

**ЎСМИР ҚИЗЛАРДА ҲАЙЗ ЦИКЛИ БУЗИЛИШЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА
СҮР19А1 ГЕНИ rs726547 ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ****Н. Г. Ашурова**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: ўсмир қизлар, ҳайз цикли бузилишлари, генотиплар, полиморфизм.**Ключевые слова:** девушки-подростки, нарушение менструального цикла, генотипы, полиморфизм.**Key words:** adolescent girls, menstrual disorders, genotypes, polymorphism.

Ушбу мақолада ўсмир қизларда учрайдиган ҳайз цикли бузилишларининг келиб чиқишида СҮР19А1 гени rs726547 полиморфизмининг аҳамиятини ўрганишга доир тадқиқот натижалари келтирилган. Текширувга жалб этилган беморларнинг 192 нафари асосий гуруҳни ташкил этган. Тадқиқот натижалари гипоменструал турдаги ҳайз бузилиши бор ўсмир қизларда СҮР19А1 гени rs726547 полиморфизмининг гомозигот ТТ ва гетерозигот СТ генотипларининг учраши касаллик ривожланиш эҳтимолини ошириши исботланди.

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА rs726547 СҮР19А1 В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ
МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ****Н. Г. Ашурова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

В этой статье приведены результаты исследований изучения значимости полиморфизма rs726547 гена СҮР19А1 для прогнозирования развития нарушений менструального цикла у девушек-подростков. Основную группу составляли 192 пациенток, вовлечённых в исследования. Результатами исследования доказано, что наличие ТТ гомозиготных и СТ гетерозиготных генотипов полиморфизма rs726547 гена СҮР19А1 повышают вероятность развития заболевания.

**THE SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISM OF THE RS726547 CYP19A1 GENE IN
THE DEVELOPMENT OF MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS****N. G. Ashurova**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Summary. This article presents the results of studies investigating the significance of the rs726547 polymorphism of the CYP19A1 gene for predicting the development of menstrual disorders in adolescent girls. The main group consisted of 192 patients involved in the study. According to the results of the study it was proved that the presence of TT homozygous and ST heterozygous genotypes of rs726547 polymorphism of CYP19A1 gene increases the probability of the disease development.

Долзарблиги. Ўсмир қизларда ҳайз циклининг турли хил бузилишларининг ривожланишида генетик омилларнинг аҳамиятлилиги турли тадқиқотлар орқали исботланган. Ҳайз даврининг бузилишининг генетик сабаблари хромосомалар аномалиялари ёки ягона генда турли хил мутациялар натижасида келиб чиқиши мумкин [3,4]. Бироқ, текширишлар намуналари ҳажмининг кичиклиги ва атроф-муҳит таъсирини ажрата олмаслик каби услубий муаммолар ҳайз даврининг бузилиши мультифакториал касаллик эканлигини кўрсатади, бунда генетик ва атроф-муҳит омиллари ўзаро интеграцияси муҳим ўрин ўйнайди [1,9]. Шундан келиб чиқиб, янги ва мавжуд бўлган номзод генлар ва уларнинг ўзбек популяциясида ҳайз даврининг бузилишини келтириб чиқарадиган патофизиологик механизмини ўрганиш бизга ушбу дисфункциянинг генетик асосларини тушунтириш учун муҳим маълумотларни беради ва шу орқали ўсмир қизларда менструал бузилишлар ва унга алоқадор оғир асоратлар келиб чиқишини прогнозлаш ва олдини олиш каби услублар ишлаб чиқишига имкон беради [6,7].

СҮР19А1 гени мембрана билан боғланган бўлиб, P450 цитохром II синфига мансуб. У андрогенларни эстрогенларга трансформациялашда, хусусан, андростендионни тестостеронга ва 16 α -гидрокситестостеронни стероид молекуласининг А-ҳалқасини ароматизация қилиш ва С19 молекуласини чумоли кислотаси кўринишида чиқариши орқали мос равишда эстрон, эстрадиол ва эстриолга айлантириш учун жавобгардир [2,5,8]. Аёлларда иккиламчи жинсий белгилар ривожланиши ва ҳайз даври нормал ўтишида эстрогенлар ва андрогенлар адекват миқдори муҳим бўлганлиги сабабли, ароматаза экспрессиясига салбий таъсир кўрсатиши аниқланган СҮР19А1 гени rs726547 полиморфизмининг ҳайз бузилиш ривожланишидаги аҳамияти текширилди.

Тадқиқотнинг мақсади: ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилиши ривожланишида

CYP19A1 гени rs726547 полиморфизмининг аҳамиятини ўрганиш орқали олдини олиш чораларини такомиллаштириш.

Материал ва услублар: Бизнинг тадқиқотимизда CYP19A1 генининг rs726547 полиморфизми ҳайз кўриш бузилиши бўлган 192 беморда текширилди ва генетик таҳлил қилинди. Проспектив гуруҳни 272 нафар қизлар ташкил этиб, асосий гуруҳ сифатида 192 та менструация бузилиши мавжуд ўсмир қизлар ва 80 та шартли соғлом ўсмир қизлар киритилди. Тадқиқот учун танланган асосий гуруҳ беморлари менструал бузилиш турига қараб икки гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ – беморларда менструал бузилиш ҳайз кўришнинг камайиши, ҳайз давомийлигининг қисқариши ёки физиологик меъёрга нисбатан қон йўқотилишининг камайиши билан ифодаланувчи – гипоменструал синдроми ($n=105$), иккинчи гуруҳ – аксинчи, ҳайз кўриш нормадан кўпайиши, ҳайз давомийлигининг узайиши, ҳамда физиологик меъёрга нисбатан қон йўқотилишининг кўпайиши билан изоҳланувчи гиперменструал синдроми ($n=87$) мавжуд беморлар жалб қилинди.

Текширувга жалб этилган ўсмир қизларда молекуляр генетик текширув ўтказиш учун материал сифатида 3 мл веноз қон тирсак венадан олинди. Қонни олиш, сақлаш ва ташиш учун 0,5 мл антикоагулянт (консервант) бўлган ва кутайнерлар ишлатилди. Кейинчалик қайта ишлаш учун қон камида $+4^{\circ}\text{C}$ ҳароратга эга музлатгичларда сақланди. ДНК намуналарини генотиплаш – CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми, VDR гени rs1544410 полиморфизми ва GNRHR гени rs104893837 полиморфизмлари учун флюоресцент зондлари мавжуд ўзига хос олигонуклеотид намуналари ёрдамида, шунингдек, ПЗР-РВ тўпламидан фойдаланиб амалга оширилди.

Тадқиқотнинг натижалар ва уларнинг муҳокамаси: Аллелларнинг тақсимланишидан шуни аниқладикки, асосий ва назорат гуруҳида ёввойи турдаги – С аллелининг улуши назорат гуруҳида асосий гуруҳга (мос равишда 79,2% ва 86,8%) нисбатан юқорилиги, бошқа томондан минор – Т аллел асосий гуруҳда кўпроқ (бу кўрсаткич назорат гуруҳида 13,1% ни ва асосий гуруҳда 20,8% ни ташкил этди) учраганлиги аниқланди. Шуниси қизиқки, ҳайз бузилиши мавжуд ўсмир қизлар менструал бузилиши турига қараб қайта гуруҳлантирилганида, ёввойи ва минор аллеллар улуши бўйича гипоменструал синдроми мавжуд беморлар ва назорат гуруҳи кўрсаткичлари деярли фарқ қилмади, бошқа томондан гиперменструал синдроми мавжуд беморларда минор аллел фоизи деярли икки марта юқори бўлди (мос равишда, 28,2% ва 13,1%).

Генотипларнинг тақсимланишига кўра, асосий гуруҳда беморларнинг 65,1 фоизида гомозигот ёввойи - СС генотиби, 28,1% гетерозигот генотипли беморлар ва 6,7% гомозиготли ТТ генотипли беморлар ташкил этди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар, мос равишда, 76,25%, 21,25% ва 2,5%ни ташкил этди. Шунингдек, гипоменструал синдроми мавжуд беморларда СС, СТ ва ТТ генотиплар учраш фоизи, мос равишда 74,3%, 21,9% ва 3,8% ни ташкил этган бўлса, гиперменструал синдромли ўсмир қизларда эса бу кўрсаткичлар, 54,0%, 35,6% ва 10,3% ни ташкил этди.

CYP19A1 генида ўрганилган rs726547 полиморфизмида генотипларнинг тарқалиши Харди-Вайнберг қонунига мувофиқ текширилди. Асосий гуруҳда эмпирик – кузатилган ва кутилган - теоретик даражаларда гомозиготали генотиплар - С/С ва Т/Т индикатори мос равишда 0,651/0,626 ва 0,067/0,043 ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида ушбу генотипларнинг частотаси мос равишда 0,7625 / 0,76 ва 0,025 / 0,016 ни ташкил этди. Шунингдек, текширилган полиморфизм учун асосий гуруҳ беморларида гетерозигот генотип даражаси кутилган натижадан бир оз пастроқ эканлиги аниқланди (0,281/0,329; $D = -0,14$), бошқа томондан назорат гуруҳида гетерозигот генотиби бўйича кутилган ва кузатилган натижалар орасида фарқ деярли аниқланмади (0,225/0,224; $D = 0,004$).

Келтириб ўтилган кўрсаткичлар, асосий гуруҳда кузатилган натижалар Харди-Вайнберг қонунига бўйича ҳисобланган назарий натижаларга нисбатан оғиши кузатилган бўлсада ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$), бунинг сабаби асосий гуруҳдаги беморлар турли генезли менструал бузилишлар мавжуд ўсмир қизлар ташкил этганлиги билан боғлиқ деб хулоса қилдик, бошқа томондан назорат гуруҳида кузатилган кўрсаткичлар Харди-Вайнберг қонунига мос келишини кўрсатди ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$) (1 жадвал).

Шунингдек, тадқиқот давомида олинган натижалар ёрдамида биз ўсмирларда менструал бузилиш ривожланишида CYP19A1 rs726547 полиморфизмини патогенетик аҳами-

1 жадвал.

Тадқиқот ва назорат гуруҳларида CYP19A1 генида (C>T) rs726547 полиморфизмининг гетерозигот генотип даражаларининг эмпирик ва назарий натижалари ўртасидаги фарқлар.

Гуруҳлар	Ho	He	D*
Асосий гуруҳ	0,281	0,329	-0,14
Назорат гуруҳ	0,225	0,224	0,004

Изоҳ: $D = (Ho - He)/He$

яти таҳлил қилинди. Унга кўра, эҳтимоллар нисбати бўйича (OR) натижасига кўра, ёввойи – С аллели ташувчилари касалликнинг ривожланиш эҳтимолини 0,43% (95% CI: 0,341-0,966) камайтиришини кўрсатди, бу еса С аллели касаллик ривожланишида статистик ишончли ($\chi^2=4,44$; $p=0,036$) протектив аҳамиятга эгаллиги кўрсатади. Бошқа томондан, бизнинг тадқиқотимизда CYP19A1 rs726547 полиморфизми минор – Т аллел менструал бузилиш ривожланиш эҳтимолини статистик ишончли 74% га оширишини кўрсатди (OR = 1,74; 95% CI: 1,03-2,932; $\chi^2 = 4,44$; $p=0,036$) (2 жадвал).

2 жадвал.

Ҳайз цикли бузилиши мавжуд ва соғлом ўсмир қизларда CYP19A1 гени rs726547 полиморфизмининг касаллик ривожланишида аҳамияти

Аллеллар ва генотиплар	Аллел ва генотиплар тақсимланиши				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	N	%	N	%						
С	304	79,2	139	86,8	4,44	0,036	0,86	0,770-0,975	0,57	0,341-0,966
Т	80	20,8	21	13,1	4,44	0,036	1,15	1,02-1,299	1,74	1,03-2,932
С/С	125	65,1	61	76,25	3,24	0,072	0,86	0,742-1,00	0,59	0,328-1,078
С/Т	54	28,1	17	21,25	2,18	0,14	1,11	0,944-1,30	1,45	0,779-2,699
Т/Т	13	6,7	2	2,5	1,97	0,16	1,24	1,00-1,542	2,60	0,57-11,89

CYP19A1 rs726547 полиморфизми бўйича турли генотипларнинг касаллик ривожланишидаги патогенетик аҳамияти таҳлил қилинганида, ёввойи СС генотипи эҳтимоллар нисбати бўйича 41% га (95% CI 0,499-0,820) камайтириши кўрсатди ва гарчи СС генотипининг бу протектив таъсири хи-квадрат кўрсатки бўйича статистик аҳамиятли эканлиги аниқланмаган бўлсада ($\chi^2=3,24$, $p=0,072$), бу протектив таъсирот касаллик ривожланишида маълум тенденцияга эгадигини кўрсатади. Шуниндек, гетерозигота генотипи ва гомозигот ТТ генотипи эса касаллик ривожланиш эҳтимолини мос равишда, 45% га (OR=1,11; 95% CI 0,779-2,699) ва 2,6 мартага (OR=2,60; 95% CI 0,57-11,89) ошириши аниқланган бўлсада, келтирилган натижалар статистик аҳамиятли деб топилмади ($\chi^2<3,84$, $p>0,05$) (2-жадвал).

Тадқиқот давомида асосий гуруҳ беморларини (n=192) ҳайз бузилиш турига кўра – гипоменструал синдром (биринчи гуруҳ – n=105) ва гиперменструал синдром (иккинчи гуруҳ – n=87) қайта гуруҳталштирилиб ўрганилганида, биринчи гуруҳда касалликнинг ривожланишида CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми С аллели касаллик ривожланишида протектив (OR = 0,87; 95% CI: 0,48 - 1,58), Т аллели эса унинг ривожланишини кучайтирувчи (OR = 1,15; 95% CI: 0,631 - 2,08) таъсирга эгаллигини кўрсатган бўлсада, хи-квадрат кўрсаткичи келтирилган боғланишлар статистик аҳамиятли эмаслигини кўрсатди ($\chi^2<3,84$, $p>0,05$) (3 жадвал).

Ўсмир қизларда гипоменструал турдаги ҳайз бузилиши ривожланишида CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми генотиплар аҳамияти таҳлил қилинганида, гомозигот ТТ генотипи ва гетерозигот СТ генотиплар касаллик ривожланиш эҳтимолини оширишини кўрсатди (мос равишда, OR = 1,04; 95% CI: 0,51 - 2,11; ва OR = 1,54; 95% CI: 0,276 - 8,65), аммо бу таъсирлар статистик ишончли бўлмади ($\chi^2<3,84$, $p>0,05$) (3 жадвал).

3 жадвал.

Гипоменструал турдаги ҳайз бузилиш мавжуд ва соғлом ўсмир қизларда CYP19A1 гени rs726547 полиморфизмининг касаллик ривожланишида аҳамияти.

Алеллар ва генотиплар	Алел ва генотиплар тақсимланиши				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Гипоменструал синдром		Назорат гуруҳи							
	N	%	N	%						
C	179	85,2	139	86,8	0,2	0,65	0,944	0,74-1,20	0,87	0,48-1,58
T	31	14,8	21	13,1	0,2	0,65	1,06	0,830-1,35	1,15	0,631-2,08
C/C	78	74,3	61	76,25	0,1	0,76	0,95	0,720-1,26	0,9	0,458-1,77
C/T	23	21,9	17	21,25	0,01	0,92	1,02	0,752-1,37	1,04	0,51-2,11
T/T	4	3,8	2	2,5	0,25	0,62	1,18	0,661-2,11	1,54	0,276-8,65

Бошқа томондан, гиперменструал туридаги ҳайз бузилиши мавжуд ўсмир қизларда таҳлил қилинганида, гиперменструал туридаги ҳайз бузилиш ва минор аллел орасида мушбат боғланиш мавжудлиги аниқланди ($\chi^2=11,4$, $p<0,001$). Унга кўра, эҳтимоллар нисбати кўрсаткичи бўйича, минор аллел гиперменструал синдром ривожланиш эҳтимолини 2,59 мартага ошириши (OR=2,59, 95% CI 1,47-4,57), ёввойи аллел эса касаллик ривожланиш ҳавфини 2,63 мартага камайтириши (OR=0,38, 95% CI 0,219-0,678) аниқланди ва бу кўрсаткичлар статистик аҳамияти деб топилди ($\chi^2=11,4$, $p<0,001$).

Генотипларнинг тарқалишига келсак, СТ ва ТТ генотиплари гиперменструал типдаги ҳайз бузилиши ривожланиши эҳтимолини, мос равишда 2,05 (95% CI 1,026-4,10) ва 4,50 (95% CI 0,942-21,5) баробарга ошириши аниқланди ва бу турдаги генотип тутувчиларда касаллик ривожланиш ҳавфи статистик ишончли ошиши аниқланди ($\chi^2>3,84$, $p<0,05$). Бошқа томондан, ёввойи гомозигот СС генотипи эса касаллик ривожланиш эҳтимолини 64% га камайтириши (OR=0,36, 95% CI 0,188-0,712) орқали, касаллик патогенезида статистик аҳамиятли ($\chi^2=9,17$, $p=0,003$) протектив роль ўйнаши аниқланди (4 жадвал).

4 жадвал.

Гиперменструал турдаги ҳайз бузилиш мавжуд ва соғлом ўсмир қизларда CYP19A1 гени rs726547 полиморфизмининг касаллик ривожланишида аҳамияти.

Алеллар ва генотиплар	Алел ва генотиплар тақсимланиши				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI %
	Гиперменструал синдром		Назорат гуруҳи							
	N	%	N	%						
C	125	71,8	139	86,8	11,4	0,001	0,676	0,554-0,826	0,38	0,219-0,678
T	49	28,2	21	13,1	11,4	<0,001	1,48	1,211-1,804	2,59	1,47-4,57
C/C	47	54,0	61	76,25	9,17	0,003	0,64	0,486-0,847	0,36	0,188-0,712
C/T	31	35,6	17	21,25	4,2	0,044	1,37	1,03-1,822	2,05	1,026-4,10
T/T	9	10,3	2	2,5	4,17	0,042	1,64	1,19-2,253	4,50	0,942-21,5

Асосий гуруҳдаги, шуниндек биринчи ва иккинчи бемор гуруҳларда CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми Т аллели, мос равишда менструал бузилиш, гипоменструал ва гиперменструал турдаги ҳайз бузилишлар ривожланишидаги прогностик самарадорлиги натижалари, мос равишда AUC = 0,40, SE = 0,21, SP = 0,87; AUC=0,46, SE=0,15, SP=0,87 ва AUC=0,56, SE=0,28, SP=0,87, бу ушбу аллеллари учун касаллик ривожланишидаги модел сифатидаги самараси гиперменструал туридаги ҳайз бузилишида юқорироқ эканлигини кўрсатади (5-жадвал).

Шуниндек, асосий гуруҳда, биринчи ва иккинчи кичик гуруҳларда CYP19A1 гени ТТ гомозигот генотипининг прогностик самарадорлигига келсак, бу натижалар мос равишда

5 жадвал.

Менструал бузилиш ривожланишида CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми T аллел прогностик самарадорлигини баҳолаш натижалари

Фактор	Гуруҳлар	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
T	Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи	0,21	0,87	0,40	1,74	1,03-2,93	0,036
	Гипоменструал турдаги ҳайз бузилиши // Назорат гуруҳи	0,15	<u>0,87</u>	0,46	1,15	0,631-2,08	0,65
	Гиперменструал турдаги ҳайз бузилиш // Назорат гуруҳи	0,28	0,87	0,56	2,59	1,47-4,57	<0,001

6 жадвал.

Ҳайз цикли бузилиши ривожланишида CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми TT генотиби прогностик самарадорлигини баҳолаш натижалари.

Фактор	Гуруҳлар	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
T/T	Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи	0,12	0,975	0,49	2,60	0,57-11,8	0,16
	Гипоменструал турдаги ҳайз бузилиши // Назорат гуруҳи	0,04	0,975	0,44	1,54	0,276-8,65	0,62
	Гиперменструал турдаги ҳайз бузилиш // Назорат гуруҳи	0,10	0,975	0,52	4,5	0,942-21,5	0,04

AUC=0,49; SE=0,12; SP=0,975 ва AUC=0,44; SE=0,04; SP=0,975, шунингдек, AUC=0,52; SE=0,10; SP=0,975 ни ташкил этди. Бу эса ушбу генотипнинг касаллик ривожланишидаги модел сифатидаги самараси гиперменструал туридаги ҳайз бузилишида юқорилик эканлигини кўрсатади (6 жадвал).

Шунингдек, тадқиқот давомида биз асосий гуруҳда CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми турли генотипларда (генетик) баъзи биокимёвий маркерларнинг (фенотипик) ўзгариши текшириб ўтилди ва шу орқали генотип-фенотипик ўзаро боғланиши текширилди.

Тадқиқотда келтирилганидек, CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми ёввойи C/C генотип ва гетерозигот C/T генотиплари гомозигот мутант T/T генотиби тутувчи беморларга нисбатан ФСГ кўрсаткичи бўйича, 1,91 марта ($p<0,05$) ва 1,63 марта ($p<0,05$) камайганлиги аниқланди, бошқа томондан ЛГ кўрсаткичи бўйича генотиплар ва назорат гуруҳи орасида статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p>0,05$). Шунингдек, умумий тестостерон ва эркин тестостерон кўрсаткичлари бўйича CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми турли генотиплар тутучи беморларда орасида статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p>0,05$), бошқа томондан, эстрадиол (Э2) кўрсаткичи бўйича гомозигот T/T генотиби ёввойи C/C ва гетерозигот C/T генотипларидан, мос равишда 4,05 марта ($p<0,05$) ва 2,1 марта ($p<0,05$) юқорилиги аниқланди.

Хулосалар: Шундай қилиб, тадқиқот орқали CYP19A1 гени rs726547 ёки C>T полиморфизми ва ўсмирларда ҳайз бузилиши пайдо бўлиши ўртасида статистик ишончли муносабат боғланиш аниқланди. Унга кўра, минор аллел T касаллик ривожланиш ҳавфини оширувчи ва ёввойи C аллел эса касаллик ривожланиш ҳавфини камайтирувчи аҳамиятга эгаллиги аниқланди. Қизиғи шундаки, асосий гуруҳни ҳайз кўришининг турига кўра (гипо- ёки гипер-) қайта гуруҳлаштирилганида, ўрганилаётган полиморфизм ва гипоменструал турдаги ҳайз бузилиши мавжуд беморлар орасида статистик ишончли боғланиш аниқланмади. Бошқа томондан, гиперменструал турдаги ҳайз бузилиши мавжуд ўсмир қизларда CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми минор аллели T, гетерозигот C/T ва гомозигот T/T генотиплари касаллик ривожланиши ҳавфини статистик ишончли ошириши, ёввойи C аллели ва ёввойи гомозигот C/C генотиби эса касаллик ривожланишини статистик ишончли камайтириши аниқланди.

Тадқиқот давомида амалга оширилган таҳлил натижаларига кўра, CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми ягона нуқтали полиморфизми (SNP) туридаги мутация ҳисобланиб,

CYP19A1 гени олтинчи интрон қисмида С нуклеотидининг Т нуклеотидига амлашиши орқали келиб чиқади. Бунинг натижасида, Т нуклеотиди сплайсинг алтерациясига сабаб бўлиш орқали, ароматаза ферментида функция орттириш типигаги (gain-of function) конформацион ўзгариш юзага келтиради. Натижасида, ароматаза ферментини андрогенлар эстрогенларга трансформациялаш фаоллиги кучайиши орқали нормал ҳолатга нисбатан кўпроқ эстрогенлар продукцияланиши ва унинг кондаги концентрацияси ошишига сабаб бўлади. Бизнинг тадқиқотда, CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми бикимёвий маркерларга таъсири ўрганилганида, Т/Т генотип тутувчи беморларда плазмадаги эстрадиол миқдори статистик ишончли ортганлиги аниқланди, бошқа томондан бизнинг тадқиқотда бу полиморфизмининг андрогенлар концентрациясига статистик ишончли таъсир кўрсатиши аниқланмади.

Юқорида келтирилган маълумотларни умумлаштириб, минор Т аллели гиперменструал типдаги ҳайз бузилиши механизм ривожланиш ҳавфини ошириши гиперэстрогенизм билан боғлиқ деб тахмин қилдик. Зеро, ортикча эстроген эндометриумнинг ҳаддан зиёд ўсишини индуцирлайди. Аммо прогестерон/эстроген нисбатидаги ўзгариш ёки эстроген устунлиги шароитида эндометриумнинг прогестеронга резистентлиги юзага келади. Структуравий қўллаб-қувватлашни таъминлаш учун прогестерон етарли эмаслиги ва гиперэстрогенизм натижасида эндометриумнинг ўсишининг издан чиқиши унинг тартибсиз кўчишига моиллик туғдиради. Бунга қўшимча равишда, прогестерон резистентлиги сабабли, эндометриум қон томирлари вазоконстрикцияси ва тромбоцитларнинг тикилиши орқали адекват қон кетиши тўхтатилиши содир бўлмаслиги, кўпинча кўп қон кетишига олиб келади ва гиперменструал турдаги ҳайз бузилиш ривожланишига сабаб бўлади.

Молекуляр генетик текшируви таҳлиliga кўра, CYP19A1 гени rs726547 полиморфизмининг минор аллели (Т) назорат гуруҳига (12,9%) нисбатан асосий гуруҳда 2 марта (26,4%) кўпроқ тарқалганлиги аниқланди. Шу сабабли, CYP19A1 гени rs726547 полиморфизми минор аллели ва ҳайз бузилиш ривожланиши орасида ўзаро статистик аҳамиятли муносабат боғланиш аниқланди ($\chi^2=4,44$, $p=0,036$). Унга кўра, минор аллел касаллик ривожланиш ҳавфини эҳтимоллар нисбати (OR) бўйича, 1,74 марта ошириши (OR = 1,74; 95% CI: 1,03-2,932), ёввойи аллел эса бу ҳавфни 43% га камайтириши (OR = 0,57; 95% CI: 0,341-0,966) аниқланди. Тадқиқот натижаларига кўра, гипоменструал турдаги ҳайз бузилиши бор ўсмир қизларда CYP19A1 гени rs726547 полиморфизмининг гомозигот ТТ ва гетерозигот СТ генотиплари касаллик ривожланиш эҳтимолини оширишини кўрсатди ва ушбу генотиплар прогностик аҳамиятли, деб топилди.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Ашурова Н.Г. Ўсмир қизларда ҳайз циклининг барқарорлашуви муаммолари. Биология ва тиббиёт муаммолари 2020. №4(120) 57-59 бетлар.
2. Лукина Н. А. Научное обоснование рационального выбора современных гормональных контрацептивных средств при фармакотерапии различных нарушений менструального цикла у подростков / Н. А. Лукина, Ю. С. Родина // Репродуктив. здоровье детей и подростков. 2006. № 5. С. 31–35.
3. Пасман Н. М. Дифференцированный подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений у подростков / Н. М. Пасман, Е. А. Снисаренко, А. Л. Теплицкая // Гинекология. 2003. Т. 5. № 6. С. 244–247
4. Уварова Е. В. Маточные кровотечения пубертатного периода (междисциплинарное решение гинекологической проблемы) / Е. В. Уварова, Н. М. Веселова // Репродуктив. здоровье детей и подростков. 2005. № 3. С. 30–38.
5. Ashurova N.G. The problems of the formation of the menstrual cycle in AKIH EPRA International journal of research & development(IJRD) SJIF impact factor: 7001 Vol 09 Issue11, Nov 2020
6. Foster, Christy, and Hiba Al-Zubeidi. "Menstrual Irregularities." *Pediatric annals* vol. 47,1 (2018): e23-e28. doi:10.3928/19382359-20171219-01
7. Gennari L, Masi L, Merlotti D, Picariello L, Falchetti A, Tanini A, Mavilia C, Del MF, Gonnelli S, Lucani B, Gennari C, Brandi ML. 2004 A polymorphic CYP19 TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2803–2810 Aug;102(2):460-468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
8. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014
9. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, Stuart JJ, Manson JE, Missmer SA, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.