



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

7 (93) 2026

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
У.О. АБИДОВ
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
Д.Т. АШУРОВА
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. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (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
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
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 (Азербайджан)
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)

7 (93)

2026

Июль

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

УДК 618.177-07-036.8:577.218

ЭНДОКРИН ГЕНЕЗЛИ БЕПУШТЛИКНИНГ ТУРЛИ ФЕНОТИПЛАРИДА hsa-miR-155-5p ЭКСПРЕССИЯСИНИНГ ДИАГНОСТИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Анварова Ш.А. <https://orcid.org/0009-0000-0440-692X> E-mail: shaxnoza.anvarova.96@mail.ru

Шукуров Ф.И. <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-mail: info@tdmu.uz

✓ Резюме

Эндокрин генезли бепуштлик аёллар репродуктив функцияси бузилишларининг муҳим шаклларида бири бўлиб, унинг гипофизар-гиперпролактинемия, тиреоид ва овариал-гиперандроген фенотиплари турли патогенетик механизмлар билан кечади. Сўнгги йилларда микроРНКлар, хусусан hsa-miR-155-5p, фолликулогенез, стероидогенез, яллигланиш-иммун жавоб ва овулятор жараёнларни молекуляр даражада тартибга солишчи истиқболли биомаркер сифатида қизиқиш уйғотмоқда.

Мақсад. Эндокрин генезли бепуштликнинг турли фенотипларида hsa-miR-155-5p экспрессиясининг диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш ҳамда унинг клиник, гормонал, эхографик ва эходопплерометрик кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш.

Материал ва усуллар. Бир марказли проспектив қийсий тадқиқотга 120 нафар репродуктив ёшдаги аёл киритилди. Асосий когортани эндокрин генезли бепуштлик аниқланган 90 нафар бемор ташкил этди: I гуруҳ — гипофизар генезли гиперпролактинемия билан боғлиқ бепуштлик, $n=30$; II гуруҳ — субклиник гипотиреоз фонидаги бепуштлик, $n=30$; III гуруҳ — тухумдон генезли гиперандрогенемия ва овулятор дисфункция билан боғлиқ бепуштлик, $n=30$. Назорат гуруҳига репродуктив функцияси сақланган 30 нафар соғлом аёл киритилди. I гуруҳ беморларига каберголин, II гуруҳга левотироксин натрий асосидаги терапия, III гуруҳга эса летрозол билан овуляция индукцияси қўлланилди. Беморлар 9 ой давомида кузатилди, даволаш самарадорлиги 3, 6 ва 9 ойларда гормонал, эхографик, эходопплерометрик ва молекуляр-биологик кўрсаткичлар, овулятор функциянинг тикланиши ҳамда клиник ҳомиладорлик юзага келиши асосида баҳоланди. hsa-miR-155-5p нисбий экспрессиясининг диагностик қиймати ROC-таҳлил, прогностик аҳамияти эса кўп омилли логистик регрессия модели ёрдамида аниқланди.

Натижалар. Дифференциал даволаш натижасида I гуруҳда пролактин даражаси $61,2 \pm 2,1$ нг/мл дан $28,4 \pm 0,92$ нг/мл гача, II гуруҳда ТТГ $6,8 \pm 0,22$ мкХБ/мл дан $2,4 \pm 0,07$ мкХБ/мл гача пасайди. III гуруҳда умумий тестостерон $2,9 \pm 0,093$ нмоль/л дан $2,2 \pm 0,071$ нмоль/л гача ва АМГ $5,6 \pm 0,19$ нг/мл дан $4,1 \pm 0,13$ нг/мл гача камайди (барча ҳолатларда $p < 0,001$). hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси I, II ва III гуруҳларда мос равишда $2,38 \pm 0,12$ дан $1,54 \pm 0,08$ гача, $1,86 \pm 0,09$ дан $1,28 \pm 0,06$ гача ва $2,64 \pm 0,14$ дан $1,62 \pm 0,09$ fold change гача пасайди. 9 ойлик кузатув якунида овулятор функциянинг тикланиши I гуруҳда 73,3%, II гуруҳда 66,7% ва III гуруҳда 76,7% ни, клиник ҳомиладорлик юзага келиши эса мос равишда 50,0%, 46,7% ва 53,3% ни ташкил этди. hsa-miR-155-5p экспрессияси, клиник-гормонал ва эходопплерометрик кўрсаткичларни қамраб олган кўп омилли модель 6 ойлик репродуктив натижани прогнозда юқори дискриминацион қобилият кўрсатди: $AUC=0,912$, сезгирлик — 88,0%, спецификлик — 84,5%.

Хулоса. hsa-miR-155-5p экспрессияси эндокрин генезли бепуштликнинг ўрганилган фенотипларида диагностик ва прогностик аҳамиятга эга истиқболли молекуляр биомаркер ҳисобланади. Эндокрин дисфункциянинг етакчи вариантыга мувофиқ қўлланилган дифференциал даволаш гормонал ва эходопплерометрик кўрсаткичларнинг яхшиланиши, hsa-miR-155-5p нисбий экспрессиясининг пасайиши, овулятор функциянинг тикланиши ва клиник ҳомиладорлик кўрсаткичларининг ошиши билан кечди. hsa-miR-155-5p ни клиник,

гормонал ва инструментал кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш эндокрин бепуштликлнинг диагностик имкониятларини кенгайтириши ва репродуктив натижаларни индивидуал прогностлашда қўшимча маълумот бериши мумкин.

Калит сўзлар: эндокрин бепуштлик, hsa-miR-155-5p, микроРНК, гиперпролактинемия, субклиник гипотиреоз, овариал гиперандрогенемия, овулятор дисфункция, ROC-таҳлил, репродуктив прогност.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ hsa-miR-155-5p ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ

Анварова Ш.А. <https://orcid.org/0009-0000-0440-692X> E-mail: shaxnoza.anvarova.96@mail.ru
Шукуров Ф.И. <https://orcid.org/0000-0003-4511-6085>, E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

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

✓ Резюме

Актуальность. Эндокринное бесплодие является одной из значимых форм нарушения репродуктивной функции у женщин. Его гипофизарно-гиперпролактинемический, тиреоидный и овариально-гиперандрогенный фенотипы характеризуются различными патогенетическими механизмами. В последние годы микроРНК, в частности hsa-miR-155-5p, привлекают значительное внимание как перспективные биомаркеры, участвующие в молекулярной регуляции фолликулогенеза, стероидогенеза, воспалительно-иммунного ответа и овуляторных процессов.

Цель. Оценить диагностическое и прогностическое значение экспрессии hsa-miR-155-5p при различных фенотипах эндокринного бесплодия, а также определить ее взаимосвязь с клиническими, гормональными, эхографическими и эхооплерометрическими показателями.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное сравнительное исследование были включены 120 женщин репродуктивного возраста. Основную когорту составили 90 пациенток с эндокринным бесплодием: I группа — бесплодие, ассоциированное с гиперпролактинемией гипофизарного генеза, n=30; II группа — бесплодие на фоне субклинического гипотиреоза, n=30; III группа — бесплодие, ассоциированное с овариальной гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией, n=30. В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин с сохраненной репродуктивной функцией. Всем участницам были проведены клинико-гинекологическое, гормональное, эхографическое, эхооплерометрическое и молекулярно-биологическое обследования. Диагностическую ценность экспрессии hsa-miR-155-5p для дифференциации каждого фенотипа от контрольной группы оценивали с помощью ROC-анализа. Пациентки основной когорты находились под наблюдением в течение 6 месяцев; репродуктивный исход оценивали на основании восстановления овуляторной функции и/или наступления клинической беременности. Прогностическое значение определяли с помощью многофакторной логистической регрессионной модели.

Результаты. Экспрессия hsa-miR-155-5p во всех основных группах была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. Ее уровень составил $2,38 \pm 0,12$ копий/мкл в I группе, $1,86 \pm 0,09$ копий/мкл во II группе, $2,64 \pm 0,14$ копий/мкл в III группе и $1,00 \pm 0,04$ копий/мкл в контрольной группе. Наиболее высокий уровень экспрессии был зарегистрирован у пациенток с бесплодием, ассоциированным с овариальной гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией. Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь экспрессии hsa-miR-155-5p с уровнем пролактина в I группе ($r=0,62$; $p<0,01$), с уровнем тиреотропного гормона во II группе ($r=0,56$; $p<0,01$), а также с уровнем общего тестостерона ($r=0,59$; $p<0,01$) и антимюллерова гормона ($r=0,42$; $p<0,01$) в III группе. По данным ROC-анализа, проведенного для дифференциации каждого фенотипа от контрольной группы, значение AUC для экспрессии hsa-miR-155-5p составило 0,88 при

гипофизарно-гиперпролактинемическом фенотипе, 0,84 — при тиреоидном и 0,90 — при овариально-гиперандрогенном фенотипе. Многофакторная модель, включавшая экспрессию hsa-miR-155-5p, клинико-гормональные и эходоплерометрические показатели, продемонстрировала высокую дискриминационную способность в прогнозировании репродуктивного исхода в течение 6 месяцев: AUC=0,912, чувствительность — 88,0%, специфичность — 84,5%.

Заключение. Экспрессия hsa-miR-155-5p является перспективным молекулярным биомаркером, обладающим диагностической и прогностической значимостью при изученных фенотипах эндокринного бесплодия. Комплексная оценка данного маркера в сочетании с клиническими, гормональными, эхографическими и эходоплерометрическими показателями может расширить диагностические возможности при эндокринном бесплодии и предоставить дополнительную информацию для индивидуального прогнозирования репродуктивного исхода.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, hsa-miR-155-5p, микроРНК, гиперпролактинемия, субклинический гипотиреоз, овариальная гиперандрогения, овуляторная дисфункция, ROC-анализ, репродуктивный прогноз.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF hsa-miR-155-5p EXPRESSION IN DIFFERENT PHENOTYPES OF ENDOCRINE INFERTILITY

Anvarova Sh.A. <https://orcid.org/0009-0000-0440-692X> E-mail: shaxnoza.anvarova.96@mail.ru
Shukurov F.I. <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

Background. Endocrine infertility is a clinically significant form of impaired female reproductive function. Its pituitary hyperprolactinemic, thyroid, and ovarian hyperandrogenic phenotypes are characterized by distinct pathogenetic mechanisms. In recent years, microRNAs, particularly hsa-miR-155-5p, have attracted considerable attention as promising biomarkers involved in the molecular regulation of folliculogenesis, steroidogenesis, inflammatory and immune responses, and ovulatory processes.

Objective. To evaluate the diagnostic and prognostic value of hsa-miR-155-5p expression in different phenotypes of endocrine infertility and to determine its associations with clinical, hormonal, ultrasound, and Doppler parameters.

Materials and Methods. This single-center prospective comparative study included 120 women of reproductive age. The main cohort comprised 90 patients with endocrine infertility: group I included women with infertility associated with hyperprolactinemia of pituitary origin, n=30; group II included women with infertility associated with subclinical hypothyroidism, n=30; and group III included women with infertility associated with ovarian hyperandrogenism and ovulatory dysfunction, n=30. The control group consisted of 30 healthy women with preserved reproductive function. All participants underwent clinical and gynecological assessment, hormonal evaluation, pelvic ultrasound, Doppler examination, and molecular biological testing. The diagnostic value of hsa-miR-155-5p expression in distinguishing each phenotype from the control group was assessed using receiver operating characteristic analysis. Patients in the main cohort were followed for 6 months, and reproductive outcome was evaluated on the basis of restoration of ovulatory function and/or the achievement of clinical pregnancy. Prognostic value was determined using a multivariable logistic regression model.

Results. hsa-miR-155-5p expression was significantly higher in all study groups than in the control group. Its level was 2.38 ± 0.12 copies/ μ L in group I, 1.86 ± 0.09 copies/ μ L in group II, 2.64 ± 0.14 copies/ μ L in group III, and 1.00 ± 0.04 copies/ μ L in the control group. The highest expression level was observed in women with infertility associated with ovarian hyperandrogenism and ovulatory dysfunction. Correlation analysis demonstrated a positive association between hsa-

miR-155-5p expression and prolactin levels in group I ($r=0.62$; $p<0.01$), thyroid-stimulating hormone levels in group II ($r=0.56$; $p<0.01$), and total testosterone ($r=0.59$; $p<0.01$) and anti-Müllerian hormone levels ($r=0.42$; $p<0.01$) in group III. In ROC analysis performed to distinguish each phenotype from the control group, the AUC for hsa-miR-155-5p expression was 0.88 for the pituitary hyperprolactinemic phenotype, 0.84 for the thyroid phenotype, and 0.90 for the ovarian hyperandrogenic phenotype. A multivariable model incorporating hsa-miR-155-5p expression, clinical and hormonal variables, and Doppler parameters demonstrated high discriminative performance in predicting the 6-month reproductive outcome, with an AUC of 0.912, sensitivity of 88.0%, and specificity of 84.5%.

Conclusion. *hsa-miR-155-5p expression is a promising molecular biomarker with diagnostic and prognostic significance in the studied phenotypes of endocrine infertility. Its combined assessment with clinical, hormonal, ultrasound, and Doppler parameters may enhance the diagnostic evaluation of endocrine infertility and provide additional information for individualized prediction of reproductive outcomes.*

Keywords: *endocrine infertility, hsa-miR-155-5p, microRNA, hyperprolactinemia, subclinical hypothyroidism, ovarian hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, ROC analysis, reproductive prognosis.*

Долзарблғи

Аёллар бепуштлиги репродуктив тиббиётнинг глобал аҳамиятга эга муаммоларидан бири бўлиб, унинг шаклланишида овулятор бузилишлар, эндокрин дисфункциялар, тухумдон захираси пасайиши, метаболик ўзгаришлар ва эндометрий рецептивлигидаги бузилишлар муҳим ўрин тутди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, бепуштлиқ нафақат тиббий, балки ижтимоий ва демографик аҳамиятга эга ҳолат бўлиб, уни эрта ташхислаш, сабабларини аниқлаш ва шахсийлаштирилган даволаш ёндашувларини ишлаб чиқиш замонавий репродуктив тиббиётнинг устувор вазифаларидан бири ҳисобланади [1]. Шу нуктаи назардан, бепуштлиқни баҳолашда фақат клиник ва гормонал мезонлар билан чекланмасдан, унинг молекуляр-генетик механизмларини ҳам ўрганиш муҳим илмий йўналиш сифатида қаралмоқда [2].

Эндокрин генезли бепуштлиқ аёллар репродуктив функцияси бузилишларининг кенг тарқалган шаклларида бири бўлиб, унинг патогенезида гипоталамо-гипофизар-тухумдон ўқи, тиреоид тизим, пролактин секрецияси, стероидогенез ва фолликулогенез жараёнларининг ўзаро номутаносиблиги асосий аҳамият касб этади. Клиник амалиётда бепушт аёлларни баҳолашда овуляция ҳолати, тухумдон захираси, гормонал профил, бачадон ва тухумдонлар эхографик кўрсаткичлари ҳамда репродуктив анамнез комплекс таҳлил қилиниши тавсия этилади [3,4]. Бироқ эндокрин бепуштлиқнинг турли фенотиплари бир хил клиник натижа — ҳомиладорлик юзага келмаслиги билан намоён бўлса-да, уларнинг патогенетик асослари ва молекуляр регуляция механизмлари фарқ қилиши мумкин [5].

Тиреоид дисфункция аёллар репродуктив тизимига кўп қиррали таъсир кўрсатади. Қалқонсимон без гормонлари фолликула етилиши, овуляция, лютеин фазаси, тухумдон захираси ва эндометрий тайёргарлигида иштирок этади. Тиреоид гормонлар мувозанатининг бузилиши ҳайз цикли номунтазамлиги, ановуляция, лютеин фазаси етишмовчилиги ва фертилик пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин [6, 7]. Субклиник гипотиреознинг бепушт аёллардаги аҳамияти юзасидан охириги йилларда қатор тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, уларда тиреоид дисфункцияни репродуктив натижалар билан боғлиқ ҳолда баҳолаш зарурлиги таъкидланган [8, 9].

Гипофизар генезли гиперпролактинемия ҳам эндокрин бепуштлиқнинг муҳим фенотипларидан бири ҳисобланади. Пролактин секрециясининг ошиши гонадотропин-рилизинг гормон импульсациясига, ФСГ ва ЛГ секрециясига, фолликулогенез ва овуляция жараёнларига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Шу сабабли гиперпролактинемия мавжуд аёлларда ановуляция, ҳайз цикли бузилиши ва бепуштлиқ билан боғлиқ ҳолда қаралади [10]. Пролактин секрецияси бузилишларини баҳолашда гипофиз патологияси, функционал гиперпролактинемия ва репродуктив оқибатларни фарқлаш клиник жиҳатдан муҳимдир [11]. Пролактин сигнализациясининг овулятор функция билан боғлиқ молекуляр механизмларини ўрганиш эса

мазкур фенотипда янги диагностик ва прогностик ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини беради [12].

Тухумдон генезли гиперандрогенемия ва овулятор дисфункция, айниқса тухумдонлар поликистоз синдроми билан боғлиқ ҳолатларда, репродуктив ёшдаги аёлларда ановулятор бепуштлиқнинг етакчи сабабларидан бири ҳисобланади. Тухумдонлар поликистоз синдроми гиперандрогенемия, овулятор дисфункция, инсулинрезистентлик, метаболик бузилишлар ва тухумдонда фолликул етилиши издан чиқиши билан кечадиган мураккаб эндокрин-метаболик синдромдир [13, 14]. 2023 йилдаги халқаро далилларга асосланган тавсияларда ушбу синдромни баҳолашда клиник, биокимёвий, ультратовуш ва метаболик кўрсаткичларни комплекс таҳлил қилиш зарурлиги қайд этилган [15]. Шу билан бирга, гиперандрогенемия ва овулятор дисфункциянинг молекуляр асосларини аниқлаш репродуктив натижаларни яхшилашда муҳим аҳамиятга эга.

Сўнгги йилларда микроРНКлар аёллар репродуктив тизимидаги физиологик ва патологик жараёнларни тартибга солишчи муҳим эпигенетик омиллар сифатида кенг ўрганилмоқда. МикроРНКлар гранулёза хужайралари фаолияти, стероидогенез, фолликулогенез, овуляция, тухумдон тўқимасидаги яллиғланиш-иммун жавоб ва хужайра пролиферациясида иштирок этади [16]. Шу сабабли улар бепуштлиқнинг айрим шаклларида биомаркер ва эҳтимолий терапевтик нишон сифатида қаралмоқда [17]. Айниқса, тухумдонлар поликистоз синдроми ва овулятор дисфункция билан боғлиқ ҳолатларда микроРНКлар экспрессиясидаги ўзгаришлар касаллик фенотиби, гормонал бузилишлар ва тухумдон фаолияти билан алоқадор бўлиши мумкин [18].

hsa-miR-155-5p репродуктив тизимда иммун-яллиғланиш регуляцияси, гранулёза хужайралари функцияси, фолликулогенез, стероидогенез ва овулятор жараёнлар билан боғлиқ молекуляр регуляторлардан бири сифатида эътиборга моликдир. Тадқиқотларда miR-155 экспрессиясининг тухумдонлар поликистоз синдромида юқори бўлиши ва гранулёза хужайралари пролиферацияси ҳамда миграциясига таъсир кўрсатиши қайд этилган [19]. Бундан ташқари, фолликуляр суюқликдан ажратилган экзосомал miR-155 гранулёза хужайраларида гликолиз жараёнларини модуллаш орқали фолликуляр дисфункция билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги кўрсатилган [20]. Бу маълумотлар hsa-miR-155-5p экспрессиясини эндокрин генезли бепуштлиқда патогенетик ва диагностик маркер сифатида ўрганиш учун илмий асос яратади.

Шу билан бирга, мавжуд адабиётларда hsa-miR-155-5p асосан тухумдонлар поликистоз синдроми ва овариал дисфункция контекстида ўрганилган. Унинг гипофизар генезли гиперпролактинемия, субклиник гипотиреоз ҳамда тухумдон генезли гиперандрогенемия ва овулятор дисфункция билан боғлиқ бепуштлиқдаги диагностик ва прогностик аҳамияти тўғрисидаги маълумотлар чекланган. Шунингдек, ушбу маркер экспрессиясини клиник-гормонал, эхографик ва эходопплерометрик кўрсаткичлар билан интеграция қилган ҳолда фертиллик тикланишини индивидуал прогноزلаш масаласи ҳам долзарблигича қолмоқда.

Шундан келиб чиқиб, эндокрин генезли бепуштлиқнинг турли фенотипларида hsa-miR-155-5p экспрессиясини ўрганиш, унинг гормонал ва инструментал кўрсаткичлар билан боғлиқлигини аниқлаш ҳамда диагностик-прогностик имкониятларини баҳолаш илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқотнинг мақсади: эндокрин генезли бепуштлиқнинг турли фенотипларида hsa-miR-155-5p экспрессиясининг диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш, унинг клиник-гормонал, эхографик ва эходопплерометрик кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш ҳамда фертиллик тикланишини прогноزلашдаги имкониятларини асослашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари

Тадқиқот бир марказли проспектив қиёсий когорт шаклида ўтказилди. Тадқиқотнинг диагностик босқичида эндокрин бепуштлиқнинг учта клиник фенотиби назорат гуруҳи билан таққосланди, прогностик босқичида эса беморлар репродуктив функция натижаларини баҳолаш мақсадида 6 ой давомида кузатилди. Тадқиқотга жами 120 нафар репродуктив ёшдаги аёл киритилди. Асосий гуруҳни эндокрин генезли бепуштлиқ аниқланган 90 нафар бемор ташкил

этди, назорат гуруҳига эса овулятор функцияси сақланган, мунтазам ҳайз циклига эга 30 нафар соғлом аёл киритилди.

Эндокрин бепуштлик аниқланган беморлар етакчи этиопатогенетик омилга кўра учта гуруҳга ажратилди: I-гуруҳ — гипофизар генезли гиперпролактинемия билан боғлиқ бепуштлик, $n=30$; II-гуруҳ — субклиник гипотиреоз фонидаги бепуштлик, $n=30$; III-гуруҳ — овулятор генезли гиперандрогенемия билан боғлиқ бепуштлик, $n=30$.

Тадқиқотга 12 ой ва ундан ортиқ муддат давомида мунтазам ҳимоясиз жинсий ҳаётга қарамасдан ҳомиладорлик юзага келмаган, эндокрин генезли бепуштликнинг гипофизар, тиреоид ёки овулятор-гиперандроген фенотипларидан бири аниқланган, клиник-гормонал ва молекуляр-генетик текширувлардан ўтишга розилик билдирган репродуктив ёшдаги аёллар киритилди.

Тадқиқотдан ҳомиладор ва лактация давридаги аёллар, эркак омили ёки най-перитонеал омил билан боғлиқ бепуштлик ҳолатлари, оғир соматик, аутоиммун ва онкологик касалликлар, фаол яллиғланиш жараёнлари, III–IV даражали эндометриоз, бачадон ва тухумдонларнинг ўсма касалликлари, аввал тухумдон операциясини ўтказган беморлар, шунингдек сўнгги 3 ой ичида гормонал препаратлар ёки овуляция индукторларини қабул қилган аёллар чиқарилди.

Барча иштирокчиларда умумклиник ва гинекологик текширув, репродуктив анамнез таҳлили, гормонал, эхографик, эходопплерометрик ва молекуляр-генетик баҳолаш ўтказилди. Гормонал текширувда ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, эркин Т4, АМГ, прогестерон ва умумий тестостерон кўрсаткичлари баҳоланди. Эхографик текширувда бачадон ва тухумдонлар морфометрик кўрсаткичлари, тухумдонлар ҳажми, антраль фолликулалар сони ва овулятор функция ҳолати аниқланди. Эходопплерометрик таҳлилда бачадон ва тухумдон артерияларида резистентлик индекси, пульсация индекси ва қон оқими тезлиги баҳоланди.

Молекуляр-генетик таҳлил учун периферик веноз қон плазмасидан фойдаланилди. Ҳар бир намунадан 200 мкл плазма ажратилиб, микроРНК «Нуклео-Экстрани микроРНК» реактивлар тўплами ёрдамида экстракция қилинди. Комплементар ДНК синтези «Микро-ОТ» тўплами билан амалга оширилди («Формула гена», Россия Федерацияси). Реал вақтдаги ПЗР QuantStudio 5 Real-Time PCR амплификаторида (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) бажарилди. Ct қийматлари реактивлар тўпламининг ички назоратига нисбатан нормаллаштирилди. hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси $2^{-\Delta\Delta Ct}$ усулида ҳисобланиб, назорат гуруҳининг ўртача қиймати 1,0 шартли бирлик сифатида қабул қилинди. Натижалар fold change кўринишида ифодаланди.

Овулятор функциянинг тикланиши мунтазам ҳайз циклининг шаклланиши, трансвагинал ультратовуш текширувида доминант фолликула ривожланиши ва овуляция белгилари аниқланиши, шунингдек лютеин фазасида прогестерон даражасининг ошиши асосида баҳоланди. Клиник ҳомиладорлик трансвагинал ультратовуш текширувида бачадон бўшлиғида гестацион халтача аниқланиши билан тасдиқланди.

Даволаш самарадорлигининг клиник натижалари сифатида овулятор функциянинг тикланиши ва клиник ҳомиладорлик юзага келиши алоҳида баҳоланди. Барча асосий гуруҳ беморлари 9 ой давомида динамик кузатилди. Даволаш самарадорлиги 3, 6 ва 9 ойдан кейин клиник ҳолат, гормонал профиль, эхографик ва эходопплерометрик кўрсаткичлар, hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси, овулятор функциянинг тикланиши ҳамда клиник ҳомиладорлик юзага келиши асосида баҳоланди. Кўп омилли прогностик таҳлил учун асосий якуний натижа сифатида 6 ойлик кузатув давомида фертилликнинг тикланиши қабул қилинди. Фертиллик тикланиши овулятор функциянинг тикланиши ва/ёки клиник ҳомиладорлик юзага келиши сифатида белгиланди. Бинар якуний натижа қуйидагича кодланди: 1 — овулятор функция тикланди ва/ёки клиник ҳомиладорлик юзага келди; 0 — овулятор функция тикланмади ва клиник ҳомиладорлик юзага келмади.

Фертиллик тикланиш эҳтимолини баҳолаш мақсадида hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси, пролактин, ТТГ, умумий тестостерон, АМГ ва эходопплерометрик RI кўрсаткичларини қамраб олган кўп омилли логистик регрессия модели тузилди.

Моделга бошланғич hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси, пролактин, ТТГ, умумий тестостерон, АМГ ва эходопплерометрик RI кўрсаткичлари киритилди. Моделнинг дискриминацион қобилияти ROC-таҳлил ва ROC-эгри остидаги майдон — AUC ёрдамида баҳоланди.

Маълумотларга IBM SPSS Statistics дастурида статистик ишлов берилди. Микдорий кўрсаткичлар ўртача арифметик ва стандарт хато — $M \pm SE$ кўринишида ифодаланди. Таксимот хусусиятига мувофиқ параметрик ёки нопараметрик мезонлар қўлланилди. Гуруҳлараро фарқлар Student t-мезони, Mann–Whitney U-мезони, бир омилли дисперсион таҳлил ёки Kruskal–Wallis мезони ёрдамида баҳоланди. Даволашдан олдинги ва кейинги жуфт кўрсаткичлар жуфт Student t-мезони ёки Уилкоксон мезони билан таққосланди. Корреляцион боғлиқлик Pearson ёки Spearman коэффиценти орқали аниқланди. hsa-miR-155-5pнинг диагностик информативлиги ҳар бир фенотипни назорат гуруҳидан фарқлаш бўйича ROC-таҳлил ёрдамида баҳоланди. Репродуктив функциянинг 6 ой давомида тикланмаслиги билан мустақил боғлиқ омилларни аниқлаш учун кўп омилли логистик регрессия таҳлили ўтказилди. Натижалар OR ва 95% ишонч интервали билан ифодаланди. Барча мезонлар икки томонлама бўлиб, $p < 0,05$ статистик аҳамиятли деб қабул қилинди.

Натижа ва таҳлиллар

Молекуляр-генетик таҳлил натижаларига кўра, эндокрин генезли бепуштликнинг барча клиник фенотипларида hsa-miR-155-5p экспрессияси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли даражада юқори бўлди. Хусусан, I-гуруҳда, яъни гипофизар генезли гиперпролактинемия билан боғлиқ бепуштлик мавжуд аёлларда hsa-miR-155-5p экспрессияси $2,38 \pm 0,12$ fold change.ни ташкил этди ($p < 0,001$). II-гуруҳда, яъни субклиник гипотиреоз билан боғлиқ бепуштлик мавжуд аёлларда hsa-miR-155-5p экспрессияси $1,86 \pm 0,09$ fold change.ни ташкил этди ($p < 0,001$), I ва III гуруҳларга нисбатан пастроқ экани қайд этилди. III-гуруҳда, яъни овулятор генезли гиперандрогенемия билан боғлиқ бепушт аёлларда hsa-miR-155-5p экспрессияси $2,64 \pm 0,14$ fold change.гача ошгани аниқланди ($p < 0,001$) (1-жадвал).

1-жадвал.

Тадқиқотга киритилган аёлларда hsa-miR-155-5p экспрессияси кўрсаткичлари, $M \pm m$

Кўрсаткич	I-гуруҳ, n=30	II-гуруҳ, n=30	III-гуруҳ, n=30	Назорат гуруҳи, n=30
hsa-miR-155-5p экспрессияси, fold change	$2,38 \pm 0,12^{***}$	$1,86 \pm 0,09^{***\wedge\wedge}$	$2,64 \pm 0,14^{***\&\&}$	$1,00 \pm 0,04$

Изох: * — назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$); $\wedge\wedge$ — I-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($\wedge\wedge$ — $p < 0,01$); $\&\&$ — II-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($\&\&$ — $p < 0,01$).

1-жадвал маълумотларига кўра, барча асосий гуруҳларда hsa-miR-155-5p экспрессияси назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори бўлди. Энг юқори кўрсаткич III-гуруҳда — овулятор дисфункция ва гиперандрогенемия билан боғлиқ бепуштликда қайд этилди. Бу ҳолат гиперандрогенемия, овулятор бузилишлар ва фолликулогенез издан чиқиши билан кечувчи эндокрин бепуштликда молекуляр-генетик регуляция ўзгаришлари нисбатан кучлироқ ифодаланганини кўрсатади.

hsa-miR-155-5p экспрессиясининг диагностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида ROC-таҳлил ўтказилди. Гипофизар дисфункция билан боғлиқ бепуштликни аниқлашда hsa-miR-155-5p учун AUC қиймати 0,88 ни ташкил этди. Оптимал cut-off $\geq 1,62$ нусха/мкл бўлганда сезгирлик 86,7%, спецификлик 80,0%, мусбат прогностик қиймат 81,3%, манфий прогностик қиймат 85,7% ва умумий диагностик аниқлик 83,3% ни ташкил этди.

Субклиник гипотиреоз билан боғлиқ бепуштликни аниқлашда hsa-miR-155-5p учун AUC қиймати 0,84 ни ташкил этди. Cut-off $\geq 1,35$ нусха/мкл бўлганда сезгирлик 83,3%, спецификлик 80,0%, PPV 80,6%, NPV 82,8% ва умумий аниқлик 81,7% қайд этилди.

Овулятор дисфункция ва гиперандрогенемия билан боғлиқ бепуштликни аниқлашда hsa-miR-155-5p учун AUC қиймати 0,90 ни ташкил этди. Cut-off $\geq 1,70$ нусха/мкл бўлганда сезгирлик 88,2%, спецификлик 86,7%, PPV 86,9%, NPV 88,1% ва умумий диагностик аниқлик 87,5% ни ташкил этди. Бу эса hsa-miR-155-5p экспрессиясининг овулятор дисфункция, фолликулогенез бузилиши ва гиперандрогенемия билан кечувчи эндокрин бепуштлик шаклини аниқлашда энг юқори диагностик қийматга эга эканини кўрсатди (2-жадвал).

2-жадвал.

hsa-miR-155-5p экспрессиясининг эндокрин бепуштлик фенотипларини аниқлашдаги ROC-таҳлил кўрсаткичлари

Фенотип	AUC	95% CI	Cut-off, нусха/мкл	Сезгирлик, %	Спецификлик, %	PPV, %	NPV, %	Умумий диагностик аниқлик, %
Гипофизар генезли гиперпролактинемия билан боғлиқ бепуштлик	0,88	0,79–0,97	$\geq 1,62$	86,7	80,0	81,3	85,7	83,3
Субклиник гипотиреоз билан боғлиқ бепуштлик	0,84	0,74–0,94	$\geq 1,35$	83,3	80,0	80,6	82,8	81,7
Овулятор генезли гиперандрогенемия билан боғлиқ бепуштлик	0,90	0,82–0,98	$\geq 1,70$	88,2	86,7	86,9	88,1	87,5

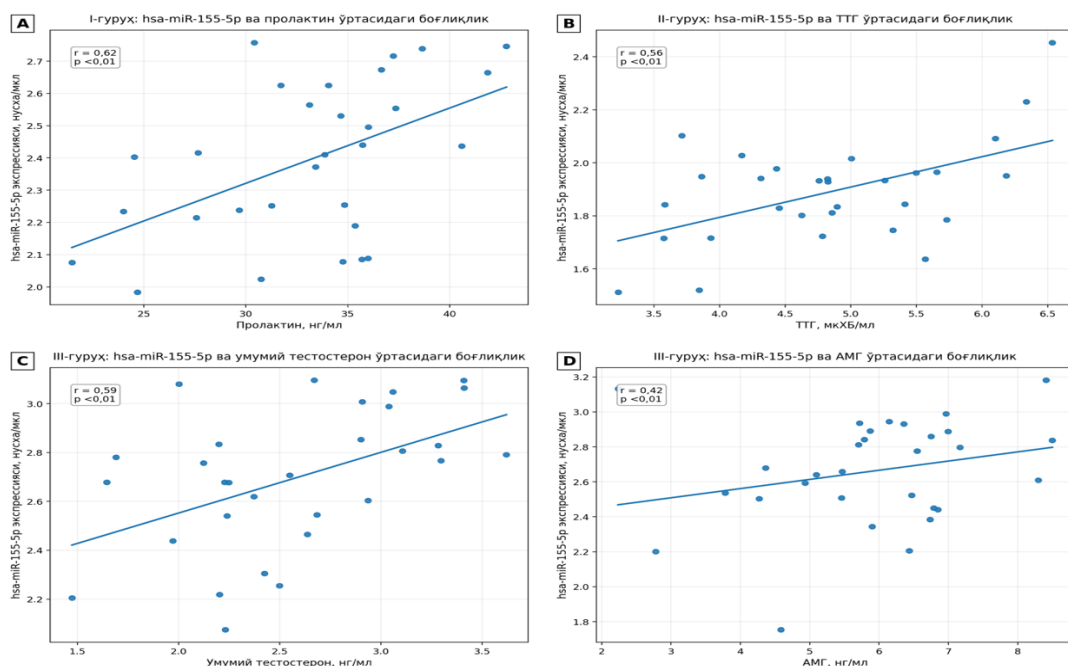
Изоҳ: AUC — ROC эгри чизиги остидаги майдон; CI — ишонч интервали; cut-off — оптимал диагностик чегара; PPV — мусбат прогностик қиймат; NPV — манфий прогностик қиймат; умумий диагностик аниқлик — тўғри таснифланган ҳолатларнинг умумий улуши.

Тадқиқотда hsa-miR-155-5p экспрессияси билан клиник-гормонал кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ҳам таҳлил қилинди.

I-гурухда hsa-miR-155-5p экспрессияси ва пролактин даражаси ўртасида статистик аҳамиятли мусбат боғлиқлик аниқланди ($r=0,62$; $p<0,01$). Бу ҳолат гиперпролактинемия фонида hsa-miR-155-5p экспрессияси ошишини гипофизар дисфункциянинг молекуляр акс этиши сифатида баҳолаш мумкинлигини кўрсатади.

II-гурухда hsa-miR-155-5p экспрессияси ва ТТГ даражаси ўртасида мусбат корреляцион боғлиқлик қайд этилди ($r=0,56$; $p<0,01$). Бу тиреоид дисфункция шароитида репродуктив функция бузилишлари ва hsa-miR-155-5p экспрессияси ўртасида патогенетик алоқадорлик мавжудлигини кўрсатади.

III-гурухда hsa-miR-155-5p экспрессияси ва умумий тестостерон даражаси ўртасида мусбат боғлиқлик аниқланди ($r=0,59$; $p<0,01$). Шунингдек, hsa-miR-155-5p экспрессияси АМГ кўрсаткичи билан ҳам ўртача даражадаги мусбат корреляцион боғлиқликка эга бўлди ($r=0,42$; $p<0,01$). Ушбу маълумотлар hsa-miR-155-5p экспрессияси овулятор дисфункция, гиперандрогенемия ва фолликулогенез бузилишларининг молекуляр-генетик ифодаси сифатида баҳоланиши мумкинлигини тасдиқлайди (1-расм).



1-расм. Турли эндокрин генезли бепушт аёлларда hsa-miR-155-5p экспрессияси билан клиник-гормонал кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.

Асосий гуруҳ беморларига эндокрин дисфункциянинг етакчи патогенетик вариантини ҳисобга олган ҳолда дифференциал даволаш тайинланди.

I гуруҳда, яъни гипофизар генезли гиперпролактинемия билан боғлиқ бепуштлиқ мавжуд аёлларда, каберголин бошланғич равишда 0,25 мг дозада ҳафтасига 2 марта ёки 0,5 мг дозада ҳафтасига 1 марта қўлланилди. Даволаш бошланганидан 4–6 ҳафта ўтгач пролактин даражаси қайта назорат қилинди. Пролактин даражаси етарли пасаймаган ҳолларда препарат дозаси клиник-гормонал жавобга мувофиқ индивидуал равишда ҳафтасига 0,5 мг дан 2 мартагача оширилди. Даволаш давомийлиги динамик клиник ва гормонал назорат остида 3–6 ойни ташкил этди.

II гуруҳда, яъни субклиник гипотиреоз фонидаги бепуштлиқ мавжуд аёлларда, асосий патогенетик терапия сифатида левотироксин натрий индивидуал танланган дозада қўлланилди. Препаратнинг бошланғич дозаси 25–50 мкг/суткани, ТТГ даражаси нисбатан юқори бўлган ҳолларда эса 50–75 мкг/суткани ташкил этди. Доза ҳар 6–8 ҳафтада ТТГ ва эркин Т4 даражалари назорати остида тузатиб борилди. Даволаш эутиреоид ҳолатга эришилгунга қадар 3–6 ой давом эттирилди. Тадқиқот протоколи доирасида комплекс терапиянинг қўшимча компоненти сифатида Тирамин 155 мг/сутка дозада 3 ой давомида қўлланилди.

III гуруҳда, яъни тухумдон генезли гиперандрогенемия ва овулятор дисфункция билан боғлиқ бепуштлиқ мавжуд аёлларда, овуляцияни индукция қилиш мақсадида летрозол 2,5 мг/сутка дозада ҳайз циклининг 3-кунидан 7-кунигача 5 кун давомида қўлланилди. Овулятор жавоб кузатилмаган ҳолларда кейинги циклларда препарат дозаси 5 мг/суткагача, зарурат бўлганда эса 7,5 мг/суткагача оширилди. Даволаш 3–6 ҳайз цикли давомида фолликулогенезнинг трансвагинал ультратовуш мониторинги остида амалга оширилди. Комплекс терапиянинг қўшимча компоненти сифатида Овариамин 10 мг/сутка дозада 3 ой давомида қўлланилди.

Барча асосий гуруҳ беморлари 9 ой давомида динамик кузатилди. Даволаш самарадорлиги 3, 6 ва 9 ойдан кейин клиник ҳолат, гормонал профиль, эхографик ва эходопплерометрик кўрсаткичлар, hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси, овулятор функциянинг тикланиши ҳамда клиник ҳомиладорлик юзага келиши асосида баҳоланди. Даволашга риоя қилиш ҳар бир назорат ташрифида бемор билан суҳбат ва қабул қилинган препаратлар схемасини текшириш орқали баҳоланди.

Овулятор функциянинг тикланиши мунтазам ҳайз циклининг шаклланиши, ультратовуш текширувида доминант фолликула ривожланиши ва овуляция белгилари аниқланиши, шунингдек лютеин фазасида прогестерон даражасининг ошиши асосида белгиланди. Клиник ҳомиладорлик трансвагинал ультратовуш текширувида бачадон бўшлиғида гестацион халтача аниқланиши билан тасдиқланди.

Даволаш самарадорлигининг асосий клиник натижалари сифатида овулятор функциянинг тикланиши ва клиник ҳомиладорлик юзага келиши алоҳида баҳоланди. Прогностик моделда якуний натижа сифатида фертиллик тикланиш эҳтимоли маслиги

Дифференциал даволаш фонида барча асосий гуруҳларда етакчи эндокрин бузилишларга хос гормонал кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси қайд этилди. I гуруҳда каберголин билан даволаш натижасида пролактин даражаси $61,2 \pm 2,1$ нг/мл дан $28,4 \pm 0,92$ нг/мл гача пасайди ($p < 0,001$). Бу гиперпролактинемиянинг самарали коррекция қилинганини кўрсатди. II гуруҳда левотироксин натрий асосидаги терапия фонида ТТГ даражаси $6,8 \pm 0,22$ мкХБ/мл дан $2,4 \pm 0,07$ мкХБ/мл гача пасайди, Т3 даражаси эса $3,2 \pm 0,11$ пмоль/л дан $4,6 \pm 0,16$ пмоль/л гача ошди ($p < 0,001$). Бу тиреоид статуснинг меъёрлашганини тасдиқлади.

III гуруҳда летрозол асосидаги овуляция индукцияси фонида ЛГ даражаси $10,8 \pm 0,35$ мХБ/мл дан $8,8 \pm 0,30$ мХБ/мл гача, АМГ $5,6 \pm 0,19$ нг/мл дан $4,1 \pm 0,13$ нг/мл гача, умумий тестостерон $2,9 \pm 0,093$ нмоль/л дан $2,2 \pm 0,071$ нмоль/л гача ва DHEA-S $4,3 \pm 0,15$ мкмоль/л дан $3,5 \pm 0,11$ мкмоль/л гача пасайди ($p < 0,001$). Ушбу ўзгаришлар гиперандрогенемия даражасининг камайиши ва овулятор функция тикланиши учун нисбатан қулай гормонал муҳит шаклланишини кўрсатди.

Кузатув давомида барча асосий гуруҳларда овулятор функциянинг тикланиши ва клиник ҳомиладорлик юзага келиши кўрсаткичларининг босқичма-босқич ошиши қайд этилди. 3 ойлик кузатувдан кейин овулятор функциянинг тикланиши I гуруҳда 63,3%, II гуруҳда 56,7% ва III

гуруҳда 66,7% ни ташкил этди. 9 ойлик кузатув якунида мазкур кўрсаткичлар мос равишда 73,3%, 66,7% ва 76,7% гача ошди.

Клиник ҳомиладорлик юзага келиши 3 ойдан кейин I гуруҳда 36,7%, II гуруҳда 33,3% ва III гуруҳда 40,0% ҳолатда қайд этилди. 9 ойлик кузатув якунида ҳомиладорлик кўрсаткичлари мос равишда 50,0%, 46,7% ва 53,3% ни ташкил этди. Гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади ($p>0,05$), бироқ энг юқори репродуктив натижалар III гуруҳда кузатилди.

Даволаш фонида бачадон ва тухумдонлар қон оқимининг гемодинамик кўрсаткичлари яхшиланди. I гуруҳда $RI\ 0,72\pm0,023$ дан $0,61\pm0,020$ гача ($p<0,01$), PI эса $1,56\pm0,051$ дан $1,22\pm0,041$ гача пасайди ($p<0,001$). II гуруҳда $RI\ 0,68\pm0,022$ дан $0,59\pm0,019$ гача ($p<0,05$), $PI\ 1,47\pm0,048$ дан $1,19\pm0,038$ гача пасайди ($p<0,001$). III гуруҳда $RI\ 0,76\pm0,026$ дан $0,63\pm0,021$ гача ($p<0,01$), PI эса $1,61\pm0,053$ дан $1,28\pm0,042$ гача камайди ($p<0,001$). Ушбу натижалар дифференциал даволаш фонида репродуктив аъзоларда қон айланиши ва микроциркуляция кўрсаткичларининг яхшиланишини кўрсатди.

Даволашдан кейин барча асосий гуруҳларда hsa-miR-155-5p нисбий экспрессиясининг пасайиши қайд этилди. I гуруҳда hsa-miR-155-5p экспрессияси $2,38\pm0,12$ fold change дан $1,54\pm0,08$ fold change гача пасайди ($p<0,001$). II гуруҳда мазкур кўрсаткич $1,86\pm0,09$ fold change дан $1,28\pm0,06$ fold change гача камайди ($p<0,01$). III гуруҳда эса hsa-miR-155-5p экспрессияси $2,64\pm0,14$ fold change дан $1,62\pm0,09$ fold change гача пасайди ($p<0,001$).

Барча асосий гуруҳларда hsa-miR-155-5p экспрессиясининг назорат кийматларига яқинлашиши гормонал ва эходопплерометрик кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси билан бирга кечди. 6 ойлик кузатув давомида овулятор функциянинг тикланиши ва/ёки клиник ҳомиладорлик юзага келиш эҳтимолини баҳолаш мақсадида hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси, пролактин, ТТГ, умумий тестостерон, АМГ ва эходопплерометрик RI кўрсаткичларини қамраб олган кўп омилли логистик регрессия модели тузилди. Кўп омилли таҳлилда hsa-miR-155-5p нисбий экспрессиясининг юқори бўлиши фертиллик тикланиш эҳтимолининг пасайиши билан мустақил боғлиқ бўлди: $OR=0,21$; 95% ИИ: 0,10–0,41; $p<0,001$. Пролактин, ТТГ, умумий тестостерон, АМГ ва эходопплерометрик RI кўрсаткичларининг юқори кийматлари ҳам фертиллик тикланиш эҳтимолининг пасайиши билан статистик аҳамиятли боғлиқлик кўрсатди. Интеграл моделнинг ROC-эгри остидаги майдони $AUC=0,912$ ни ташкил этди (95% ИИ: 0,85–0,97), бу ишлаб чиқиш танланмасида унинг юқори дискриминацион қобилиятини кўрсатди. Танланган прогностик чегарада моделнинг сезгирлиги 88,0% ва спецификлиги 84,5%ни ташкил этди. Hosmer–Lemeshow мезони бўйича модель ва кузатилган маълумотлар ўртасида статистик аҳамиятли номослик аниқланмади: $\chi^2=5,42$; $p=0,712$. Мазкур моделда фертиллик тикланиш эҳтимоли қуйидаги логистик функция асосида баҳоланди:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}),$$

бу ерда P — фертиллик тикланиш эҳтимоли, e — натурал логарифм асоси, Z — регрессия тенгламаси бўйича ҳисобланадиган интеграл прогностик кўрсаткич.

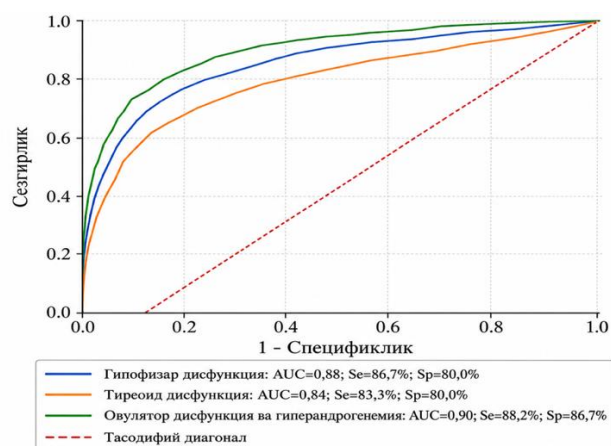
Регрессия моделига hsa-miR-155-5p экспрессияси, пролактин, ТТГ, умумий тестостерон, АМГ ва эходопплерометрик RI кўрсаткичлари киритилди (3-жадвал).

3-жадвал. Эндокрин генезли бепушт аёлларда фертиллик тикланиш эҳтимолини прогнослашнинг кўп омилли логистик регрессия модели

Кўрсаткич	β	SE	OR	95% ИИ	p
hsa-miR-155-5p нисбий экспрессияси	-1,58	0,36	0,21	0,10–0,41	<0,001
Пролактин	-0,74	0,29	0,48	0,27–0,84	0,011
ТТГ	-0,68	0,27	0,51	0,30–0,86	0,014
Умумий тестостерон	-0,81	0,31	0,44	0,24–0,81	0,009
АМГ	-0,59	0,25	0,55	0,34–0,91	0,021
Эходопплерометрик RI	-0,71	0,28	0,49	0,28–0,85	0,012

Изоҳ: β — регрессия коэффиценти; SE — стандарт хато; OR — имкониятлар нисбати; ИИ — ишонч интервали; RI — резистентлик индекси. $OR<1$ кўрсаткичнинг ошиши фертиллик тикланиш эҳтимолининг пасайиши билан боғлиқлигини англатади.

Ишлаб чиқилган интеграл прогностик модели юқори диагностик-прогностик қийматга эга бўлиб, ROC-таҳлил натижаларига кўра $AUC=0,912$ ни ташкил этди. Моделнинг 95% ишонч интервали 0,85–0,97 бўлиб, оптимал cut-off $P \geq 0,52$ деб белгиланди. Ушбу cut-off қийматида моделнинг сезгирлиги 88,0%, спецификлиги 84,5%, мусбат прогностик қиймати 85,4%, манфий прогностик қиймати 87,3% ва умумий аниқлиги 86,2% ни ташкил этди (2-расм).



2-расм. hsa-miR-155-5p экспрессияси, клиник-гормонал ва эходопплероетрик кўрсаткичлар асосида ишлаб чиқилган интеграл логистик регрессия моделининг ROC-таҳлили.

Моделнинг статистик мослиги Hosmer–Lemeshow мезони орқали баҳоланди ва $\chi^2=5,42$; $p=0,712$ натижа олинди. Бу моделнинг эмпирик маълумотларга яхши мувофиқ келишини тасдиқлади.

Модел асосида ҳисобланган интеграл прогностик баллларга кўра беморлар фертиллик тикланиш эҳтимоли бўйича учта прогностик гуруҳга ажратилди. Паст прогностик эҳтимол гуруҳига интеграл прогностик балли $\leq 1,5$ бўлган беморлар киритилди ва ушбу тоифада фертиллик тикланиш эҳтимоли $\leq 25\%$ деб баҳоланди. Ўртача прогностик эҳтимол гуруҳига интеграл прогностик балли 1,6–3,0 оралиғида бўлган беморлар киритилди, уларда фертиллик тикланиш эҳтимоли 26–65% ни ташкил этди. Юқори прогностик эҳтимол гуруҳига интеграл прогностик балли $\geq 3,1$ бўлган беморлар мансуб деб топилди ва ушбу тоифада фертиллик тикланиш эҳтимоли $\geq 66\%$ деб баҳоланди (4-жадвал).

4-жадвал. Интеграл прогностик балл асосида фертиллик тикланиш эҳтимоли бўйича шакллантирилган прогностик гуруҳлар

Прогностик гуруҳ	Интеграл прогностик балл	Фертиллик тикланиш эҳтимоли
Паст эҳтимол гуруҳи	$\leq 1,5$	$\leq 25\%$
Ўртача эҳтимол гуруҳи	1,6–3,0	26–65%
Юқори эҳтимол гуруҳи	$\geq 3,1$	$\geq 66\%$

Шундай қилиб, hsa-miR-155-5p экспрессиясини клиник-гормонал ва эходопплероетрик кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш асосида ишлаб чиқилган кўп омилли прогностик модели эндокрин генезли бепушт аёлларда фертиллик тикланиш эҳтимолини индивидуал прогнослаш имконини берди. Ушбу модел беморларни фертиллик тикланиш эҳтимоли паст, ўртача ва юқори бўлган прогностик гуруҳларга ажратиш, даволаш тактикасини шахсийлаштириш ва репродуктив натижаларни яхшилашга қаратилган клиник қарорларни асослашда муҳим амалий аҳамиятга эга.

Муҳокама

Мазкур тадқиқотда эндокрин бепуштликнинг етакчи патогенетик вариантыга мувофиқ танланган дифференциал даволаш гормонал, гемодинамик ва молекуляр кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси билан кечди. Гипофизар генезли гиперпролактинемияда каберголин қўлланилиши пролактин даражасининг сезиларли пасайиши ва овулятор функция тикланиши билан боғлиқ бўлди. Субклиник гипотиреозда левотироксин натрий асосидаги терапия тиреоид статусни меъёрлаштириш ва репродуктив кўрсаткичларни яхшилаш имконини берди. Тухумдон генезли гиперандрогенемия ва овулятор дисфункцияда летрозол билан овуляция индукцияси гормонал дисбалансининг камайиши, овулятор жавобнинг шаклланиши ва ҳомиладорлик юзага келиши кўрсаткичларининг ошиши билан кечди.

Даволашдан кейин hsa-miR-155-5p нисбий экспрессиясининг барча гуруҳларда пасайиши мазкур маркернинг эндокрин дисфункция оғирлиги ва даволашга клиник-гормонал жавоб билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Бироқ hsa-miR-155-5p ни даволаш самарадорлигининг мустақил суррогат маркери сифатида қўллаш учун унинг динамикасини каттароқ ва мустақил когорталарда тасдиқлаш зарур.

Гипофизар генезли гиперпролактинемия билан боғлиқ бепуштликда hsa-miR-155-5p экспрессияси $2,38 \pm 0,12$ нусха/мкл ни ташкил этди ва пролактин даражаси билан мусбат корреляцияга эга бўлди ($r=0,62$; $p<0,01$). Бу натижа гиперпролактинемия фонида репродуктив дисфункция фақат гормонал ўзгаришлар билан эмас, балки молекуляр регулятор механизмлар фаоллашуви билан ҳам кечишини кўрсатади. Ушбу маълумотлар пролактин секрецияси ошишининг гонадотропинлар секрецияси, фолликулогенез ва овуляция жараёнларига салбий таъсири ҳақидаги адабиёт маълумотлари билан мос келади [10–12].

Субклиник гипотиреоз билан боғлиқ бепуштликда hsa-miR-155-5p экспрессияси $1,86 \pm 0,09$ нусха/мкл бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори, аммо бошқа асосий гуруҳларга нисбатан пастроқ даражада қайд этилди. Ушбу гуруҳда hsa-miR-155-5p экспрессияси ТТГ даражаси билан мусбат корреляцияга эга бўлди ($r=0,56$; $p<0,01$). Бу тиреоид дисфункция ва репродуктив функция бузилишлари ўртасида молекуляр-генетик алоқадорлик мавжудлигини кўрсатади. Қалқонсимон без гормонларининг фолликула етилиши, овуляция, лютеин фазаси ва эндометрий тайёргарлигидаги роли ҳақидаги маълумотлар мазкур натижаларни патогенетик жиҳатдан асослайди [6–9].

Овулятор генезли гиперандрогенемия билан боғлиқ бепуштликда hsa-miR-155-5p экспрессияси энг юқори даражада — $2,64 \pm 0,14$ нусха/мкл гача ошди. Ушбу гуруҳда маркер умумий тестостерон ($r=0,59$; $p<0,01$) ва АМГ ($r=0,42$; $p<0,01$) билан мусбат боғлиқликка эга бўлди. Бу hsa-miR-155-5p овулятор дисфункция, гиперандрогенемия ва фолликулогенез бузилишларининг молекуляр акс этиши бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Тухумдонлар поликистоз синдроми ва гиперандрогенемияда микроРНКлар, жумладан miR-155, гранулёза ҳужайралари фаолияти, стероидогенез ва фолликулогенезни тартибга солишда иштирок этиши ҳақидаги маълумотлар ушбу натижаларни қўллаб-қувватлайди [13–20].

ROC-таҳлил hsa-miR-155-5p экспрессиясининг эндокрин бепуштлик фенотипларини аниқлашда юқори диагностик информативликка эга эканини кўрсатди. AUC гипофизар фенотипда 0,88, тиреоид фенотипда 0,84 ва овулятор-гиперандроген фенотипда 0,90 ни ташкил этди. Энг юқори сезгирлик, спецификлик ва умумий диагностик аниқлик овулятор-гиперандроген фенотипда қайд этилди. Бу hsa-miR-155-5p экспрессиясини эндокрин бепуштликнинг айрим фенотипларини фарқлашда қўшимча диагностик мезон сифатида қўллаш мумкинлигини кўрсатади.

Тадқиқотнинг муҳим жиҳатларидан бири hsa-miR-155-5p экспрессияси, клиник-гормонал ва эходопплерометрик кўрсаткичлар асосида фертиlilik тикланиш эҳтимолини прогнослаш модели ишлаб чиқилганидир. Интеграл логистик регрессия модели юқори прогностик самарадорлик кўрсатди: AUC=0,912, 95% CI: 0,85–0,97, сезгирлик 88,0%, спецификлик 84,5% ва умумий аниқлик 86,2% ни ташкил этди. Hosmer–Lemeshow мезони бўйича $\chi^2=5,42$; $p=0,712$ бўлиши моделнинг эмпирик маълумотларга яхши мос келишини тасдиқлади.

Олинган натижаларнинг амалий аҳамияти шундаки, hsa-miR-155-5p экспрессиясини клиник-гормонал, эхографик ва эходопплерометрик кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш эндокрин бепуштликни молекуляр стратификация қилиш, беморларни фертиlilik тикланиш эҳтимоли

паст, ўртача ва юқори бўлган гуруҳларга ажратиш ҳамда даволаш тактикасини шахсийлаштириш имконини беради.

Шу билан бирга, тадқиқотнинг айрим чекловлари мавжуд. Ҳар бир гуруҳда беморлар сони 30 нафардан иборат бўлгани, тадқиқот бир марказ маълумотларига асослангани ва кузатув муддати 6 ой билан чеклангани натижаларни кенг популяцияга татбиқ этишда эҳтиёткорликни талаб қилади. Шунингдек, ишлаб чиқилган прогностик моделни мустақил ташқи когорталарда валидация қилиш зарур.

Шундай қилиб, hsa-miR-155-5p экспрессияси эндокрин генезли бепуштлиқнинг гипофизар, тиреоид ва овулятор-гиперандроген фенотипларида диагностик ва прогностик аҳамиятга эга молекуляр маркер ҳисобланади. Ушбу маркерни анъанавий клиник-гормонал ва инструментал кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш эндокрин бепуштлиқни эрта аниқлаш, фенотиплар бўйича стратификация қилиш ва фертилик тикланишини индивидуал прогноزلашда истиқболли ёндашув ҳисобланади.

Хулоса

Эндокрин генезли бепуштлиқнинг барча ўрганилган фенотипларида hsa-miR-155-5p экспрессияси назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори бўлди. Энг юқори экспрессия овулятор генезли гиперандрогенемия билан боғлиқ бепуштлиқда аниқланди. ROC-таҳлил натижалари hsa-miR-155-5p экспрессиясининг юқори диагностик аҳамиятга эга эканини кўрсатди: AUC гипофизар фенотипда 0,88, тиреоид фенотипда 0,84 ва овулятор-гиперандроген фенотипда 0,90 ни ташкил этди.

hsa-miR-155-5p экспрессияси, клиник-гормонал ва эходопплерометрик кўрсаткичлар асосида ишлаб чиқилган логистик регрессия модели фертилик тикланишини прогноزلашда юқори самарадорлик кўрсатди: AUC=0,912, сезгирлик 88,0%, спецификлик 84,5% ва умумий аниқлик 86,2%. Модел беморларни фертилик тикланиш эҳтимоли паст, ўртача ва юқори бўлган прогностик гуруҳларга ажратиш имконини берди.

Шундай қилиб, hsa-miR-155-5p экспрессиясини клиник-гормонал, эхографик ва эходопплерометрик кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш эндокрин бепуштлиқни эрта ташхислаш, фенотиплар бўйича стратификация қилиш ва фертилик тикланишини индивидуал прогноزلашда истиқболли ёндашув ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. World Health Organization. Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility. Geneva: World Health Organization; 2025. 262 p. ISBN: 978-92-4-011577-4.
2. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. JAMA. 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(5):1255-1265. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.003.
4. Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, et al. Endocrine factors associated with infertility in women: an updated review. Expert Rev Endocrinol Metab. 2023;18(5):399-417. doi: 10.1080/17446651.2023.2247444.
5. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. The thyroid hormone axis and female reproduction. Int J Mol Sci. 2023;24(12):9815. doi: 10.3390/ijms24129815.
6. Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, Concepción-Urteaga LA, Paz-Ibarra J. Thyroid dysfunction and female infertility: a comprehensive review. Diabetes Metab Syndr. 2023;17(11):102876. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102876.
7. Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! Eur J Endocrinol. 2021;184(4):R123-R135. doi: 10.1530/EJE-20-1284.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Fertil Steril. 2024;121(5):765-782. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.014.

9. Iancu ME, Albu AI, Albu DN. Prolactin relationship with fertility and in vitro fertilization outcomes: a review of the literature. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023;16(1):122. doi: 10.3390/ph16010122.
10. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722-740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5.
11. Szukiewicz D. Current insights in prolactin signaling and ovulatory function. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):1976. doi: 10.3390/ijms25041976.
12. Шукуров ФИ, Ахмеджанова ХЗ, Мадолимова НХ. Современные подходы к восстановлению фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом: обзор литературы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(1):204-219. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.695.
13. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
14. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583.
15. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
16. Tu J, Cheung AHH, Chan CL, Chan WY. The role of microRNAs in ovarian granulosa cells in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:174. doi: 10.3389/fendo.2019.00174.
17. Chico-Sordo L, García-Velasco JA. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets in female infertility. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12979. doi: 10.3390/ijms252312979.
18. Vitale SG, Sapia F, Rapisarda AMC, et al. The translational role of miRNA in polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Biomedicines*. 2022;10(8):1816. doi: 10.3390/biomedicines10081816.
19. Faraji M, Roshanaei K, Afkhami H, Heidarieh N. Elevated expression of microRNA-155, microRNA-383, and microRNA-9 in Iranian patients with polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophys Rep*. 2025;42:101997. doi: 10.1016/j.bbrep.2025.101997.
20. Cao J, Huo P, Cui K, Wei H, Cao J, Wang J, Liu Q, Lei X, Zhang S. Follicular fluid-derived exosomal miR-143-3p/miR-155-5p regulate follicular dysplasia by modulating glycolysis in granulosa cells in polycystic ovary syndrome. *Cell Commun Signal*. 2022;20:61. doi: 10.1186/s12964-022-00859-0.

Қабул қилинган сана 20.06.2026