли 3 ( $p<0,001$ ) маротаба пасайишига олиб келди ва шунга боғлиқ равишда ароматаза фаоллигини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 66,4% ( $p<0,001$ ) камайганлигини кузатдик. Chen J. ва унинг ҳамкасблари келтирган маълумотига кўра, Е2/Т нисбати ароматаза активлигини баҳолашда ишончли усуллардан бири ҳисобланади [93,124,146],

### 3.2-жадвал

#### РТПКСли аёллар қон зардобиди гормонлар миқдорини ўзгариши, $M\pm m$

| Кўрсаткичлар              | Назорат гуруҳи<br>(ТВИ<24,9),n=27 | Қиёсий гуруҳ<br>(ТВИ<24,9), n=48 | Асосий гуруҳ<br>(ТВИ>29,9), n=57 |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Инсулин, $\mu\text{U/mL}$ | 7,8 $\pm$ 1,44                    | 11,96 $\pm$ 2,09                 | 18,96 $\pm$ 1,84 <sup>ab</sup>   |
| ЛГ, МЕд/л                 | 5,82 $\pm$ 0,72                   | 13,8 $\pm$ 1,81 <sup>a</sup>     | 14,2 $\pm$ 1,66 <sup>a</sup>     |
| ФСГ, МЕд/л                | 4,9 $\pm$ 0,42                    | 2,9 $\pm$ 0,31 <sup>a</sup>      | 2,68 $\pm$ 0,52 <sup>b</sup>     |
| ЛГ/ФСГ                    | 1,18 $\pm$ 0,3                    | 4,42 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>     | 4,92 $\pm$ 0,14 <sup>ab</sup>    |
| АМГ, нмол/л               | 3,3 $\pm$ 0,68                    | 3,9 $\pm$ 0,33                   | 4,8 $\pm$ 0,29 <sup>ab</sup>     |
| Умумий тестостерон, нг/дл | 23,93 $\pm$ 12,4                  | 63,34 $\pm$ 15,7 <sup>a</sup>    | 76,88 $\pm$ 11,8 <sup>ab</sup>   |
| Эркин тестостерон, пг/мл  | 2,37 $\pm$ 0,11                   | 4,4 $\pm$ 0,17 <sup>a</sup>      | 5,16 $\pm$ 0,22 <sup>ab</sup>    |
| Эстрадиол, пг/мл          | 15,8 $\pm$ 1,2                    | 12,23 $\pm$ 2,9                  | 10,3 $\pm$ 1,42 <sup>ab</sup>    |
| Е2/Т                      | 6,48 $\pm$ 1,02                   | 2,78 $\pm$ 0,92 <sup>a</sup>     | 2,01 $\pm$ 0,64 <sup>ab</sup>    |
| SHBG, мг/л                | 10,65 $\pm$ 0,23                  | 13,82 $\pm$ 0,22 <sup>a</sup>    | 15,9 $\pm$ 0,31 <sup>ab</sup>    |

|                      |            |                         |                          |
|----------------------|------------|-------------------------|--------------------------|
| ДГЭА, мкмоль/л       | 11,2±0,85  | 14,8±1,4 <sup>a</sup>   | 15,9±0,744 <sup>a</sup>  |
| Прогестерон, нмоль/л | 0,6±0,3    | 0,92±0,24               | 0,98±0,9                 |
| ТТГ, мМЕ/л           | 1,8±0,156  | 3,4±0,56 <sup>a</sup>   | 3,96±0,32 <sup>a</sup>   |
| Т4, нмоль/л          | 17,3±1,44  | 13,9±1,34 <sup>a</sup>  | 14,8±1,8 <sup>a</sup>    |
| Пролактин, мМЕ/л     | 369,8±13,9 | 715,4±21,4 <sup>a</sup> | 649,1±24,8 <sup>ab</sup> |
| АКТГ, пмоль/л        | 15,8±2,9   | 36,34±2,3 <sup>a</sup>  | 24,8±2,3 <sup>b</sup>    |
| Кортизол, нмоль/л    | 146,4±13,6 | 229,8±26,0 <sup>a</sup> | 192,4±13,7 <sup>ab</sup> |

*Изоҳ: а- назорат гуруҳига нисбатан –  $p<0,05$ , б- семизлик бўлмаган беморлар кўрсатган натижага нисбатан –  $p<0,05$ .*

ТПКС бўлган ва семизлик кузатилмаган аёллар қон зардобиди SHBG ва ДГЭА миқдорлари 1,3 ( $p<0,05$ ) ва 1,32 ( $p<0,05$ ) мартаба ошганлиги аниқланган бўлса, прогестерон миқдорини ортишига мойиллик кузатилди. Пролактин миқдори 1,93 ( $p<0,001$ ) марта ошганлиги аниқланди. Тиреоид кўрсаткичларини таҳлил қилиш ТТГ миқдорини қиёсий гуруҳ аёллар қон зардобиди 1,89 ( $p<0,001$ ) кўтарилганлигини, Т4 миқдори эса 1,25 ( $p<0,05$ ) марта камайганлигини кузатдик. Бу эса аёлларда гипотиреоз мавжудлигидан далолат беради. АКТГ ва кортизол миқдори 3,4 ( $p<0,001$ ) ва 1,57 ( $p<0,01$ ) мартаба ошганлиги аниқланди, ҳамда гиперкортизолемия (Иценко-Кушинг синдроми) мавжудлигидан далолат беради.

3.2-жадвалда кўрсатилганидек, РТПКС ва семизлик мавжуд бўлган аёлларнинг қон зардобиди гормонлар миқдорини аниқлаш назорат ва қиёсий гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан инсулин концентрацияси 2,32 ( $p<0,001$ ) ва 1,51 марта ( $p<0,01$ ) ошганлиги кўрсатди ва семизлик ҳамда поликистозга хос ўзгаришлар мавжудлигидан далолат берди. Асосий гуруҳ аёлларнинг қон зардобиди ЛГ миқдори назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 4,2 марта ( $p<0,001$ ) ортиб қиёсий гуруҳ кўрсаткичларидан фарқланмади. ФСГ миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,32 ( $p<0,05$ ) марта камайган бўлса, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,28 ( $p<0,05$ ) мартаба юқори бўлди бу эса ЛГ/ФСГ кўрсаткичини 2,03 ( $p<0,001$ ) марта ошишига, қиёсий

гурух кўрсаткичларига нисбатан 1,2 ( $p<0,05$ ) маротаба пастлигича сақланиб қолди.

АМГ миқдори 1,45 ( $p<0,05$ ) ва 1,26 ( $p<0,05$ ) маротаба назорат ва қиёсий гуруҳларга нисбатан ишонарли ортиди. Умумий ва эркин тестостерон миқдорини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3,03 ( $p<0,001$ ) ва 2,18 ( $p<0,001$ ) маротаба, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,32 ( $p<0,05$ ) ва 1,17 ( $p<0,05$ ) марта ошганлигини кузатдик. Эстрадиол миқдорини 2,37 ( $p<0,001$ ) ва 1,83 ( $p<0,001$ ) марта назорат ва қиёсий гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан мос равишда камайганлигини кузатдик. Бундай ўзгаришлар эстрадиол тестостерон нисбатини ( $E2/T$ ) юқорида қайд этилган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан деярли 7,25 ( $p<0,001$ ) ва 2,43 ( $p<0,001$ ) марта камайганлиги ва шунга боғлиқ равишда ароматаза активлиги 86,2% га ( $p<0,001$ ) камайганлиги аниқланди. SHBG миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,5 ( $p<0,05$ ) марта ошган бўлса, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ортишига мойиллик аниқланди. Шу каби ўзгаришлар ДГЭА миқдорида ҳам кузатилди: яъни назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,42 ( $p<0,05$ ) марта ошиб, қиёсий гуруҳга нисбатан ортишига мойиллик аниқланганлиги, прогестерон миқдори эса назорат ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишончли ўзгармаганлиги аниқланди. Беморлар қон зардобиде пролактин миқдори назорат гуруҳига нисбатан 2,41 ( $p<0,001$ ) маротаба ортиган бўлса, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан камайишига мойиллик аниқланди.

Беморларда бошқа гормонларни текшириш ТТГ миқдорини назорат гуруҳига нисбатан 1,64 ( $p<0,01$ ) марта ошганлигини, Т4 миқдори 1,24 ( $p<0,05$ ) 1,17 ( $p<0,05$ ) марта камайганлиги, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан эса биз ТТГ камайишига, Т4ни эса ортишига мойилликни кўрсатди. АКТГ ва кортизол миқдорлари назорат гуруҳига нисбатан 2,72 ( $p<0,001$ ) ва 1,34 ( $p<0,05$ ) маротаба ошган бўлса, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,84 ( $p<0,01$ ) ва 1,17 маротаба камайганлигини кўрсатди.

Келтириб ўтилган ўзгаришлардан шуни хулоса қилиш мумкинки, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда, айниқса ЛГ/ФСГ нисбати юқорилиги ва шунга боғлиқ равишда ароматаза фаолиятини пасайганлиги (Е2/Т нисбати пастлиги), АКТГ, ТТГ, кортизол ва пролактин миқдорларини айнан шу гуруҳда энг юқори бўлиши, семизликка мутақил равишда ТПКС ривожланиш патогенези сурункали стресс индуцирлаган гипоталамо-гипофизар тизимга алоқадор дисфункция муҳим аҳамият касб этганлиги бошқа томондан, семизлик мавжуд беморларда эса гиперинсулинемия ва юқори миқдордаги АМГ индуцирлаган ЛГ/ФСГ нисбатини патологик ўзгариш, ҳамда ароматаза фаолиятини кучли камайганлиги – ТПКС ривожланиши шу беморларда инсулин резистентлиги асосий аҳамият касб этганлигини тахмин қилиш мумкин. Зеро, сурункали стресс гипоталамо-гипофизар-адренал боғланиш бузилишига ва шу орқали гипофиздан АКТГ кўплаб ажралишини индуцирлаши мумкин [123]. Юқори миқдордаги АКТГ, ўз навбатида буйрак усти безидан кўплаб глюкюкортикоидлар продукциясини стимуллаши билан бирга, тўрсимон қаватдан андрогенлар продукциясини кучайишига ҳам сабаб бўлади [70,123,145,154]. 3.2-жадвалда келтирилганидек, гипоталамо-гипофизар бузилиш нафақат АКТГ абберант продукциясига, балки ЛГ/ФСГ нисбати ҳам кучли бузилишини (семизлик мавжуд беморлар кўрсатган натижадан ҳам юқорироқ) юзага келтирган. Юқорида келтирилганидек, ЛГ/ФСГ нисбатини бузилиши, фолликулалардаги текоцитлар ва гранулёз хужайраларни меъёрий ривожланиши, эстроген ва андрогенлар балансини бузилишига сабаб бўлиш орқали нормал фолликулогенез жараёнини ишдан чиқаради [70].

Шунга асосланган ҳолда, текширилган биомаркерлар орасида баъзи биомаркерларнинг ТПКС ривожланиши (семизликга алоқадор ёки семизликка мустақил ҳолда) турли гуруҳдаги беморларда прогностик аҳамияти текширилди (3.3-жадвалга қаралсин). 3.2-жадвалда келтирилганидек, ЛГ/ФСГ нисбатини абберант равишда ошиши, семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда ТПКСни прогнозлашдаги

сифат даражаси аъло (мос равишда,  $AUC=0,91$  ва  $AUC=0,94$ ) эkanлиги маълум бўлди. Бошқа томондан, ЛГ/ФСГ нисбатини абнормал равишда ошишини ТПКС ривожланишида патогенетик аҳамияти индуцирловчи тусда эkanлигини ҳавф омили (RR) кўрсаткичи ҳам тасдиқлади. Унга кўра, бизнинг тадқиқотимизда, абберант ЛГ/ФСГ нисбати ҳавф омили ТПКС ривожланиш ҳавфини семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда, мос равишда 6,32 ва 14,2 (95%CI: 2,82-14,2;  $p<0,05$  ва 95%CI: 3,73-54,5;  $p<0,05$ ) мартага ошириши аниқланди. Демак, ЛГ/ФСГ кўрсаткичини абберант юқорилиги, кўпроқ семизликка мустақил ҳолда ТПКС ривожланиш ҳавфини оширади, ҳамда айнан шу гуруҳ учун прогностик аҳамияти юқорироқ кўрсаткични ташкил қилди.

Шуниндек, E2/T нисбатини патологик камайиши прогностик аҳамияти иккала бемор гуруҳларда аъло даражада ( $AUC=0,96$  ва  $AUC=0,94$ ) эkanлиги аниқланди, шуниндек ҳавф омили кўрсаткичи натижасига кўра, E2/T кўрсаткичи ТПКС ривожланиш ҳавфини семизлик мавжуд беморларда 27,8 марта (95%CI: 4,01-191,3;  $p<0,05$ ) семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 10,4 марта (95%CI: 3,53-30,5;  $p<0,05$ ) ошириши аниқланди. Демак, E2/T нисбатини патологик камайиши семизликка алоқадор ТПКС ривожланишида нисбатан юқорироқ ҳавф омили сифатида аҳамиятга эга бўлди, ҳамда прогностик самарадорлик кўрсаткичида ҳам, айнан шу бемор гуруҳ кучсиз фарқ билан семизлик мавжуд бўлмаган беморлар кўрсаткичидан устунлик қилди.

### 3.3-жадвал

#### Баъзи биокимёвий маркерларнинг турли гуруҳ беморларида ТПКС ривожланишидаги прогностик аҳамияти

| Кўрсаткичлар            | Гуруҳлар        | SE   | SP   | AUC  | RR   | 95%CI      | P     |
|-------------------------|-----------------|------|------|------|------|------------|-------|
| Абнормал ЛГ/ФСГ нисбати | Семизлик мавжуд | 0,90 | 0,93 | 0,91 | 6,32 | 2,82-14,2  | <0,01 |
|                         | Семизликсиз     | 0,95 | 0,93 | 0,94 | 14,2 | 3,73-54,5  | <0,01 |
| Абнормал E2/T           | Семизлик мавжуд | 0,96 | 0,96 | 0,96 | 27,8 | 4,01-191,3 | <0,01 |

|         |                    |      |      |      |      |            |       |
|---------|--------------------|------|------|------|------|------------|-------|
| нисбати | Семизликсиз        | 0,92 | 0,96 | 0,94 | 10,4 | 3,53-30,5  | <0,01 |
| Инсулин | Семизлик<br>мавжуд | 1,0  | 1,0  | 1,0  | -    | -          | <0,01 |
|         | Семизликсиз        | 0,82 | 0,96 | 0,88 | 4,9  | 2,56-9,73  | <0,01 |
| АКТГ    | Семизлик<br>мавжуд | 0,94 | 1,0  | 0,96 | 11   | 3,74-32,35 | <0,01 |
|         | Семизликсиз        | 1,0  | 1,0  | 1,0  | -    | -          | <0,01 |

*Изоҳ: (диагностик самарадорлик қуйидагича баҳоланди: 100-90% ёки 1,0-0,9 – аъло даражада, 90-80% ёки 0,9-0,8 – жуда яхши даражада, 80-70% ёки 0,8-0,7 – яхши даражада, 70-60% ёки 0,7-0,6 – ўртача даражада, 60-50% ёки 0,6-0,5 қониқарсиз даражада*

Қизиқ томони, аниқланган инсулин миқдори ёрдамида, аёлларда ТПКС ривожланишадаги диагностик самарадорлиги семизлик мавжуд беморларда энг олий даражада (AUC=1,0) деб топилган бўлса, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда бу кўрсаткич жуда яхши даражада эканлиги тасдиқланди (AUC=0,88). Ҳамда, RR кўрсаткичи натижасига кўра, аниқланган инсулин миқдори семизлик мавжуд бўлмаган беморларда ТПКС ривожланиш хавфини 4,9 марта (95%CI: 2,56-9,73;  $p<0,05$ ) ошириши тадбиқ этилди.

Бошқа томондан, аниқланган АКТГ миқдори ёрдамида, аёлларда ТПКС ривожланишадаги диагностик самарадорлиги семизлик мавжуд бўлмаган беморларда энг олий даражада (AUC=1,0) эканлиги, ҳамда семизлик мавжуд беморларда эса бу кўрсаткич олий даражада эканлиги тасдиқланди (AUC=0,96). Ҳамда, RR кўрсаткичи натижасига кўра, аниқланган АКТГ миқдори семизлик мавжуд беморларда ТПКС ривожланиш хавфини 11 марта (3,74-32,35;  $p<0,05$ ) ошириши тадбиқ этилди.

### **§3.3. АКТГ ва инсулин биомаркерларини текширилган бошқа маркерлар билан ўзаро корреляцияси**

Юқорида аниқланган натижаларга кўра чиқарилган хулосаларга янада ишонч ҳосил қилиш мақсадида, семизлик ва ТПКС ривожланишида

ассоциацияси мавжуд беморларда асосий маркер сифатида инсулин, семизликка мустақил холда ТПКС ривожланиш мавжуд беморларда асосий маркер сифатди АКТГ олинди (диагностик самарадорлик, айнан шу кўрсаткичлар учун айнан шу бемор гуруҳида энг олий даражани кўрсатгани сабабли ва бошқа биомаркерлар билан корреляция текшируви ўтказилди (3.3-жадвалга қаралсин).

Корреляция текшируви натижасига кўра, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда инсулин ва бошқа кўрсаткичлар орасида фақат ЛГ, ЛГ/ФСГ ва умумий тестостерон кўрсаткичлари орасида статистик ишончли ўртача кучдаги мусбат корреляция мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, АКТГ кўрсаткичи бўйича статистик ишончли корреляция натижаларидан, кортизол маркери билан (мусбат), ТТГ (мусбат), пролактин (мусбат), эркин тестостерон (мусбат), ЛГ (мусбат), ЛГ/ФСГ нисбати (мусбат), E2/Т нисбати (манфий) эстрадиол (манфий) орасида ўртача кучдаги корреляцион боғланиш мавжудлиги аниқланди. Шуниндек, семизлик мавжуд беморларда инсулин маркери ва бошқа биомаркерлар корреляцияси натижасига кўра, ЛГ (мусбат), ХС (мусбат), AR кўрсаткичи (мусбат), ЗЮЛП-ХС (манфий), кортизол (мусбат), E2/Т нисбати (манфий), умумий тестостерон (мусбат), эркин тестостерон (мусбат), ЛГ/ФСГ нисбати (мусбат), АМГ (мусбат) биомаркерлари билан эса ўртача кучдаги, эстрадиол (манфий), SHBG (манфий) биомаркерлари билан эса кучсиз корреляцион боғланиш мавжудлиги аниқланди ва статистик ишончли деб топилди. Бундан ташқари, семизлик мавжуд беморларда АКТГ ва бошқа биомаркерлар корреляцион анализи натижасида фақат кортизол биомаркери билан мусбат ўртача кучдаги боғланиш статистик аҳамиятлилиги тадбиқ этилди.

**Инсулин ва АКТГ биомаркёрларини бошқа биомаркёрлар билан бемор  
гуруҳларида корреляцияси текшируви**

| Кўрсаткичлар                 | Қиёсий гуруҳ (ТВИ<24,9) |                    | Асосий гуруҳ<br>(ТВИ>29,9) |                   |
|------------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|
|                              | Инсулин                 | АКТГ               | Инсулин                    | АКТГ              |
| ХС, ммол/л                   | 0,08                    | 0,12               | 0,44 <sup>a</sup>          | 0,12              |
| ЗЮЛП-ХС, ммол/л              | 0,17                    | 0,23               | -0,35 <sup>a</sup>         | 0,06              |
| ЗПЛП-ХС, ммол/л              | -0,01                   | -0,11              | -0,07                      | -0,05             |
| АР                           | 0,12                    | 0,27               | 0,34 <sup>a</sup>          | 0,16              |
| ЛГ, МЕд/л                    | 0,39 <sup>a</sup>       | 0,34 <sup>a</sup>  | 0,67 <sup>a</sup>          | 0,03              |
| ФСГ, МЕд/л                   | -0,14                   | -0,13              | -0,21                      | 0,04              |
| ЛГ/ФСГ                       | 0,33 <sup>a</sup>       | 0,35 <sup>a</sup>  | 0,55 <sup>a</sup>          | 0,12              |
| АМГ, нмол/л                  | 0,19                    | 0,18               | 0,51 <sup>a</sup>          | 0,15              |
| Умумий<br>тестостерон, нг/дл | 0,34 <sup>a</sup>       | 0,30               | 0,34 <sup>a</sup>          | 0,22              |
| Эркин тестостерон,<br>пг/мл  | 0,25                    | 0,41 <sup>a</sup>  | 0,47 <sup>a</sup>          | 0,12              |
| Эстеродиол, пг/мл            | -0,11                   | -0,32 <sup>a</sup> | -0,29 <sup>a</sup>         | -0,07             |
| Е2/Т                         | -0,23                   | -0,39 <sup>a</sup> | -0,51 <sup>a</sup>         | -0,21             |
| SHBG, мг/л                   | -0,22                   | -0,21              | -0,29 <sup>a</sup>         | -0,16             |
| ДГЭА, мкмол/л                | -0,11                   | 0,30               | -0,14                      | 0,13              |
| Прогестерон,<br>нмол/л       | 0,10                    | 0,29               | 0,12                       | 0,05              |
| ТТГ, мМЕ/л                   | 0,20                    | 0,51 <sup>a</sup>  | 0,29                       | 0,16              |
| Т4, нмол/л                   | 0,04                    | 0,16               | -0,16                      | 0,01              |
| Пролактин, мМЕ/л             | 0,11                    | 0,42 <sup>a</sup>  | 0,22                       | 0,09              |
| Кортизол, нг/мл              | 0,24                    | 0,68 <sup>a</sup>  | 0,39 <sup>a</sup>          | 0,37 <sup>a</sup> |

*Изоҳ: а – статистик ишончлилик –  $p < 0,05$ . Натижалар қуйидигича интерпретацияланди – 0,01 – 0,29 кучсиз боғланиш, 0,30-0,70 ўртача кучдаги боғланиш, 0,70 дан юқори кучли боғланиш.*

Семизлик мавжуд ТПКС беморларда гиперинсулинемия энг асосий ва муҳим факторлардан бири эканлигини корреляцион анализ натижалари ҳам тасдиқлади. Хусусан, инсулин концентрацияси ва ЛГ миқдори орасида ўртача кучдаги мусбат боғланиш мавжудлиги, гиперинсулинемия нафақат тухумдондаги фолликуляр хужайраларда унинг сезувчанлиги балки,

плазмадаги ЛГ миқдорини ҳам ошириши (эстрогенлар миқдорини камайиши натижасида ЛГ ва ФСГ продукцияланишиги манфий боғланиш орқали ингибирланиши бузилади) [70,91,123], биздаги тадқиқот натижалари тасдиқлади. Бошқа томондан, гиперинсулинемия ҳолатида ФСГ миқдорини камайиши, бу беморларда плазма АМГ миқдорини статистик ишонарли ошганлиги билан боғлиқ бўлса керак. Зеро, АМГ нафақат фолликуляр хужайраларнинг ФСГга сезувчанлигини камайтиради, балки плазмадаги ФСГ миқдорида прессорловчи таъсир кўрсатади [111,117,140,141]. Шуниндек, семизлик мавжуд ТПКС беморларда гиперинсулинемия ҳамда умумий ва эркин тестостерон ўртасида мусбат, эстрадиол билан эса манфий боғланиш мавжудлиги, биринчидан гиперинсулинемия ЛГ/ФСГ нисбатини ошириши натижасида [145,154], иккинчидан эркин тестостерон миқдорини SHBG экпрессиясига негатив таъсир кўрсатиш орқали оширишига [60,117], инсулинорезистентлик CYP17a1 ферментини фаоллигини тўғридан тўғри ошириши орқали андрогенларни кўплаб продукциялаши сабабли бўлиши мумкин [12,19,56,64,78,82,90,107,131,160]. Бу ҳолатда, ФСГ миқдорини камайиши, унинг гранулёз хужайраларига пролифератив таъсирини камайишига шу орқали, эстрогенлар продукциясини пасайишига сабаб бўлиши билан изоҳлаш мумкин [70]. Бошқа томондан, турли тадқиқот натижалари инсулин ароматаза фаоллигига ижобий таъсир кўрсатиши исботланган бўлсада [93,124,146], бундай боғланиш бизда кузатилмади. Бунинг сабаби, тухумдонда ароматазанинг асосий экпрессияси гранулёз хужайраларда содир бўлгани сабабли, гранулёз хужайраларга анти-апоптотик таъсир кўрсатувчи эстрогенлар ва ФСГ миқдори пастлиги натижасида уларнинг нормал пролиферацияси ва шунинг натижасида ароматазанинг нормал экпрессияси бузилиши билан боғлиқ деб ҳисобладик. Шуниндек, гиперинсулинемия ва кортизол миқдори орасида мусбат боғланиш мавжудлигининг сабаби, кортизол периферик тўқималарни инсулинга сезувчанлигини камайтирувчи таъсири ва бу ҳолат узоқ давом этса, гиперинсулинемия ва инсулинга резистентликка сабаб бўлиши мумкин бўлса,

бошқа томондан, инсулинга резистентлик ҳолатида хужайраларда углеводлар дефицити индуцирлаган стресс ҳолатига компенсатор равишда кортизол миқдори ошиши мумкин [119].

Бошқа томондан, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда юқорида айтилганидек ЛГ/ФСГ, АКТГ, пролактин ва ТТГ гормонларини кучли ўзгариши ва стресс гормони – кортизол миқдорини абберант концентрацияси, бу беморларда семизликка мустақил тарзда гипоталамо-гипофизар бузилиш (стресс индуцирлаган) натижасида ТПКС ривожланганлигига ишора этади. Коррелацион анализ натижаларидан, АКТГ биомаркери ва ЛГ/ФСГ нисбатини ошиши, ТТГ, пролактин ва кортизол орасидаги ўзаро мусбат ассоциация гипоталамо-гипофизар бузилиши даражаси оғирлашгани сари гипофизар гормонларнинг абнормал продукцияси ҳам ошиб бориши, шуниндек эркин тестостерон билан мусбат ва эстрадиол миқдори билан манфий боғланиш эса, бу дисфункцияни тухумдон нормал фолликулогенези бузилишида ҳам патологик аҳамиятга эга эканлигини билдиради. Шунга асосан амалга оширилган мета-анализ натижасига кўра, сурункали стресс ҳолатида нафақат гипоталамо-гипофизар-адренал боғланиш бузилиши, балки пролактин ва ТТГ кўплаб ажралишига ҳам сабаб бўлиши исботланган [123]. Шуниндек, ҳайвон моделида амалга оширилган натижаларга кўра, сурункали стресс ооцитлар оксидатив стресси ва апоптози индуцирлангани [60,117,118] ва бунинг механизми кортизол индуцирланган хужайралар апоптози билан боғлиқ бўлса керак [119].

Шундай қилиб, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда амалга оширилган корреляция натижасига кўра, инсулин маркери ва ЛГ, ЛГ/ФСГ нисбати, умумий тестостерон билан ўзаро мусбат, АКТГ билан ЛГ, ЛГ/ФСГ нисбати, ТТГ, пролактин, кортизол билан мусбат, эстрадиол ҳамда E2/T биомаркерлари билан эса манфий боғланиш мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, семизлик мавжуд беморларда инсулин биомаркери ва ЛГ, ЛГ/ФСГ нисбати, АМГ, умумий тестостерон, эркин тестостерон, ТТГ ва кортизол

кўрсаткичлари билан мусбат, эстрадиол, E2/T ва SHBG кўрсаткичлари билан манфий боғланиш мавжудлиги татбиқ этиди.

### **III БОБ бўйича хулосалар:**

Тадқиқод давомида шу маълум бўлдики, липид алмашинуви маркерлари бўйича семизлик мавжуд беморларда семизлик мавжуд бўлмаган ва шартли соғлом текширилувчилари кўрсаткичларига нисбатан, умумий ХС, ЗПЛП ва АР кўрсаткичларини статистик ишончли баландлиги ва ЗЮЛП эса статистик ишончли камайганлиги аниқланди. Шуниндек, чуқур биокимёвий текширувлар натижасига кўра, иккала бемор гуруҳларида ЛГ/ФСГ, умумий ва эркин тестостерон миқдорлари, E2/T нисбати, SHBG, ДГЭА, ТТГ, Т4, пролактин ва кортизол кўрсаткичларини назорат гуруҳи натижаларига нисбатан статистик ишончли баландлиги аниқланган бўлса, бемор гуруҳлари ўзаро солиштирилганида семизлик мавжуд бўлмаган беморларда ЛГ/ФСГ нисбати, эстрадиол, пролактин, АКТГ ва кортизол кўрсаткичларини ишончли баландлиги, бошқа томондан семизлик мавжуд беморларда эса, инсулин, АМГ, умумий ва эркин тестостерон, SHBG кўрсаткичларини баландлиги ва E2/T нисбатини статистик ишончли камайганлиги аниқланди. Шуниндек, ЛГ/ФСГ, E2/T, инсулин ва АКТГ кўрсаткичларида диагностик самарадорлик бемор гуруҳларида мустақил ҳолда текширилганида, унинг сифати семизлик мавжуд беморларида мос равишда, 0,91, 0,96, 1,0 ва 0,96 ни тақшил этди, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса, мос равишда 0,94, 0,94, 0,88 ва 1,0 ни тақшил этди.

Шуниндек, инсулин ва бошқа биокимёвий кўрсаткичлар корреляцион анализи, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда – ЛГ, ЛГ/ФСГ ва умумий тестостерон кўрсаткичлари билан ўртача мусбат боғланиш мавжудлигини кўрсатган бўлса, семизлик мавжуд беморларда – ЛГ, умумий ХС, АР, ЛГ/ФСГ, АМГ, умумий ва эркин тестостерон, кортизол кўрсаткичлари билан ўртача кучдаги мусбат боғланиш, ЗЮЛП-ХС, E2/T нисбати билан ўртача кучдаги манфий ва эстрадиол, SHBG билан кучсиз тескари боғланиш мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, АКТГ ва бошқа биокимёвий кўрсаткичлар ўзаро корреляцияси текширилганда, семизлик мавжуд

бўлмаган беморларда, кортизол, пролактин, ТТГ, эркин тестостерон, ЛГ ва ЛГ/ФСГ нисбати кўрсаткичлари билан ўртача кучдаги мусбат, ҳамда E2/T, эстрадиол кўрсаткичи билан эса ўртача кучдаги тескари боғланиш мавжудлиги аниқланди. Аниқланган натижалардан келиб чиқиб, семизликга алоқадор ТПКСли беморларда касаллик ривожланишида гиперинсулинемия муҳим рол ўйнаганлиги, бошқа томондан иккинчи гуруҳ беморларида семизликка мустақил ҳолда ТПКС ривожланишида, гипоталамо-гипофизар тизимга алоқадор дисфункция (стресс индуцирлаган) муҳим аҳамият касб этган деб тахмин қилинди.

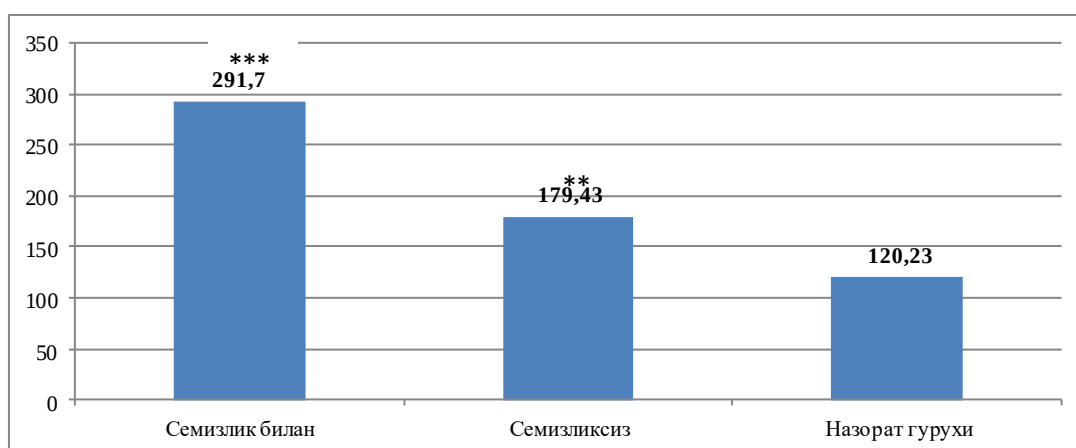
#### **IV БОБ**

# ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМИДА ЛИПИД АЛМАШИНУВИГА ОИД БАЪЗИ БИОКИМЁВИЙ МАРКЕРЛАРИНИ АҲАМИЯТИ

## §4.1. Тухумдон поликистоз синдроми ривожланишида

### Lp-PLA-2 ва LOX-1 маркерлари

Дислипидемия ТПКС ривожланишида асосий метаболик бузилиш ҳисобланади [1; 691-697-б]. Шуниндек, ТПКС индуцирловчи омиллардан бири бўлган семизликни патогенетик аҳамиятини чуқурроқ аниқлаш мақсадида ва семизлик ҳолатида ТПКСни прогнозлашда амалий аҳамиятга эга янги молекуляр маркёрларни аниқлаш мақсадида асосий гуруҳдаги беморлар улардаги ТМИ кўрсаткичига боғлиқ равишда икки гуруҳга бўлинди. Яъни, семизлик ҳолати мавжуд бўлган ТПКС ли беморлар 50 тани (асосий гуруҳни - 55,6%) ташкил этди ва семизлик мавжуд бўлмаган ТПКС беморлар 40 тани (қийёсий гуруҳни – 44,4%) ташкил этди. Аввало семизликка хос бўлган патофизиологик ўзгаришлар маркёри ҳисобланган биокимёвий ўзгаришлар текширилди (4.1-расмга қаралсин). Келтирилган гуруҳларда семизлик индуцирлаган ТПКС ривожланишида янги молекуляр маркёрларни аниқлаш мақсадида Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза (A2Lp-PLA2) ва LOX-1 каби маркёрлар текширилди.



**4.1.-расм. Турли гуруҳларда Lp-PLA2 кўрсаткичи натижалари (пг/мл).**

*Изоҳ: \*\*\* - назорат гуруҳига нисбатан –  $p < 0,001$ ; назорат гуруҳига нисбатан –  $p < 0,01$ .*

4.1.-расмда келтирилганидек, Lp-PLA2 кўрсаткичи натижаси, семизлик аниқланган ТПКС мавжуд беморларда  $291,7 \pm 13,71$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) ни ташкил этган бўлса, семизлик аниқланмаган ТПКС мавжуд беморларда ва назорат гуруҳида бу кўрсаткич мос равишда  $179,43 \pm 16,6$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) ва  $120,23 \pm 6,38$  пг/мл ни ташкил этди. Қизиқ томони, Lp-PLA-2 концентрацияси кўрсаткичи гарчи назорат гуруҳи натижаси билан солиштирилганда қиёсий гуруҳда 1,49 марта ( $p < 0,05$ ) ошганлиги аниқланган бўлсада, унинг умумий кўрсаткичи нормал диапазонда эканлиги ( $< 200$  пг/мл [4; 79-134-б]) тадбиқ этилди. Асосий гуруҳда бу ўсиш яна ҳам яққолроқ бўлиб назорат ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2,47 ( $p < 0,001$ ) ва 1,63 ( $p < 0,01$ ) мартаба ортиши кузатилди.

Липопротейн-ассоциированная фосфолипаза A2 – фосфолипаза A2 оиласига кирувчи фермент бўлиб, оксидланган ЗПЛПни икки биоактив про-яллиғланиш медиаторларига, хусусан лизофосфатидилхолин (ЛФХ) ва оксидланган ёғ кислоталарини гидролизлайди [6,10,36,40,64,87,134]. Баъзи олиб борилган тадқиқотлар натижасига кўра, Lp-PLA2 қон-томирларда яллиғланиш жараёнини индуцирловчи омиллардан бири ҳисобланар экан [110]. Бошқа тадқиқотлар эса, плазмадаги Lp-PLA2 концентрацияси ва семизлик ҳамда иккинчи типдаги қанди диабет орасида мусбат боғланиш мавжудлигини исботланилган [110].

ЛФХ кучли яллиғланишга олиб келувчи омиллардан бири ҳисобланиб, эндотелиал хужайларга, миоцитларга, моноцит ва макрофаглар, Т-лимфоцитлар ва бошқа иммун хужайралар учун кучли хемоаттрактант, эндолиоцитларни фаоллаштирувчи, улардан арахидон кислота (простагандинлар ўтмишдоши) ажралишини кучайтирувчи, силлиқ мушак хужайраларини ва эндолиоцитларни апоптозини индуцирловчи, иммун реакцияни ва оксидатив стрессни кучайтирувчи таъсир кўрсатади [60,117,118]. Шу сабабли, юқори концентрацияси Lp-PLA2 таъсирда ЛФХ кўплаб ишлаб чиқилиши ва бу ҳолат узоқ сақланиши натижасида организмда кучсиз даражадаги сурункали яллиғланиш ҳолати келиб чиқади [110].

Маълумки, сурункали яллиғланиш ҳолатида про-яллиғланиш цитокинлари вакиллари, хусусан TNF- $\alpha$  ва IL-6 цитокинларини миқдори ошиши, стрессга алоқадор киназа - c-jun N-терминал киназа (JNK) экспрессиясини ошириш орқали [60,117], инсулин рецептори фосфорилланиши орқали унинг ингибирланиши содир бўлади. Бизнинг фикримизча, айнан шу механизм орқали абберант миқдордаги Lp-PLA2 аёлларда ТПКС ривожланиш хавфини ошириши мумкин (4.2-расмга қаралсин).



**4.2.-расм. Абберант миқдордаги Lp-PLA2 маркерини ТПКС ҳолатини келиб чиқишида индуцирлаш механизми.**

Шунга асосан, Lp-PLA2 маркерининг нормал вазн аниқланган ТПКС беморларда ҳам, мустақил тарзда патогенетик аҳамияти текширилди. Буни амалга оширишда семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган ТПКС беморларда, сезувчанлик (SE); махсуслик (SP), диагностик самарадорлик (AUC), патогенетик аҳамияти текшириш учун нисбий ҳавф омили (RR) каби кўрсаткичлар бўйича текшириб кўрилди (4.1-жадвал).

**4.1-жадвал**

**Lp-PLA2 маркерини семизликни ва унга мустақил тарзда ТПКСнинг рецидивланишини прогнозлашдаги аҳамияти.**

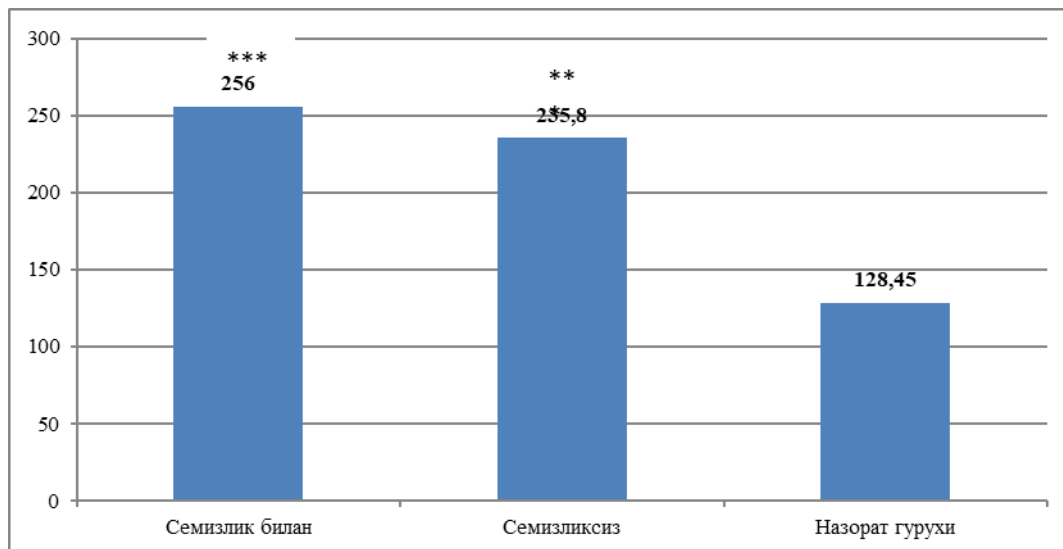
| Кўрсаткичлар | SE   | SP   | AUC  | RR   | 95%CI      | P      |
|--------------|------|------|------|------|------------|--------|
| Қиёсий гуруҳ | 0,55 | 0,67 | 0,60 | 1,45 | 0,96-2,18  | >0,05  |
| Асосий гуруҳ | 0,92 | 0,67 | 0,82 | 4,93 | 1,99-12,16 | <0,001 |

4.1-жадвалда келтирилганидек, Lp-PLA2 маркерининг абберант юқори концентрациясини ТПКС ривожланишидаги аҳамиятини семизлик ҳолатида ва унга мустақил тарзда семизлик кузатилмаган беморларда текширилганида, келтирилган маркернинг прогностик аҳамиятини, мос равишда, сезгирлик бўйича 0,92 ва 0,55; махсуслик иккала гуруҳ учун 0,67, диагностик самарадорлик 0,60 ва 0,73 ни ташкил қилди. Бу эса, келтирилган маркёрни прогностик аҳамиятлилиги семизлик ҳолатида предикторлашда жуда яхши даражада, ТПКСни семизлик кузатилмаган ҳолатида эса қониқарсиз даражада эканлиги тадбиқ этилди. Диагностик самарадорлик қуйидагича баҳоланди: 100-90% ёки 1,0-0,9 – аъло даражада, 90-80% ёки 0,9-0,8 – жуда яхши даражада, 80-70% ёки 0,8-0,7 – яхши даражада, 70-60% ёки 0,7-0,6 – ўртача даражада, 60-50% ёки 0,6-0,5 қониқарсиз даражада.

Шунингдек, юқори миқдордаги Lp-PLA-2 маркёрини семизлик ва семизлик кузатилмаган ТПКСли беморларда унинг патогенетик аҳамияти мустақил ҳолда текширилганида, биринчи беморларда (RR) кўрсаткичи бўйича 4,93 (95%CI: 1,99-12,16;  $p<0,05$ ) марта ошиши, иккинчи тур беморларда эса 1,45 марта ошиши (95%CI: 0,96-2,18;  $p>0,05$ ) аниқланди (индуцирловчи таъсир). Бу келтирилган маълумотлар шуни кўрсатадики, Lp-PLA-2 маркери ТПКС ривожланиши патогенезида индуцирловчи аҳамияти фақатгина семизлик ҳолати мавжуд беморларда статистик ишончли бўлиб (RR=4,93; 95%CI: 1,99-12,16;  $p<0,05$ ), семизлик ҳолатисиз ТПКСли беморларда эса унинг бундай таъсири статистик аҳамиятсиз (RR=1,45; 95%CI: 0,96-2,18;  $p>0,05$ ) деб топилди.

Шуниндек, тадқиқотимиз давомида асосий ва назорат гуруҳида текширилган кейинги омил лептинга ўхшаш оксидланган ЗПЛП рецептори-1 (LOX-1) бўлиб, унинг натижаси 4.3-расмда келтирилган ва унга асосан, қон зардобидagi LOX-1 концентрацияси, семизлик мавжуд ва семизлик кузатилмаган ТПКС беморларда статистик ишончли 2 ( $p<0,001$ ) ва 1,84 ( $p<0,001$ ) мартаба ортиб мос равишда,  $256,2\pm 16,78$  пг/мл ва  $235,8\pm 15,2$  пг/мл ни ташкил этди, назорат гуруҳида бу кўрсаткич  $128,45\pm 6,38$  пг/мл ташкил

қилди. Шунинг айтиш керакки, гуруҳлар орасида фарқ кўпам кузатилмади, асосий гуруҳда назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан камайишга мойиллик кузатилди, бу икки гуруҳ натижалари статистик ишончли фарқланмади.



**4.3-расм. Қон зардобида LOX-1 концентрациясининг (пг/мл) турли гуруҳларда аниқланган натижалари.**

*Изоҳ:\*\*\* - назорат гуруҳига нисбатан –  $p < 0,001$ .*

Келтирилган натижалар шунинг кўрсатадики, LOX-1 концентрацияси ТПКС беморларда уларнинг ТМИ боғлиқ бўлмаган тарзда юқори концентрацияни ташкил этди. Шунга монанд, иккала гуруҳда LOX-1 омилини прогностик ва патогенетик аҳамияти ҳисобланди ва ўзаро солиштирилди (4.2-жадвалга қаралсин).

**4.2-жадвал**

**Қон зардобида LOX-1 омилини семизликда ва унга мустақил тарзда ТПКС рецидивланишини прогнозлашдаги аҳамияти**

| Кўрсаткичлар | SE   | SP   | AUC  | RR   | 95%CI     | P      |
|--------------|------|------|------|------|-----------|--------|
| Қиёсий гуруҳ | 72,5 | 83,3 | 0,77 | 2,79 | 1,67-4,65 | <0,001 |
| Асосий гуруҳ | 78   | 83,3 | 0,8  | 2,9  | 1,75-4,80 | <0,001 |

4.2-жадвалда келтирилганидек, семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган ТПКС беморларда LOX-1 омилини, сезгирлик бўйича мос равишда 0,78 ва 0,725; махсуслик иккала гуруҳ учун 0,83, диагностик самарадорлик 0,8 ва 0,77 ни ташкил қилди. Шуниндек, нисбий хавф омили (RR) кўрсаткичи бўйича, LOX-1 семизлик мавжуд бўлмаган беморларда ТПКС ривожланиш хавфини 2,79 марта (95%CI: 1,67-4,65;  $p < 0,001$ ), семизлик кузатилган беморларда эса 2,9 марта (95%CI: 1,75-4,80;  $p < 0,001$ ) ошириши аниқланди. Келтириб ўтилган маълумотлар, қон зардобида LOX-1 концентрациясини ошириши беморларда ТВИга мустақил тарзда ТПКС хавфини ошириши аниқланди.

LOX-1 омили оксидланган ЗПЛП рецептори ҳисобланиб эндотелиал хужайраларда экспрессияланади. Қон зардобидаги LOX-1 концентрациясини ошириши эндотелиал жароҳатланиш мавжудлигидан дарак беради [99,113]. LOX-1 ва оксидланган ЗПЛП ўзаро таъсири натижасида эндотелиоцитларда адгезия молекулалари, хусусан VCAM-1, ICAM-1 ва цитокинлар продукциясини ошириш орқали моноцитларни диапедезини индуцирлайди. Шуниндек, MAPK (mitogen-activated protein kinase) молекуласини фосфоллираниши таъминлаш орқали уни ингибирлайди ва эндотелиоцитлар апоптозини юзага келтиради. Шу билан бирга, оксидланган ЗПЛП индуцирлаган LOX-1 активацияси эндотелиоцитларда нафақат NO экспрессиясини камайтиради, балки ангиотензин ҳосил қилувчи рецепторини экспрессиясини ошириш орқали эндотелиал дисфукнцияда муҳим рол ўйнайди. Оксидланган ЗПЛП LOX-1 билан таъсирланиши натижасида, иммуноцитлар ва эндотелиоцитларда NF-κB йўли фаоллашади ва шу орқали кислороднинг эркин радикаллар ҳосил бўлиши, оксидатив стресс ва яллиғланишга олиб келувчи цитокинлари ишлаб чиқилишини кучайишига олиб келади [60,117,118]. Бу таъсир механизмлар орқали, LOX-1 экспрессиясини кучайиши кучсиз даражадаги сурункали яллиғланиш ва инсулин резистентлигини ривожланишига сабаб бўлади. Юқорида келтирилганидек, кучсиз даражадаги сурункали яллиғланиш ва инсулинга

резистентлик ТПКС ривожланишида ишончли индукторлар ҳисобланади. Зеро, плазма LOX-1 концентрациясини ошиши метаболик синдром ва иккинчи типдаги қандли диабет билан ўзаро боғлиқлик мавжудлиги бир неча тадқиқотлар орқали исботланган.

Шундай қилиб, семизлик мавжуд ва семизлик кузатилмаган ТПКС беморларда, Lp-PLA2 ва LOX-1 омиллари беморлар ТМЙга мустақил ҳолда текширилганида, Lp-PLA2 миқдори иккала бемор гуруҳда ҳам назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли ошганлиги аниқланди. Шуниндек, унинг прогностик (AUC) ва патогенетик аҳамияти (RR) текширилганида, семизлик мавжуд беморларда улар мос равишда 0,82 ва 4,93 эканлиги аниқланда ва бу натижалар статистик ишончилиги тасдиқланди. Бошқа томондан, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса, унинг прогностик самарадорлиги 0,60 эканлиги ва нисбий хавф омили 1,45 ( $p>0,05$ ) эканлиги аниқланди. Бу эса, Lp-PLA2 фактори ТПКС ривожланишда мустақил ҳолда эмас, семизлик фактори қўшилса аҳамиятли эканлигини билдиради. Бошқа томондан, LOX-1 маркёри миқдори иккала бемор гуруҳларда назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли баландлиги аниқланди. Шу билан бирга, унинг прогностик самарадорлиги семизлик мавжуд ва семизлик кузатилмаган беморларга нисбатан жуда яхши ва яхши даражада эканлиги аниқланди. Нисбий хавф омили кўрсаткичи бўйича, LOX-1 маркёри иккала бемор гуруҳларда ҳам ТПКС ривожланиш ҳавфини оширувчи сифатида аҳамиятга эга бўлгани сабабли, биз LOX-1 маркёрини беморлар ТМЙга мустақил ҳолда ТПКС прогнозлашда аҳамиятли омил эканлиги ҳақида ҳулоса қилдик.

Шуниндек, текширилган маркёрларни патогенетик аҳамиятини чуқурроқ тушуниш мақсаддида, Lp-PLA2 ва LOX-1 биомаркёрлари, ҳамда баъзи биокимёвий текширувлар натижалари орасида ўзаро корреляция анализи ўтказилди (4.3-жадвалга қаралсин). 4.3-жадвалда келтирилганидек, семизлик мавжуд бўлмаган ТПКСли беморларда Lp-PLA2 фаоллиги ва ЗПЛП-ХС миқдори, кортизол кўрсаткичлари орасида статистик ишончли,

ўртача кучдаги мусбат боғланиш, LOX-1 кўрсаткичи билан эса, ЛГ/ФСГ, АКТГ ва кортизол миқдорлари орасида ўртача кучдаги мусбат боғланиш мавжудлиги аниқланди.

#### 4.3-жадвал

#### Лр-PLA2 ва LOX-1 биомаркёрларини бошқа биомаркёрлар билан бемор гуруҳларида корреляцион таҳлил

| Кўрсаткичлар                 | Қиёсий гуруҳ (ТВИ<24,9) |                   | Асосий гуруҳ (ТВИ>29,9) |                    |
|------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|
|                              | Лр-PLA2                 | LOX-1             | Лр-PLA2                 | LOX-1              |
| Умумий ХС,<br>ммол/л         | 0,25                    | 0,19              | 0,47 <sup>a</sup>       | 0,33 <sup>a</sup>  |
| ЗЮЛП-ХС,<br>ммол/л           | 0,09                    | 0,14              | 0,22                    | -0,28 <sup>a</sup> |
| ЗПЛП-ХС,<br>ммол/л           | 0,34 <sup>a</sup>       | 0,28              | 0,73 <sup>a</sup>       | 0,49 <sup>a</sup>  |
| AR                           | 0,14                    | 0,11              | 0,42 <sup>a</sup>       | 0,52 <sup>a</sup>  |
| Инсулин,<br>μU/mL            | 0,22                    | 0,27              | 0,69 <sup>a</sup>       | 0,61 <sup>a</sup>  |
| ЛГ/ФСГ                       | 0,28                    | 0,31 <sup>a</sup> | 0,31 <sup>a</sup>       | 0,28 <sup>a</sup>  |
| Умумий тестостерон,<br>нг/дл | 0,17                    | 0,1               | 0,35 <sup>a</sup>       | 0,33 <sup>a</sup>  |
| Эркин тестостерон,<br>пг/мл  | 0,13                    | 0,08              | 0,29 <sup>a</sup>       | 0,37 <sup>a</sup>  |
| Эстеродиол,<br>пг/мл         | -0,1                    | 0,05              | -0,19                   | -0,24              |
| E2/T                         | -0,05                   | -0,14             | -0,46 <sup>a</sup>      | -0,39 <sup>a</sup> |
| АКТГ,<br>пмоль/л             | 0,28                    | 0,31 <sup>a</sup> | 0,04                    | 0,11               |
| Кортизол,                    | 0,37 <sup>a</sup>       | 0,38 <sup>a</sup> | 0,11                    | 0,09               |

|       |  |  |  |  |
|-------|--|--|--|--|
| нг/мл |  |  |  |  |
|-------|--|--|--|--|

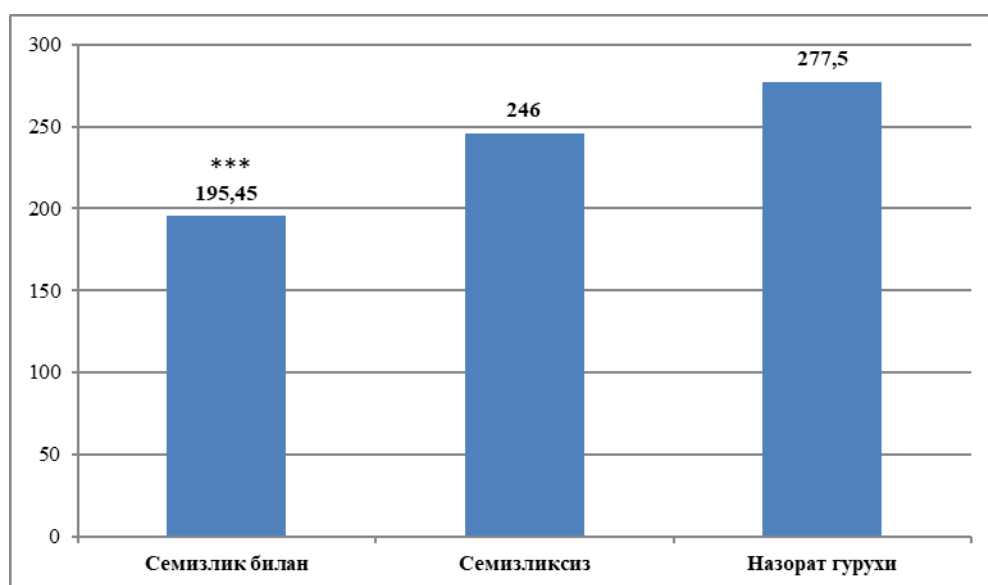
*Изоҳ:  $\alpha$  – статистик ишончлилик –  $p < 0,05$ . Натижалар қўйидигачи интерпретацияланди – 0,01 – 0,29 кучсиз боғланиш, 0,30-0,70 ўртача кучдаги боғланиш, 0,70 дан юқори кучли боғланиш.*

Бошқа томондан, семизлик мавжуд ТПКС беморларда Lp-PLA2 ва ЗПЛП-ХС орасида кучли мусбат боғланиш, умумий ХС, AR кўрсаткичи, инсулин, ЛГ/ФСГ, умумий тестостерон орасида эса ўрта кучдаги мусбат боғланиш ва эркин тестостерон билан эса кучсиз мусбат боғланиш, E2/T билан эса ўрта кучдаги манфий боғланиш мавжудлиги аниқланди. Бундан ташқари, LOX-1 кўрсаткичи ва бошқа биомаркёрлар, хусусан умумий ХС, ЗПЛП-ХС, AR, инсулин, ЛГ/ФСГ нисбати, умумий ва эркин тестостерон кўрсаткичлари орасида ўрта кучдаги мусбат боғланиш мавжудлиги, E2/T нисбати билан эса ўрта кучдаги тескари боғланиш мавжудлиги аниқланди. Келтириб ўтилган корреляцион анализ натижалари таҳлил қилинганида, семизлик мавжуд беморлардагина Lp-PLA2 ва LOX-1 маркёрларини ТПКСга специфик биомаркерлари (ЛГ/ФСГ, умумий ва эркин тестостерон, эстрадиол ва E2/T нисбати) билан статистик ишончли боғланиш мавжудлиги аниқланди, бошқа томондан бундай натижа семизлик мавжуд бўлмаган беморларда кузатилмади. Бу эса, корреляцион анализи кўрсаткичи Lp-PLA2 ва LOX-1 биомаркёрларини семизликка мустақил ҳолда ТПКС ривожланишидаги аҳамиятга эга эмаслигини билдиради.

#### **§4.2. Тухумдон поликистоз синдроми мавжуд беморларда LDLR ва Lp(a) маркерларининг натижалари**

Турли тадқиқодлар натижасига кўра, ТПКС аниқланган беморларда яна бир ўзига хос патофизиологик бузилишлардан бири бу дислипидемия ҳисобланиб, кўпчилик беморларда ЗПЛП-ХС ва учаилглицеридлар қон зардобини концентрацияси ошганлиги ва ЗЮЛП-ХС концентрацияси пасайганлиги аниқланган [20,122,131]. Шу сабабли, дислипидемия ҳолати ва РТПКС орасида ўзаро боғлиқликни ўзаро чуқурроқ аниқлаш мақсадида,

хамда бу ҳолатни беморлар ТМИ боғлиқлигини аниқлаш мақсадида LDLR (low density lipoprotein receptor) ва LP(a) омиллар текширилди (4.4- ва 4.5-расмларга қаралсин). Lp(a) – липопротеин а ЗПЛП ўхшаш бўлиб, холестерин эфирларига бой липид ядроси ва апоВ-100 ва махсус апо(а) оксилени ўзида тутати. Lp(a) ҳали тўлиқ ўрганилмаган бўлиб, умумий ҳолатда липид алмашинувида, эндотелиал жароҳатланиш жойида йиғилиб моноцит/макрофагларни М1 типдаги макрофагларга дифференцияланишини таъминлаш орқали улардан яллиғланишга олиб келувчи цитокинларини продукциясини индуцирлайди (хусусан, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF-  $\alpha$ ) каби таъсир кўрсатиш ва ангиогенезга (эндотелиоцитлар пролиферацияси ва миграциясига) кучайтирувчи таъсир кўрсатиши исботланган. Гарчи, тестостерон Lp(a) концентрацияси пасайтирувчи таъсир кўрсатишини баъзи тадқиқотлар кўрсатган бўлсада, Lp(a) РТПКС ривожланишида компенсатор ёки мустақил патогенетик механизм орқали индуцирловчи таъсир кўрсатиши ҳали исботланмаган.



**4.4-расм. Қон зардобда LDLR концентрациясининг (пг/мл) турли гуруҳларда аниқланган натижалари.**

*Изоҳ:\*\*\* - назорат гуруҳига нисбатан –  $p < 0,001$ .*

4.4-расмда келтирилганидек, кон зардобидаги эрувчан LDLR концентрациясини турли қиёсий ва асосий ТПКС гуруҳ беморларда  $246,0 \pm 14,46$  пг/мл ва  $195,45 \pm 18,4$  пг/мл ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич  $277,5 \pm 9,38$  пг/млга тенг бўлди. Агар қиёсий гуруҳдаги беморларда назорат гуруҳига нисбатан 1,12 маротаба паст бўлса, семизлик мавжуд бўлган ТПКС беморлар гуруҳида 1,42 ( $p < 0,05$ ) маротаба паст бўлиб, қиёсий гуруҳга нисбатан ҳам 1,26 ( $p < 0,05$ ) маротаба пастлигича сақланиб қолди. Шунга асосан, LDLR омилини ТПКС ривожланишида турлича ТВИ эга беморларда прогностик ва патогенетик аҳамияти текширилди (4.4-жадвалга қаралсин).

#### 4.4-жадвал

**LDLR омилини семизликда ва унга мустақил тарзда ТПКСни  
прогнозлашдаги аҳамияти**

| Кўрсаткичлар | SE   | SP   | AUC  | RR   | 95%CI     | P       |
|--------------|------|------|------|------|-----------|---------|
| Қиёсий гуруҳ | 0,6  | 0,63 | 0,61 | 1,5  | 0,9-2,29  | $>0,05$ |
| Асосий гуруҳ | 0,92 | 0,63 | 0,81 | 4,64 | 1,88-11,4 | $<0,01$ |

4.4-жадвалда келтирилганидек, LDLR омилини турли гуруҳ беморлари, хусусан семизлик мавжуд ТПКС беморларда прогностик аҳамияти жуда яхши даражада эканлиги аниқланган бўлса ( $AUC=0,81$ ), ТМИ нормал бўлган ТПКС беморларда бу кўрсаткич қониқарли ( $AUC=0,61$ ) эканлиги аниқланди. Шуниндек, нисбий ҳавф омили юзасидан, LDLR омили семизлик кузатилган ТПКС хавфини 4,64 марта (95%CI: 1,88-11,4;) оширганлиги аниқланди ва бу кўрсаткич статистик ишончли деб топилди ( $p < 0,01$ ). Бошқа томондан, семизлик мавжуд бўлмаган ТПКС беморларда эса нисбий хавф омили 1,5 (95%CI: 0,9-2,29;) ни ташкил этди, аммо бу кўрсаткич статистик ишончли деб топилмади ( $p > 0,05$ ). Келтирилган кўрсаткичлар бўйича шуни хулоса қилиш мумкинки, LDLR маркёри ва семизлик мавжуд ТПКС беморларда ўзаро

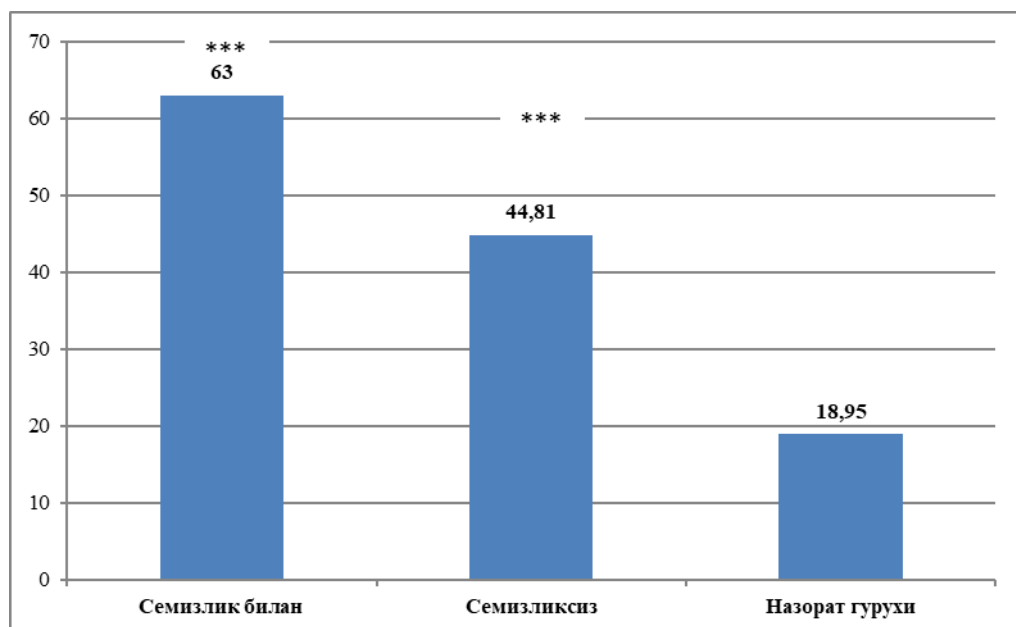
ишончли боғлиқлик аниқланди, аммо семизлик омилига мустақил тарзда LDLR маркёри ТПКС ривожланишида индуцирловчи аҳамияти аниқланмади.

LDLR – хужайра устида жойлашган рецептори ҳисобланиб, асосий вазифаси ЗПЛПни (унинг апоВ ва апоЕ оксиллари билан боғланиш орқали) хужайра ичига рецептор-воситасида эндоцитозлаш орқали қондаги ЗПЛП-ХС нормал миқдорда сақланишини таъминлайди. LDLR ЗПЛП билан боғлангандан сўнг, клатрин билан қопланган везикула ҳосил қилиб эндоцитозлайди ва лизосома билан қўшилиб эндосома ҳосил қилади. Кислотали шароитда (метаболик ацидоз) рецептори лиганд билан боғланиши узилади ва LDLR ЗПЛП-ХС қайта хужайра юзасига қайтарилади. LDLR кодловчи ген мутацияси натижасида оилавий гиперхолестеринемия ривожланади [95,99].

Амалга оширилган тадқиқотлар натижасига кўра, LDLR адекват экспрессияси бошқаришда қатнашувчи PCSK9 оксиленинг экспрессияси ТПКС модели яратилган сичқонларда ошганлиги аниқланди. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) омили эндоцитозга учраган LDLR деградацияланиши таъминлаш орқали, ҳамда LDLR гени транскрипцияланиши ингбирилаш орқали, унинг миқдорини бошқаради. Шунга кўра, хужайра юзасида LDLR миқдори камаяди. Бунинг натижасида ривожланган дислипидемия тухумдон фолликулаларида андроген ва эстрогенлар продукциясини ошириши орқали ЛГ гиперсекрецияси фолликулогенезни кейинги нормал ривожланиши бузилиши – кисталар ривожланишига сабаб бўлиши мумкин [91,109,140]. Аммо бизнинг тадқиқот натижасига кўра, LDLR экспрессиясини камайиши семизлик омилига мустақил тарзда ТПКС ривожланиши аҳамиятлилиги исботланмади (4.4-жадвалга қаралсин).

Шуниндек, дислипидемия маркёрларидан бири – Lp (a), турли гуруҳларда олинган натижаларига кўра, асосий гуруҳдаги семизлик мавжуд ва семизлик кузатилмаган беморларда, натижалар мос равишда,  $63 \pm 1,21$  ( $p < 0,05$ ) мг/длни ва  $44,81 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$ ) мг/длни ташкил этган бўлса, назорат

гуруҳида  $18,95 \pm 2,4$  мг/млни ташкил қилди. Олинган натижалар бу омилни назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан қиёсий гуруҳда 2,37 ( $p < 0,001$ ) маротаба ортган бўлса, асосий гуруҳ беморларнинг қон зардобиди бу кўтарилиш 3,33 ( $p < 0,001$ ) назорат гуруҳига нисбатан, 1,4 ( $p < 0,05$ ) маротаба ортганлиги аниқланди.



#### 4.5-расм. Қон зардобиди Lp(a) концентрациясининг (нг/мл) турли гуруҳларда аниқланган натижалари.

Изоҳ: \*\*\* - назорат гуруҳига нисбатан –  $p < 0,001$ .

Lp(a) миқдорини бемор гуруҳларида назорат гуруҳидан статистик ишончли юқорилигини билган ҳолда, уни ТПКСдаги патогенетик аҳамияти ва прогностик самарадорлиги ҳисобланди (4.5-жадвалга қаралсин). 4.5-жадвалда келтирилганидек, Lp(a) маркёрини ТПКС прогнозлашдаги самарадорлиги, семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган ТПКС беморларда, мос равишда, аъло ( $AUC=0,9$ ) ва жуда яхши ( $AUC=0,86$ ) даражада эканлиги аниқланди. Шуниндек, Lp(a) маркёрини ТПКС ривожланишда патогенетик аҳамияти беморларнинг ТМИ факторига мустақил тарзда индуцирловчи таъсир кўрсатиши аниқланди. Унга кўра, семизлик мавжуд беморларда нисбий хавф омили 11,5 (95%CI: 3,0-43,9;  $p < 0,01$ ) марта ошганлиги, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 6 (95%CI: 2,4-14,99;  $p < 0,01$ ) марта ошганлиги аниқланди. Келтирилган,

натижалардан келиб чиқиб шуни айтиш мумкинки, Lp(a) фактори ТПКС диагностикасида ТВИга мустақил тарзда специфик маркёр сифатида қараш мумкин.

#### 4.5-жадвал

##### **Lp(a) омилини семизликда ва унга мустақил тарзда ТПКСнинг рецидивланишини прогнозлашдаги аҳамияти**

| Кўрсаткичлар | SE   | SP   | AUC  | RR   | 95%CI     | P     |
|--------------|------|------|------|------|-----------|-------|
| Қиёсий гуруҳ | 0,9  | 0,80 | 0,86 | 6,0  | 2,4-14,99 | <0,01 |
| Асосий гуруҳ | 0,96 | 0,80 | 0,9  | 11,5 | 3,0-43,9  | <0,01 |

Lp(a) – липопротеин А ЗПЛП ўхшаш бўлиб, холестерин эфирларига бой липид ядроси ва апоВ-100 ва махсус апо(а) оксилани ўзида тутати. Lp(a) ҳали тўлиқ ўрганилмаган бўлиб, умумий ҳолатда липид алмашинувида, эндотелиал жароҳатланиш жойида йиғилиб моноцит/макрофаглари М1 типдаги макрофагларга дифференцияланишини таъминлаш орқали улардан яллиғланишга олиб келувчи цитокинларини продукциясини индуцирлайди (хусусан, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF-  $\alpha$ ) каби таъсир кўрсатиш ва ангиогенезга (эндотелиоцитлар пролиферацияси ва миграциясига) кучайтирувчи таъсир кўрсатиши исботланган [20,122,131]. Гарчи, тестостерон Lp(a) концентрацияси пасайтирувчи таъсир кўрсатишини баъзи тадқиқотлар кўрсатган бўлсада, Lp(a) ТПКС ривожланишида компенсатор ёки мустақил патогенетик механизм орқали индуцирловчи таъсир кўрсатиши ҳали исботланмаган. Бундан ташқари, текширилган LDLR ва Lp(a) маркёрларни патогенетик аҳамиятини чуқурроқ тушуниш мақсадида баъзи биокимёвий кўрсаткичлар билан корреляцион анализи ўтказиб кўрилди (4.6-жадвалга қаралсин).

**LDLR ва Lp(a) биомаркерларини бошқа кўрсаткичлар билан бемор  
гуруҳларида корреляцион боғланишлар**

| Кўрсаткичлар              | Қиёсий гуруҳ (ТВИ<24,9) |       | Асосий гуруҳ (ТВИ>29,9) |                   |
|---------------------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------------------|
|                           | LDLR                    | Lp(a) | LDLR                    | Lp(a)             |
| Умумий ХС,<br>ммол/л      | 0,15                    | 0,19  | 0,17                    | 0,23              |
| ЗЮЛП-ХС, ммол/л           | -0,01                   | 0,07  | 0,03                    | 0,01              |
| ЗПЛП-ХС, ммол/л           | 0,14                    | 0,28  | 0,33 <sup>a</sup>       | 0,26              |
| AR                        | 0,14                    | 0,11  | 0,32 <sup>a</sup>       | 0,28 <sup>a</sup> |
| Инсулин, $\mu\text{U/mL}$ | 0,17                    | 0,09  | 0,23                    | 0,31 <sup>a</sup> |
| ЛГ/ФСГ                    | 0,04                    | 0,06  | 0,13                    | 0,28 <sup>a</sup> |
| Умумий тестостерон, нг/дл | 0,13                    | 0,1   | 0,25                    | 0,33 <sup>a</sup> |
| Эркин тестостерон, пг/мл  | 0,12                    | 0,1   | 0,22                    | 0,26              |
| Эстеродиол, пг/мл         | -0,01                   | 0,06  | -0,19                   | -0,24             |
| E2/T                      | 0,09                    | 0,03  | -0,26                   | -0,15             |
| АКТГ, пмоль/л             | 0,18                    | 0,21  | 0,03                    | 0,15              |
| Кортизол, нг/мл           | 0,02                    | 0,07  | 0,16                    | 0,11              |

*Изоҳ: a – статистик ишончлилик –  $p < 0,05$ . Натижалар қўйидигачи интерпретацияланди – 0,01 – 0,29 кучсиз боғланиш, 0,30-0,70 ўртача кучдаги боғланиш, 0,70 дан юқори кучли боғланиш.*

4.6-жадвалда келтирилганидек, семизлик мавжуд бўлмаган РТПКСли беморларда LDLR ва Lp(a) кўрсаткичлари ва бошқа биомаркёрлар орасида статистик ишончли корреляцион боғланиш топилмади. Бошқа томондан, семизлик мавжуд ТПКС беморларда LDLR ва ЗПЛП, AR кўрсаткичлари орасида ўрта кучдаги мусбат боғланиш мавжудлиги, Lp(a) кўрсаткичи ва

бошқа биомаркёрлар, хусусан инсулин, умумий тестостерон орасида ўрта кучдаги мусбат боғланиш мавжудлиги, AR, ЛГ/ФСГ нисбати кўрсаткичлари билан эса тўғри кучсиз боғланиш мавжудлиги аниқланди. Келтириб ўтилган корреляцион анализи натижалари таҳлилига кўра, семизлик мавжуд беморлардагина LDLR ва Lp(a) маркёрларини фақат шу гуруҳда аҳамиятли эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, дислипидемияга оид факторлардан LDLR ва Lp(a) каби маркёрлар натижаларига кўра, LDLR миқдори семизлик кузатилган беморларда семизлик кузатилмаган ва назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли пасайганлиги аниқланди, бошқа томондан, Lp(a) маркёрини иккала бемор гуруҳларда ҳам назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли ошганлиги топилди. Шуниндек, LDLR ва Lp(a) омилларни ТПКС ривожланишида прогностик аҳамияти (AUC), мос равишда семизлик кузатилган беморлар учун 0,81 ва 0,9 эканлиги, семизлик мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан эса 0,61 ва 0,86 эканлиги аниқланди. Шу билан бирга, LDLR омилини ТПКС ривожланиш хавфини ошириш орқали патогенетик роли фақат семизлик кузатилган беморлар учун статистик ишончилиги аниқланди, бошқа томондан Lp(a) омилида эса бундай таъсир иккала бемор гуруҳлар учун аниқланди. Шундан келиб чиқиб, LDLR омили ТПКС ривожланишида фақат семизлик омили билан ўзаро синтропик таъсири натижасида аҳамиятлилиги, бошқа томондан, Lp(a) омилини ТМИ мустақил тарзда ТПКС ривожланиш хавфини ошириши тасдиқланди. Бошқа томондан, корреляцион анализи натижаларига кўра, Lp(a) ва LDLR биомаркёрларини семизликка мустақил ҳолда бошқа биокимёвий ўзгаришлар билан статистик ишончли боғланиш мавжуд эмаслиги аниқланди.

#### **IV БОБ бўйича хулосалар:**

Lp-PLA2 маркери миқдори семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда назорат гуруҳига нисбатан, мос равишда 2,43 ( $p<0,001$ ) ва 1,49 ( $p<0,05$ ) марта ошганлиги аниқланди. Ҳамда, Lp-PLA2 маркёрини

прогностик самарадорлиги семизлик мавжуд беморлар учун жуда яхши даражада, семизлик мавжуд бўлмаган беморлар учун эса қониқарли даражада эканлиги аниқланди. Шуниндек, нисбий хавф омили натижасига кўра, Lp-PLA2 маркёрини юқори концентрацияси ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 4,93 мартага ( $p < 0,001$ ), семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 1,45 мартага ( $p < 0,05$ ) ошириш аниқланди. Келтириб ўтилган натижалар, Lp-PLA2 ТПКС ривожланишида фақат семизлик омили билан синтропик таъсир этиши орқали аҳамиятли бўлиши мумкинлиги аниқланди. Хусусан, корреляцион анализи натижалари ҳам бу фикрни тасдиқлади ва ТПКСга хос бўлган специфик маркёрлари (ЛГ/ФСГ, умумий тестостерон, эстрадиол ва E2/T нисбати кўрсаткичлари бўйича мос равишда –  $r = 0,31$ ;  $r = 0,35$ ;  $r = -0,46$  –  $p < 0,05$ ) ва Lp-PLA2 орасида семизлик мавжуд беморлардагина статистик ишончли боғланиш аниқланди, бошқа томондан семизлик мавжуд бўлмаган беморларда бундай ўзгариш топилмади.

LOX-1 маркёри плазма концентрацияси семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда назорат гуруҳига нисбатан, мос равишда 2 ( $p < 0,001$ ) ва 1,84 ( $p < 0,01$ ) марта ошганлиги аниқланди. Шуниндек, LOX-1 маркёрини прогностик самарадорлиги семизлик мавжуд беморлар учун жуда яхши даражада, семизлик мавжуд бўлмаган беморлар учун эса яхши даражада эканлиги аниқланди. Шуниндек, нисбий хавф омили кўрсаткичи натижасига кўра, LOX-1 маркёрини юқори концентрацияси ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 2,9 мартага ( $p < 0,001$ ), семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 2,79 мартага ( $p < 0,001$ ) ошириш орқали ТПКС ривожланишида семизлик омилига мустақил тарзда индуцирловчи аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Бошқа томондан, корреляцион анализи натижалари, LOX-1 кўрсаткичи бўйича семизлик мавжуд бўлмаган ТПКС беморларда, фақат ЛГ/ФСГ, АКТГ ва кортизол орасида мусбат боғланиш мавжудлигини кўрсатган бўлса, семизлик мавжуд беморларда ХС, ЗЮЛП-ХС, ЗПЛП-ХС, АР, инсулин плазма концентрацияси, ЛГ/ФСГ, умумий ва эркин тестостерон, E2/T (мос равишда,  $r = 0,33$ ;  $r = -0,28$ ;

$r=0,49$ ;  $r=0,52$ ;  $r=0,61$ ;  $r=0,28$ ;  $r=0,33$ ;  $r=0,37$ ;  $r=-0,39$  ва барча натижалар –  $p<0,05$ ) орасида ишончли боғланиш мавжудлиги аниқланди.

LDLR плазма концентрациясига текширилганида, семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда назорат гуруҳига нисбатан, мос равишда 1,42 ( $p<0,05$ ) ва 1,13 ( $p>0,05$ ) марта камайганлиги аниқланди. Ҳамда, LDLR маркёрини прогностик самарадорлиги семизлик мавжуд беморлар учун жуда яхши даражада, семизлик мавжуд бўлмаган беморлар учун эса қониқарли даражада эканлиги аниқланди. Шуниндек, нисбий хавф омили натижасига кўра, LDLR маркёрини концентрациясини абберант тарзда камайиши ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 4,64 мартага ( $p<0,001$ ), семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 1,5 мартага ( $p<0,05$ ) ошириш аниқланди. Келтириб ўтилган натижалар, LDLR ТПКС ривожланишида фақат семизлик омили билан синтропик таъсир этиши орқали аҳамиятга эга эканлиги топилди. Коррекция анализ натижасига кўра, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда LDLR ва текширилган бошқа кўрсаткичлар бўйича статистик ишончли боғланиш топилмади, бошқа томондан, семизлик мавжуд беморларда эса, ЗПВП-ХС ( $r=0,33$ ), AR ( $r=0,32$ ) кўрсаткичлари билан статистик аҳамиятли боғланиш аниқланди.

Lp(a) фактори плазма концентрацияси текширилганида, семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда назорат гуруҳига нисбатан, мос равишда 3,24 ( $p<0,001$ ) ва 2,36 ( $p<0,001$ ) марта ошганлиги аниқланди. Ҳамда, Lp(a) маркерини прогностик самарадорлиги семизлик мавжуд беморлар учун жуда аъло даражада, семизлик мавжуд бўлмаган беморлар учун эса жуда яхши даражада эканлиги аниқланди. Шуниндек, нисбий хавф омили натижасига кўра, Lp(a) маркёрини юқори концентрацияси ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 11,5 мартага ( $p<0,001$ ), семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 6 мартага ( $p<0,001$ ) ошириш аниқланди. Келтириб ўтилган натижалар, Lp(a) маркёрини ТПКС ривожланишида семизлик факторига мустақил тарзда ТПКС диагностикасида маҳсус маркёр сифатида аҳамиятга эга эканлигини

билдиради. Шуниндек, корреяцион анализи натижасига кўра, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда  $Lp(a)$  ва текширилган бошқа кўрсаткичлар бўйича статистик ишончли боғланиш топилмади, бошқа томондан, семизлик мавжуд беморларда эса, AR ( $r=0,28$ ), инсулин ( $r=0,31$ ), ЛГ/ФСГ ( $r=0,28$ ), умумий тестостерон ( $r=0,33$ ) кўрсаткичлари билан статистик аҳамиятли боғланиш аниқланди.

#### **§ 4.3. Рецидивланган тухумдон поликистоз синдроми мавжуд аёлларда коррекция қилиш усуллари ва натижалари**

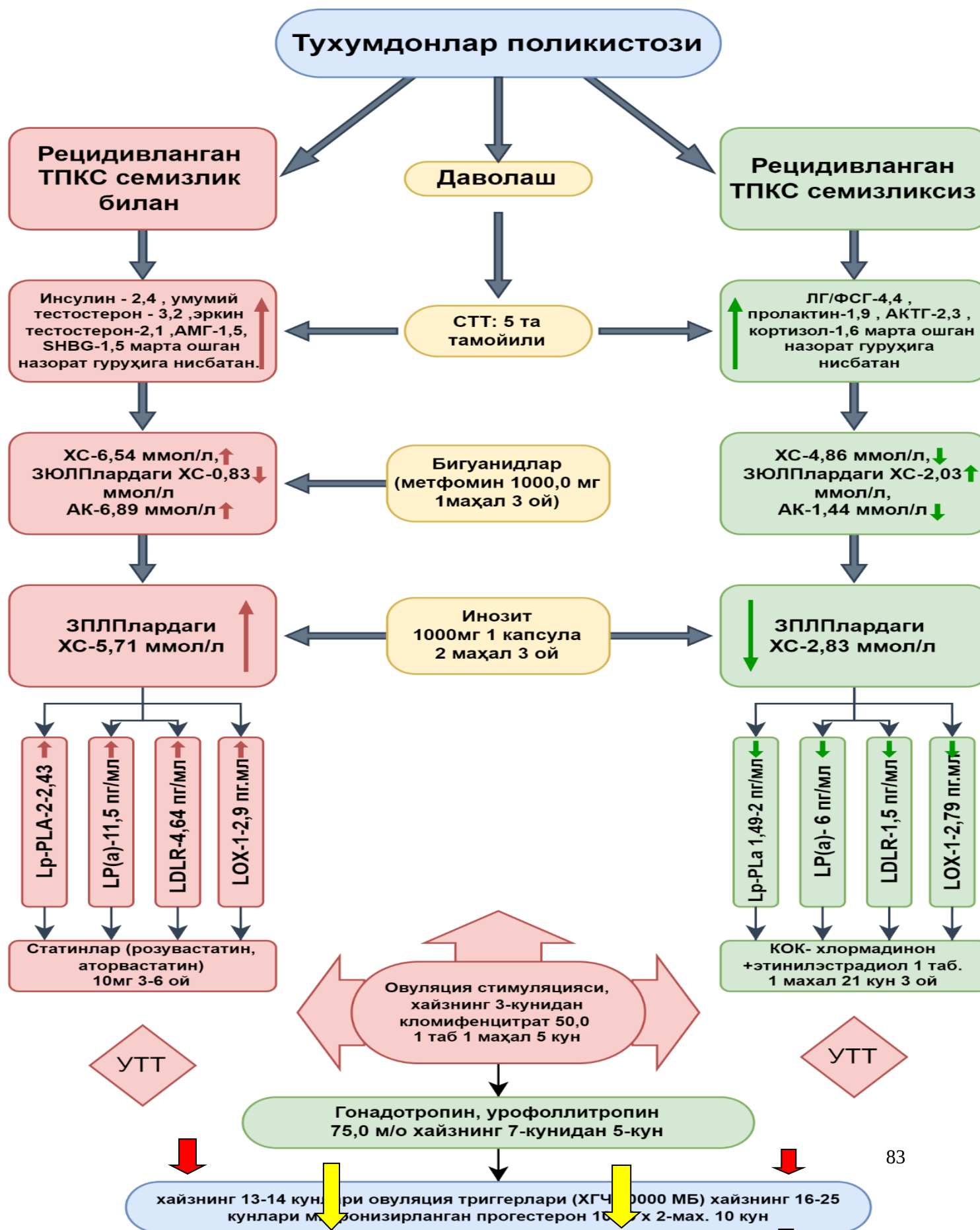
Рецидивланган тухумдон поликистозини даволашда авваламбор унинг клиник кўриниши, лаборатор кўрсаткичлари ва пациентнинг репродуктив режаларига қараб даволаш режасини тузиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Бизнинг текширишларимизда асосий гуруҳ ва қиёсий гуруҳдаги аёлларга алоҳида ва индивидуал ёндашув олиб борилди. Бундай ёндашувнинг асосий ўзаги улардаги липид спектридаги тебранишлар ва молекуляр даражадаги ўзгаришлардан келиб чиқди. Тухумдон поликистозининг рецидивланиши ва пациентнинг яна аввалги муаммо билан тўқнашишига асосий сабаб бу липид спектри ва гормонал фондаги такрорий ўзгаришлар бўлиб, РТПКС ни башоратлашда амалий аҳамиятга эга янги молекуляр маркёрлар  $Lp-PLA2$  ва LOX-1 ва уларнинг гормонал фон билан боғлиқлиги аниқланди. Асосий ва қиёсий гуруҳдаги пациентларни даволашда илмий тадқиқотимизнинг натижаларига асосланган алгоритм бўйича даво олиб бордик.

Биринчи этап давомизни иккала гуруҳда, айниқса РТПКС семизлик билан бўлган гуруҳда соғлом турмуш тарзини тарғибот қилишдан бошладик. Ушбу дастурда соғлом турмуш тарзининг 5 та принциплари, яъни ортиқча вазндан табиий равишда секинлик билан халос бўлиш, бу бир кунда 5000-10000 кадам юриш, рационал овқатланиш, зарарли одатлардан воз кечиш, руҳиятни қўллаб-қувватлаш, фақат ижобий эмоциялар билан контактда бўлишни ўз ичига олади. Семизлик билан боғлиқ РТПКС аёлларда СТТ тамойиллари узоқроқ ва жиддий олиб борилди.

Семизлик билан бўлган ТПКС аёлларга қуйидаги даволар олиб  
борилди: 1. Бигуанидлар (метформин) тўқималардаги  
инсулинрезистентликни пасайтириш мақсадида берилди ва унинг миқдори  
хар бир аёл учун индивидуал танланди ва суткада 1000 мг дан 1 маҳални  
ташқил қилди. 2. ТВИ> 30 бўлганларда гипокалорияли диета билан бирга  
жисмоний ҳаракатлар ошириб борилди. 3. Ўртача баланд бўлган  
гиперпролактинемия ҳолатида эса дофамин рецепторлари агонистлари қисқа  
курсларда индивидуал танланган дозаларда бериб борилди. Проллактин  
гормонининг миқдорини эса назорат қилиб бориш ҳар 2 ҳафтада бир марта  
олиб борилди. Иккала гуруҳ аёлларда қуйидаги умумий даволар олиб  
борилди: 1. Спиронолактон – верошпирон (калий ва натрийни сақлаб турувчи  
диуретик). Ушбу дори воситаси бир суткада 50 мг дан 200 мггача берилди ва  
уни қабул қилиш давомида қоннинг электролит балансини ва биокимёвий  
кўрсаткичларни назорат қилиб бориш шарт. 2. Уч ой давомида монофазали  
перорал антиандроген хусусиятга эга булган контрацептивлар бериб борилди  
ва ҳайз цикли тиклангандан сўнг ва эндометрий қавати адекват жавоб  
бергандан сўнг 2 чи фазада микронизирланган прогестерон 100 мг дан 2  
маҳал 2 ва 3 циклда бериб борилди. 3. Семизлик билан бўлган беморларга  
холестерин миқдорини камайтирадиган статинлар, яъни ГМК-КоАредуктаза  
ингибиторларидан розувастатин ёки аторвастатин 10 мгдан 3 ойгача бериб  
борилди. 4. Овуляция стимуляцияси учун ҳайзнинг 3-кунидан кlostильбегит  
1 таб 1 маҳал 5 кун берилди ва эндометрийнинг қалинлигига қараб  
фемистрон 1 таб 2 маҳал 10 кун, ҳайзнинг 7- кунидан гонадотропинлар  
Алемона 75,0 м/о 5 кун давомида ва 14- чи куни фолликула размери ва  
эндометрийнинг қалинлигига қараб овуляция триггерлари ХГ 100000 Т.Б.  
берилди. Ҳайзнинг 2-фазасини қўллаб туриш мақсадида ҳайзнинг 16-кунидан  
25-кунигача микронизирланган прогестерон 100 1 таб 2 маҳал 10 кун қабул  
қилиш буюрилди. Албатта, шуни таъкидлаб ўтиш лозим, барча алгоритмнинг  
қадамлари УТТ да фолликулометрия билан бирга олиб борилди.  
Рецидивланган ТПС даволашда олиб борилганда қуйидаги натижаларга

эришилди: асосий гуруҳдаги пациентларда эркин холестериннинг миқдори даводан олдин ва кейин ўлчанганда унинг миқдорининг даводан сўнг нормал кўрсаткичларга яқинлашганлиги аниқланди, яъни –  $5,9 \pm 0,04$  ммоль/л, қиёсий гуруҳ аёлларда эса ушбу кўрсаткич мос равишда –  $4,09 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ) ни ташкил қилди. Эркин ёғ кислоталари кўрсаткичи эса гуруҳларда –  $0,78 \pm 0,4$  ммоль/л ва  $0,58 \pm 0,3$  ммоль/л ни ташкил қилди ( $p > 0,05$ ). Атерогенлик коэффиценти семизлик билан бўлган гуруҳда нормал кўрсаткичларга яқинлашган-  $3,1 \pm 0,02$ , қиёсий гуруҳдаги аёлларда эса –  $2,6 \pm 0,03$  ( $p > 0,05$ ). Тестостерон миқдори иккала гуруҳдаги аёлларда нормал кўрсаткичларга тушди. Тестостерон ўртача миқдори кўрсаткичи семизлик билан бўлган гуруҳ аёлларида  $3,1 \pm 0,4$  нмоль/л, қиёсий гуруҳда эса ушбу кўрсаткич –  $3,1 \pm 0,6$  нмоль/л ни ташкил қилди. ДГЭА миқдори эса  $12,92 \pm 1,7$  ммоль/л ва  $13,56 \pm 1,4$  ммоль/л мос равишда кўрсаткичлари аниқланди. ТПКС семизлик билан гуруҳдаги 21 ( $32,7 \pm 5,6\%$ ) ва семизликсиз гуруҳ аёлларининг 16 ( $18,9 \pm 4,6\%$ ) тасида эркин тестостерон миқдори нормага нисбатан баландроқ эканлиги аниқланди ва у  $3,67 - 4,3$  нмоль/л ( $p > 0,005$ ) чегарасида тебраниб турди. Гуруҳларда ДГЭА кўрсаткичлари ёш нормасига тўғри келди. ТПКС клиник кўринишлари даво давомида пасайганлиги қайд қилинди. Иккала гуруҳ аёлларнинг даводан сўнг хайз цикллари нормаллашди. Рецидивланган ТПКСнинг семизлик билан гуруҳдаги пациентлар  $7,8 \pm 1,3$  кг гача вазн ташлашди. Аммо гирсутизм даво натижасида ўзгариши талаб даражасида бўлмади. Семизлик бўлган гуруҳдаги аёлларнинг барчасида ҳам тана вазни кутилган кўрсаткичларгача пасайтиришга эришилмади, аммо уларнинг ҳаёт сифати яхшиланди ва ижобий репродуктив натижаларга эришилди (алгоритмга қаранг).

# Тухумдон поликистозининг рецидивланишини эрта диагностика қилиш ва унинг давосини оптималлаштириш алгоритми



## ХОТИМА

Тухумдон поликистоз синдроми бепуштликнинг асосий сабабларидан бири сифатида бутун дунё гинеколог ва репродуктолог мутахассисларга жуда яхши маълум. Замонавий адабиётларда ТПКС мустақил касаллик сифатида эмас, балки бир қатор симптомларни бирлаштирган ва умумий клиник ва биокимёвий кўринишга эга бўлган ҳодиса сифатида қаралади [1, 4, 6]. Ривожланган мамлакатларда метаболик синдром ва унга боғлиқ бўлган асоратларнинг учраш частотаси 30 ёшдан ошган аёллар орасида 20% га етади [95]. Таъкидлаш жоизки, биз яшаб турган даврда, жадал ривожланишлар содир бўлиб турган вақтда ва технологик тараққиёт шароитида ривожланган мамлакатларда ушбу синдромдан азият чекадиган аёллар сони йил сайин ортиб бормоқда. ТПКС билан аёлларни репродуктив функциясини амалга ошириш билан боғлиқ муаммолар алоҳида аҳамиятга эга ва ушбу муаммолар билан нафақат гинекологлар, репродуктологлар, балки кенг миқёсда эндокринологлар, диетологлар ҳам шуғулланиб келишмоқда [16, 19, 20]. Турли манбаларга кўра, ривожланган мамлакатларнинг аёллар аҳолисида ТПКС билан касалланиш даражаси 20% га етади ва ановуляция бепуштлиги бўлган аёлларда гиперандрогения 75% ҳолларда унинг асосий сабабидир. Проспектив текширишларда 2020-2022 йилларда жами 132 та аёл текширилган, улар 3 гуруҳга бўлиб ўрганилган. 1 –гуруҳ асосий гуруҳ бўлиб, 57 та семизлик билан рецидивланган ТПКС мавжуд аёллардан ташкил топган. 2- гуруҳ қиёсий гуруҳ бўлиб, семизликсиз рецидивланган ТПКС билан 48 та аёлни ташкил қилган. 3 -гуруҳни 27 та гинекологик соғлом ташкил этган.

Маълум бўлишича, асосий гуруҳ аёлларнинг аксарияти қишлоқда яшаши аниқланган (36/63,2%;), шаҳарда эса бу кўрсаткич сезиларли пастрок (21/36,8%), қиёсий гуруҳининг аксарияти (26/54,24%) шаҳарда яшовчилардан ташкил топган. Бизнинг текширишларимизда ТПКСнинг рецидивланиши аксарият фаол репродуктив ёшда 26 – 35 ёшларда кўп учраганини аниқладик.

Касбий мансублигини таҳлил қилганда, ТПКС семизлик билан шакли уй бекаларида, аксинча эса семизликсиз кўриниши ақлий меҳнат билан шуғулланадиган аёллар ўртасида кўпроқ учраб экан, бу ҳолат эса соғлом турмуш тарзининг бузилиши билан боғлиқ деб ҳисобладик. Бу натижалар Сухоносова Е.Л. тадқиқот натижаларидан фарқ қилиб, уларнинг текширишлари бўйича ақлий меҳнат қиладиганларда семизлик уй бекаларидан кўпроқ учраган.

Қиёсий гуруҳ қон зардобидида умумий холестерин миқдори назорат гуруҳи натижаларига нисбатан камайишига мойиллик кузатилган бўлса, ЗПЛП-ХС миқдори 1,17 маротаба пасайиши кузатилган бўлса, ЗЮЛП-ХС миқдори статистик ишонарли 1,27 маротаба ортди. Бу эса атерогенлик коэффицентини 1,44 маротаба камайишига олиб келди. Асосий гуруҳда эса умумий ХС миқдори 1,33 ва 1,34 маротаба назорат ва қиёсий гуруҳлардаги кўрсаткичларга нисбатан ортди. ЗПЛП-ХС миқдори 1,73 ва 2,02 маротаба ортган бўлса, ЗЮЛП-ХС миқдори 1,93 ва 2,45 маротаба пасайиши кузатилди. Қон зардобининг липид таркибидаги бундай ўзгаришлар атерогенлик коэффицентини назорат ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,31 ва 4,78 маротаба ортишига олиб келди.

ТПКСли беморларда (қиёсий гуруҳ) назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан инсулин концентрацияси 1,53 марта ортиши аниқланди, бу эса тухумдон поликистози ва семиришга мойиллик бўлган аёлларга хосдир. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобидида ЛГ миқдори мос равишда назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 4,1 марта ошганлиги, ФСГ миқдорини 1,69 марта камайганлиги ва уларни нисбатини (ЛГ/ФСГ) 2,42 марта ортганини кузатдик. Қиёсий гуруҳ беморларнинг қон зардобидида АМГ миқдорини ортишига мойиллик кузатилган бўлса, умумий ва эркин тестостерон миқдорлари мос равишда 2,3 ва 1,85 маротаба кўтарилиши, эстрадиол миқдорини эса 1,29 марта камайганлигини кўришимиз мумкин. Бундай ўзгаришлар эстрадиол тестостерон нисбатини (Е2/Т) деярли 3 маротаба пасайишига олиб келди la Марса А. ва унинг ҳамкасблари келтирган маълумотида кўра, Е2/Т нисбати

ароматаза активлигини баҳолашда ишончли усуллардан бири ҳисобланади. Биз аниқлаган натижа, Глухова М. В. ва унинг ҳамкасблари аниқлаган натижага ўхшаш бўлиб, АМГ миқдорини ортишига мойиллик кузатилган ТПКС диагнозини тасдиқлашга имкон беради [24].

ТПКС бўлган ва семизлик кузатилмаган аёллар қон зардобиди SHBG ва ДГЭА миқдорлари 1,3 ва 1,32 маротаба пролактин миқдори 1,93 марта ошганлиги аниқланди. Тиреоид кўрсаткичларини таҳлил қилиш ТТГ миқдорини қиёсий гуруҳ аёллар қон зардобиди 1,89 кўтарилганлигини, Т4 миқдори эса 1,25 марта камайганлигини кузатдик. Бу эса аёлларда гипотиреоз мавжудлигидан далолат беради. АКТГ ва кортизол миқдори 3,4 ва 1,57 маротаба ошганлиги аниқланди, ҳамда гиперкортизолемия (Иценко-Кушинг синдроми) мавжудлигидан далолат беради.

ТПКС ва семизлик мавжуд бўлган аёлларнинг қон зардобиди гормонлар миқдорини аниқлаш назорат ва қиёсий гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан инсулин концентрацияси 2,32 ва 1,51 марта ошганлиги кўрсатди ва семизлик ҳамда поликистозга хос ўзгаришлар мавжудлигидан далолат берди. Асосий гуруҳ аёлларнинг қон зардобиди ЛГ миқдори назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 4,2 марта ортиб қиёсий гуруҳ кўрсаткичларидан фарқланмади. ФСГ миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,32 марта камайган бўлса, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,28 маротаба юқори бўлди бу эса ЛГ/ФСГ кўрсаткичини 2,03 марта ошишига, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,2 маротаба пастлигича сақланиб қолди. Биз аниқлаган натижа, Чернуха Г. Е ва унинг ҳамкасблари аниқлаган натижага ўхшаш бўлиб, ЛГ/ФСГ кўрсаткичи ТПКС диагнозини тасдиқлашга имкон беради [81].

АМГ миқдори 1,45 ва 1,26 маротаба назорат ва қиёсий гуруҳларга нисбатан ишонарли ортди. Умумий ва эркин тестостерон миқдорини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3,03 ва 2,18 маротаба, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,32 ва 1,17 марта ошганлигини кузатдик. Эстрадиол миқдорини 2,37 ва 1,83 марта назорат ва қиёсий гуруҳлар

кўрсаткичларига нисбатан мос равишда камайганлигини кузатдик. Бундай ўзгаришлар эстрадиол тестостерон нисбатини (E2/T) юқорида қайд этилган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан деярли 7,25 ва 2,43 марта камайганлиги ва шунга боғлиқ равишда ароматаза активлигини 86,2% га камайганлиги аниқланди. SHBG миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,5 марта ошган бўлса, қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ортишига мойиллик аниқланди. Шу каби ўзгаришлар ДГЭА миқдорида ҳам кузатилди: яъни назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,42 марта ошиб, қиёсий гуруҳга нисбатан ортишига мойиллик аниқланганлиги, прогестерон миқдори эса назорат ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишончли ўзгармаганлиги аниқланди.

Корреляция текшируви натижасига кўра, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда инсулин ва бошқа кўрсаткичлар орасида фақат ЛГ, ЛГ/ФСГ ва умумий тестостерон кўрсаткичлари орасида статистик ишончли ўртача кучдаги мусбат корреляция мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, АКТГ кўрсаткичи бўйича статистик ишончли корреляция натижаларидан, кортизол маркери билан (мусбат), ТТГ (мусбат), пролактин (мусбат), эркин тестостерон (мусбат), ЛГ (мусбат), ЛГ/ФСГ нисбати (мусбат), E2/T нисбати (манфий) эстрадиол (манфий) орасида ўртача кучдаги корреляцион боғланиш мавжудлиги аниқланди. Шуниндек, семизлик мавжуд беморларда инсулин маркери ва бошқа биомаркерлар корреляцияси натижасига кўра, ЛГ (мусбат), ХС (мусбат), AR кўрсаткичи (мусбат), ЗЮЛП-ХС (манфий), кортизол (мусбат), E2/T нисбати (манфий), умумий тестостерон (мусбат), эркин тестостерон (мусбат), ЛГ/ФСГ нисбати (мусбат), АМГ (мусбат) биомаркерлари билан эса ўртача кучдаги, эстрадиол (манфий), SHBG (манфий) биомаркерлари билан эса кучсиз корреляцион боғланиш мавжудлиги аниқланди ва статистик ишончли деб топилди. Бундан ташқари, семизлик мавжуд беморларда АКТГ ва бошқа биомаркерлар корреляцион анализи натижасида фақат кортизол биомаркери билан мусбат ўртача кучдаги боғланиш статистик аҳамиятлилиги тадбиқ этилди.

Lp-PLA2 кўрсаткичи натижаси, семизлик аниқланган ТПКС мавжуд беморларда  $291,7 \pm 13,71$  пг/млни ташкил этган бўлса, семизлик аниқланмаган ТПКС мавжуд беморларда ва назорат гуруҳида бу кўрсаткич мос равишда  $179,43 \pm 16,6$  пг/мл ва  $120,23 \pm 6,38$  пг/млни ташкил этди. Қизиқ томони, Lp-PLA-2 концентрацияси кўрсаткичи гарчи назорат гуруҳи натижаси билан солиштирилганда қиёсий гуруҳда 1,49 марта ошганлиги аниқланган бўлсада, унинг умумий кўрсаткичи нормал диапазонда эканлиги ( $<200$  пг/мл [110,167]) тадбиқ этилди. Асосий гуруҳда бу ўсиш яна ҳам яққолроқ бўлиб назорат ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2,47 ва 1,63 мартаба ортиши кузатилди.

Шунингдек, юқори миқдордаги Lp-PLA-2 маркерини семизлик ва семизлик кузатилмаган ТПКСли беморларда унинг патогенетик аҳамияти мустақил ҳолда текширилганида, биринчи беморларда (RR) кўрсаткичи бўйича 4,93 марта ошиши, иккинчи хил беморларда эса 1,45 марта ошириши аниқланди. Бу келтирилган маълумотлар шуни кўрсатадики, Lp-PLA-2 маркёри ТПКС ривожланиши патогенезида индуцирловчи аҳамияти фақатгина семизлик ҳолати мавжуд беморларда статистик ишончли бўлиб, семизлик ҳолатисиз ТПКСли беморларда эса унинг бундай таъсири статистик аҳамиятсиз деб топилди. Келтириб ўтилган маълумотлар, қон зардобида LOX-1 концентрациясини ошиши беморларда ТВИга мустақил тарзда ТПКС ҳавфини ошириши аниқланди. Биз аниқлаган натижа, Abraham Gnanadass S. ва унинг ҳамкасблари аниқлаган натижага ўхшаш бўлиб, LOX-1 маркёрини ТПКС ривожланишида мустақил омил сифатида эътироф этишга имкон беради [86,151].

Семизлик мавжуд ТПКС беморларда Lp-PLA2 ва ЗПЛП-ХС орасида кучли мусбат боғланиш, умумий ХС, AR кўрсаткичи, инсулин, ЛГ/ФСГ, умумий тестостерон орасида эса ўрта кучдаги мусбат боғланиш ва эркин тестостерон билан эса кучсиз мусбат боғланиш, E2/Т билан эса ўрта кучдаги манфий боғланиш мавжудлиги аниқланди. Бундан ташқари, LOX-1 кўрсаткичи ва бошқа биомаркерлар, хусусан умумий ХС, ЗПЛП-ХС, AR,

инсулин, ЛГ/ФСГ нисбати, умумий ва эркин тестостерон кўрсаткичлари орасида ўрта кучдаги мусбат боғланиш мавжудлиги, E2/T нисбати билан эса ўрта кучдаги тескари боғланиш мавжудлиги аниқланди. Келтириб ўтилган корреляцион анализи натижалари таҳлил қилинганида, семизлик мавжуд беморлардагина Lp-PLA2 ва LOX-1 маркерларини ТПКСга специфик биомаркерлари (ЛГ/ФСГ, умумий ва эркин тестостерон, эстрадиол ва E2/T нисбати) билан статистик ишончли боғланиш мавжудлиги аниқланди, бошқа томондан бундай натижа семизлик мавжуд бўлмаган беморларда кузатилмади. Бу эса, корреляцион анализи кўрсаткичи Lp-PLA2 ва LOX-1 биомаркерларини семизликка мустақил ҳолда ТПКС ривожланишидаги аҳамиятга эга эмаслигини билдиради.

Қон зардобидagi эрувчан LDLR концентрациясини турли қиёсий ва асосий ТПКС гуруҳлар беморларда  $246,0 \pm 14,46$  пг/мл ва  $195,45 \pm 18,4$  пг/мл ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич  $277,5 \pm 9,38$  пг/млга тенг бўлди. Агар қиёсий гуруҳдаги беморларда назорат гуруҳига нисбатан 1,12 маротаба паст бўлса, семизлик мавжуд бўлган ТПКС беморлар гуруҳида 1,42 маротаба паст бўлиб, қиёсий гуруҳга нисбатан ҳам 1,26 маротаба пастлигича сақланиб қолди. LDLR маркёри концентрациясининг абберант тарзда камайиши ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 4,64 мартага, семизлик мавжуд бўлмаган аёлларда эса 1,5 мартага ошиши аниқланди, шуниндек, нисбий хавф омили натижасига кўра, Lp(a) маркёрининг юқори концентрацияси ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 11,5 мартага, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 6 мартага ошиши аниқланди, бу эса Lp(a) маркёрини ТПКС ривожланишида семизлик факторига мустақил тарзда ТПКС диагностикасида махсус маркёр сифатида аҳамиятга эга эканлигини билдиради. Lp(a) маркёрини ТПКС ривожланишда патогенетик аҳамияти беморларнинг ТМИ факторига мустақил тарзда индуцирловчи таъсир кўрсатиши аниқланди. Lp-PLA2 маркёри миқдори семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда назорат гуруҳига нисбатан, мос равишда 2,43 ва 1,49 марта ошганлиги Lp-PLA2 ТПКС

ривожланишида фақат семизлик омили билан синтропик таъсир этиши орқали аҳамиятли бўлиши мумкинлиги аниқланди. LOX-1 маркёрининг юқори концентрацияси ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 2,9 мартага, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 2,79 мартага ошириш орқали ТПКС ривожланишида семизлик омилига мустақил тарзда индуцирловчи аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Аниқланган натижаларга кўра рецидивланувчи тухумдон поликистоз синдромини эрта ташхислашда паст зичликдаги рецепторлари, липопротеин (а) ва фосфолипидпротеин билан боғланган липазанинг (LpFI) муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди ва шунга асосан семизлик билан ва семизликсиз ТПКС аёллар учун индивидуал ўзига хос даволаш ишлаб чиқилди. Унга асосан семизлик билан бўлган беморларга холестерин миқдорини камайтирадиган статинлар, яъни ГМК-КоАредуктаза ингибиторларидан розувастатин ёки аторвастатин 10 мгдан 3 ойгача бериб борилиб алгоритм такомиллаштирилди. Ушбу алгоритмга асосланиб ижобий натижалар олинган, яъни иккала гуруҳ аёлларнинг даводан сўнг хайз цикллари нормаллашди. Рецидивланган ТПКСнинг семизлик билан гуруҳдаги пациентлар  $7,8 \pm 1,3$  кг гача вазн ташлашди. Аммо гирсутизм даво натижасида ўзгариши талаб даражасида бўлмади. Семизлик бўлган гуруҳдаги аёлларнинг барчасида ҳам тана вазни кутилган кўрсаткичларгача пасайтиришга эришилмади, аммо уларнинг ҳаёт сифати яхшиланган ва ижобий репродуктив натижаларга эришилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Тадқиқот давомида липид алмашинуви маркёрлари бўйича семизлик мавжуд беморларда семизлик мавжуд бўлмаган ва шартли соғлом текширилувчилари кўрсаткичларига нисбатан, умумий ХС, ЗПЛП ва АК кўрсаткичларини статистик ишончли баландиги ва ЗЮЛП эса статистик ишончли камайганлиги, шуниндек, семизлик мавжуд бўлмаган беморларда ЛП/ФСГ нисбати, пролактин, АКТГ ва кортизол кўрсаткичларини ишончли баландиги, бошқа томондан семизлик мавжуд беморларда эса, инсулин,

АМГ, умумий ва эркин тестостерон, SHBG кўрсаткичларини баландиги аниқланди.

2. Семизлик мавжуд бўлмаган беморларда – ЛГ, ЛГ/ФСГ ва умумий тестостерон кўрсаткичлари билан ўртача мусбат боғланиш мавжудлигини кўрсатган бўлса, семизлик мавжуд беморларда – ЛГ, умумий ХС, АК, ЛГ/ФСГ, АМГ, умумий ва эркин тестостерон, кортизол кўрсаткичлари билан ўртача кучдаги мусбат боғланиш, ЗЮЛП-ХС, Е2/Т нисбати билан ўртача кучдаги манфий ва SHBG билан кучсиз тескари боғланиш мавжудлигига асосланиб, семизликка алоқадор ТПКСли беморларда касаллик ривожланишида гиперинсулинемия муҳим роль ўйнаганлиги, бошқа томондан иккинчи гуруҳ беморларида семизликка мустақил ҳолда ТПКС ривожланишида, гипоталамо-гипофизар тизимга алоқадор дисфункция (стресс индуцирлаган) муҳим аҳамият касб этганлиги аниқланди.

3. Lp-PLA2 маркёри миқдори семизлик мавжуд ва семизлик мавжуд бўлмаган беморларда назорат гуруҳига нисбатан, мос равишда 2,43 ( $p < 0,001$ ) ва 1,49 ( $p < 0,05$ ) марта ошганлиги Lp-PLA2 ТПКС ривожланишида фақат семизлик омили билан синтропик таъсир этиши орқали аҳамиятли бўлиши мумкинлиги аниқланди. LOX-1 маркёрининг юқори концентрацияси ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 2,9 мартага ( $p < 0,001$ ), семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 2,79 мартага ( $p < 0,001$ ) ошириш орқали ТПКС ривожланишида семизлик омилига мустақил тарзда индуцирловчи аҳамиятга эга эканлиги аниқланди.

4. LDLR маркёри концентрациясининг абберант тарзда камайиши ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 4,64 мартага ( $p < 0,001$ ), семизлик мавжуд бўлмаган аёлларда эса 1,5 мартага ( $p < 0,05$ ) ошиши аниқланди, шуниндек, нисбий ҳавф омили натижасига кўра, Lp(a) маркёрининг юқори концентрацияси ТПКС ривожланишини семизлик мавжуд беморларда 11,5 мартага ( $p < 0,001$ ), семизлик мавжуд бўлмаган беморларда эса 6 мартага ( $p < 0,001$ ) ошиши аниқланди, бу эса Lp(a) маркёрининг ТПКС ривожланишида семизлик факторига мустақил тарзда

ТПКС диагностикасида махсус маркёр сифатида аҳамиятга эга эканлигини билдиради.

5. Аниқланган натижаларга кўра рецидивланувчи тухумдон поликистоз синдромини эрта ташхислашда паст зичликдаги рецепторлари, липопротеин (а) ва фосфолипидпротеин билан боғланган липазанинг (LpF1) муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди ва шунга асосан семизлик билан ва семизликсиз ТПКС аёллар учун индивидуал ва ўзига хос даволаш алгоритми такомиллаштирилди.

## **АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР**

1. Тухумдон поликистози синдромининг рецидивланиши семизлик билан боғлиқлиги аниқланди ва ушбу патологиянинг қайталанмаслиги учун соғлом турмуш тарзи ва тўғри овқатланишга қатъий риоя қилиш лозим.
2. Липид алмашинувининг бузилиши ТПКС рецидивланишининг хавфли омили бўлиб, умумий ХС, ЗПЛП, ЗЮЛП ва АК кўрсаткичларини аниқлаш прогностик омил бўлиб ҳисобланади.
3. ТПКС рецидивланишини прогнозлашда кортизол, SHBGни аниқлаш юқори информативликка эга.

4. Lp-PLA2, Lp(a), LDLR, LOX-1 маркерлари ТПКС рецидивланишининг маркерлари ҳисобланади ва уларни текшириш тавсия этилади.
5. Семизлик билан бўлган беморларга холестерин миқдорини камайтирадиган статинлар - розувастатин ёки аторвастатин 10 мгдан 3 ойгача бериш тавсия этилади.
6. Овуляция стимуляцияси учун ҳайзнинг 3-кунидан кlostильбегит 1 таб 1 махал 5 кун, эндометрийнинг қалинлигига қараб фемистрон 1 таб 2 махал 10 кун, ҳайзнинг 7- кунидан гонадотропинлар Алемона 75,0 м/о 5 кун давомида ва 14- чи куни фолликула размери ва эндометрийнинг қалинлигига қараб овуляция триггерлари ХГ 100000 Т.Б. бериш тавсия этилади.

## **Фойдаланилган адабиётлар рўйхати**

1. Абсатарова Ю. С., Евсеева Ю. С., Андреева Е. Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) //Problems of Endocrinology. – 2023. – Т. 69. – №. 5. – С. 107.
2. Аврукевич Е.А.,Саланович А.С. Морфологическая оценка функционального слоя эндометрия женщин, прооперированных по поводу кистозных образований яичников // Смоленский

медицинский альманах.- 2021.- №1.- С. 13-17.

3. Адамян Л. В. и др. Клинические рекомендации" Синдром поликистозных яичников" //Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68. – №. 2. – С. 112-127.
4. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации "Синдром поликистозных яичников". *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(2):112-127. <https://doi.org/10.14341/probl12874>
5. Алехина, А. Г. Роль витаминов и микроэлементов в фертильности женщин/ А. Г. Алехина, Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович //Таврический медико-биологический вестник. - 2019. - Т. 22 . - № 2. - С. 102-107.
6. Алиева, Ф. Н. Изучение основных этиопатогенетических механизмов формирования синдрома поликистозных яичников / Ф. Н. Алиева, Н. В. Самбурова // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. – 2019. – № 2(41). – С. 16-25.
7. Аменорея и олигоменорея : Клинические рекомендации. – Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем : N 91, N 91.0 , N 91.1 , N 91.2, N 91.3 , N 91.4, N 91.5 – 2021.
8. Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Аракелян А. С. Хирургические аспекты лечения синдрома поликистозных яичников //Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 65-71.
9. Андреева Е.Н., Хонина Н.А., Демченко Е.Н. Свободная ДНК в фолликулярной жидкости у женщин с различными показателями овариальной функции // Проблемы репродукции. - 2020. - Т. 26. № 6. - С. 34-33.
10. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Адамян Л.В. Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин

репродуктивного периода // Бюллетень сибирской медицины. - 2019. - Т. 18. № 2. - С. 16-23.

11. Аполихина И.А., Прилепская В.Н., Горбунова Е.А., Межевитинова Е.А., Бычкова А.Е. Эстетрол – новая ступень комбинированной гормональной контрацепции // Акушерство и гинекология. 2023; 3: 134-140
12. Артикова Д. М. и др. Изучение инсулинового ответа на введение пириимидиновых нуклеотидов у пациенток с ожирением и синдромом поликистозных яичников : дис. – Ўзбекистон, Тошкент, 2023.
13. Асранкулова Д.Б., Саттаралиева Х.Б. Влияние фармакотерапии на гормональный и биохимический статус больных с синдромом поликистозных яичников //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №. 11 [2]. – С. 67-70.
14. Асфарова Г.Р., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Бобров М.Ю., Эльдаров Ч.М., Зингеренко Б.В., Калинина Е.А. Клинические и молекулярные аспекты аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса в программах экстракорпорального оплодотворения //Акушерство и гинекология. 2023; 4: 97-110.
15. Ашурова Н. Г., НО А. Изменения менструального цикла при ожирении и избыточной массе тела //образование наука и инновационные идеи в мире. – 2024. – Т. 47. – №. 7. – С. 89-94.
16. Баринова Э.К., Арютин Д.Г. Предикторы бесплодия. // Акушерство и гинекология. 2023; 4: 178-183
17. Блесманович А. Е., Петров Ю. А., Алехина А. Г. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20. – №. 4. – С. 33-37.
18. Блесманович, А. Е. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы / А. Е. Блесманович, Ю. А. Петров, А. Г. Алехина // Журнал научных статей Здоровье и образование в ХХІ веке. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 33-37.

- 19.Большкина Ю. С., Радынова С. Б., Храмов А. А. Тактика ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью //Дневник науки.–2021. – 2021. – Т. 7.
- 20.Ведзижева Э. Р. Влияние ожирения и дислипидемии на выработку грелина и лептина у женщин репродуктивного возраста / Э. Р. Ведзижева, Ю. Б. Успенская, Е. П. Гитель, И. В. Кузнецова // Гинекология. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 29-33.
- 21.Ведзижева Э. Р. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением / Э. Р. Ведзижева, И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 18-25.
- 22.Гаспаров А. С., Дубинская Е. Д., Титов Д. С. Биохимические маркеры оценки овариального резерва // Гинекология.- 2019.- №03.- С. 60-63.
23. Гасымова У.Р. Состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста, перенёсших органосохраняющие операции на органах малого таза: автореф. дисс. ... канд. мед.наук. / ГасымоваУльвия Рашид кызы.-М., 2019. –С.25.
- 24.Глухова М. В. Особенности клинических, гормональных и метаболических нарушений у больных с синдромом поликистозных яичников с разными типами ожирения и нормальной массой тела / М. В. Глухова, Т. В. Дразнина, Т. В. Карпов [и др.] // Управление качеством медицинской помощи. – 2019. – № 1-2. – С. 33-37.
25. Госсен В. А. Прединдикты овариального резерва в группах риска у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед.наук / Госсен Валерия Александровна.- Томск, 2018.- С.140.
- 26.Григорян, О. Р. Синдром поликистозных яичников - отдаленные риски / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – № 5. – С. 20-25.
27. Гриценко, И. А. Восстановление репродуктивной функции женщин

- после операций на яичниках: автореф. дисс. ... канд. мед.наук. / Гриценко Ирина Анатольевна.- Волгоград, 2019.-С. 24.
- 28.Гродницкая Е. Э., Курцер М. А. Дефицит витамина D у женщин с синдромом поликистозных яичников //Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 21. – №. 5. – С. 38-42.
- 29.Дозревание ооцитов in vitro. / Н. Д. Михайлова, Н. Г. Мишиева, А. О. Кириллова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2021. - N 11. - Р. 64-70.
- 30.Енькова В. В. и др. Синдром поликистозных яичников, современный взгляд на проблему //Журнал естественнонаучных исследований. – 2020. – Т. 5. – №. 1. – С. 29-35.
- 31.Зайдиева, З. С. Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения / З. С. Зайдиева, А. Т. Уруймагова // Медицинский совет. – 2021. – № 13. – С. 102-111.
- 32.Зиганшин А. М., Гайсина Ю. И., Галяутдинова Г. Р. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников //Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14. – №. 1 (79). – С. 77-81.
33. Зулумян, Т. Н. Репродуктивное здоровье молодых женщин после оперативного лечения доброкачественных невоспалительных болезней яичников: автореф. дисс. ... канд. мед.наук. / Зулумян Татевик Нишановна.- М., 2019.- С. 24.
- 34.Зухриддин Б., Нилуфар А., Озода А. Классификация ожирения. этиология, патогенез, клиническая физиология, современные методы лечения, профилактика //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2023. – Т. 10. – №. 2. – С. 14-17.
- 35.Ибрагимов Б. Ф. и др. Новые веяния в оптимизации комплексного лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников //Актуальные вопросы современной медицины. – 2021. – С. 6-10.

- 36.Ибрагимов Б. Ф., Ибрагимова Н. С. Роль гомоцистеина в патогенезе синдрома поликистозных яичников у женщин //International scientific review. – 2020. – №. LXVI. – С. 111-113.
- 37.Ибрагимов Б., Худоярова Д. Перспективы диагностики синдрома поликистозных яичников //журнал биомедицины и практики. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 253-258.
- 38.Ибрагимова Н. С., Юлаева И. А. Патогенетические, клинико-лабораторные и инструментальные аспекты диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста //Journal of new century innovations. – 2023. – Т. 26. – №. 3. – С. 180-184.
- 39.Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Шенеман Е.А., и др. Протективный эффект G-аллеля полиморфизма PPAR $\gamma$  rs1801282 в отношении избыточной массы тела и ожирения у подростков-монголоидов // Журнал медико-биологических исследований. - 2019. - Т. 7. - №4. - С. 452-463.
- 40.Иевлева, К. Д. Роль лептина и ядерного рецептора PPAR $\gamma$  в патогенезе синдрома поликистоза яичников / К. Д. Иевлева, И. Н. Данусевич, Л. В. Сутурина // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 6. – С. 74-80.
- 41.Калинкина О. Б. Особенности менопаузальной гормональной терапии у женщин с синдромом поликистозных яичников в анамнезе / О. Б. Калинкина, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Онкология - XXI век : матер. XXIV Межд. Науч. Конф. Пермь - Стамбул, 06–07 мая 2020 года. – Пермь: Книжный формат, 2020. – С. 66-69.
42. Каримов З.Д., Исмаилов Ф. Т., Хусонходжаева М. Т. Стратегия и тактика лечения опухолевидных образований яичников в ургентной гинекологии // Акушерство и гинекология. -2018. - №5.- С. 93-96.
43. Киличева В.А, Каримова Н.Н. Изменения гормонального фона и овариального резерва у женщин после оперативных вмешательств // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2023. - №3 (53). С. 166-169.

44. Клинические особенности фенотипов синдрома поликистозных яичников у женщин с нормогонадотропной ановуляцией в репродуктивном возрасте / Е. И. Абашова, М. А. Шалина, Е. В. Мишарина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. -2019. — Т. 68., N 3. - С. 7-14.
45. Корж, Е. В. Комплексный терапевтический подход к лечению поликистоза яичников у женщин с ожирением / Е. В. Корж, А. П. Волынкина // Однораловские морфологические чтения: сб. науч. трудов,. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2019. – С. 133-136.
46. Курбоновна Н. С. Эффективность эндохирургии декорткации яичников в лечении синдрома поликистозных яичников //Научный Фокус. – 2024. – Т. 1. – №. 9. – С. 456-458.
47. Лазарева, Л.М Распространённость синдрома поликистозных яичников в популяции женщин репродуктивного возраста при использовании критериев rotterdam 2003 (обзор литературы) / Л.М. Лазарева // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8. – № 4. – С. 59–67.
48. Лазарева, Л.М. Менструальная дисфункция у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Восточной Сибири: кросс-секционное исследование / Л.М. Лазарева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. Т. 8. – № 2. – С. 42–52.
49. Лазарева, Л.М. Овуляторная дисфункция в репродуктивном возрасте: распространенность, критерии диагностики, клинические формы / Л.М. Лазарева, Л.В. Беленькая, Л.В. Сутурина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 116–125.
50. Мамедалиева Н. М. Современные аспекты синдрома поликистозных яичников / Н. М. Мамедалиева, В. Е. Грушевский, Г. М. Суюмбаева, М. К. Апселенова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 23-27.

- 51.Матризаева Г. Синдром поликистозных яичников был и остаётся проблемой научной и практической медицины //Журнал вестник врача. – 2018. – Т. 1. – №. 4. – С. 110-115.
- 52.Матризаева Г.Д. Синдром поликистозных яичников был и остаётся проблемой научной и практической медицины//Доктор ахборотномаси. - 2019. - № 4. –С.109-114
- 53.Микляева И. А., Данилова И. К. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста //Актуальные вопросы медицинской науки и практики: сб. ст. – 2019. – С. 82-90.
- 54.Микляева, И. А. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / И. А. Микляева, И. К. Данилова // Актуальные вопросы медицинской науки и практики : Сб. статей./ Отв. ред. В.П. Зимин. – Тамбов: Общество с ограниченной ответственностью «Принт-Сервис», 2019. – С. 82-90.
- 55.Михайлова Н. Д. и др. Современные методы лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников //Акушерство и гинекология. – 2021. – №. 7. – С. 37-44.
- 56.Мягченкова, К. И. Метаболические нарушения и инсулинорезистентность в генезе синдрома поликистозных яичников и механизмы действия метформина / К. И. Мягченкова, Е. П. Хашченко, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2020. – Т. 16. – № 2(87). – С. 40-52.
- 57.Наделяева Я. Г., Сутурина Л. В. Синдром поликистоза яичников и менопауза //Доктор. Ру. – 2019. – №. 10 (154). – С. 47-50.
- 58.Назаренко, Т.А. Клинические рекомендации. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия» / Т. А. Назаренко, И. Е. Корнеева, Н. Г. Мишиева. - М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2018.

59. Найдукowa AA, Каприна ЕК, Иванец Т.Ю. Возрастные аспекты оценки уровня антимюллерова гормона при синдроме поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2019; 3:95-100.
60. Опыт разработки и валидации метода определения тестостерона в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста с использованием высокоэффективной жидкостной обращённо-фазовой хроматографии с тандемной масс-селективной детекцией аналита. / Л.М. Лазарева, Л.В. Сутурина, А.В. Бельских [и др.]. // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7. – № 6. – С. 92–101.
61. Панарина О. В. и др. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) //Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 2. – №. 4 (116). – С. 9-14.
62. Панарина О. В. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / О. В. Панарина, М. А. Рашидова, Л. В. Беленькая [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2021. – Т. 2. – № 4(116). – С. 9-14.
63. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Якушевская О.В., Аганезова Н.В., Чернуха Г.Е., Кепша М.А. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (2022): вклад в охрану репродуктивного здоровья женщин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(4): 53-60.
64. Расин, М. С. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников / М. С. Расин, В. П. Житник // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 26-32
65. Руководство по эндокринной гинекологии. Под.ред.: Вихляевой Е.М. // - Москва, - ООО «Медицинское информационное агенство», 2019. – С.768.
66. Рязанова Д. Э., Иванова Е. Г. Современный взгляд на патогенез синдрома поликистозных яичников (обзор литературы)

- //Международный научный журнал «Вектор научной мысли. – 2023. – №. 5. – С. 5.
67. Саттаров А. Х., Отакулов А. Г. Оптимизация диагностики синдрома поликистозных яичников //Science and innovation. – 2023. – Т. 3. – №. 5. – С. 144-159.
68. Саттаров А. Х., Отакулов А. Г. Оптимизация диагностики синдрома поликистозных яичников //Science and innovation. – 2023. – Т. 3. – №. 5. – С. 144-159.
69. Синдром поликистозных яичников : Клинические рекомендации – Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем : E28.2. – 2021.
70. Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В., Бурменская О.В., Дардык М.В., Сенча А.Н., Ермакова Е.И., Ашрафян Л.А. Молочная железа и половые гормоны // Акушерство и гинекология. 2021; 12: 58-66.
71. Современные методы лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников// Н.Д. Михайлова. Н. Г. Мишиева, А. О. Кириллова [и др.] // Акушерство и гинекология.- 2021. - N 7. - С.37-44.
72. Соснова Е.А., Гасимова У. Р. Изменения функционального состояния яичников у женщин репродуктивного возраста после органосохраняющих хирургических вмешательств на органах малого таза // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2019. – № 2. – С. 32-36.
73. Соснова Е. А. Синдром поликистозных яичников //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2019. – Т. 3. – №. 3. – С. 116-129.
74. Соснова, Е. А. Синдром поликистозных яичников / Е. А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. – Т. 3. – № 3. – С. 116-129.
75. СПКЯ в репродуктивном возрасте: фенотипическое разнообразие и диагностические подходы: обзор литературы / Л.М. Лазарева, Э.М. Шарифулин, Л.В. Беленькая Л.В. [и др.] // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. –

- № 6. – С. 50–56. 23. Ультрасонографические нормативы структуры яичников у женщин репродуктивного возраста различной этнической принадлежности/ 306 Л.М. Лазарева, А.В. Аталян, И.Н. Данусевич [и др.]. // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Том 9. – № 3. – С. 49–68.
76. Сутурина Л.В., Дикке Г.Б. Опыт применения у молодых женщин низкодозированной левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы LCS16 и комбинированного орального контрацептива, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона // Акушерство и гинекология. 2021; 11: 230-6.
77. Сухонослова Е.Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. - № 4. – С. 128-133.
78. Теплухина, О. В. Связь инсулинорезистентности с заболеваниями различных систем организма / О. В. Теплухина // Научные исследования молодых учёных : сб. статей IV Межд. научно-практич. Конф.: в 2 ч. – Пенза: "Наука и Просвещение" (ИП Гуляев Г.Ю.), 2020. – С. 180-183.
79. Фаид, А. И. А. Влияние медикаментозной негормональной терапии на восстановление менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне ожирения / А. И. А. Фаид, О. М. Бабенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 58-61.
80. Хикматова С., Аслонова Ш. Ж. Современные представления о синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) // Биология и интегративная медицина. – 2021. – №. 10. – С. 4-22.
81. Чернуха Г. Е. и др. Молекулярно-генетические предикторы формирования синдрома поликистозных яичников и его андрогенных фенотипов // Акушерство и гинекология. – 2021. – №. 4. – С. 120-127.
82. Чернуха Г. Е., Удовиченко М. А., Найдуква А. А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных

- яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола //Доктор. Ру. – 2019. – №. 11 (166). – С. 55-60.
- 83.Чориева Э. Г., Умарова З. Х. Причины возникновения, профилактика синдрома поликистозных яичников и морфологические изменения в яичниках в результате патологии //Медицинский журнал молодых ученых. – 2024. – №. 12 (12). – С. 187-189.
84. Anti-Mullerian Hormone-Based Phenotyping Identifies Subgroups of Women with Polycystic Ovary Syndrome with Differing Clinical and Biochemical Characteristics / M.T. Nguyen, S. Krishnan, S.V. Phatak [et al.]. // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – № 3- P. 500-512.
85. Assessment of the implementation context in preparation for a clinical study of machine-learning algorithms to automate the classification of digital cervical images for cervical cancer screening in resource-constrained settings / D. Castor, R. Saidu, R. Boa [et al.] // *Front Health Serv.* – 2022. – Vol. 2. P. – 1 – 8.
- 86.Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. / Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2021. – Vol. 303. – № 3. – P. 631–643.
- 87.Blouin K, Blanchette S, Richard C, Dupont P, Luu-The V, Tchernof A. Expression and activity of steroid aldoketoreductases 1C in omental adipose tissue are positive correlates of adiposity in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2023;288(2):E398–E404.
- 88.Blouin K, Blanchette S, Richard C, Dupont P, Luu-The V, Tchernof A. Expression and activity of steroid aldoketoreductases 1C in omental adipose tissue are positive correlates of adiposity in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;288(2):E398–E404.
- 89.Cardiometabolic health in offspring of women with PCOS compared to healthy controls: a systematic review and individual participant data meta-

- analysis / M.N. Gunning, T. Sir Petermann, N. Crisosto [et al.] // Hum Reprod Update. – 2020. – Vol. 26. – № 1. – P. 103–117.
90. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. PLoS One. 2021 May 21;8(5):e64446.
  91. Chauvin S, Cohen-Tannoudji J, Guigon CJ. Estradiol Signaling at the Heart of Folliculogenesis: Its Potential Deregulation in Human Ovarian Pathologies. Int J Mol Sci. 2022 Jan 3;23(1):512. doi: 10.3390/ijms23010512. PMID: 35008938; PMCID: PMC8745567.
  92. Chauvin S, Cohen-Tannoudji J, Guigon CJ. Estradiol Signaling at the Heart of Folliculogenesis: Its Potential Deregulation in Human Ovarian Pathologies. Int J Mol Sci. 2022 Jan 3;23(1):512. doi: 10.3390/ijms23010512. PMID: 35008938; PMCID: PMC8745567.
  93. Chen, J., Shen, S., Tan, Y. et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. J Ovarian Res 8, 11 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0139-1>
  94. Chen, J., Shen, S., Tan, Y. et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. J Ovarian Res 8, 11 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0139-1>
  95. Civelek S, Kutnu M, Uzun H, Erdenen F, Altunoglu E, Andican G, Seven A, Sahin AO, Burcak G. Soluble Lectin-Like Oxidized LDL Receptor 1 as a Possible Mediator of Endothelial Dysfunction in Patients With Metabolic Syndrome. J Clin Lab Anal. 2022 May;29(3):184-90.
  96. cKenna, KA. Dysmenorrhea / K.A. cKenna, C.D. Fogleman // Am Fam Physician. – 2021. – Vol. 104. – № 2. – P. 164–170
  97. Clinical Phenotypes of PCOS: a Cross-Sectional Study / A.M. Elsayed, L.S. Al-Kaabi, N.M. Al-Abdulla [et al.] // Reprod Sci. – 2023. – Vol. 30. – № 11. – P. 3261– 3272.

98. Clinicians' perspectives on diagnosing polycystic ovary syndrome in Australia: a qualitative study / T. Copp, D.M. Muscat, J. Hersch [et al.] // Hum Reprod. – 2020. – Vol. 35. – № 3. – P. 660–668.
99. Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor--its structure, function, and mutations. Semin Vasc Med. 2021, Feb;4(1):5-11. doi: 10.1055/s-2004-822993. PMID: 15199428.
100. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Abbuthalha A, Kaur P, Visla J, Karakas S, Berglund L. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2021, Feb;84(2):229-235. doi: 10.1111/cen.12937. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26341109; PMCID: PMC4779071
101. ESHRE 2023: PCOS – Update of the International Guidelines <https://www.ciplamed.com/quick-reads/conferencehighlights/ESHRE-2023-PCOS-Update-of-the-International-Guidelines>
102. Ethnicity and the Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: The Eastern Siberia PCOS Epidemiology and Phenotype Study / L. Suturina, D. Lizneva, L. Lazareva [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2024. – Vol.18. – № 2. – P. 424– 530.
103. Factors associated with regularity and length of menstrual cycle: Korea Nurses' Health Study / S. Soong, H. Choi, Y. Pang [et al.] // BMC Womens Health. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 361 – 373.
104. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2021;97(1):28-38.
105. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2021;97(1):28-38.e25.
106. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, et al. Medical and surgical treatment of reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An

- overview of systematic reviews. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):257-270. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5608>
107. Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;18:511–518. doi: 10.1016/j.numecd.2008.05.004.
  108. Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;18:511–518. doi: 10.1016/j.numecd.2008.05.004.
  109. Gao Y , Chen F , Kong QQ , Ning SF , Yuan HJ , Lian HY , Luo MJ , Tan JH . Stresses on female mice impair oocyte developmental potential: effects of stress severity and duration on oocytes at the growing follicle stage. *Reprod Sci*. 2021;23(9):1148–1157.
  110. Gonçalves I, Edsfeldt A, Ko NY, Grufman H, Berg K, Björkbacka H, Nitulescu M, Persson A, Nilsson M, Prehn C, Adamski J, Nilsson J. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jun;32(6):1505-12. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.249854. Epub 2020, Apr 12. PMID: 22499993.
  111. Guo Q, Shan J, Xu Y, et al. Pioglitazone Metformin Complex Improves Polycystic Ovary Syndrome Comorbid Psychological Distress via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation: A Prospective Clinical Study. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/3050487>.
  112. Horowitz E, Weissman A. The stair-step approach in treatment of anovulatory PCOS patients. *Ther Adv Reprod Heal*. 2020;14:263349412090881. <https://doi.org/10.1177/2633494120908818>
  113. Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: the story continues. *Med. Res. Rev*. 40(1), 79–134 (2020).Crossref, Medline, CAS, Google Scholar.
  114. Immune regulation in polycystic ovary syndrome / Y.Y. Luan, L. Zhang, Y.Q. Peng [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2022. – Vol. 531. – P. 265–272.

115. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment / H. Zhao, J. Zhang, X. Cheng [et al.] // J Ovarian Res. – 2023. – Vol. 16 – № 1. – P. 9 – 26.
116. Jain, V. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2 / V. Jain, M.G. Munro, H.O.D.Critchley // Int J Gynaecol Obstet. – 2023. – Vol. 162. – № 2. – P. 29–42.
117. Jin J, Ma Y, Tong X, Yang W, Dai Y, Pan Y, et al. Metformin Inhibits Testosterone-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Ovarian Granulosa Cells via Inactivation of P38 MAPK. Hum Reprod (2020) 35(5):1145–58. doi: 10.1093/humrep/deaa077
118. Jin J, Ma Y, Tong X, Yang W, Dai Y, Pan Y, et al. Metformin Inhibits Testosterone-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Ovarian Granulosa Cells via Inactivation of P38 MAPK. Hum Reprod (2020) 35(5):1145–58. doi: 10.1093/humrep/deaa077
119. Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, Tanabe J, Takayasu S, Matsushashi Y, Yanagimachi M, Terui K, Kageyama K, Tokuda I, Takahashi I, Nakaji S. Association between Higher Serum Cortisol Levels and Decreased Insulin Secretion in a General Population. PLoS One. 2020, Nov 18;11(11):e0166077. doi: 10.1371/journal.pone.0166077. PMID: 27861636; PMCID: PMC5115704.
120. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Sleep Breath. 2020;24(1):339-350. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01835-1>.
121. Kiconco, S. Reply: Where are we in understanding the natural history of polycystic ovary syndrome? A systematic review of longitudinal cohort studies / S. Kiconco, H.J. Teede, A.E. Joham // Hum Reprod. – 2023. – Vol. 38. – № 1. – P/ 192–193.

122. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2021, May;56(3):137-42. doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.137. Epub 2020 May 16. PMID: 24327994; PMCID: PMC3784112.
123. Koysombat, K. Assessing hypothalamic pituitary gonadal function in reproductive disorders / K. Koysombat, W.S. Dhillon, A. Abbara // *Clin Sci (Lond).* – 2023. – Vol. 137– № 11. – P. 863–879.
124. la Marca A, Morgante G, Palumbo M, Cianci A, Petraglia F, De Leo V. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2021, Dec;78(6):1234-9. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04346-7. PMID: 12477517.
125. la Marca A, Morgante G, Palumbo M, Cianci A, Petraglia F, De Leo V. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2021 Dec;78(6):1234-9. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04346-7. PMID: 12477517.
126. Landscape of PCOS co-expression gene and its role in predicting prognosis and assisting immunotherapy in endometrial cancer / Y. Zhang, Y. Hu, J. Yu [et al.] // *J Ovarian Res.* – 2023. – Vol. 16. – № 1. – P. 129 – 145.
127. Lazareva, L.M. Polycystic ovarian morphology: diagnostic criteria and prevalence / Lazareva, L.M., Suturina L.V. // *International Journal of Biomedicine.* 2022. T. 12. № 1. C. 100-103.
128. Li H, Yu X. Emerging role of JNK in insulin resistance. *Curr Diabetes Rev.* 2021, Sep;9(5):422-8. doi: 10.2174/15733998113099990074. PMID: 23865415.
129. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis.// *Fertil Steril.* 2021;106(6):1510-1520.e2.

130. Long L, Toda C, et al. PPAR $\gamma$  ablation sensitizes proopiomelanocortin neurons to leptin during high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2021;124(9):4017-4027.
131. Macut D, Tziomalos K, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Katsikis I, Papadakis E, Andrić Z, Panidis D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2021, Jun;31(6):1347-53.
132. Mahmut Oncul, Mustafa Albayrak, Volkan Sozer, Burcin Karakus, Remise Gelisgen, Suat Karatas, Gonul Simsek, Hafize Uzun, Polycystic ovary syndrome and endothelial dysfunction: A potential role for soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, *Reproductive Biology*, Volume 20, Issue 3, 2020, Pages 396-401, ISSN 1642-431X, <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.04.006>.  
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1642431X20300024>)
133. Meczekalski B, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Chedraui P, Pérez-López FR. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):289-293. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1730794>
134. Metabolically Healthy Obesity (MHO) vs. Metabolically Unhealthy Obesity (MUO) Phenotypes in PCOS: Association with Endocrine-Metabolic Profile, Adherence to the Mediterranean Diet, and Body Composition / L. Barrea, G. Muscogiuri, G. Pugliese [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – № 13. – P. 11–28.
135. Natural history of polycystic ovary syndrome: A systematic review of cardiometabolic outcomes from longitudinal cohort studies / S. Kiconco, C.T. Tay, K.L. Rassie [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2022. – Vol. 96. – № 4. – P. 475– 498.
136. O'Reilly MW, House PJ, Tomlinson JW. Understanding androgen action in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;143:277–284.

137. Ovarian Morphology in Non-Hirsute, Normo-Androgenic, Eumenorrheic Premenopausal Women from a Multi-Ethnic Unselected Siberian Population / L. Lazareva, L. Suturina, A. Atalyan [et al.] / *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 14. – № 7. – P. 673 – 685.
138. PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets / J.V. Kolhe, A.S. Chhipa, S. Butani [et al.] // *Reprod Sci*. – 2022. – Vol. 29. – № 11. – P. 3106–3123.
209. PCOS and the risk of pre-eclampsia / A. Joshi, A. Aluko, A.K. Styer [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2022. – Vol. 45. – № 5 – P. 961–969.
139. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*. 2021, Mar 29;23:36. doi: 10.1186/s12929-016-0253-4. PMID: 27026099; PMCID: PMC4812655.
140. Pigny, P., Merlen, E., Robert, Y., Cortet-Rudelli, C., Decanter, C., Jonard, S., Dewailly, D. Elevated serum level of antimullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021,88, 5957–5962.
141. Pigny, P., Merlen, E., Robert, Y., Cortet-Rudelli, C., Decanter, C., Jonard, S., Dewailly, D., 2003. Elevated serum level of antimullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021,88, 5957–5962.
142. Polycystic Ovary Syndrome: An Updated Overview Foregrounding Impacts of Ethnicities and Geographic Variations / A. Yasmin, S. Roychoudhury, A. Paul Choudhury [et al.] // *Life (Basel)*. – 2022. – Vol. 12. – P. 12 – 26.
143. Prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome in India: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.D. Bharali, R. Rajendran, J. Goswami [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. 1–9.
242. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) among reproductive age women from Kashmir

- valley: A cross-sectional study / M.A. Ganie, A. Rashid, D. Sahu [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2020. – Vol. 149. – № 2. – P. 231–236.
144. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Eastern Siberia: a CrossSectional Study/ L. Suturina, D. Lizneva, L. Lazareva [et al] // *Journal of the Endocrine Society/* – 2022. – Vol. 6. – № 1. – P. 697. 331 250. Prevalence of polycystic ovary syndrome in European countries and USA: A systematic review and meta-analysis / F. Chiaffarino, S. Cipriani, M. Dalmartello [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2022. – № 279. – P 159– 170.
  145. Qu F, Wang FF, Yin R, et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl).* 2021;90:911-923.
  146. Randolph JF Jr, Kipersztok S, Ayers JW, Ansbacher R, Peegel H, Menon KM. The effect of insulin on aromatase activity in isolated human endometrial glands and stroma. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Dec;157(6):1534-9. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80258-2. PMID: 3322018.
  147. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome / H.J. Teede, C.T. Tay, J. Laven [et al.] // *Fertil Steril.* – 2023, Vol. 120. – № 4. – P. 767– 793.
  148. Reisch N, Slawik M, Zwermann O, Beuschlein F, Reincke M. Genetic influence of an ACTH receptor promoter polymorphism on adrenal androgen secretion. *Eur J Endocrinol* (2022) 153(5):711–5. 10.1530/eje.1.02015.
  149. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Med Arch.* 2020 Aug;74(4):289-293. doi: 10.5455/medarh.2020.74.289-293. PMID: 33041447; PMCID: PMC7520057.

150. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Med Arch.* 2020 Aug;74(4):289-293. doi: 10.5455/medarh.2020.74.289-293. PMID: 33041447; PMCID: PMC7520057.
151. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydin Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021, Dec;92(12):1369-74.
152. Savastano S, Valentino R, Di Somma C, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, phosphoprotein enriched in diabetes gene product (PED/PEA-15) and leptin-to-adiponectin ratio in women with PCOS. *Nutrition and Metabolism.* 2020;8:84.
153. Sendur, S.N. Influence of ethnicity on different aspects of polycystic ovary syndrome: a systematic review / S.N. Sendur, B.O. Yildiz // *Reprod Biomed Online.* – 2021. – Vol. 42. – № 4. – 799–818.
154. Sharma, A. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women / A. Sharma, C.K. Welt // *Med Clin North Am.* – 2021. – Vol. 105. – № 6. – P. 1099– 1116.
155. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, Teede HJ. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 2021, Mar;28(3):777-84.
156. Suturina, L. The Epidemiology of Polycystic Ovary Syndrome. In *Polycystic Ovary Syndrome*, 3rd ed. / G.T. Kovacs, B. Fauser, R.S. Legro. – Cambridge : Cambridge University Press, UK, 2022. – P. 21–28.
157. The challenges with managing polycystic ovary syndrome: A qualitative study of women's and clinicians' experiences / T. Copp, D.M. Muscat, J. Hersch [et al.] // *Patient Educ Couns.* – 2022. – Vol. 105. – № 3. – P. 719–725.

158. The prevalence of polycystic ovarian syndrome in Chinese women: a meta-analysis / Q. Wu, J. Gao, D. Bai [et al.]. // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 74–87.
159. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review / R. Deswal, V. Narwal, A. Dang [et al.] // *J Hum Reprod Sci.* – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. 261–271.
160. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 2021 Dec 1;32(12):2515-2521.
161. Tziomalos K, Katsikis I, Papadakis E, Kandaraki EA, Macut D, Panidis D. Comparison of markers of insulin resistance and circulating androgens between women with polycystic ovary syndrome and women with metabolic syndrome. *Hum Reprod.* 2021, Mar;28(3):785-93.
162. Wen Y, Wu X, Peng H, et al. Breast cancer risk in patients with polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(3):799-806. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05973-z>
163. Xu, Y. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature / Y. Xu, J. Qiao // *J Healthc Eng.* – 2022.
164. Yung JHM, Giacca A. Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes. *Cells.* 2020 Mar 13;9(3):706. doi: 10.3390/cells9030706. PMID: 32183037; PMCID: PMC7140703.
165. Zehravi, M. Polycystic ovary syndrome and reproductive health of women: a curious association / M. Zehravi, M. Maqbool, I. Ara // *Int J Adolesc Med Health.* – 2021. – Vol. 33. – № 6. – P. 333–337.
166. Zhang B, Qi X, Zhao Y, Li R, Zhang C, Chang HM, Pang Y, Qiao J. Elevated CD14++CD16+ Monocytes in Hyperhomocysteinemia-Associated

- Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* 2021 Dec;25(12):1629-1636.
167.       Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem.* 2022;52:1645–1650. doi: 10.1373/clinchem.2006.070672.