



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

9 (83) 2025

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. ИЛЪЯСОВ
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. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
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)

9 (83)

2025

сентябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 618.177-008.6-07:575.174.015.3

АЁЛЛАРДА ЭНДОКРИН ГЕНЕЗЛИ БЕПУШТЛИКНИ ЭПИГЕНЕТИК БИОМАРКЕРЛАР АСОСИДА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ТАШХИСЛАШ ВА ФЕРТИЛЛИК ПРОГНОЗИНИ БАҲОЛАШ

Анварова Шахноза Абдукаюмовна E-mail: AnvarovaSh@mail.ru
Шукуров Фархад Ишқулович <https://orcid.org/0000-0003-4511-6085>
E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Тошкент Давлат Тиббиёт Университети, 100109 Тошкент, Ўзбекистон Фаробий кўчаси 2,
Тел: +998781507825 E-маил: info@tdmu.uz

✓ Резюме

Эндокрин генезли бепуштлик (гиперпролактинемия, гипотиреоз, овулятор дисфункция, хусусан ТПС) аёлларда репродуктив саломатликка жиддий таъсир кўсатади. Аънанавий гормонал ва эхографик усуллар эрта молекуляр ўзгаришларни аниқлай олмайди, шу боис эпигенетик биомаркерлардан фойдаланиш долзарб ҳисобланади.

Мақсад. Эндокрин генезли бепуштликда *let-7b-5p*, *miR-223-3p*, *miR-320a*, *cfDNA* метилацияси ва гистон модификацияларининг таъхисий ва прогностик аҳамиятини баҳолаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотга 90 нафар эндокрин генезли бепушт аёл (гиперпролактинемия – $n=30$; гипотиреоз – $n=30$; овулятор дисфункция/ПКЯС – $n=30$) ва 30 нафар соғлом аёл киритилди. Эпигенетик маркерлар RT-qPCR, метил-специфик ПЦР ва ELISA орқали баҳоланди. Статистик таҳлилда Student t-тести, ANOVA, Пирсон корреляцияси, ROC-анализ ва логистик регрессия қўлланилди.

Натижалар. Гиперпролактинемияда *let-7b-5p* экспрессияси пасайди ($p<0,001$), *cfDNA* гиперметилацияси қайд этилди. Гипотиреозда *miR-223-3p* экспрессияси юқори ($p<0,001$), *H3K9ac* даражаси ошди. Овулятор дисфункцияда *miR-320a* пасайди ($p<0,001$), *cfDNA* гиперметилацияси ва *H3K4me3/H3K27ac* пасайиши кузатилди. ROC таҳлилда AUC 0,87–0,93, сезгирлик 83–90%, спецификлик 80–83% бўлди. Логистик регрессияда *let-7b-5p*, *miR-223-3p* ва *miR-320a* ишончли предиктор сифатида қайд этилди.

Хулоса. Эпигенетик биомаркерлар эндокрин генезли бепуштлик турларини дифференциал таъхислашда ва фертиллик прогнозини аниқлашда юқори самарадорликка эга бўлиб, таъхислаштирилган репродуктив терапияда фойдаланиш учун тавсия этилади.

Калит сўзлар: эндокрин генезли бепуштлик, эпигенетик биомаркерлар, микроРНК, *cfDNA*, гистон модификациялари, прогноз, фертиллик.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН НА ОСНОВЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ФЕРТИЛЬНОСТИ

Анварова Шахноза Абдукаюмовна E-mail: AnvarovaSh@mail.ru
Шукуров Фархад Ишқулович

Ташкентский государственный медицинский университет, 100109 Ташкент, Узбекистан,
ул. Фаробия, 2, Тел: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ Резюме

Эндокринное бесплодие (гиперпролактинемия, гипотиреоз, овуляторная дисфункция, СПКЯ) остаётся актуальной проблемой репродуктивного здоровья. Традиционные методы диагностики не позволяют выявить ранние молекулярные изменения, что повышает значимость эпигенетических биомаркеров.

Цель. Оценить диагностическую и прогностическую ценность эпигенетических биомаркеров (*let-7b-5p*, *miR-223-3p*, *miR-320a*, *cfDNA* метилиция, модификации гистонов) у женщин с эндокринным бесплодием.

Материалы и методы. Включены 90 женщин с эндокринным бесплодием (гиперпролактинемия – $n=30$; гипотиреоз – $n=30$; овуляторная дисфункция/СПКЯ – $n=30$) и 30 здоровых. Применены RT-qPCR, метил-специфическая ПЦР, ELISA. Статистика: *t*-тест, ANOVA, корреляция Пирсона, ROC-анализ, логистическая регрессия.

Результаты. При гиперпролактинемии снижена экспрессия *let-7b-5p* и выявлена гиперметилиция *cfDNA*. При гипотиреозе повышены *miR-223-3p* и H3K9ac. При овуляторной дисфункции снижена *miR-320a*, повышена метилиция *cfDNA* и снижены H3K4me3/H3K27ac. ROC-анализ (AUC 0,87–0,93), чувствительность 83–90%, специфичность 80–83%. Логистическая регрессия подтвердила диагностическую значимость маркеров.

Заключение. Эпигенетические биомаркеры обладают высокой ценностью для дифференциальной диагностики эндокринного бесплодия и прогноза фертильности, что делает их перспективными для персонализированных репродуктивных стратегий.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, эпигенетические биомаркеры, микроРНК, *cfDNA*, модификации гистонов, прогноз, фертильность.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ENDOCRINE INFERTILITY IN WOMEN BASED ON EPIGENETIC BIOMARKERS AND ASSESSMENT OF FERTILITY PROGNOSIS

Anvarova Shakhnoza Abdukayumovna E-mail: AnvarovaSh@mail.ru
Farkhad Ishkulovich Shukurov <https://orcid.org/0000-0003-4511-6085>
E.mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Tashkent State Medical University, 100109 Tashkent, Uzbekistan, 2 Farobiy Street, Tel: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ Resume

Endocrine infertility (hyperprolactinemia, hypothyroidism, ovulatory dysfunction, PCOS) remains a major clinical challenge. Conventional diagnostics fail to detect early molecular changes, underscoring the importance of epigenetic biomarkers.

Objective. To assess the diagnostic and prognostic value of epigenetic biomarkers (*let-7b-5p*, *miR-223-3p*, *miR-320a*, *cfDNA* methylation, histone modifications) in women with endocrine infertility.

Materials and Methods. Ninety women with endocrine infertility (hyperprolactinemia – $n=30$; hypothyroidism – $n=30$; ovulatory dysfunction/PCOS – $n=30$) and 30 healthy controls were studied. RT-qPCR, methylation-specific PCR, and ELISA were applied. Data were analyzed using *t*-test, ANOVA, Pearson correlation, ROC analysis, and logistic regression.

Results. In hyperprolactinemia, *let-7b-5p* expression was decreased with *cfDNA* hypermethylation. In hypothyroidism, *miR-223-3p* and H3K9ac were elevated. In ovulatory dysfunction, *miR-320a* was reduced, *cfDNA* methylation was increased, while H3K4me3/H3K27ac decreased. ROC curves showed AUC 0.87–0.93, sensitivity 83–90%, specificity 80–83%. Logistic regression confirmed the predictive role of these biomarkers.

Conclusion. Epigenetic biomarkers demonstrate high diagnostic and prognostic utility in endocrine infertility and may serve as reliable tools for individualized fertility prognosis and tailored reproductive interventions.

Keywords: endocrine infertility, epigenetic biomarkers, microRNA, *cfDNA*, histone modifications, prognosis, fertility.

Долзарблиги

Аёлларда эндокрин генезли бепуштлиқ репродуктив саломатлик соҳасидаги энг кенг тарқалган ва клиник аҳамиятга эга муаммолардан бири ҳисобланади [1-3]. Турли манбаларга кўра, умумий бепуштлиқ ҳолатларининг 40–60% гача қисми эндокрин омиллар билан

боғлиқ бўлиб, уларнинг асосини гиперпролактинемия, гипотиреоз ва тухумдонларнинг овулятор дисфункциялари, хусусан тухумдонлар поликистоз синдроми ташкил этади [4-6]. Бундай ҳолатларда репродуктив функция бузилиши кўпинча узок муддатли ва даволашга чидамли бўлиб, аёлларда фертилликка эришиш имкониятларини сезиларли даражада чеклайди [7-9].

Анъанавий клиник ва лаборатор диагностика усуллари гормонал профил (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, АМГ) ҳамда эхографик маркерлар (антрал фолликулалар сони) асосида эндокрин бепуштлиқ турларини аниқлаш имконини берса-да, улар кўп ҳолларда патогенезнинг эрта босқичларидаги молекуляр ўзгаришларни акс эттира олмайди [10-12]. Шу боисдан, замонавий репродуктив тиббиётда юқори сезгирлик ва спецификликка эга бўлган молекуляр биомаркерлардан фойдаланишга эҳтиёж ортиб бормокда [13-15].

Сўнгги йилларда эпигенетик биомаркерлар — микроРНКлар (let-7b-5p, miR-223-3p, miR-320a), эркин айланаётган ДНКнинг (cfDNA) метилация индекси ва гистон модификациялари (H3K27me3, H3K4me3, H3K9ac, H3K27ac) репродуктив функцияни баҳолашда муҳим аҳамият касб этмокда [16]. Ушбу кўрсаткичлар ген экспрессиясининг транскрипциядан кейинги ва хроматин даражасидаги тартибга солиниш механизмларини акс эттириб, эндокрин дисфункциялар фонида пайдо бўладиган молекуляр ўзгаришларни аниқлаш имконини беради. Масалан, гиперпролактинемияда let-7b-5p экспрессиясининг пасайиши ва cfDNA гиперметилацияси қайд этилса [17], гипотиреозда miR-223-3p экспрессиясининг ортиши ва H3K9ac даражасининг ошиши кузатилади [18]. Овулятор дисфункцияда эса miR-320a экспрессиясининг пасайиши, cfDNA гиперметилацияси ва H3K4me3/H3K27ac даражаларидаги ўзгаришлар ташхисий аҳамиятга эга бўлади [19].

Эпигенетик биомаркерларнинг клиник қиймати уларнинг дифференциал ташхислаш ва фертиллиқ прогнозини баҳолаш имконияти билан белгиланади. Бундан ташқари, логистик регрессия моделлари орқали let-7b-5p, miR-223-3p ва miR-320a кўрсаткичлари бепуштлиқ хавфини аниқлашда ишончли предиктор сифатида қайд этилган [20]. Бу эса шахсийлаштирилган репродуктив тактикаларни ишлаб чиқиш ва ЁРТ (ЭКУ, овуляция индукцияси) самарадорлигини оширишда янги имкониятлар очади.

Тадқиқот мақсади: аёллар эндокрин генезли бепуштлигида let-7b-5p, miR-223-3p, miR-320a, cfDNA метилацияси ва гистон модификациялари каби эпигенетик биомаркерларнинг ташхисий ва прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари

Ушбу тадқиқотга 2020–2023 йиллар давомида эндокрин генезли бепуштлиқ билан мурожаат қилган жами 90 нафар аёл ва 30 нафар соғлом репродуктив ёшдаги аёллар (назорат гуруҳи) жалб этилди. Барча иштирокчилар 20–40 ёш оралиғида бўлиб, клиник, лаборатор ва инструментал мезонлар асосида тўрт гуруҳга ажратилди: гипофизар дисфункция (гиперпролактинемия) билан боғлиқ бепушт аёллар (n=30), тиреоид дисфункция (гипотиреоз) билан боғлиқ бепушт аёллар (n=30), тухумдонларнинг овулятор дисфункцияси (тухумдонлар поликистоз синдроми) билан боғлиқ бепушт аёллар (n=30), ҳамда клиник ва лаборатор жиҳатдан соғлом назорат гуруҳи (n=30). Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида репродуктив ёш (20–40 ёш), камида 12 ой давомида клиник ва лаборатор жиҳатдан тасдиқланган бепуштлиқ ҳолати, эндокрин дисфункциянинг гормонал таҳлиллар билан аниқланиши ва иштирокчиларнинг ёзма равишдаги розилиги белгиланди. Киритмаслик мезонлари сифатида трубно-перитонеал ёки анатомик сабабли бепуштлиқ, жиддий соматик ва яллиғланишли гинекологик касалликлар, радикал гинекологик операциялар, онкологик касалликлар, ҳомиладорлик ва лактация ҳолатлари эътиборга олинди. Барча иштирокчиларда веноз кон зардобидан олинган намуналарда эпигенетик биомаркерлар баҳоланди: let-7b-5p, miR-223-3p ва miR-320a микроРНКларининг экспрессияси RT-qPCR усулида (fold change кўрсаткичи), cfDNA метилация индекси метил-специфик ПЦР орқали (%), гистон модификациялари эса H3K27me3, H3K4me3, H3K9ac ва H3K27ac ELISA асосида (ng/mg histone protein) аниқланди. Барча маълумотлар $M \pm m$ кўринишида тақдим этилди, гуруҳлар орасидаги фарқ Student t-тести ва ANOVA орқали баҳоланди. Эпигенетик ва гормонал кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик Пирсон корреляция коэффициенти ёрдамида аниқланди. Маркерларнинг ташхисий ва прогностик қиймати ROC-анализ орқали (AUC, сезгирлик, спецификлик) баҳоланди, фертиллиқ прогнозини индивидуал баҳолаш учун логистик регрессия модели ишлатилди. Барча ҳисоб-китоблар SPSS 25.0 ва GraphPad Prism 9.0 дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот натижа ва таҳлиллари

Тадқиқот натижаларга кўра, I-гуруҳ аёлларида let-7b-5p экспрессияси назоратга нисбатан анча пасайган ($0,47 \pm 0,015$; $p < 0,001$), cfDNA метилация индекси эса аниқ гиперметилация билан ажралиб

турди (78,3±2,6%; назоратда 49,1±1,6%, $p<0,001$). Гистон модификацияларидан H3K27me3 даражаси юкори (6,1±0,21 ng/mg; назоратда 3,5±0,12 ng/mg), H3K4me3 эса пасайган (2,6±0,29 ng/mg; назоратда 5,8±0,20 ng/mg; $p<0,001$).

II-гурух аёлларида miR-223-3p экспрессияси энг юкори (2,35±0,08; $p<0,001$), cfDNA метиляцияси паст (42,7±1,4%), гистон модификациялари H3K9ac (7,4±0,25 ng/mg) ва H3K27me3 (4,5±0,16 ng/mg) бўйича сезиларли ошган ($p<0,001$) (1-жадвал).

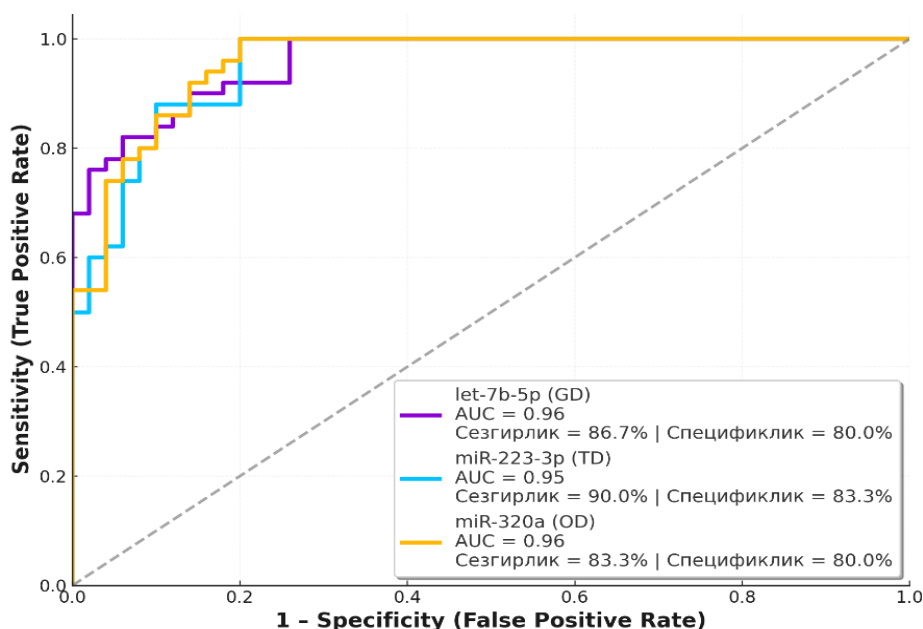
1-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда эпигенетик маркерлар кўрсаткичлари ва диагностик қийматлари (M±m)

Маркерлар	I-гурух, n=30	II-гурух, n=30	III-гурух, n=30	Назорат гуруҳи, n=30
Экспрессия (fold change)	0,47±0,015***	2,35±0,08***^	0,58±0,019***^&&	1,0±0,032
cfDNA метиляцияси (%)	78,3±2,6***	42,7±1,4*^	73,2±2,5***&&	49,1±1,6
H3K27me3 (ng/mg)	6,1±0,21***	4,5±0,16***^	3,9±0,14*^&	3,5±0,12
H3K4me3 (ng/mg)	2,6±0,29***	5,0±0,18**^	2,2±0,075***^&&	5,8±0,20
H3K9ac (ng/mg)	3,8±0,12	7,4±0,25***^	3,6±0,11*&&	4,0±0,14
H3K27ac (ng/mg)	2,9±0,10*	3,4±0,11^	1,5±0,049***^&&	3,6±0,12
AUC (ROC)	0,89±0,031	0,93±0,031	0,87±0,030	-
Сезгирлик (%)	86,7±3,1	90,0±3,2	83,3±2,8	-
Спецификлик (%)	80,0±2,7	83,3±2,8	80,0±2,6	-

Изоҳ: * – назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*- $P<0,05$, **- $P<0,01$, ***- $P<0,001$). ^ – I-гурух кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- $P<0,01$, ^^ $P<0,001$). P – II-гурух кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($P<0,05$; $P<0,001$)

III-гурух аёлларида miR-320a экспрессияси пасайган (0,58±0,019; $p<0,001$), cfDNA метиляцияси юкори (73,2±2,5%; $p<0,001$), H3K4me3 ва H3K27ac даражалари паст (2,2±0,075 ва 1,5±0,049 ng/mg).



1-расм. Эпигенетик маркерларнинг ROC анализ кўрсаткич натижалари

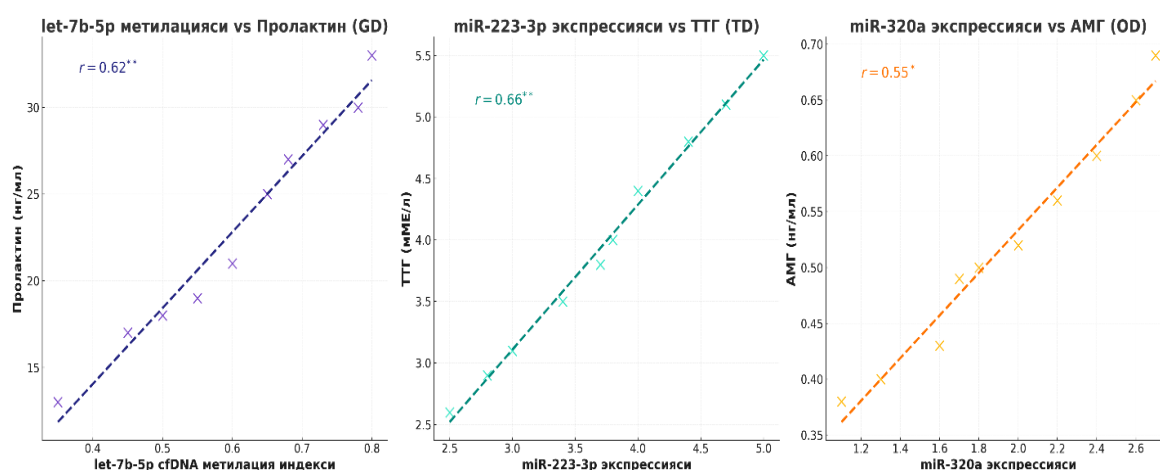
Эпигенетик маркерлар кўрсаткичларининг ROC-анализи бўйича юкори диагностик қийматга эга экани аниқланди. Хусусан, гипотизар дисфункцияни ташхислашда let-7b-5p cfDNA метиляция индекси учун ROC-анализ AUC = 0,89 (95% CI: 0,82–0,96), сезгирлик - 86,7%, спецификлик - 80,0% бўлиб, аниқ ташхислаш имкониятини кўрсатди. Тиреоид дисфункцияда miR-223-3p экспрессияси учун AUC = 0,93 (95% CI: 0,87–0,98), сезгирлик - 90,0%, спецификлик

- 83,3% ташкил этди. Овулятор дисфункция учун miR-320a cfDNA метилация индексида AUC = 0,87 (95% CI: 0,80–0,95), сезгирлик - 83,3%, спецификлик - 80,0% кўрсаткичлар қайд этилди (1-расм).

Шунингдек тадқиқотда, let-7b-5p, miR-223-3p, miR-320a эпигенетик маркерларининг экспрессиясини, cfDNA метилацияси, гистон модификациялари билан клиник-гормонал кўрсаткичлар ўртасида корреляцияси аниқланиб у ҳам таҳлил этилди: жумладан, гипофизар дисфункцияда let-7b-5p метилацияси ва пролактин даражаси ўртасида $r=0,62$ ($p<0,01$), тиреоид дисфункцияда miR-223-3p экспрессияси ва ТТГ, овулятор дисфункцияда miR-320a экспрессияси ва АМГ билан $r=0,55$ ($p<0,05$) аниқланди (3.14-расм).

Умуман, ушбу эпигенетик тадқиқот натижалари let-7b-5p, miR-223-3p ва miR-320a биомаркерларининг эндокрин генезли бепуштлиқ турларини эрта аниқлашда ва шахсийлаштирилган терапия тактикасини белгилашда замонавий диагностика ва прогностик қиймати юқорилигини намоён қилди.

Шунингдек, ушбу тадқиқотда эндокрин генезли бепуштлиқка чалинган аёлларда бепуштлиқ хавфини молекуляр даражада аниқлаш ва фертиллиқни тиклаш эҳтимолини прогнозлаш мақсадида let-7b-5p, miR-223-3p ва miR-320a эпигенетик маркерларининг экспрессияси ва метилацияси қамраб олинган кўп ўлчовли логистик регрессия модели яратилди. Мазкур модел гиперпролактинемия (I-гуруҳ), гипотиреоз (II-гуруҳ) ва тухумдонларнинг овулятор дисфункцияси (III-гуруҳ)да ушбу эпигенетик маркерларнинг ўзгаришларига асосланган аёлларда репродуктив функцияни тиклаш эҳтимолини индивидуал баҳолаш имконини беради (2-расм).



2-расм. Эндокрин генезли бепушт аёлларда эпигенетик маркерлар билан гормонлар ўратасидаги корреляцион боғлиқлик

Логистик регрессия таҳлили натижаларига кўра, let-7b-5p (OR = 5.61; 95% CI: 2.85–10.93; $p < 0.001$), miR-223-3p (OR = 4.48; 95% CI: 2.24–8.97; $p < 0.01$) ва miR-320a (OR = 3.92; 95% CI: 1.96–7.81; $p < 0.01$) биомаркерлари бепуштлиқ хавфини аниқлаш ва фертиллиқни тикланишини прогнозлашда энг муҳим индивидуал кўрсаткичлар сифатида ажралиб турди. Модел орқали ҳисобланган логистик баллга кўра хавф даражалари қуйидагича тақсимланди:

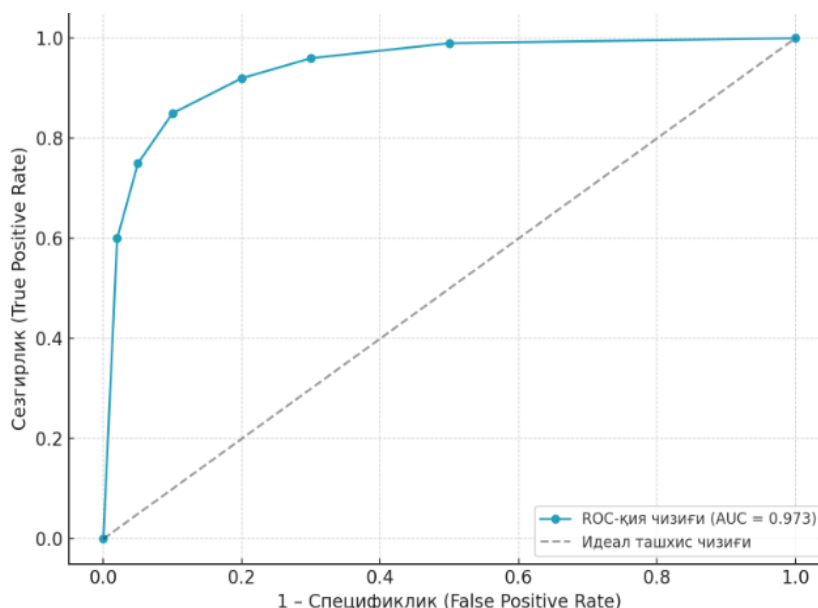
- Паст хавф: логистик балл ≤ 1.5 (тахминий хавф $\leq 25\%$)
- Ўртача хавф: логистик балл 1.6 – 3.0 (хавф 26–65%)
- Юқори хавф: логистик балл ≥ 3.1 (хавф $\geq 66\%$)

Моделнинг умумий таҳхисий қиймати ROC-анализ орқали баҳоланганда, AUC = 0.958 ни ташкил этди, бу моделнинг таҳхисий самарадорлиги жуда юқори эканини кўрсатади. Сезгирлик даражаси 92.0% ва спецификлик даражаси 89.5% ни ташкил этди, яъни ушбу модел орқали бепуштлиқ хавфини ва фертиллиқ тикланиш эҳтимолини юқори аниқликда баҳолаш мумкин.

Моделнинг статистик мослиги Hosmer–Lemeshow χ^2 -тести ёрдамида баҳоланди ($\chi^2 = 5.18$; $df = 8$; $p = 0.741$), бу модел амалдаги маълумотлар билан яхши мослашишини тасдиқлади.

Шундай қилиб, ушбу логистик регрессия модели асосий эпигенетик маркерлар let-7b-5p, miR-223-3p ва miR-320a экспрессияси ва метилациясини ҳисобга олган ҳолда, эндокрин генезли

бепуштлиқ ҳолларида хавфли гуруҳларни эрта аниқлаш ва фертиллик тикланишини индивидуал прогнозлашда самарали модел сифатида тавсия этилади (3-расм).



3-расм. Фертилликни тикланишини прогнозлаш модели учун ROC таҳлил

Бундай ёндашув орқали фертиллик тикланишига эришиш эҳтимоли паст бўлган аёлларда касалликни эрта аниқлаш имконини беради. Бу, ўз навбатида, улар учун замонавий ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) хусусан, овуляцини индукциялаш, ЭКУ ёки индивидуал гормонал терапия каби мақсадли ва самарали даволаш тактикаси танлаш имконини кенгайтиради. Бундан ташқари, мазкур моделнинг амалиётга интеграция қилиниши молекуляр диагностика ва персоналлашган репродуктив тиббиёт йўналишида янги имкониятлар очади. Бу эса, ҳар бир бемор учун шахсий хавф омиллари профилини тузиш, репродуктив прогнозлашни янгича ёндашувда белгилаш ва даволаш самарадорлигини реал вақтда назорат қилишни йўлга қўйиш имконини беради.

Шу билан бирга, ушбу тадқиқот натижалари эпигенетик маркерларнинг клиник қиймати эндокрин генезли бепуштлиқ патогенезининг чуқурроқ механизмларини ёритиб бериш, ҳамда кейинги фундаментал ва амалиётчи тадқиқотлар учун илмий асос сифатида хизмат қилади. Келгусида, ушбу моделни янада такомиллаштириш ва унинг амалиётдаги афзалликларини юқори аниқликда намоиш этиш учун кўпроқ клиник материаллар ва кўп марказли тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир. Шу орқали эндокрин бепуштлиқни эрта аниқлаш, унинг оқибатларини бартараф этиш ва фертилликни тиклашда инновацион ёндашувлар клиник стандартга айланиши мумкин.

Шундай қилиб, let-7b-5p, miR-223-3p ва miR-320a эпигенетик маркерлари асосида яратилган логистик регрессия модели эндокрин генезли бепуштлиқда фертиллик тикланишини прогнозлашда, бемор ҳолатини индивидуал баҳолашда ва самарали репродуктив усулларни танлашда ишончли ва самарали молекуляр восита бўлиб хизмат қилади.

Хулоса

Тадқиқот натижалари аёлларда эндокрин генезли бепуштлиқ турларида (гиперпролактинемия, гипотиреоз, овулятор дисфункция) эпигенетик биомаркерлар — let-7b-5p, miR-223-3p, miR-320a, cfDNA метилацияси ва гистон модификацияларининг ўзига хос ўзгаришлари мавжудлигини кўрсатди. Таҳлиллар шуни англатдики, мазкур маркерлар эндокрин дисфункциянинг турларига хос молекуляр изларини аниқ ифодалайди ва дифференциал таъхис учун юқори сезгирлик ва спецификликка эга. ROC-таҳлил ва логистик регрессия моделлари ушбу маркерларнинг фертиллик тикланиши эҳтимолини прогнозлашда ишончли предиктор сифатида қўлланилиши мумкинлигини тасдиқлади.

Олинган натижалар асосида, let-7b-5p, miR-223-3p ва miR-320a экспрессияси, cfDNA метилацияси ва гистон модификациялари эндокрин генезли бепуштликда илк босқичданок самарали молекуляр диагностика воситалари сифатида тавсия этилади. Улардан фойдаланиш бепуштлик хавфини индивидуал баҳолаш, фертилик тикланишига прогноз бериш ҳамда шахсийлаштирилган репродуктив терапия тактикаларини ишлаб чиқиш имкониятини яратади.

Шу билан бирга, ушбу тадқиқот натижалари персоналлашган репродуктив тиббиёт йўналишида янги клиник стандартларни шакллантириш, ЁРТ самарадорлигини ошириш ва келгусидаги фундаментал ҳамда қўп марказли тадқиқотлар учун илмий асос бўлиб хизмат қилади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Аганезова Н.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. Акушерство и гинекология. 2016;(6):18–25.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. М., 2015; 22 стр.
3. Ахундова Н.Н. Сочетание эндоскопических методов в диагностике и лечении различных форм бесплодия у женщин. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(7):44–48.
4. Бахтина К.С., Федько В.А., Бахарева Н.С. Нарушения менструального цикла у женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом. // Международный научно-исследовательский журнал. 2023;(1):64.
5. Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Молекулярно-генетические особенности у женщин с синдромом поликистозных яичников. // Мать и дитя Кузбасс. 2019;(3):48–53.
6. Ганчар Е.П. Метаболизма в предикции эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом. // Вестник ВГМУ. 2015;14(4):40–9.
7. Григорян О.Р. Синдром поликистозных яичников – отдаленные риски. // Эффективная фармакотерапия. 2015;(1):20–25.
8. Иловайская И.А. Гиперпролактинемия в акушерско-гинекологической практике. // Акушерство и гинекология. 2017;(4):149–154.
9. Косимова С.И., Ходжамуродова Д.А. Репродуктивная функция у женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе и эутиреозе. // Медицинский вестник НАН Таджикистана. 2020;10(1):16–21.
10. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Колода Ю.А. Эндокринное бесплодие: от программируемого зачатия до ЭКО: руководство для врачей. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 112 стр.
11. Сметник А.А., Сазонова А. Влияние щитовидной железы и ее патологии на репродуктивную функцию женщин. // Акушерство и гинекология. 2019;(3):46–52.
12. Шукуров Ф.И., Мамажанова Д.М., Саттарова К.А., Юлдашева Н.З. Оценка эффективности применения препарата Белара в терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022;85(8):14–16.
13. Ach T, Dhaffar R, Ben Abdesslem F, et al. Subclinical Hypothyroidism in Polycystic Ovary Syndrome: Prevalence and Impact. // Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2025;18:11795514251343678.
14. Andersen M, Glinborg D. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia. // Front Horm Res. 2018;49:29–47.
15. Azziz R. PCOS in 2015: new insights into genetics. // Nat Rev Endocrinol. 2015;12(2):74–5.
16. Ban M, Jiao J, Zhou J, et al. Association of age at menarche and causes of infertility: retrospective study. // J Ovarian Res. 2025;18(1):40.
17. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, et al. Thyroid autoimmunity in female infertility and ART outcome. // Front Endocrinol. 2022;13:768363.
18. Bellver J, Rodriguez-Tabernero L, Robles A, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. // J Assist Reprod Genet. 2018;35(1):25–39.
19. Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, et al. Thyroid dysfunction and female infertility: review. // Diabetes Metab Syndr. 2023;17(11):102876.
20. Dosiou C. Thyroid and fertility: recent advances. // Thyroid. 2020;30(4):479–86.

Қабул қилинган сана 20.08.2025