

УДК: 618.11-008.6:577.17-08

**БЕПУШТЛИКНИНГ ТУХУМДОН ЭРТА ЕТИШМОВЧИЛИГИГА
БОҒЛИҚ ТУРИДА КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ
ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

*Шарипова Н.М., Каримова Н.Н., Рустамова М.У.
Бухаро давлат тиббиёт институти
Бухоро, Ўзбекистон*

Калит сўзлар: эрта тухумдон етишмовчилиги, аменорея, эрта тухумдон қариши, тухумдон ароматазаси, АМГ, гормонал мувозанат, тухумдон кистаси, тухумдон захираси.

Резюме: ушбу тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларига мувофиқ эрта тухумдон етишмовчилиги бўлган беморлар ўрганилди. Асосий гуруҳ беморлари (n=92) икки гуруҳга бўлинган: биринчи гуруҳга (n=49) тухумдон захирасининг пасайиши билан операция қилинган беморлар киритилган; иккинчи гуруҳга (n=43) операциясиз, аммо тухумдон захирасининг пасайиши билан беморлар киритилган. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, жарроҳлик аралашуви билан 1-гуруҳдаги ТЭЕ бўлган аёлларда ФСГ таркиби назорат гуруҳи қийматларидан 1,7 баробар юқори бўлган, 2-гуруҳ беморларида биз ФСГ даражасининг назорат гуруҳи қийматларига нисбатан 1,58 баравар ошганини кузатдик. Бундан ташқари, биз назорат гуруҳида 25 деярли соғлом аёлларни тўпладик.

Кириш. Тухумдон эрта етишмовчилиги (ТЭЕ) учраш частотаси популяция ўртасида 1% ни ташкил этади [1,2]. Аммо ёш жихатидан тарқалиш ҳолатлари алоҳида кўриб чиқилганда бу кўрсаткичлар ушбу синдромнинг учрашини аниқроқ кўрсатади: ТЭЕ 20 ёшгача – 1:10 000, 30 ёшгача – 1:1000, 35 ёшгача – 1:250, 40 ёшгача – 1:100 [1,3]. Ривожланган мамлакатларда репродуктив функциянинг кўпайиш фукциясини анча кечроқ амалга оширилишини инобатга олган ҳолда шуни таъкидлаш керакки, кечки репродуктив ёшдаги аёлларда ТЭЕ муаммолар билан тўқнаш келиши жуда аниқ ҳолат бўлиб, замонавий репродуктологиянинг долзарб муаммоларидан бўлиб қолмоқда. ТЭЕ нафақат гинекология ва репродуктология соҳалари ўртасидаги муаммо, балки уларнинг чегараларидан ўтиб узок давом этадиган гипоэстерогения натижасида суяк тўқимасининг зичлигининг пасайиши, юрак қон-томир ва неврологик каслликлари келиб чиқишининг ошиши билан юзага чиқадиган ҳолатлар аёллар ҳаёт сифати кўрсаткичларини пасайишига олиб келади [2,10].



Жаҳон миқёсида ҳозирги вақтда ривожланган мамлакатларда репродуктив тизимнинг кўпайиш функциясини анча кечроқ амалга оширилишини инобатга олган ҳолда шуни таъкидлаш керакки, кечки репродуктив ёшдаги аёлларда ТЭЕ муаммолар билан тўқнаш келиши жуда аниқ ҳолат бўлиб, замонавий репродуктологиянинг долзарб муаммоларидан бўлиб қолмоқда. ТЭЕ нафақат гинекология ва репродуктология соҳалари ўртасидаги муаммо, балки уларнинг чегараларидан ўтиб узоқ давом этадиган гипоэстерогения натижасида суяк тўқимасининг зичлигининг пасайиши, юрак қон-томир ва неврологик каслликлари келиб чиқишининг ошиши билан юзага чиқадиган ҳолатлар аёллар ҳаёт сифати кўрсаткичларини пасайишига олиб келади. ТЭЕ эрта белгиларини аниқлаш репродуктив ёшдаги аёллар касалланишини, эрта қариш белгиларини ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш ҳамда керакли профилактик тадбирларни белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади тухумдон эрта етишмовчилигида гормонлар ва ферментлардаги ўзгаришларнинг ўзига хослигини аниқлаш.

Текшириш усуллари ва материаллари: Проспектив текширишлар асосан Республика шошилинич ёрдам илмий маркази Бухоро филиалида, Бухоро давлат тиббиёт институтининг Акушерлик ва гинекология кафедраси базасида йиғилган. 2020-2022 йилларда ТЭЕ бўлган аёлларда 122 та аёлнинг касаллик тарихлари ва амбулатор карта маълумотлари статистик йўл орқали 3 гуруҳга бўлиб ўрганилди; 1 –гуруҳ асосий гуруҳимиз бўлиб, 49 та ТЭЕ билан тухумдонда ёки кичик чанок аъзоларида жарроҳлик аралашувлар ўтказилиши натижасида овариал резерви пасайган аёллардан ташкил топган. 2-гуруҳимиз қиёсий гуруҳ бўлиб, ТЭЕ бўлган жарроҳлик аралашувларисиз овариал резервнинг пасайиши билан 43 та аёлни ташкил қилган. 3-гуруҳимиз гинекологик соғлом аёллар булиб, улар 30 тани ташкил этади.

Тадқиқот натижалари: ТЭЕ билан гуруҳлардаги гормонлар миқдори таҳлил қилинганда жарроҳлик аралашувлари ўтказилган 1-гуруҳдаги ТЭЕ билан аёлларда ФСГ миқдори назорат гуруҳи қийматларидан 2,8 баравар юқори. 2-гуруҳ беморларида назорат гуруҳининг қийматларига нисбатан ФСГ даражасининг 2,7 баравар ошишини кузатдик. Аёлларда эстрадиол миқдори биринчи гуруҳдаги беморларда 6,9 марта ва қиёсий гуруҳ аёлларда 6,8 марта назорат гуруҳи қийматларига нисбатан камаяр экан. Айтиш керакки, биз 1 ва 2-гуруҳ беморлари ўртасида ФСГ ва эстрадиол қийматларида сезиларли фарқларни топмадик. Ингибин В миқдорининг нормал чегарадан пастида бўлганлиги, аммо АМГ миқдори операция бўлган гуруҳда сезиларли паст бўлганлигини қайд қилдик (1-жадвал).

Шуни айтиш лозимки, одатда гипоталамус ва гипофиз безининг олдинги қисмидаги гонадотрофларида қондаги эстрадиол даражасининг ошиши ГРГ ва ФСГ секрециясини пасайтиради, бундан ташқари фолликуляр хужайралар ФСГ секрециясини тўхтатувчи ингибин ишлаб чиқаради. Бироқ, бизнинг тадқиқотларимизда ФСГ миқдорининг кўпайиши фонида эстрадиолнинг паст даражаси қайд этилди. Бизнинг фикримизча, ТЭЕ билан аёлларда ФСГ нинг узоқ муддатли юқори даражада сақланганлиги, фолликулаларнинг интенсив пишиб етишига ёрдам берди, бу эса ўз навбатида тухумдонлар захирасининг камайишига, ароматазанинг фаоллигининг пасайишига олиб келиши мумкин, чунки тухумдонлардаги бу фермент грануляр хужайралар томонидан ишлаб чиқарилади.

1- жадвал**ТЭЕ бўлган аёлларда гормонал ўзгаришларининг ўзига хослиги, $M \pm m$**

Кўрсаткичлар	Текширилган гуруҳлар		
	I-гуруҳ, n=49	II-гуруҳ, n=43	назорат гуруҳи, n=25
Ингибин В (пг/мл)	24,96±3,79*	25,57±3,71*	285,10±9,61
АМГ (нг/мл)	0,89±0,03*	1,04±0,05*	1,55±0,08
ФСГ (мМЕд/мл)	17,21±0,33*	16,49±0,18*	6,00±0,57
Эстрадиол (пмоль/л)	13,73±2,12*	14,30±1,80*	96,09±4,50

*Инструкция: * - назорат гуруҳи билан таққосланганда статистик ишончлилиги – $p < 0,001$.*

Маълумки, фолликуляр хужайралар томонидан ишлаб чиқарилган В ингибин ФСГ ишлаб чиқаришни блоклайди. Олиб борилган тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики ИФА йўли орқали аниқланган ароматаза миқдори асосий гуруҳларда назорат гуруҳидаги аёллар кўрсаткичларидан 17,4 ва марта 11,8 кескин пасайганлигини қайд қилдик, математик ҳисоблаш йўли билан аниқланган овариал ароматаза фаоллиги назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан биринчи ва иккинчи гуруҳларда 5,14 ва 4,31 марта статистик ишончли пасайган. Шуни таъкидлаш лозимки, иккинчи гуруҳга нисбатан биринчи гуруҳда ўрганиладиган кўрсаткичлар ишончли пастлиги қайд қилинган, буни эса тухумдонда ўтказилган оператив аралашувларнинг оқибати деб таҳлил қилсак мақсадга мувофиқ бўлади. Цитохром P450 (CYP3A4) миқдори текширилганда 1- гуруҳ пациентларда унинг даражасининг кескин пасайишига (3,2%), 2- гуруҳда эса унинг назорат гуруҳи кўрсаткичларидан пастликка мойиллиги аниқланган.

Олинган маълумотларни таҳлил қилиб айтишимиз мумкинки, замонавий ғояларга кўра, ТЭЕ ривожланишининг сабаби инсулин резистентлик (ИР) бўлиб, у тека ва ўсаётган фолликулларнинг гранулёз хужайралари томонидан андрогенлар секрециясининг ортиши билан бирга кечади. Улар фолликулалар ўсишининг доминант фолликулани танлашдан олдинги босқичда тўхташига олиб келади. Серин-киназ тизимининг фаоллашиши инсулин рецепторларини фосфорилланишига ва инактивациясига олиб келади, бу эса ИР ва цитохром P450c17 нинг фосфорилланишига олиб келади ва гиперандрогенияга сабаб булади [3,4]. Бошқа томондан, АМГ ишлаб чиқаришнинг кўпайиши бу фолликулалари сонининг ва шу хужайраларнинг гранулозалари сонининг кўпайиши ҳисобланади [8,9].

ТЭЕда адипонектин даражасининг пасайиши кузатилади ва бу ҳолат купинча семизлик касаллиги булган пациентларда яққол ривожланган бўлади [9,10]. Адипонектиннинг паст миқдори тирозиннинг етарли даражаларда фосфорилланмаслиги ва серин-фосфориллашувининг ва овариал гиперандрогенияда ЛГ сигналларини пострецептор етказиб беришнинг фаоллашувига олиб келади. Лептин эстрадиол ва ЛГ даражаларини, доминант фолликулалар сонини ва тухумдонлар ҳажмини регуляциясида иштирок этади. У гонадотропинлар, инсулин ва инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1 нинг тухумдон туқимасидаги стероидогенезига таъсирини ва ооцитлар етилишини кучайтиради (5,6). Бошқа оксил, ТЭЕ механизмида иштирок этадиган висфатин, кон зардобиди ошиб кетади ва НОМЕ-IR индекси билан корреляцияланади (7,8).

Юқори даражадаги АМГ ароматазани блоклайди ва гранулёза хужайралари томонидан ишлаб чиқиладиган эстрадиол ошиб кетишига тўсқинлик қилади, фолликулаларнинг ФСГ га резистентлигини аниқлайди (4,5). АМГ биринчи типининг рецепторлари генлари полиморфизмида ТЭЕ вужудга келишига мойиллиги борлиги аниқланди. Шу муносабати билан биз қон зардобиди ароматаза миқдорини иммунофермент усулда текширдик ва уни ҳисоблашда эстрадиол/АМГ ушбу формуладан фойдаландик.

Олиб борилган тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики математик ҳисоблаш йўли билан аниқланган овариал ароматаза фаоллиги назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан биринчи ва иккинчи гуруҳларда 1,71 ва 1,84 марта статистик ишончли пасайган (2- жадвалга қаранг). Шу билан бир вақтнинг узида эса ИФА йўли орқали аниқланган ароматаза миқдори асосий гуруҳларда назорат гуруҳидаги аёллар кўрсаткичларидан 11,8 ва 17,4 марта кескин пасайганлигини қайд қилдик. Шуни таъкидлаш лозимки, иккинчи гуруҳга нисбатан биринчи гуруҳда ўрганиладиган кўрсаткилар ишончли пастлиги қайд қилинган, буни эса тухумдонда ўтказилган оператив аралашувларнинг оқибати деб таҳлил қилсак мақсадга мувофиқ бўлади. 1-гуруҳда 1 та беморда иккала тухумдон ҳам, қолган

16 та аёлнинг биртадан тухумдонлари олиб ташланган эди. Цитохрома P450 (CYP3A4) миқдори текширилганда 1- гуруҳ пациентларда унинг даражасининг ошишга (на 9,2%) мойиллиги аниқланган бўлса, 2- гуруҳда эса унинг назорат гуруҳи кўрсаткичларидан кескин (21,9%) ошганлиги қайд қилинган. Жадвалда кўрсатилган маълумотлар CYP3A4 миқдорининг 2-гуруҳ аёлларда ошганлигини кўрсатиб турибди.

2- жадвал

Стероид гормонлар метаболизмида иштирок этувчи ферментлар фаоллиги, $M \pm m$

Кўрсаткичлар	Текширилган гуруҳлар		
	I-гуруҳ, n=49	II-гуруҳ, n=43	назорат гуруҳи, n=30
Ароматаза, нг/мл	5,46±0,59*	8,04±0,91*	94,86±1,97
Тухумдон ароматазаси (E1/АМГ)	13,75±1,72	15,42±1,96	63,01±3,01
Цитохром P450 3A4, нг/мл	0,46±0,48*	1,46±0,59*	4,48±0,25

Инструкция: * - назорат гуруҳи билан таққосланганда статистик ишончлилиги – $p < 0,001$.

Маълумки, кичик чанок аъзоларидаги операциялар ушбу аёллар гуруҳида тухумдонлар захирасини камайтириш омиллари бўлган. Шундай қилиб, тухумдоннинг жарроҳлик шикастланиши қон айланишининг чуқур бузилишига ва органнинг иннервациясига, унинг асосий элементларининг бир қисмининг нобуд булишига, бу гормонал дисбалансни келтириб чиқаради, натижада эса ҳайз даврининг бузилиши, тухумдонлар захирасининг пасайиши, бепуштлик юзага келади. Операция пайтида турли хил термик энергиялар кечки даврларга келиб стероидогенезга супрессор таъсир кўрсатади, бу ҳайз даврининг фолликуляр босқичида ФСГ концентрациясининг сезиларли даражада ошиши, аномал бачадон қон кетиши билан намоён бўлади. Ўтказилган операциялар кичик чанокда чандикланиш жараёни ва бачадон найларининг сурункали сальпингит натижасида окклюзияси ривожланади, АМГ концентрациясини камайтиради ва асоратлар хавфини оширади. Биз бошқа тадқиқотлар билан назорат гуруҳига нисбатан ТЭЕ билан аёлларда тухумдон ароматаза фаоллигининг сезиларли даражада пасайишини аниқладик.

Хулоса. ТЭЕ билан аёллар гормонал профили текширилганда 1- гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ФСГ 2,8 марта, 2- гуруҳда 2,7 марта ошганлиги, эстрадиол

эса 1- гуруҳда 6,9 марта, 2- гуруҳда ҳам 6,8 марта пасайганлиги, Ингибин В микдорининг нормал чегарадан пастада бўлганлиги, аммо АМГ микдори операция бўлган гуруҳда сезиларли паст бўлганлигини қайд қилдик, ароматаза микдори асосий гуруҳларда назорат гуруҳидаги аёллар куўсаткичларидан 17,4 ва марта 11,8 кескин пасайганлигини қайд қилдик, математик ҳисоблаш йўли билан аниқланган овариал ароматаза фаоллиги назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан биринчи ва иккинчи гуруҳларда 5,14 ва 4,31 марта статистик ишончли пасайган, Цитохром Р450 (СҮРЗА4) микдори текширилганда 1- гуруҳ пациентларда унинг даражасининг кескин пасайишига (3,2%), 2- гуруҳда эса унинг назорат гуруҳи кўрсаткичларидан пастликка мойиллиги тухумдонда ўтказилган аралашувлар овариал резервнинг кўпроқ пасайишига, инфертилликка олиб келиши аниқланган.

Фойдаланилган адабиётлар.

1. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Терапевтические возможности в коррекции вегетативных нарушений и ановуляции при преждевременной недостаточности яичников//Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - Т. 19. № 5. - С. 61-67.
2. Блинов Д.В., Хазан П.Л., Мнацаканьян А.Л., Корабельников Д.И., Сафаров А.Т., Павлова Н.В., Захарова Н.С., Пономарев Д.А., Петренко Д.А. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы//Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. - Т. 14. № 3. - С. 328-345.
3. Веропотвелян П.Н., Соломкина А.Ю., Веропотвелян Н.П., Гламазда М.И., Пивнев М.С. Сердечно - сосудистые заболевания и преждевременная недостаточность яичников//Здоровье женщины. - 2016. - № 1 (107). - С. 127-131.
4. Долгова В.А., Савостова Е.А., Романченко А.С., Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н. Факторы предикции преждевременной недостаточности яичников// Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: сб. докладов VI Всерос. науч. конф. молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. Рязань, 2020. - С. 34-35.
7. Каримова Н.Н., Аюпова Ф.М. «Пути улучшения качества жизни женщин перенесших послеродовое кровотечение» //Вестник врача. - Самарканд, 2019. – №3- Стр. 62-68.
8. Каримова Н.Н., Мардонова З.О., Кароматова М. «Вопрос реабилитации женщин после массивного акушерского кровотечения» // Новый день в Медицине. - Самарканд, 2017. - №1(17).-С.116-118.
9. Саломова И. С. Гормональный статус женщин перенесших массивное акушерское кровотечение / И. С. Саломова, Н. Н. Каримова, Н. С. Найимова,

- О. Й. Поёнов // Новый день в медицине – Ташкент, 2020. -№ 4 (34). – С.380-383.
- 10.Собирова Д. Ш. Дифференцированный подход к лечению тубовариальных образований малого таза и её результаты / Д. Ш. Собирова, Ш. А. Махмудова, Н. Н. Каримова // Новый день в медицине. – Ташкент, 2020. -№ 4 (34). – С. 389-392.
- 11.Шамилова Н.Н., Марченко Л.А., Долгушина Н.В., Кузнецова Е.Б., Залетаев Д.В. Роль генетических и аутоиммунных нарушений в развитии преждевременной недостаточности яичников//Акушерство и гинекология. - 2012. - № 4-2. - С. 67-72.
- 12.Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review.// Hum Reprod Open. 2017 Jul 12;2017(2):hox007.
- 13.Wise, L.A. Prenatal diethylstilbestrol exposure and reproductive hormones in premenopausal women / L.A. Wise, R. Troisi, E.E. Hatch [et al.] // J Dev Orig Health Dis. - 2015. - Vol. 6, № 3. - P. 208 - 216.