New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal

AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

11 (73) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского является генеральным научно-практическим консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан (Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

11 (73)

2024

ноябрь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.10.2024, Accepted: 02.11.2024, Published: 10.11.2024

UDK 618.1(045)(575.1)

TUXUMDONLAR POLIKISTOZI SINDROMI BO'LGAN O'ZBEK POPULYATSIYASI AYOLLARIDA CYP17A1 RS743572 GENI POLIMORFIZMI ALLEL VA GENOTIPLARINING TARQALISH XUSUSIYATLARI

[1]Sadirova S.S., [1]Irgasheva S.U., [2]Boboyev Q.T.

[1]"Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" davlat muassasasi,
[2]"Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" davlat muassasasi.

✓ ***Rezyume***

Tuxumdonlar polikistozi sindromi - keng tarqalgan, poligen murakkab endokrinopatiya bo'lib, ayollar bepushtligiga olib keladigan asosiy sabablaridan biridir. So'nggi yillarda hayz sikli va reproduktiv funktsiyalarning buzilishi tarkibida ushbu patologiya chastotasining oshish tendensiyasi kuzatilmoqda. Tadqiqot maqsadi: Tuxumdonlar polikistozi sindromi kuzatilgan reproduktiv yoshdagi o'zbek populyatsiyasi ayollarida CYP17A1 (rs 743572) gen polimorfizmining allel va genotiplarining taqsimlanish chastotasini baholash. Materiallar va usullar: CYP17A1 gen polimorfizmining assotsiatsiya tahlili "holat-nazorat" modeli (holat-nazorat, ikkita namunani taqqoslash) yordamida amalga oshirildi. Tadqiqotimiz 19-35 yoshdagi 155 nafar TPKS ning turli fenotiplari bo'lgan ayollar va hayz ko'rishi, generativ funksiyalari buzilmagan shartli sog'lom ayollarda androgen sintezining buzilishi bilan bog'liq bo'lgan rs 743572 CYP17A1 genining A/G polimorfik lokusni genotiplashni o'z ichiga oldi. Natijalar va ularning muhokamasi: Bemorlarning umumiy guruhida rs 743572 CYP 17A1 geni polimorfizmi dominant genotipi geterozigota A/G genotip bo'lib, u sub'ektlarning 45 % foizida topilgan. Bemorlarning 38,75% va 16,25% da yot A/A va salbiy G/G genotiplarining chastotasi qayd etilgan. Shartli sog'lom donorlar guruhida ushbu lokusning dominant genotipi gomozigotali A/A genotip bo'lib, u 54,67% chastota bilan ifodalangan edi. Xulosa. TPKS bilan og'rigan bemorlarda CYP17A1 polimorfizmini o'rganish natijasida shuni aytishimiz mumkinki, mutant allel G chastotasi TPKS bilan og'rigan bemorlarning umumiy guruhida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan (X2 = 4,5; p = 0,05;). Salbiy G allelini tashish TPKS rivojlanish xavfini 1,7 marta oshiradi (OR = 1,7; CI95% 1,04-2,72). Uning mutant homozigota genotipik varianti G/G ni tashish TPKS rivojlanish xavfini 1,9 barobar oshiradi (OR=1,9; CI95% 0,72-4,96). Nisbatan sog'lom donorlar orasida allel A (61,3% ga nisbatan 72,7%; ch2=4,5; p=0,05) va uning gomozigotali genotipi A/A ni tashish ulushi TPKS (54,7% va 38,8%, mos ravishda x2=3,9;) bilan og'rigan bemorlarga qaraganda ancha yuqori ekanligi aniqlandi. A/A genotipik variant TPKS rivojlanish xavfini kamaytirish bilan bog'liq (himoya ta'siri).

Kalit so'zlar: tuxumdonlar polikistozi sindromi, CYP17A1 rs743572 geni, polimorfizm, allel, genotip.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЬНЫХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP17A1 RS743572 У ЖЕНЩИН С СПКЯ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

[1]Садирова С.С., [1]Иргашева С.У., [2]Бобоев К.Т.

[1]ГУ "Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровье матери и ребенка",
[2]ГУ «Республиканский специализированный гематологический научно-практический медицинский центр».

✓ ***Резюме***

Синдром поликистозных яичников — распространенная, полигенно-комплексная эндокринопатия и одна из основных причин женского бесплодия. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты данной патологии в рамках нарушений

менструального цикла и репродуктивной функции. Цель исследования: оценить распространенность аллелей и генотипов полиморфизма гена CYP17A1 (rs 743572) у узбекских женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. Материалы и методы. Ассоциативный анализ полиморфизма гена CYP17A1 проводился с использованием модели «случай-контроль» (случай-контроль, сравнение двух образцов). Целью нашего исследования было определение полиморфного генотипа локуса A/G гена rs 743572 CYP17A1, ассоциированного с нарушениями синтеза андрогенов, у 155 женщин в возрасте 19–35 лет с различными фенотипами СПКЯ, в том числе у здоровых менструирующих женщин с сохранными генеративными функциями. Результаты и обсуждение. В общей группе больных доминантным генотипом полиморфизма гена rs 743572 CYP 17A1 был гетерозиготный генотип A/G, который выявлен у 45% больных. Частота дикого генотипа A/A и неблагоприятного генотипа G/G отмечена у 38,75% и 16,25% больных. В группе условно здоровых доноров доминантным генотипом этого локуса был гомозиготный генотип A/A с частотой 54,67%. Заключние. Частота мутантного аллеля G была достоверно выше в общей группе больных СПКЯ по сравнению с контрольной группой (X2=4,5; p=0.05;). Носительство отрицательного аллеля G увеличивает риск развития СПКЯ в 1,7 раза (OR=1,7; ДИ95% 1,04-2,72). Мутантный генотип (GG) в этой группе также был выше, но при измерении коэффициентами x2 это было недостоверно (x2=3,7; p-0,10;). Носительство мутантного гомозиготного генотипического варианта G/G увеличивает риск развития СПКЯ в 1,9 раза (OR=1,9; ДИ95% 0,72-4,96) Установлено, что доли носительства аллелья A (61.3% против 72.7%; χ^2=4.5; p=0.05) и его гомозиготного генотипа A/A среди условно-здоровых доноров оказалось достоверно выше чем у пациентов с СПКЯ (54.7% и 38.8%, соответственно; χ^2=3.9; p=0.05). A/A генотип ассоциирован с пониженным риском развития СПКЯ (протективный эффект) (OR=0.5; CI95% 0.28- 0.99).

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, ген CYP17A1 rs743572, полиморфизм, аллель, генотип.

PREVALENCE OF ALLELIC AND GENOTYPIC VARIANTS OF THE CYP17A1 RS743572 GENE POLYMORPHISM IN WOMEN WITH PCOS IN THE UZBEK POPULATION

[1]Sadirova S.S., [1]Irgasheva S.U., [2]Boboev K.T.

[1]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for "Maternal and Child Health" state institution,
[2]State Institution "Republican Specialized Hematology Scientific and Practical Medical Center."

✓ ***Resume***

Polycystic ovary syndrome is a common, polygenic-complex endocrinopathy and one of the main causes of female infertility. In recent years, there has been a tendency to increase the frequency of this pathology in the context of menstrual cycle and reproductive function disorders. Purpose of the study: to assess the prevalence of alleles and genotypes of the CYP17A1 gene polymorphism (rs 743572) in Uzbek women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. Materials and methods. Association analysis of the CYP17A1 gene polymorphism was carried out using the case-control model (case-control, comparison of two samples). The aim of our study was to determine the polymorphic genotype of the A/G locus of the rs 743572 CYP17A1 gene associated with androgen synthesis disorders in 155 women aged 19–35 years with various TPCS phenotypes, including healthy menstruating women with preserved reproductive functions. Results and discussion. In the general group of patients, the dominant genotype of the rs 743572 CYP 17A1 gene polymorphism was the heterozygous genotype A/G, which was detected in 45% of patients. The frequency of alien genotypes A/A and negative G/G was noted in 38.75% and 16.25% of patients. In the group of conditionally healthy donors, the dominant genotype of this locus was the homozygous genotype A/A with a frequency of 54.67%. Conclusion. The frequency of the mutant allele G was significantly higher in the general group of patients with PCOS compared to the control group

(X2=4.5; p=0.05;). Carrying the negative allele G increases the risk of developing PCOS by 1.7 times (OR=1.7; CI95% 1.04-2.72). The mutant genotype (GG) in this group was also higher, but when measured by the x2 coefficients, this was insignificant (x2=3.7; p-0.10;). Carriage of the mutant homozygous genotypic variant G/G increases the risk of developing PCOS by 1.9 times (OR=1.9; CI95% 0.72-4.96). It was found that the proportion of carriage of the A allele (61.3% versus 72.7%; χ2=4.5; p=0.05) and its homozygous genotype A/A among conditionally healthy donors was significantly higher than in patients with PCOS (54.7% and 38.8%, respectively; χ2=3.9; p=0.05). The A/A genotype is associated with a reduced risk of developing PCOS (protective effect) (OR=0.5; CI95% 0.28-0.99).

Key words: polycystic ovary syndrome, CYP17A1 rs743572 gene, polymorphism, allele, genotype.

Dolzarbligi

Tuxumdonlar polikistozi sindromi butun dunyo bo'ylab keng tarqalgan multifaktorial, endokrinopatik kasallik bo’lib, uning uchrash chastotasi reproduktiv yoshdagi ayollar orasida 5-15 %, ginekolog-endokrinologlarning bemorlari orasida taxminan 30% va endokrin bepushtlik strukturasida 75 % ga yetadi. [4] So'nggi yillarda hayz sikli va reproduktiv funktsiyalarning buzilishi tarkibida ushbu patologiya chastotasining oshish tendensiyasi kuzatilmoqda. TPKS bilan rivojlanadigan girsutizm, qorin sohasidagi semirish, bepushtlik va hayz siklining buzilishi ayollik jozibasinig yo'qolishiga, defeminizatsiyaga, bemorning emotsional holati buzilishlariga va hayot sifatining pasayishiga olib keladi. TPKS kuzatilgan ayollarda nafaqat reproduktiv sistemasidagi muammolar, bundan tashqari perimenopauza davrida 2 tip qandli diabet, lipidlar almashinuvining buzilishi, yurak-qon tomir kasalliklari bilan kasallanish xavfining oshishi, endometriy va ko’krak saratoni kabi asoratlarning kelib chiqishi tufayli bu kasallik tibbiy-ijtimoiy ahamiyatga ega hisoblanadi. [6,15] Shuning uchun amalda sog'lom o'smir qizlar va reproduktiv yoshdagi ayollarda TPKS rivojlanishining oldini olish, erta tashxislash va genetik moyillikni aniqlash strategiyasi, hayz siklini va reproduktiv funksiyalarni tiklash, metabolik kasalliklar korreksiyasi va xavf guruhidagi bemorlarni ratsional soglomlashtirishni differentsial tiklashga qaratilgan birlamchi va ikkilamchi profilaktikaning individual dasturini ishlab chiqish uchun asosdir. Kasallikning kelib chiqishida bir necha xil nazariyalar taklif etilganiga qaramay, patogenez haligacha to’liq o’rganilmagan. Kasallik etiologiyasida genetik faktorlar o’rtacha 79 % ni, qolgan 21 % ni atrof muhit, yashash tarzi va shaxsiy kasallik tarixi tashkil qiladi. TPKS rivojlanishining genetik nazariyasi dolzarb, zamonaviy va kasallikning rivojlanishida faol o'rganilmoqda. [1] TPKS bilan bog'liq polimorfizmlarni izlash ilmiy jamoatchilik tomonidan katta qiziqish uyg'otmoqda. Biroq, genetika va molekulyar biologiya sohasidagi sezilarli yutuqlarga, genlardagi turli mutatsiyalarni aniqlashning yangi zamonaviy usullarining paydo bo'lishiga qaramay, genetik omillarning TPKS rivojlanish xavfi va xususiyatlariga ta'siri masalasi ochiqligicha qolmoqda. [3] TPKS ning klinik ko'rinishining rivojlanishi bilan bog'liq asosiy genlar ikkita guruh bilan ifodalanadi.

Birinchi guruhga uglevodlar almashinuvining metabolik jarayonlarini va shunga mos ravishda giperinsulinemiya va insulinorezistentlik holatini boshqaruvchi genlar kiradi.

Ikkinchi guruhga steroid gormonlar sintezi va androgenlarga individual to'qimalarning sezgirligi uchun mas'ul bo'lgan genlar kiradi.

Ushbu genlarning bir yoki bir nechtasining tuzilishidagi o'zgarishlar tuxumdonlar polikistozi sindromiga xos bo'lgan ma'lum klinik belgilar yoki simptomakomplekslarining rivojlanishiga olib kelishi mumkin. [2] TPKS ga genetik moyillik haqidagi ma'lumotlar shifokorga TPKS ning turli klinik ko'rinishlarining paydo bo'lishida sabab-ta'sir munosabatlarini aniqlashga imkon beradi, bu esa o’z navbatida har bir bemorga individual yondashib, davolash usullarini tanlashda ahamiyatga ega bo'lishi mumkin [5].

Birlamchi TPKS rivojlanishida tuxumdonlardagi steroidogenezda ishtirok etuvchi fermentlar sistemasidagi genetik determinatlangan nuqson sabab bo'ladi. Bu sitoxrom P450 aktivligining o'zgarishi bilan bog’liq [6]. TPKS bilan kasallangan ayollarning hayotida bepushtlik va reproduktiv salomatlikdagi buzilishlar androgen darajasining oshishi bilan chambarchas bog'liq. TPKS ayollaridan to'plangan tuxumdon teka hujayralari bilan olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tuxumdonlar steroidogenezining ortishi tufayli androgen ishlab chiqarish ko'paygan, bu asosan muhim fermentlarning (sitoxrom P450 fermentlari: CYP 17, CYP19, CYP21, CYP11A) o'zgarishi bilan bog'liq [7]. Steroidogenez yo'lida rol o'ynaydigan CYP11A, CYP17, CYP19, CYP21, BetaHSD

polimorfizmlari TPKS ning fenotipik ifodalanishiga olib keladi. Bundan tashqari, androgen retseptorlari geni AR androgen darajalariga vositachilik qiladi va SGBG qon zardobidagi erkin androgenlar darajasini tartibga soladi, shuning uchun bu genlarning barchasi TPKS etiopatogenezida ishtirok etishi mumkin [8].

CYP 17 geni 10q24-q25 xromosomada joylashgan bo'lib, endoplazmatik retikulumda mavjud bo'lgan sitoxrom P450 17 α -gidroksilaza -17, 20-liaza fermentini kodlaydi. Bu ferment gidroksilaza hamda liaza faolligi tufayli steroid gormonlar biosintezida asosiy rol o'ynaydi. U 17α -gidroksilaza va 17-20-liaza faolligi orqali pregnenolon va progesteronni mos ravishda 17-gidroksipregnenolon va 17-gidroksiprogesteronga aylantiradi. Keyingi bosqichda esa bu steroidlarni degidroepiandrosteron va 4-androstenedionga aylantiradi [9,16]. Ko'pgina tadqiqotlarchilar TPKSda aniqlangan tuxumdonlar giperandrogenemiyasining sabablaridan biri P450 CYP 17 fermentining disregulyatsiyasi ekanligi to'grisida xulosaga kelishgan. Shuningdek, boshqa ko'pgina o'tkazilgan tadqiqotlar ham, P450c17 fermentining ko'payishi TPKSda androgen ishlab chiqarishning ko'payishiga olib kelishini ko'rsatdi. Keyinchalik 2004 yilda Wickenheisser va boshqalar TPKS bilan kasallangan ayollardan olingan tuxumdon teka hujayralarida CYP 17 promotorining transaktivatsiyasining kuchayganligini va mRNK darajasida CYP17 ekspressiyasining disregulyatsiyasi sodir bo'lishini aniqlashdi. [10] CYP 17 genining TPKSdagi androgen darajasining oshishi bilan bog'liqligini o'rganish uchun dunyoning turli burchaklarida ko'plab polimorfik tadqiqotlar o'tkazildi. CYP 17 genidagi uch xil yagona nukleotid polimorfizmi Keri, Crositto va Miyoshi tomonidan aniqlangan va tavsiflangan. Crocitto va boshqalar 5471- nukleotidda CYP 17 genining 6-intronida bitta tayanch juftlik o'zgarishini (C-A o'tishini) aniqladilar. Miyoshi va boshqalar 1951- nukleotidda CYP 17 genining promotorida SNP (G-A) borligi haqida xabar bergan. [11] Boshqa eng ko'p o'rganilgan polimorfizm Carey va boshqalar tomonidan tasvirlangan. [5-15] Adabiyotlarga ko'ra, CYP17A1 genidagi A2 (-34C) alleli transkripsiya tezligini oshiradi, shuning uchun uning tashuvchilari 17-alfa-gidroksilaza fermenti faolligining oshishiga va shunga mos ravishda steroidlarning sintezi ortishiga olib kelishi mumkin. Yana ba'zi tadqiqotchilar CYP17A1 genining 34T> C polimorfizmining TPKS bilan bog'liqligiga ishora qiladilar [12], boshqalari esa, aksincha, A2 alleli (-34C) TPKS patogenezida kichik rol o'ynaydi, ammo giperandrogenik fenotipga ta'sir qilishi mumkin deb hisoblashadi. Mahalliy tadqiqotchilardan CYP17A1 (rs743572) geni mutatsiyasini Muzaffarova M.X tuxumdonlar polikistozi sindromi kuzatilgan ayollarni metabolik sindromli va metabolik sindromsiz guruhlarga bo'lib o'rgangan va TPKS ning metabolik sindromsiz shaklini kelib chiqishida CYP17A1 (rs743572) geni mutatsiyasining roli borligi to'g'risida xulosa berishgan [13-14]. Adabiyotlarni tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, CYP17A1 (rs743572) genining polimorfizmi va TPKS o'rtasidagi bog'liqlik to'g'risida haligacha aniq xulosa yo'q. Biz O'zbekiston aholisida rs 743572 CYP17A1 geni polimorfizmining steroidogenez bilan bog'liqligini va ushbu polimorfizmning TPKS etiopatogenezidagi o'rni haqidagi gipotezani tekshirish uchun, TPKS ning turli fenotiplari bo'lgan 80 nafar bemorda va hayz ko'rishi, generativ funksiyalari buzilmagan 75 nafar shartli sog'lom ayollarda assotsiatsiya tadqiqotini o'tkazdik.

Tadqiqot maqsadi: Tuxumdonlar polikistozi sindromi kuzatilgan reproduktiv yoshdagi o'zbek populyatsiyasi ayollarida CYP17A1 (rs 743572) gen polimorfizmining allel va genotiplarining taqsimlanish chastotasini baholash.

Materiallar va usullar

Molekulyar - genetik tadqiqotlar Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining molekulyar tibbiyot va hujayra texnologiyalari bo'limida o'tkazildi. CYP17A1 gen polimorfizmining assotsiatsiya tahlili "holat-nazorat" modeli (holat-nazorat, ikkita namunani taqqoslash) yordamida amalga oshirildi. Tadqiqot Respublika ixtisoslashtirilgan Ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi poliklinikasiga maslahat so'rab murojaat qilgan ayollarning roziligi bilan o'tkazildi. Tadqiqotda 19-35 yoshdagi 155 nafar ayol ishtirok etdi. "Holat" namunasi Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi poliklinikasida akusher-ginekolog, ginekolog-endokrinolog va o'smirlar ginekologi mutaxassislari tomonidan tekshirilgan va kuzatuvida bo'lgan turli xil TPKS fenotiplari kuzatilgan 80 nafar bemordan shakllantirildi. Nazorat guruhi hayz sikli va reproduktiv sistemasida kasalliklar, giperandrogenizm va semizlik kuzatilmagan 75 nafar sog'lom ayollardan iborat edi. TPKS diagnostikasi TPKS bo'yicha Rotterdam konsensus mezonlariga muvofiq (2003) qo'yilgan. Tadqiqot androgen sintezining buzilishi

bilan bog'liq bo'lgan rs 743572 CYP17A1 genining A/G polimorfik lokusni genotiplashni o’z ichiga oladi.

Asosiy guruhga kiritish mezonlari: tadqiqotda ishtirok etish uchun xabardor qilingan, reproduktiv 19-35 yoshdagi TPKS tashxisi qo'yilgan ayollar. Asosiy guruhdan chiqarish mezonlari: 19 yoshgacha va 35 yoshdan oshgan ayollar; tadqiqotda ishtirok etishga rozilik bermagan; gormonal terapiya, kombinatsiyalangan oral kontratseptivlarini qabul qiladigan ayollar. Raqobatdosh kasalliklari bor (buyrakusti bezi tug’ma disfunksiyasi, giperprolaktinemiya, gipotiroidizm, idiopatik girsutizm, giperkortitsizm va boshqalar) va homilador ayollar. Taqqoslash guruhiga kiritish mezonlari: bepushtlik, og'ir somatik kasalliklar yoki kompensatsiya davridagi somatik patologiyasi bo'lmagan, TPKS kuzatilmagan reproduktiv yoshdagi sog'lom ayollar. Taqqoslash guruhidan chiqarish mezonlari: 19 yoshgacha va 35 yoshdan oshgan ayollar; dekompensatsiya bosqichidagi og'ir somatik patologiya, bepushtlik kuzatilgan reproduktiv yoshdagi ayollar; tadqiqotda qatnashishdan bosh tortgan; gormonal terapiya, kombinatsiyalangan oral kontratseptivlarini qabul qiladigan ayollar.

Tadqiqot materiali sifatida turli fenotipli TPKS kuzatilgan va sog’lom ayollaning periferik qonidagi DNK namunalaridan foydalanildi. Genetik tadqiqotlar va olingan ma'lumotlarning tahlili xavflarni prognozlashning shaffofligi va sifatini oshirish maqsadida GRIPS tamoyillariga muvofiq amalga oshirildi.

Periferik qon limfotsitlaridan DNKni ajratib olish uchun modifikatsiyalangan fenol-xloroform ekstraksiya usuli va InterLabService MChJ (Rossiya) kompaniyasining “RNK/DNK sorb” to‘plamidan foydalanildi. Biomaterialni yig'ishda standart vakuum probirkalari EDTA bilan Vacutainer Becton Dickinson International (AQSh) ishlatilgan. Limfotsitlar yadrolarini va undan keyingi DNKni izolyatsiya qilish Sambrook J. (1989) tomonidan taklif qilingan usulga muvofiq, ba'zi o'zgarishlar bilan amalga oshirildi. Ajratib olingan DNKning kontsentratsiyasi va tozaligi NanoDrop 2000 spektrofotometrida (AQSh) A260/280 nm to'lqin uzunligida o'lchandi. Amplifikatsiya reaktsiyasi DNK sintezining polimeraza zanjiri reaktsiyasidan foydalangan holda GeneAmp PCR-tizimi 2720 termal siklida (Applied Biosystems, AQSh) va CG1-96 (Corbett Research, QUAGEN Germaniya) da amalga oshirildi. CYP17A1 (rs743572) ning molekulyar genetik tahlili uchun NPF Litex MChJ (Moskva) va InterLabServis MChJ (Moskva) test tizimlaridan foydalanildi. Quyidagi sharoitlarda: denaturatsiya (94 ° C - 4 min.), 94 ° C - 10 sek, 60 ° C - 20 sek, 72 ° C - 20 sek (30-35 sikl), yakuniy sintez (72 ° C - 7 min) . PSR tugagandan so'ng, kuchaytirishning o'ziga xosligi va kuchaytirilish miqdori elektroforez bilan tekshirildi.

Genetik materialni o'rganishda chastotani tahlil qilish usullari: ROC, AUC, OR va RHW tahlillari qo'llanilgan. Genetik ma'lumotlarni statistik qayta ishlash Epi Info 7.2.2.2 epidemiologiya sohasidagi ilmiy tadqiqotlar uchun universal statistik dasturidan foydalangan holda amalga oshirildi. O'rganilayotgan genlarning allel chastotalari quyidagi formula bo'yicha hisoblab chiqilgan:

p= (2np+npq) /2N, bu erda N - tanlama hajmi; np – p allel uchun homozigotlar soni; npq - geterozigotalar soni.

Bemorlar va nazorat guruhlarida allellar va genotiplarning chastotalarini taqqoslashda $\chi 2$ mezonidan foydalanilgan. 2 × 2 tasodifiy jadvallar uchun $\chi 2$ testi Yatesning uzluksizligi uchun tuzatishi bilan ishlatilgan, agar jadvalning kamida bitta katakchasidagi chastota 5 dan kam yoki unga teng bo'lsa. Farqlar $p < 0,05$ da statistik ahamiyatga ega deb hisoblanadi.

Assotsiatsiyalar darajasi odds nisbati (OR) va uning 95% ishonch oralig'i (95% CI) yordamida baholandi.

Natijalar va tahlillar

Asosiy guruhni TPKS ning turli fenotiplari kuzatilgan 80 ta bemor, nazorat guruhini hayz sikli va reproduktiv funksiyasi buzilmagan 75 nafar sog’lom ayollar tashkil qildi. Asosiy guruhdagi ayollarning yoshi 24,7±2,5 va nazorat guruhidagi ayollarning yoshi mos ravishda 28,25±3,1 bir xil edi Asosiy guruh ayollarda o'rtacha tana massasi indeksi 28,3±1,45 kg/m² va nazorat guruhida 21,5±4,3 kg/m² bo'lgan. TPKS bilan kasallangan ko'pchilik ayollarning asosiy shikoyatlari hayz siklining buzilishi va homiladorlikning yo'qligi edi. Tekshiruvdan o'tgan TPKS bilan og'rigan bemorlar orasida 14 ta (17,5%) bemorda saqlangan hayz davri aniqlandi. Oligomenoreya 22 ta (27,5%) ayolda kuzatildi. Birlamchi bepushtlik 28 ta (35%) bemorda qayd etilgan. Tadqiqotning keyingi bosqichida irsiy omillarning TPKS rivojlanish xavfiga ta'siri o'rganildi.

TPKS bilan kasallangan ayollar va sog'lom ayollar guruhlarida rs 743572 CYP 17A1 genining A/G polimorfizmi allellari va genotiplari chastotalarining taqsimlanish tahlili 1 va 2-jadvalda keltirilgan. Umumiy va qiyosiy guruhlarda HW muvozanati uchun rs 743572 CYP 17A1 genining polimorfizmi allellari va genotiplarini taqsimlashning kutilayotgan va kuzatilayotgan chastotalari natijalari Hardy-Waynberg muvozanati (HW) sharoitida kutilganlarga mos keldi. A va G allellarining chastotasi mos ravishda: bemorlar guruhida 0,61 va 0,39 va nazorat guruhida 0,73 va 0,27 ni tashkil etdi.

Turli xil TPKS fenotiplari bo'lgan bemorlarning umumiy guruhida A / A, A / G va G / G genotiplarining kuzatilayotgan va kutilayotgan chastotalari mos ravishda 0,39 / 0,38, 0,45 / 0,47 va 0,16 / 0,15 ni tashkil etdi. Qiyosiy guruhda bu genotiplarning chastotasi 0,55/0,53, 0,36/0,4 va 0,09/0,07 ni tashkil etdi. Ko'rinib turibdiki, o'rganilgan ikkala guruhda ham genotiplarning kutilayotgan va kuzatilayotgan chastotalari o'rtasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatsiz bo'lib chiqdi ($\chi2<3,85$; $P>0,05$).

Turli xil TPKS fenotiplari bo'lgan bemorlarning umumiy guruhida HW muvozanati uchun rs 743572 CYP17A1 geni A/G polimorfizmi allellari va genotiplari taqsimotining kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

1- jadval

Asosiy guruh					
Alellar	Alellar chastotasi				
A	0,61				
G	0,39				
Genotiplar	Genotiplar chastotasi		$\chi2$	p	df
	Kuzatilgan	Kutilayotgan			
A/A	0,39	0,38	0,03		
A/G	0,45	0,47	0,1		
G/G	0,16	0,15	0,08		
Hammasi	1	1	0,22	0,614	1

Nazorat guruhida HW muvozanati uchun rs 743572 CYP17A1 geni A/G polimorfizmi allellari va genotiplari taqsimotining kutiayotlgan va kuzatilgan chastotalari.

2-jadval

Nazorat guruhi					
Alellar	Alellar chastotasi				
A	0,73				
G	0,27				
Genotiplar	Genotiplar chastotasi		$\chi2$	p	df
	Kuzatilgan	Kutilayotgan			
A/A	0,55	0,53	0,05		
A/G	0,36	0,4	0,26		
G/G	0,09	0,07	0,35		
Hammasi	1	1	0,66	0,398	1

Shunday qilib, tadqiqotimiz natijalari shuni ko'rsatdiki, rs 743572 CYP 17A1 genining A/G polimorfizmi genotiplarining tarqalishi kutilganiga to'g'ri keladi, ya'ni bu holda Hardi-Waynberg

muvozanati ikkala guruhda ham qoniqtirildi. O'rganilayotgan bemorlar va nazorat guruhlarida genotip chastotalarining taqsimlanishini taqqoslashda sezilarli farqlar aniqlandi. Bemorlarning umumiy guruhida rs 743572 CYP 17A1 geni polimorfizmi dominant genotipi geterozigota A/G genotip bo'lib, u sub'ektlarning 45 % foizida topilgan. Bemorlarning 38,75% va 16,25% da yot A/A va salbiy G/G genotiplarining chastotasi qayd etilgan. Shartli sog'lom donorlar guruhida ushbu lokusning dominant genotipi gomozigotali A/A genotip bo'lib, u 54,67% chastota bilan ifodalangan edi. Ikkinchi eng keng tarqalgan geterozigota genotip A/G bo'lib, ularning chastotasi 36% ni tashkil etdi. Ushbu kogorta uchun kichik salbiy genotip G / G chastotasi 9,33% ni tashkil etdi.

TPKS bilan og'rigan bemorlarning umumiy guruhida va nazorat guruhida rs 743572 CYP 17A1 geni polimorfizmining allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlari

3-jadval

Allellar va genotiplar	Ko'rib chiqilgan allellar va genotiplar soni				χ2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Asosiy guruh		Nazorat guruhi							
	N	%	N	%						
A	98	61,3	109	72,7	4,5	0,05	0,8	0,56 - 1,28	0,6	0,37 - 0,96
G	62	38,8	41	27,3	4,5	0,05	1,2	0,7 - 2,02	1,7	1,04 - 2,71
A/A	31	38,8	41	54,7	3,9	0,05	0,7	0,38 - 1,33	0,5	0,28 - 0,99
A/G	36	45,0	27	36,0	1,3	0,30	1,3	0,69 - 2,26	1,5	0,76 - 2,77
G/G	13	16,3	7	9,3	1,6	0,20	1,7	0,85 - 3,55	1,9	0,72 - 4,96

Rs 743572 CYP 17A1 genining polimorfizmini o'rganish shuni ko'rsatdiki, turli xil TPKS fenotiplari bo'lgan bemorlarning umumiy guruhida -A alleli nazorat guruhiga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past edi (mos ravishda 61,3% ga nisbatan 72,7%); χ2=4,5; p=0,05). CYP 17A1 genining kichik alleli G, aksincha, turli xil TPKS fenotiplari bo'lgan respondentlarda (38,8%) nazorat guruhi vakillariga qaraganda (27,3%) χ2 = 4,5 va p = 0,05da sezilarli darajada tez-tez uchraydi. Ushbu allelni turli xil fenotipli TPKS va nazorat guruhi bemorlari bilan solishtirganda aniqlashning hisoblangan nisbiy ehtimoli OR = 1,7, 95% CI 1,04-2,71 teng edi.

Aniqlanishicha, nisbatan sog'lom donorlar orasida A/A genotipini tashish ulushi TPKS bilan og'rigan bemorlarga qaraganda ancha yuqori (mos ravishda 54,7% va 38,8%; χ2=3,9; p=0,05) va bu genotip TPKS rivojlanish xavfining pastligi bilan bog'liq (himoya ta'siri) OR = 0,4; CI95% 0,28-0,99. Bundan tashqari, nazorat va bemorlar guruhlarida geterozigota A/G genotipining har xil chastotasi aniqlandi (mos ravishda 36% va 45%, χ2< 3, 85; p>0, 05), nisbiy xavf esa - 1, 5 ga teng edi. (95 %CI: 0,76-2,77). TPKS rivojlanishida G alleli gomozigota genotipining muhim aloqasi aniqlandi. Ushbu genotip tashuvchilarda TPKS rivojlanishining ehtimoliy koeffitsienti OR = 1,9 bo'lib, 95% CI: 0,72-4,96. Kasallikning nisbiy xavfi RR = 1,7: 95% CI 0,85-3,55 teng edi.

Xulosa

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, CYP 17A1geni A/G polimorfizmi TPKS patogenezi bilan bog'liq. TPKS bilan og'rigan bemorlarda CYP17A1 polimorfizmini o'rganish natijasida shuni aytishimiz mumkinki, mutant allel G chastotasi TPKS bilan og'rigan bemorlarning umumiy guruhida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan (X2 = 4,5; p = 0,05;). Salbiy G allelini tashish TPKS rivojlanish xavfini 1,7 marta oshiradi (OR = 1,7; CI95% 1,04-2,72). Uning mutant homozigota genotipik varianti G/G ni tashish TPKS rivojlanish xavfini 1,9 barobar oshiradi (OR=1,9; CI95% 0,72-4,96). Nisbatan sog'lom donorlar orasida allel A (61,3% ga nisbatan 72,7%; ch2=4,5; p=0,05) va uning gomozigotali genotipi A/A ni tashish ulushi TPKS (54,7% va 38,8%, mos ravishda x2=3,9;) bilan og'rigan bemorlarga qaraganda ancha yuqori ekanligi aniqlandi. A/A genotipik variant TPKS rivojlanish xavfini kamaytirish bilan bog'liq (himoya ta'siri).

ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Молекулярно_генетические особенности у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) //Мать и дитя в Кузбассе, 2019;3(78):49-52.
2. Лукьянова Д.М., Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Молекулярно-генетические аспекты формирования фенотипов синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков. //Репродуктивное здоровья детей и подростков, 2015;5:46-55.
3. Ружило О.С. Роль генетических маркеров в клинико-гормональных и метаболических характеристиках синдрома поликистозных яичников. //Медицинские новости, 2015;5:67-69.
4. Шулунов С.С., Шенин В.А., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Большакова С.Е. Роль полиморфных генов в развитии синдрома поликистозных яичников. //Сибирский медицинский журнал, 2011;7:5-8.
5. Ashraf S. et all. CYP 17 gene polymorphic sequence variation is associated with hyperandrogenism in Kashmiri women with polycystic ovarian syndrome. //Gynecol.Endocrinol, 2021;37(3).
6. Carey A.H., Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17 //Hum Mol Genet, 1994;3(10):1873-1876. doi: 10.1093/hmg/3.10.1873.
7. De Leo V.*, Musacchio M.C., Capelli V., Massaro M.G., G. Morgante and F. Petraglia. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update //Reproductive Biology and Endocrinology, 2016; 1-17 page.
8. Djokham A.E. et all. Polycystic ovarian syndrome //Lancet Diabetes Endocrinol, 2022.PMID35934017 review
9. Gerard Conway, Didier Dewailly, Evanthia Diamanti-Kandarakis. Polycystic ovary syndrome //European Journal of Endocrinology, 2014;171(1-29):32-48.
10. Jennifer R. Wood, Velen L. Nelson, Clement Ho, Erik Jansen, Clare Y. Wang, Margrit Urbanek, Jan M. McAllister, Sietse Mosselman**, and Jerome F. Strauss III. The Molecular Phenotype of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)
11. Theca Cells and New Candidate PCOS Genes Defined by Microarray Analysis***** //The journal of biological chemistry, Issue of July 18, 2003;278(29):26380–26390.
12. Kahsar-Miller M, Boots L, Bartolucci A, Azziz R. Role of a CYP17 polymorphism in the regulation of circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with polycystic ovary syndrome //Fertil Steril., 2004;82:973-975. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.068.
13. Leandro M Velez, Marcus Seldin, Alicia B. Motta. Polycystic ovary syndrome phenotypes and association with metabolic characteristics and inflammation //Reproductive Biology, Volume June 2021;104(6):1205-1217.
14. Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence and phenotypes of polycystic ovary syndrome. //Fertil.Steril., 2016;106(1):6-15.
15. Osawa Y, Yoshida N, Fronckowiak et al. Immuno¬affinity purification f aromatase cytochrome P 450 from human placental microsomes, metabolic switch¬ing from aromatization to 1- and 2-monohydroxylation, and recognition faromatase sozymes. //Steroids., 1987;50:11-28. 10.1016/0039-128X(83)900582.
16. Roshan Dadachanji et all. Genetic Variants Associated with Hyperandrogenemia in PCOS Pathophysiology //Hindawi Genetics Research International, Volume 2018, Article ID 7624932, 12 pages. https://doi.org/10.1155/2018/7624932
17. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) //Hum. Reprod., 2004;19(1):41-47.

Qabul qilingan sana 20.10.2024