TASHKENT MEDICAL ACADEMY

Journal of Educational and Scientific Medicine

Issue 5 | 2025

OAK.uz

Google Scholar

ISSN: 2181-3175

Journal of Education & Scientific Medicine
ISSN 2181-3175
Tashkent Medical Academy
Research Article
Open © Access

INNOVATIVE BIOCHEMICAL MARKERS OF PRODUCTIVITY IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

N.N. Karimova, N.S. Nayimova

Keywords: premature ovarian insufficiency, amnerea, premature ovarian aging, ovarian aromatase, AMH, hormonal imbalance, ovarian cyst, ovarian reserve.

Resume: In accordance with the purpose and objectives of this study, we studied patients with premature ovarian insufficiency. As mentioned above, the patients of the main group (n=112) were divided into two groups: the first group (n=59) included patients with a STUMP who underwent surgery with a decrease in ovarian reserve; the second group (n=53) included patients with a STUMP, without surgery, but with a decrease in ovarian reserve. The conducted studies showed that in women with PCOS of the 1st group with surgical interventions, the FSH content was 1.7 times higher than the values of the control group, In patients of the 2nd group we also observed an increase in the level of FSH by 1.58 times relative to the values of the control group. In addition, we collected 30 practically healthy women in the control group.

ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЁРАМИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

Каримова Нилуфар Набижановна, Н. С. Найимова
Бухарский государственный медицинский институт
Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, амнерея, преждевременне старение яичников, овариальная ароматаза, АМГ, гормональный дисбаланс, киста яичников, овариальный резерв.

Резюме: В соответствии с целью и задачами настоящего исследования нами изучены пациенты с преждевременной недостаточностью яичников. Пациентки основной группы (n=112) были разделены на две группы: в первую группу (n=59) вошли пациентки с ПНЯ, перенесшие хирургическое вмешательство со снижением овариального резерва; во вторую группу (n=53) вошли пациентки с ПНЯ, без операции, но с уменьшением овариального резерва. Проведенные исследования показали, что у женщин с СПКЯ 1-й группы с перенесенными оперативными вмешательствами содержание ФСГ было в 1,7 раза выше значений контрольной группы, У пациенток 2-й группы мы также наблюдали повышение уровня ФСГ в 1,58 раза относительно значений контрольной группы. Кроме этого, в контрольной группе мы собрали 30 практически здоровых женщин.

ЭРТА ТУХУМДОН ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА РЕПРОДУКТИВ ЗАХИРАНИНГ ИННОВАЦИОН БИОКИМЁВИЙ БЕЛГИЛАРИ

Каримова Нилуфар Набижановна, Н. С. Найимова

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

Резюме: ушбу тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларига мувофиқ рта тухумдон етишмовчилиги бўлган беморлар ўрганилди. асосий гуруҳ беморлари (n=112) икки гуруҳга бўлинган: биринчи гуруҳга (n=59) тухумдон захирасининг пасайиши билан операция қилинган беморлар киритилган; иккинчи гуруҳга (n=53) операциясиз, аммо тухумдон захирасининг пасайиши билан беморлар киритилган. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, жарроҳлик аралашуви билан 1-гуруҳдаги ТЭЕ бўлган аёлларда ФСГ таркиби назорат гуруҳи қийматларидан 1,7 баробар юқори бўлган, 2-гуруҳ беморларида биз ФСГ даражасининг назорат гуруҳи қийматларига нисбатан 1,58 баравар ошганини кузатдик. Бундан ташқари, биз назорат гуруҳида 30 деярли соғлом аёлларни тўпладик.

Введение. В клинических рекомендациях 2016 года Европейское общество репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) дает следующее определение преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – клинический синдром, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет, характеризующийся нарушением менструальной функции, повышением уровня гонадотропинов и снижением концентрации эстрадиола [2,5,6]. Частота ПНЯ в популяции составляет 1% [2,7], по мере взросления данный показатель возрастает и у женщин 40 лет выявляется в 1:100 населения. В других исследованиях показана, что частота встречаемости данной патологии в женской популяции составляет 1–3%, достигая 10% в структуре аменорей [3,7,8].

Учитывая разрушительные последствия для организма дефицита эстрогенов, ограниченные возможности в решении репродуктивных проблем у женщин с ПНЯ и в большинстве случаев потеря фолликулярного аппарата происходит постепенно, идет активный поиск возможности ранней диагностики и прогнозирования данного синдрома. Таковыми являются маркеры овариального резерва АМГ и ингибин В, уровни которых начинают снижаться задолго до повышения уровня ФСГ и нарушений цикла [1,2,7]. В настоящее время ведется активная работа по прогнозированию ПНЯ и разработке диагностических критериев ее доклинических форм.

Цель исследования. Определить инновационные ранние маркёры репродуктивного запаса и некоторые механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников, на их основе разработать наиболее значимых направлений лечения и реабилитации данной категории женщин.

Методы исследования. В настоящее время активность общей ароматазы в различных тканях определяют радиометрическим методом, основанным на превращении меченного тритием андростендиона в «тяжелую воду» и меченного тритием андростендиона в эстрон. Можно определить экспрессию ароматазы в тканях с помощью иммуногистохимического анализа [4,6,8]. Часто ПЦР в реальном времени комбинируют с ПЦР с обратной транскриптазой для измерения малых количеств матричной РНК. Описан метод оценки активности ароматазы или изоформы цитохрома Р450 при помощи которого суммарная ароматазная активность может быть измерена путем белкового иммуноблоттинга [2,3]. Именно этим методом мы пользовались для оценки активности ароматазы.

Результаты. В соответствии с целью и задачами настоящего исследования нами изучены пациенты с преждевременной недостаточностью яичников. Как указывалось выше, пациентки основной группы (n=112) были разделены на две группы: в первую группу (n=59) вошли пациентки с ПНЯ, перенесшие хирургическое вмешательство со снижением овариального резерва; во вторую группу (n=53) вошли пациентки с ПНЯ, без операции, но с уменьшением овариального резерва. В первой группе у 65% пациенток с помощью хирургического вмешательство был удален один яичник; остальные пациентки также перенесли операцию, но без удаления яичников. У 22% пациенток были выполнены различные резекционные операции одного яичника. У 8,7% пациенток выполнен хирургические вмещательства обоих яичников (2 раза) и у 4,34% из них произведена ампутация матки. Кроме этого, в контрольной группе мы собрали 30 практически здоровых женщин.

Учитывая, что в развиии ПНЯ важная роль принадлежит гормональным нарушения, представляло интерес сравнительный анализ гормонального фона пациентов обеих групп. Проведенные исследования показали, что у женщин с ПНЯ 1-й группы с перенесенными оперативными вмешательствами содержание ФСГ было в 1,7 раза выше значений контрольной группы, составляя 10,21±0,33 мМЕд/мл, тогда как значения данного показателя в контрольной группе составили 6,00±0,57 мМЕд/мл (табл. 1). У пациенток 2-й группы мы также наблюдали повышение уровня ФСГ в 1,58 раза относительно значений контрольной группы, составляя 9,49±0,18 мМЕд/мл. Следует сказать, что существенных различий в значениях ФСГ между пациентками 1-й и 2-й групп мы не выявили.

Наиболее активный из эстрогенов в организме человека - эстрадиол, продуцируется главным образом гранулёзными клетками яичника. Секреция эстрогенов усиливается в ответ на выход ФСГ из гипофиза. Учитывая, что в наших исследованиях отмечено повышение содержания ФСГ в сыворотке крови женщин с ПНЯ, мы изучили уровень эстрадиола. Проведенные исследования показали, что содержание эстрадиола у женщин с ПНЯ снижается в 2,69 раза у пациенток первой группы и в 2,38 раза относительно значений контрольной группы (см. табл.1). Различия между группами составили 1,13 раза, однако носили статистически не значимый характер. Следует сказать, что в норме в гипоталамусе и гонадотрофах передней доли гипофиза возросший уровень эстрадиола в крови подавляет секрецию ГРГ и ФСГ, кроме этого, фолликулярные клетки продуцируют ингибин, который тормозит секрецию ФСГ. Однако в наших исследованиях был отмечен низкий уровень эстрадиола на фоне увеличения содержания ФСГ. На наш взгляд, длительно сохраняющийся высокий уровень ФСГ у пациенток с ПНЯ способствовал интенсивному созреванию фолликулов, это, в свою очередь, может привести с снижению овариального резерва, снижению активности ароматазы, так как данный фермент в яичниках вырабатывается гранулярными клетками.

Таблица 1

Особенности изменений показателей гормонов у женщин с ПНЯ, M±m

Показатели	Обследованные группы

	I-я, n=59	II-я, n=53	Контрольная, n=30
Ингибин В (пг/мл)	48,96±3,79*	47,57±3,71*	285,10±9,61
АМГ (нг/мл)	1,04±0,03*	1,13±0,05*	1,55±0,08
ФСГ (мМЕд/мл)	10,21±0,33*	9,49±0,18*	6,00±0,57
Эстрадиол (пмоль/л)	35,73±2,12*	40,30±1,80*	96,09±4,50

*Инструкция: * - статистическая достоверность по сравнению с контрольной группой – p<0,001.*

Известно, что продуцируемый фолликулярными клетками ингибин В блокирует выработку ФСГ. Проведенный нами анализ уровня ингибина В в сыворотке крови пациенток с ПНЯ показал резкое его снижение в 5,82 и 6 раза, соответственной 1-й и 2-й группам, относительно значений контрольной группы женщин. Существенных различий между группами мы не выявили. Анализ уровня АМГ в сыворотке крови женщин с ПНЯ показал достоверное его снижение в 1,49 и 1,37 раза в первой и второй группах пациенток относительно значений практически здоровых женщин. При этом мы выявили более выраженное снижение содержания данного гормона у пациенток первой группы, хотя различия носили статистически незначимый характер.

Анализируя полученные данные можно сказать, что согласно современным представлениям, причиной развития ПНЯ является инсулинорезистентность (ИР), что сопровождается повышенным выделением клетками тека и гранулезы растущих фолликулов андрогенов. Они вызывают остановку роста фолликулов на стадии, предшествующей селекции доминантного фолликула. Активация серин-киназной системы приводит к фосфорилированию рецептора к инсулину и инактивации, обусловливая ИР и фосфорилирование цитохрома Р450с17, способствуя гиперандрогении. При СПКЯ отмечается снижение уровня адипонектина, особенно у пациентов с ожирением.. Низкий уровень адипонектина приводит к недостаточному фосфорилированию тирозина и активации серин-фосфорилирования в пострецепторной передаче сигнала ЛГ и овариальной гиперандрогении. Лептин участвует в регуляции уровня эстрадиола и ЛГ, количество доминантных фолликулов и объем яичников. Он усиливает влияние гонадотропинов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 на стероидогенез в тканях яичника и созревание ооцитов.

Повышенный уровень АМГ блокирует ароматазу и препятствует дальнейшему росту продукции гранулезой эстрадиола, определяет резистентность фолликулов к ФСГ. Доказана роль полиморфизма гена рецептора АМГ первого типа в предрасположенности к развитию ПНЯ. В связи с этим мы исследовали содержание ароматазы как в сыворотке крови иммуноферментным методом, так и активность яичниковой ароматазы расчетным методом (эстрадиол/ингибин В).

Обсуждение. Проведенные исследования показали, что активность овариальной ароматазы, рассчитанной математическим путем, статистически значимо снижена в 1,71 и 1,84 раза, соответственно у пациенток первой и второй группы, по сравнению с показателями контрольной группой (см. табл. 2). В то же время содержание ароматазы, определяемой ИФА, был резко снижен: в 11,8 и 17,4 раза, соответственно вышеперечисленным группам, относительно значений контрольной группе. Следует отметить, что изучаемые показатели второй группы были существенно ниже, чем в первой группе, что, видимо связано с хирургическими вмешательствами в яичниках. В этой группе у 1ой пациентки были удалены обе яичники, у 16 – по одной. Определение цитохрома Р450 (CYP3A4) показало, что его содержание если в 1-й группе имело тенденцию к повышению (на 9,2%), то во 2-й группе пациенток оно возросло на 21,9% относительно значений контрольной группы женщин. Как видно из представленных данных, содержание CYP3A4 несколько выше во 2-й группе пациенток с ПНЯ.

Таблица 2

Активность ферментов, участвующих в метаболизме стероидных гормонов, M±m

Показатели	Анализируемые группы		
	I-я, n=59	II-я, n=53	Контрольная, n=30

Ароматаза, нг/мл	8,04±0,91*	5,46±0,59*	94,86±1,97
Ароматаза яичниковая (Е1/ингибин В)	36,77±1,96	34,33±1,72	63,01±3,01
Цитохром Р450 3А4, нг/мл	4,89±0,48	5,46±0,59*	4,48±0,25

*Инструкция: * - статистическая достоверность по сравнению с контрольной группой – p<0,001.*

Известно, что операции в органах малого таза явились факторами снижения овариального резерва у данной группы женщин. Так, операционная травма яичника ведет к глубоким расстройствам кровообращения и иннервации органа, к гибели части ее ключевых элементов, вызывая гормональный дисбаланс, нарушение менструальной функции, снижение овариального резерва, инфертильности. Различные термические энергии в период операции в поздние сроки оказывают супрессорное влияние на стероидогенез, что проявляется значительным повышением концентрации ФСГ в фолликулярную фазу менструального цикла, аномальным маточным кровотечениям. Развивается спаечный процесс малого таза и хронический сальпингит с окклюзией маточных труб, снижению концентрации АМГ, способствуя риску развития осложнений. Мы обнаружили значительное снижение активности ароматазы яичников у женщин с ПНЯ по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Мы обнаружили статистически достоверную разницу в результатах овариальной ароматазы, ингибина В, АМГ, ФСГ и эстрадиола в обеих группах, страдающих ПНЯ, по сравнению с контрольной группой. Но что касается результатов надпочечниковой ароматазы, то в них не было достоверной статистической разницы. Корреляционный анализ показал, что между ароматазой яичников и маркером АМГ была положительная умеренная корреляция; овариальная ароматаза и ФСГ имели положительную умеренную корреляцию; овариальная ароматаза с эстрадиолом также показала положительную умеренную корреляцию; ароматаза яичников с ароматазой надпочечников показала умеренную отрицательную корреляцию. Диагностическая точность в прогнозировании ПНЯ у женщин с точки зрения овариальной ароматазы, ингибина В, и ФСГ была превосходной, а АМГ был очень хорошим.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА.

1. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Терапевтические возможности в коррекции вегетативных нарушений и ановуляции при преждевременной недостаточности яичников//Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - Т. 19. № 5. - С. 61-67.
2. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2024;18(5):706-719. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514
3. Блинов Д.В., Хазан П.Л., Мнацаканьян А.Л., Корабельников Д.И., Сафаров А.Т., Павлова Н.В., Захарова Н.С., Пономарев Д.А., Петренко Д.А. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы//Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. - Т. 14. № 3. - С. 328-345.
4. Веропотвелян П.Н., Соломкина А.Ю., Веропотвелян Н.П., Гламазда М.И., Пивнев М.С. Сердечно - сосудистые заболевания и преждевременная недостаточность яичников//Здоровье женщины. - 2016. - № 1 (107). - С. 127-131.
5. Долгова В.А., Савостова Е.А., Романченко А.С., Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н. Факторы предикции преждевременной недостаточности яичников// Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: сб. докладов VI Всерос. науч. конф. молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. Рязань, 2020. - С. 34-35.
5. Каримова Н.Н., Аюпова Ф.М. «Пути улучшения качества жизни женщин перенесших послеродовое кровотечение» //Вестник врача. - Самарканд, 2019. – №3- Стр. 62-68.
6. Каримова Н.Н., Мардонова З.О., Кароматова М. «Вопрос реабилитации женщин после массивного акушерского кровотечения» // Новый день в Медицине. - Самарканд, 2017. - №1(17).-С.116-118.
7. Саломова И. С. Гормональный статус женщин перенесших массивное акушерское кровотечение / И. С. Саломова, Н. Н. Каримова, Н. С. Найимова, О. Й. Поёнов // Новый день в медицине – Ташкент, 2020. -№ 4 (34). – С.380-383.
8. Собирова Д. Ш. Дифференцированный подход к лечению тубовариальных

образований малого таза и её результаты / Д. Ш. Собирова, Ш. А. Махмудова, Н. Н. Каримова // Новый день в медицине. – Ташкент, 2020. -№ 4 (34). – С. 389-392.

Шукуров Ф.И., Мамажанова Д.М.,Саттарова К.А.,Юлдашева Н.З. Оценка эффективности применения препарата Белара в адъювантной терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения//Экспериментальная и клиническая фармакология.2022.Том 85.,№8.-С.14-16. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-8-14-16