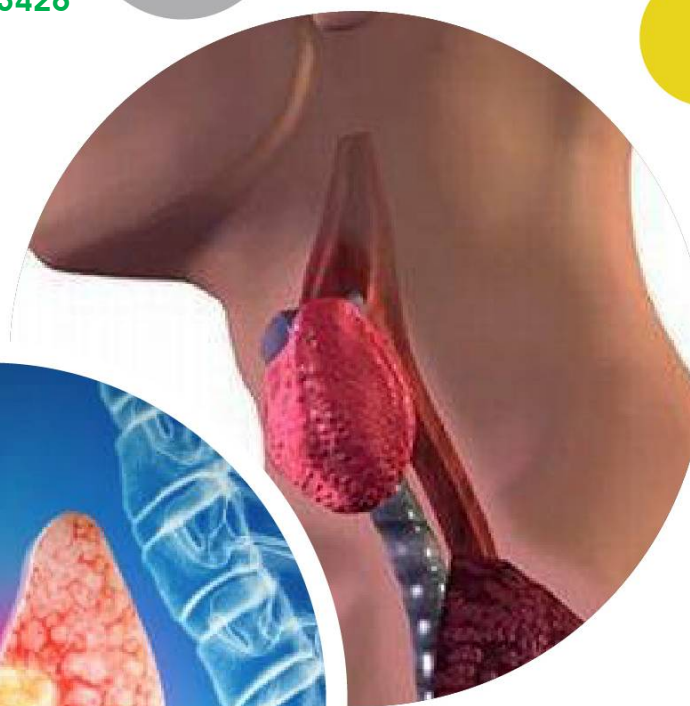




ISSN 2181-3426

Journal DOI: 10.26739/2181-3426



O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО- АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 3
ISSUE 1

2023

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

3 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 3, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL
VOLUME 3, ISSUE 1

Учредитель:

Национальная
Ассоциация
эндокринологов
Узбекистана.

Tadqiqot.uz



ТОШКЕНТ-2023

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ | CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL
№1 (2023) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-3426-2023-1>

Бош мухаррир:
Главный редактор:
Chief Editor:

Хайдарова Ф. А.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по лечебной работе, главный
эндокринолог РУз, д.м.н., профессор

Бош мухаррир ўринбосари:
Заместитель главного редактора:
Deputy Chief Editor:

Халимова З. Ю.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по науке, д.м.н.,
профессор

Маъсул котиб:
Ответственный секретарь:
Executive Secretary:

Каланходжаева Ш. Б.
Заведующая Учебного центра при
РСНПМЦ Эндокринологии, к.м.н.

Техник котиб:
Технический секретарь:
Technical Secretary:

Сиддиқов А.А.
РСНПМЦ Эндокринологии

ТАХРИРИЙ МАСЛАХАТ КЕНГАШИ | РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ | EDITORIAL BOARD

Т. Камалов
Заведующий Отделением гнойные осложнения
сахарного диабета, Республиканского
Специализированного Научно-Практического
Медицинского Центра Эндокринологии имени
академика Ё. Х. Туракулова
д.м.н.

М. Каримов
ГУ “РСНПМЦТ и МР”, руководитель
отдела гастроэнтерологии, д.м.н.,
Профессор

Д. Набиева
Ташкентская медицинская академия,
заведующая кафедрой факультетской и
госпитальной терапии №1 с курсом
профессиональных заболеваний, д.м.н.,
доцент

Н. Алиханова
Заведующая научного отдела Диабетологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Г. Наримова
Заведующая отделением Тиреоидной патологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Н. Юлдашева
Руководитель отдела патологии сетчатки и
зрительного нерва РСНПМЦ
Эндокринологии, д.м.н.

Ю. Урманова
Доцент кафедры эндокринологии с детской
эндокринологией ТашПМИ, д.м.н.

Н. Алимова
С.н.с. Отдела детской эндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии. Главный педиатр
эндокринолог МЗ РУз к.м.н

А. Садыкова
Учёный секретарь, к.м.н.

А. Холикова
Заведующая отделением нейроэндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

А. Алиева
Заместитель главного врача по стационару
Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра
эндокринологии МЗ РУз имени академика
Я.Х.Туракулова, к.м.н.

Н. Садикова
Ташкентская медицинская академия,
доцент кафедры Внутренние болезни
№2, к.м.н.

А. Каримов
Руководитель отделения нейрохирургии
РСНПМЦ Эндокринологии, директор РСНПМЦ
Неврологии и Инсульта, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Алимов - Заместитель министра здравоохранения начальник Главного управления здравоохранения, д.м.н., профессор

С. Исмаилов - Ташкентский Медицинский Педиатрический Институт, заведующий кафедрой эндокринологии с детской эндокринологией; д.м.н., профессор

Д. Нажмутдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Внутренние болезни №2, д.м.н., профессор

Ж. Аканов - ОФ “Казахстанское общество по изучению диабета”, Президент, к.м.н., главный внештатный эндокринолог г. Алматы, главный врач Центра Диабета МК “AAA”, член AASD, ISE

Ф. Бахритдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Офтальмологии, д.м.н., профессор

М. Каттаходжаева - Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, профессор кафедры акушерства-гинекологии, д.м.н., профессор

В. Мирзазаде - Председатель Азербайджанской Ассоциации Эндокринологии, Диабетологии и Терапевтического Обучения, Заведующий кафедрой терапии Азербайджанского государственного Института совершенствования врачей им. А. Алиева, Председатель Научного Общества Эндокринологов Азербайджана, Пожизненный член Международной Диабетической Федерации, д.м.н., профессор

З. Камалов - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией иммунорегуляции, д.м.н., профессор;

Э. Гроссман - Член академии медицинских наук Великобритании, Заслуженный профессор эндокринологии Оксфордского университета, Старший научный сотрудник Колледжа Грин Темплтон, профессор нейроэндокринологии Барта и Лондонской школы медицины, Консультант эндокринолог Лондонского клинического центра эндокринологии

А. Шек - Руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз, д.м.н., профессор

Ф. Тураев - директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, д.м.н.

М. Пауэлл - Старший консультант нейрохирург Национальной больницы неврологии и нейрохирургии, Директор по образованию нейрохирургии в Великобритании, член комитета и экзаменатор Межвузовского совета по нейрохирургии Королевского хирургического колледжа

В. Панькив - Заведующий отделом профилактики, лечения сахарного диабета и его осложнений Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, эксперт МЗ Украины по эндокринологии, Заслуженный врач Украины д.м.н., профессор

Б. Даминов - Ректор Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, д.м.н., Профессор

Т. Хегай - Заведующая лабораторией геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз, д.м.н.

Е. Георгадзе - Профессор Национального института эндокринологии Тбилиси MD, PhD

Т. Саатов - Институт Биофизики и биохимии при НУ Уз, заведующий лабораторией Метаболизма, доктор биологических наук, профессор, академик АН РУз.

Р. Базарбекова - Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», заведующий кафедрой эндокринологии КазМУНО, д.м.н., профессор

Л. Туйчиев - Ташкентская медицинская академия, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор

А. Гадаев - Профессор кафедры внутренних болезней 3 Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

Г. Рахимова - Заведующая кафедрой эндокринологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н., профессор

Б. Шагазатова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры внутренних болезней №2, д.м.н.

Ш. Зуфарова - директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

ПАМЯТИ ИСМАИЛОВА САИДИГАНИХОДЖИ ИБРАГИМОВИЧА.....	6
1. Бакоева Н.М., Хайдарова Ф.А. ВЛИЯНИЕ KISS1 И BDNF НА РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ COVID-19.....	7
2. Шагазатова Б.Х., Кудратова Н.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ.....	14
3. Ju Seunghwan, Ismailov S.I., Shamansurova Z.M., Abdurakhmanov H.A, Xodjayeva F.S. PARATHYROID GLANDS: ANATOMO-PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND HORMONES ACTION.....	25
4. Шагазатова Б.Х., Адилова Н.Ш. ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТОГО РИСКА ПОСЛЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ И БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ПРИ МОРБИДНОМ ОЖИРЕНИИ.....	38
5. Рахимова Г.Н., Парпиева Н.Н., Хусанов А.М., Тилляшайхова И.М., Нурматов А.Х. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	46
6. Айназарова З.А., Тахирова Ф.А., Туребекова З.М., Есемуратова З.Е., Бекмурзаева Э.Б., Алиханова Н.М., Уббиев Ж.Н., Бердыкулова Д.М., Акрамова Г.Г. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН В 2022 ГОДУ.....	54
7. Султанова Ш.Т., Алимов А.В., Фроянченко Г.А., Урманова Ю.М., Алиева Д.А. «ГОРМОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И СПЕКТР МИКРОДЕЛЕЦИЙ У ХРОМОСОМЫ, ВКЛЮЧАЯ ФАКТОР АЗОСПЕРМИИ (AZF) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ».....	62
8. Наримова Г.Ж., Кулимова Г.А. «РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ГРУПП В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПРЕДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА».....	72
9. Хайдарова Ф.А., Инагамова Д.Т. «ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ЗНАЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ».....	79
10. Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б., Ходжаева Ф.С. «ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНВАЗИИ И МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРО И ГИГАНТСКИМИ НЕАКТИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА».....	89



Султанова Ш.Т.,
Алимов А.В.,
Фроянченко Г.А.,
Урманова Ю.М.,
Алиева Д.А.

Республиканский Специализированный
Научно-Практический Медицинский Центр
Эндокринологии им. академика Ё.Х Туракулова
Ташкентский государственный стоматологический институт,
Ташкентский педиатрический медицинский институт

**«ГОРМОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОГО
РАЗВИТИЯ И СПЕКТР МИКРОДЕЛЕЦИЙ Y ХРОМОСОМЫ, ВКЛЮЧАЯ ФАКТОР
АЗООСПЕРМИИ (AZF) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ
ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ»**

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7920366>

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время продолжается интенсивное изучение хромосомных аномалий, в том числе аномалий Y хромосомы, микроделеций, делеций AZF локуса Y в этиологии мужского бесплодия и гипогонадизма

Цель. Изучить гормонально-генетические аспекты нарушений полового развития и особенности AZF-микроделеций у детей и подростков.

Материалы и методы. Проведено генотипирование AZF-локуса Y-хромосомы у 5 детей и подростков с нарушениями полового развития.

Возраст обследованных варьировал в пределах 11 мес – 18 лет при среднем значении $34,2 \pm 2,35$ года.

Результаты исследования. Среди нарушений развития наиболее часто встречалась ЗП (45,6%), а также ЗФПР (27,2%). При этом сочетание патологии роста и пубертата - ЗФПР – в 27,2% случаев из 44 больных. Кроме того, были выявлены такие нарушения развития как задержка умственного развития (31,8%), задержка речевого развития (9%), задержка физического, полового и умственного развития (20,4%). У исследованных пациентов отмечалось достоверное снижение базальных значений ЛГ, ФСГ ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, а также достоверно низкие уровни свободного тестостерона (свТ) плазмы крови ($p < 0,05$) на фоне нормопролактинемии.

Заключение. Рекомендуются проведение генотипирования AZF-локуса всем пациентам с нарушениями полового развития тяжелой степени для исключения иных генетических и негенетических причин заболевания.

Ключевые слова: подростки, дети, нарушения пубертата, AZF локус Y хромосомы

Sultanova Sh.T.,
Alimov A.V.,
Froyankhenko G.A.,
Urmanova Yu.M.,
Alieva D.A.

Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Endocrinology named
after Academician Yo.Kh Turakulova
Tashkent State Dental Institute,
Tashkent Pediatric Medical Institute

“HORMONAL-GENETIC ASPECTS OF SEXUAL DEVELOPMENT DISORDERS AND A SPECTRUM OF MICRODELETIONS Y CHROMOSOMES, INCLUDING THE AZOOSPERMIA (AZF) FACTOR IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SEXUAL DEVELOPMENT DISORDERS”

ANNOTATION

Relevance. An intensive study of chromosomal anomalies including Y chromosome anomalies, microdeletions, and AZF deletions of the Y locus in the etiology of male infertility and hypogonadism is underway.

Goal. To study hormonal and genetic aspects of sexual development disorders and peculiarities of AZF microdeletions in children and teenagers.

Materials and Methods. Genotyping of the AZF locus of the Y chromosome was performed in 5 children and adolescents with impaired sexual development.

The age of the subjects varied from 11 months to 18 years with an average of 34.2 ± 2.35 years.

Results. Among the developmental disorders the most frequently encountered was PD (456.8%), as well as ZFPR (27.2%). At the same time the combination of growth and pubertal pathology - ZFPR - was found in 27.2% of 44 patients. In addition, such developmental disorders as mental retardation (31.8%), delayed speech development (9%), delayed physical, sexual and mental development (20.4%) were identified. The examined patients had significantly lower basal values of LH, FSH ($p < 0,05$) compared to the control group, as well as significantly low levels of free plasma testosterone (svT) ($p < 0,05$) against the background of normoprolactinemia.

Conclusion. Genotyping of the AZF locus is recommended for all patients with severe sexual development disorders to rule out other genetic and non-genetic causes of the disease.

Keywords: adolescents, children, pubertal disorders, AZF locus of the Y chromosome

Sultanova Sh.T.,
Alimov A.V.,
Froyanchenko G.A.,
Urmanova Y.M.,
Alieva D.A.

Akad. Y.H. To'raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan
endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent davlat stomatologiya institutini
Toshkent pediatriya tibbiyot institute

**"JINSIY RIVOJLANISHNING BUZILISHI VA JINSIY RIVOJLANISH BUZILISHLARI
BILAN BOLALAR VA O'SMIRLARDAGI AZOOSPERMIYA (AZF)
MIKROSELLATIONINING GENTAL GENETIK JIHATLARI"**

ANNOTATSIYA

Dolzarbliqi. Hozirgi vaqtda xromosoma anomaliyalari, shu jumladan Y xromosoma anomaliyalari, mikrodeletsiya, y lokusining AZF o'chirilishi erkaklar bepushtligi va gipogonadizm etiologiyasida intensiv o'rganish davom etmoqda

Maqsad. Bolalar va o'spirinlarda jinsiy rivojlanish buzilishlarining gormonal va genetik jihatlarini va AZF mikrodeletsiyasining xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va uslublar. Jinsiy rivojlanishida nuqsoni bo'lgan 5 bola va o'smirda Y xromosomasining AZF lokusini genotiplash amalga oshirildi.

Tekshirilganlarning yoshi 11 oy-18 yil orasida o'zgarib turdi, o'rtacha qiymati $34,2 \pm 2,35$ yil.

Natijalar. Rivojlanish buzilishlari orasida eng ko'p uchraydigan ZP 456,8%), shuningdek ZFPR (27,2%). Shu bilan birga, 44 bemorning 27,2 foizida o'sish patologiyasi va balog'at yoshi - ZFPR kombinatsiyasi. Bundan tashqari, aqliy rivojlanishning kechikishi (31,8%), nutq rivojlanishining kechikishi (9%), jismoniy, jinsiy va aqliy rivojlanishning kechikishi (20,4%) kabi rivojlanish buzilishlari aniqlandi. Tekshirilgan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan LH, FSH ($p < 0,05$) bazal qiymatlarining sezilarli darajada pasayishi, shuningdek normoprolaktinemiya fonida qon plazmasining ($p < 0,05$) erkin testosteron (svt) darajasining sezilarli darajada pastligi kuzatildi.

Xulosa. Kasallikning boshqa genetik va genetik bo'lmagan sabablarini istisno qilish uchun og'ir jinsiy rivojlanishida nuqsoni bo'lgan barcha bemorlarga AZF lokusini genotiplash tavsiya etiladi.

Kalit so'zlar: o'smirlar, bolalar, balog'at yoshidagi buzilishlar, AZF lokus Y xromosomalari

Введение. В настоящее время продолжается интенсивное изучение хромосомных аномалий, в том числе аномалий Y хромосомы, микроделений, делеций AZF локуса Y в этиологии мужского бесплодия и гипогонадизма [1; 5]. В то же время, по ряду объективных причин, роль этих состояний в генезе нарушений полового развития у детей и подростков не определена и требует проведения активных исследований. Настоящая работа представляет собой анализ случаев нарушения полового развития у мальчиков и подростков, наблюдаемых по поводу осложненных форм крипторхизма, проведенный с использованием цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Результаты клинко-генетического исследования у пациентов оказались высокоинформативными и позволили установить в 3-х из 5 случаев присутствие у пациентов различных микроделений Y хромосомы с делециями AZF локуса.

Таким образом, определение микроделений может оказаться перспективным подходом в дифференциальной диагностике, что позволит этиопатогенетически назначать гормональную или хирургическую терапию у пациентов с нарушениями полового развития.

По мере увеличения объема выборки повышается вероятность обнаружения дополнительных типов мутаций локуса AZF. Так, ряду исследователей удалось обнаружить изолированную микроделецию AZFb [6; 8; 9], редкие сочетания нескольких микроделений, таких как AZFa+b [6], и делецию всего AZF-региона [6; 7; 9]. Следует отметить, что доля упомянутых необычных микроделений невысока. Как и в нашей работе, во всех цитируемых исследованиях более 50% мутаций AZF-локуса локализовались в субрегионе AZFc, а выявленные нами типы микроделений во всех сравниваемых группах суммарно составляли более 70% от общего количества AZF-микроделений.

Как видно из таблицы 1, наиболее часто описана делеция AZFc. Итак, AZF-микроделеции являются надежным диагностическим показателем, позволяющим четко очертить группу мужчин с низкими репродуктивными возможностями. Единственным способом преодоления мужского бесплодия в этом случае является использование ВРТ, в частности, получение сперматозоидов непосредственно из тканей яичка или его придатка для последующего оплодотворения *in vitro*. Имеются данные о ряде случаев рождения здоровых детей у мужчин, воспользовавшихся этим алгоритмом [8; 11]. При этом следует помнить, что все родившиеся таким образом мальчики наследуют от отцов поврежденную Y-хромосому и также будут иметь сниженную фертильность

В таблице 1 дана суммарная частота AZF-микроделеций у мужчин с бесплодием по данным различных исследований.

Таблица 1.

Суммарная частота AZF-микроделеций у мужчин с бесплодием по данным различных исследований

Типы делеции	11		10		8		9	
AZF-микроделеции, включая: AZF microdeletions including	n	%	n	%	n	%	n	%
	6	100	43	100	136	100	134	100
AZFa	1	16,7	2	4.7	3	2,2	10	7.5
AZFb	-	-	-	-	18	13.3	11	8.2
AZFc	3	50	33	76.7	102	75	73	54,5
AZFa + b	-	-	-	-				
AZFb + c	2	30	-	18.6	13	9.6	28	20.9
AZFa + b + c	-	-	-	-	-	-	7	5.5
Делеции вне AZF локуса Deletions beyond AZF locus	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.

Примечания: n – количество микроделеций указанного типа; * - приведены обобщенные данные разных исследований, опубликованные в 1992-2000 гг.; н.о. – не определялись

В практическом плане важным является тип AZF-микроделеций, выявленный у конкретного пациента. Установлено, что мужчины с повреждением субрегиона AZFc (и реже – субрегиона AZFb) могут иметь в эякуляте и/или в биоптатах яичка сперматозоиды. Поэтому выявление мутации данного региона может быть показанием для применения процедур BPT, что дает надежду на появление у пациента потомства. Напротив, наличие микроделеции AZFa является плохим прогностическим признаком и делает нецелесообразными дальнейшие манипуляции по получению сперматозоидов у обследуемого ввиду их полного отсутствия в большинстве клинических случаев [8; 2].

Все вышеуказанное послужило причиной для настоящего исследования.

Цель исследования. Изучение количественных и качественных характеристик AZF-микроделеций и гормональных нарушений у детей и подростков с нарушениями полового развития.

Материалы и методы. Настоящее исследование представляет результаты анализа исследований спектра наследственных нозологий, выявляемых у мальчиков-подростков с жалобами на крипторхизм за период с 2017-2021 гг. За это время среди 488 пациентов, углубленно обследованных в РСНПМЦ Эндокринологии им акад. Ё.Х. Туракулова клинико-генетическими и цитогенетическими методами, наследственная патология была установлена у 46 пациентов, что составило 9,5%. Кроме того, 7 (15,2%) мальчиков-подростков и числа 46 были выделены для выполнения молекулярно-генетических анализов. Группу контроля составили 20 здоровых лиц.

Всем больным проводилось общеклиническое исследование, включавшее:

- 1) Общеклинические, биохимические исследования - общий анализ крови, мочи, липидный спектр (триглицериды, ОХ, ЛПНП, ЛПВП), АЛТ, АСТ, билирубин
- 2) Гормональные методы исследования крови (СТГ, ИФР-1, ТТГ, пролактин, ЛГ, ФСГ, свободный тестостерон, свободный тироксин, пролактин, кортизол – в сыворотке крови,

проводили в радиоиммунной лаборатории РСНПМЦ Эндокринологии МЗ Руз им. акад. Е.Х. Туракулова, используя наборы фирмы «IMMUNOTECH» Республика Чехия.) , проведение проб с ХГ при необходимости для выявления вторичного гипогонадизма..

3) Антропометрические и генитометрические исследования (объем тестикул определяли с помощью орхидометра Прадера), половое развитие оценивали в соответствии с таблицами стадий полового созревания Tanner J. (1980) в модификации Д.М. Скородок, и Н.Савченко (1984).

4) ЭКГ, УЗИ половых органов

5) Рентгенологические методы исследования:

-Рентгенограмма кисти с определением зон роста и костного возраста

-КТ или МРТ турецкого седла – с целью исключения объемных образований гипоталамо-гипофизарной области.

-МРТ абдоминальной области для локализации абдоминальных форм крипторхизма и дифференциального диагноза анорхизма или монорхизма.

6) Цитогенетическое исследование проводилось по стандартной методике с культивированием периферической крови (0,5 мл) в течение 72 часов и анализом G-бэндинга метафазных хромосом.

7) Молекулярно-генетический анализ для выявления AZF делеций Y хромосомы проводился исследованием следующих STS-маркеров: AZFa: sY86, sY84, sY615; AZFb: sY127, sY134, sY142; AZFc: sY242, sY254, sY255, sY1197, sY1206, sY1125, sY1291, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческим набором ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия).

Материалом для исследования послужили образцы венозной крови, собранные в вакуумные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта.

Из цельной крови пациентов термокоагуляционным методом выделяли ДНК. Полученные образцы ДНК использовали для проведения ПЦР-амплификации STS-маркеров, специфичных для субрегионов AZFa, AZFb и AZFc. Рассчитывали общую частоту AZF-микроделеций и соотношение отдельных типов мутаций.

Выделение ДНК осуществляли термокоагуляционным способом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ «Литех»). Генотипирование AZF-локуса Y-хромосомы проводили с использованием тест-системы «AZF-микроделеции» (ООО НПФ «Литех») путем амплификации STS-маркеров, ассоциированных с сублокусами AZFa, AZFb и AZFc, с детекцией результата мультиплексной ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 («Bio-Rad Laboratories, Inc»).

Статистический анализ первичных данных включал расчет общих характеристик выборки обследованных: среднее арифметическое значение возраста, стандартная ошибка среднего значения, возрастной диапазон. Частотные показатели AZF-микроделеций вычислялись как частное от деления количества наблюдаемых случаев на общее число обследованных. Также рассчитывалась доля каждого типа микроделеций от их общего количества.

Результаты. В таблице 2 дано распределение отобранных 46 больных по возрасту и стадии пубертата.

Таблица2.

Распределение отобранных 46 больных по возрасту (по 5 стадиям Дж. Таннера).

Возраст, лет,	Всего по хронологическому возрасту	Всего по стадиям пубертата по Таннеру
10 ± 0,5 лет	9 (19,5%)	I
11,7 ± 0,6 лет	10 (21,7%)	II
13,2 ± 0,8 лет	10 (21,7%)	III
14,7 ± 0,6 лет	12 (26,0%)	IV
15,5 ± 0,7 лет	5 (10,8%)	V

Всего: n = 46

Как видно из таблицы 2, наиболее часто среди обследованных встречались пациенты в возрасте пубертата – 37 пациентов из 46 (80,4%) и 9 были в возрасте препубертата (19,6%). Но при оценке стадии пубертата было выявлено, что у подростков имела место задержка пубертата: у 19 (41,3%) мальчиков обнаружена стадия пубертата I, у 16 (34,8%) мальчиков обнаружена стадия пубертата II, а у 11 ти (24,0%) - стадия пубертата III

В приведенном списке 46 пациентов значимое место по частоте место принадлежит наиболее частым в популяции хромосомным синдромам - синдрому Клайнфельтера – полисомии по X хромосоме у мужчин, синдрому Дауна (трисомии по 21 хромосоме), синдрому фрагильной X хромосомы (синдрому Мартина-Бэлла). Остальные наследственные заболевания и синдромы в популяции встречаются на порядок реже и их столь значимое присутствие в приведенном перечне должно направить на них внимание практических врачей, фокусируя его при дифференциальном диагнозе. (рис.1)

На рис. 1 дана характеристика наследственных синдромов, выявленных нами у 488 подростков- мальчиков.

Хотелось бы обратить внимание на пациентов с маркерной хромосомой в кариотипе, выявленной у 4,4% пациентов. Маркерная, т.е. нераспознаваемая при цитогенетическом исследовании хромосома у наших пациентов с высокой вероятностью является дериватом Y хромосомы, однако доказать это можно было, используя в дополнение к цитогенетическим, методы молекулярной диагностики, которыми мы тогда не располагали. Y- хромосома - одна из самых маленьких в геноме человека, содержит немногим более 86 генов, наиболее значимым из которых является ген SRY, служащий генетическим «включателем» для развития организма по мужскому типу. В отличие от других, Y- хромосома подвержена высокой скорости мутирования, при этом фенотипические проявления таких мутаций могут проявляться ограниченными симптомами, связанными с развитием мужских признаков или не проявляться вообще.

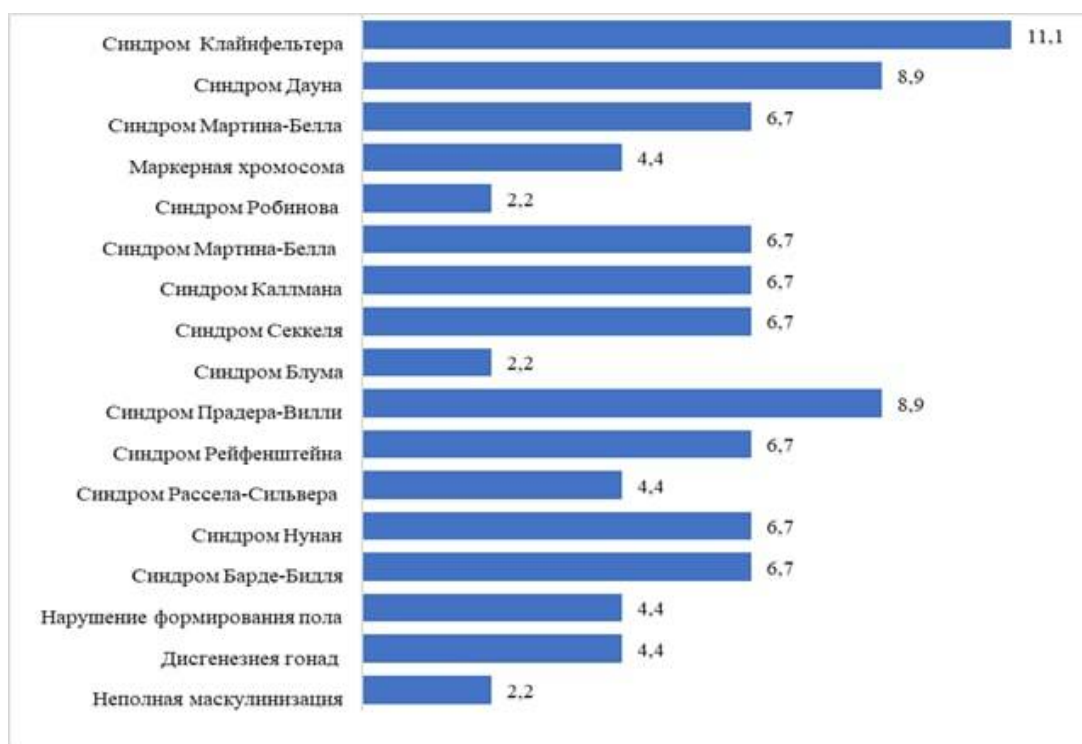


Рис. 1 Характеристика наследственных синдромов, выявленных нами у 488 подростков- мальчиков.

В таблице 3 дана частота задержки и различных нарушений полового развития среди 46 подростков.

Как видно из таблицы 3, среди нарушений развития наиболее часто встречалась ЗП (45,8%), а также ЗФПР (27,2%). При этом сочетание патологии роста и пубертата - ЗФПР – в 27,2% случаев из 44 больных. Кроме того, были выявлены такие нарушения развития как задержка умственного развития (31,8%), задержка речевого развития (9%), задержка физического, полового и умственного развития (20,4%).

Таблица 3.

Частота различных нарушений развития у подростков, n=46

№	Вид нарушения развития	Общее число больных	% к общему числу
1	Задержка пубертата	25	54,3
2	ЗФПР	12	26,2
3	ЗУР	14	30,4
4	ЗРР	4	9,0
5	Дефицит веса	8	17,4
6	ЗФПУР	9	20,4

Примечание: * ЗР – задержка роста, ЗП – задержка пубертата, ЗФПР- задержка физического и полового развития, ЗУР – задержка умственного развития, ЗРР – задержка речевого развития, ЗФПУР - задержка физического, полового и умственного развития

Следующим шагом наших исследований явилось изучение гормональных нарушений (таблица 4).

Таблица 4.

Средние значения различных гормонов у исследуемых больных

Гормоны	Контроль n= 20	Основная группа n= 46	
СТГ	2,9±0,2нг/мл	2,3± 0,4	p >0,05
ИФР-1	156,5±9, 8 нг/мл	119,8±12,7	p <0,05
ЛГ	5,2±0,3 МЕ/L	1,21 ±0,3	p <0,05
ФСГ	5,3±0,1 МЕ/L	1,4± 0,5	p <0,05
ТТГ	2,5±0,2МЕ/ L	1, 82±0,7	p >0,05
Пролактин	5,7±0,3 нг/мл	4,4 ±0,8	P >0,05
Тестостерон Свободный	12,6 ±1,6 нмоль/л	3,9± 0,2	p <0,05
Кортизол	норма утро 596,5 ± 11,7 нмоль/л	289,25±9,3	p >0,05
Св. тироксин	15, 8 ± 0,9 пмоль/л	15,4± 1,4	p >0,05

P- достоверность различий по сравнению с группой контроля (P <0,05). В таблице для сравнения даны колебания уровней гормонов от 11 до 16 лет группы контроля (здоровые лица)

Как следует из таблицы 4, у исследованных пациентов отмечалось достоверное снижение базальных значений ЛГ, ФСГ (p <0,05) по сравнению с группой контроля, а также достоверно низкие уровни свободного тестостерона (свТ) плазмы крови (p <0,05) на фоне нормопролактинемии. Таким образом, у пациентов был установлен гипогонадотропный гипогонадизм.

Далее нами у 7 отобранных из числа 46 пациентов были выполнены молекулярно-генетические исследования на наличие микроделений Y хромосомы, включая анализ структуры AZF-локуса и делеции гена SRY, учитывая данные литературы (таблица 5).

Среди 7 обследованных пациентов с осложненными формами крипторхизма (К), в 3х случаях цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованием аномалий Y хромосомы выявить не удалось, но у 4х пациентов анализ оказался информативным (таблица 3).

Цитогенетические изменения Y хромосомы установлены в 2 наблюдениях:

- в кариотипе пациента А. установлен мозаицизм с присутствием 45X клеточного клона (40%) и клона клеток с терминальной делецией Y хромосомы 46X, del (Y)(qter);

- у пациента С. Выявлен вариант полиморфизма Y хромосомы – кариотип 46, XY qh+.

Молекулярно-генетический анализ выявил микроделеции локуса AZF Y хромосомы у 3-х пациентов:

- делеции маркеров всех регионов локуса AZF (del AZFa+b+c) у пациента А с цитогенетически идентифицируемой делецией Y хромосомы;

- делеции отдельных маркеров a, b и c регионов AZF локуса у пациента с полиморфизмом хромосомы Y (Y qh+) (табл.1);

- делецию региона AZFc – sY1291 у пациента III. с нормальным кариотипом 46 XY.

- делецию региона AZFc – sY1291 у пациента IV. с нормальным кариотипом 46 XY.

Все эти нарушения представлены в таблице 5. Таким образом, в исследованной группе детей и подростков 60% обследованных оказались носителями различных микроделений в AZF-локусе Y-хромосомы, что является достаточной причиной нарушения репродукции.

Анализ собственных данных и результатов аналогичных исследований показал, что наиболее часто мутация затрагивает субрегион AZFc. В этом случае сохраняется возможность компенсации сниженной фертильности путем применения ВРТ. Более редкими являются микроделеции в субрегионах AZFa и AZFb, они приводят к практически полному нарушению сперматогенеза и делают нецелесообразным применение ВРТ. Учитывая довольно высокую частоту AZF-микроделений среди мужчин с бесплодием, можно рекомендовать проведение генотипирования AZF-локуса всем пациентам с нарушениями сперматогенеза для исключения иных генетических и негенетических причин infertility.

Рекомендуется проведение генотипирования AZF-локуса всем пациентам с нарушениями полового развития тяжелой степени для исключения иных генетических и негенетических причин заболевания. Ценность молекулярно-генетической диагностики микроделений заключается также в возможности определения целесообразности применения вспомогательных репродуктивных технологий и шансов на репродуктивный успех в будущем.

Таблица 5

Клинические данные пациентов, обследованных с анализом микроделений Y хромосомы, включая анализ структуры AZF-локуса и делеции гена SRY у мальчиков и подростков с осложненными формами крипторхизма

№	Пациент, клинический статус	Диагноз	кариотип	Делеция Y	Делетированный маркер	Гормональное исследование		
						Тестостерон (n 0-38 нмоль/л)	ФСГ (n 9.0-30.0 мМе/мл)	ЛГ- (n 1.7-8.6 мМе/мл)
1	А., 4г. 11 мес SDS роста – 1.7 V testes 2 ml penis 2 sm G1	2-х ст К, Состояние после орхиопексии и Гипоплазия тестикул, Гипоспадия	45,X, (40%) 46X,del (Y)(qter)	AZFa AZFb AZFc	sY86, sY84, sY615, sY127, sY134, sY142 sY1197, sY254 sY255, sY1291s sY1125, sY1206 sY242 (del AZF a-c)	0.51	0.63	0.45

2	Ш., 11 лет 6 мес SDS роста + 1.0 V testes -abs penis 3 sm G1	2-х ст К, Гипоплазия обоих тестикул	46 XY	AZFc	sY1291	0.7	0.71	0.96
3	Р., 18 лет р 8,0 sm V testes -2 G1	Состояние после 2-х ст К. Гипопл-я обоих тестикул	46 XY	отсутствует		0.60	0,47	0,66
4	С., 18 лет р – 8 sm V testes -3 G1	Гипогонадотропный гипогонадизм Гипоплазия тестикул	46,XY qh+	AZFa AZFb AZFc	sY86 sY134 sY1197	0,087	0,38	0,4
5	М.1.5 года SDS роста +0.1 testes -abs , penis 3 sm G1	2-х ст К, анорхизм (?)	46 XY	отсутствует		0.31	0.43	0.52
6	М.11 лет SDS роста +0.1 testes -abs , penis 3 sm G1	2-х ст К, анорхизм (?)	46 XY	отсутствует		0.31	0.40	0.51

Выводы. 1. Наиболее часто среди обследованных встречались пациенты в возрасте пубертата – 37 пациентов из 46 (80,4%) и 9 были в возрасте препубертата (19,6%). Но при оценке стадии пубертата было выявлено, что у подростков имела место задержка пубертата: у 19 (41,3%) мальчиков обнаружена стадия пубертата I, у 16 (34,8%) мальчиков обнаружена стадия пубертата II, а у 11 ти (24,0%) - стадия пубертата III

2. У исследованных пациентов отмечалось достоверное снижение базальных значений ЛГ, ФСГ ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, а также достоверно низкие уровни свободного тестостерона (свТ) плазмы крови ($p < 0,05$) на фоне нормопролактинемии. Таким образом, у пациентов был установлен гипогонадотропный гипогонадизм.

3. Высокая результативность выявления микроделетий Y у представленных пациентов свидетельствует о необходимости продолжения исследований в данном направлении и рекомендации расширения показаний к тестированию на микроделетии AZF локуса Y хромосомы мальчиков и подростков с нарушением полового развития.

Список литературы:

1. Chernykh VB, Kurilo LF, Shileiko LV, Shirshova LS, Chukhrova AL, Kovalevskaya TS, et al. Microdeletion analysis of AZF locus in infertile males: cooperative research experience. Medical Genetics. 2003; 2 (8): 367-379. Russian
2. Elfateh F, Rulin D, Xin Y, Linlin L, Haibo Z, Liu R. Prevalence and patterns of Y chromosome microdeletion in infertile men with azoospermia and oligozoospermia in Northeast China. Iran J Reprod Med. 2014; 12 (6): 383-388.
3. Foresta CY, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev. 2001; 22 (2): 226-239. doi: 10.1210/edrv.22.2.0425.

4. Giachini C, Nuti F, Marinari E, Forti G, Krausz C. Partial AZFc deletions in infertile men with cryptorchidism// Hum Reprod. 2007 Sep;22(9): P. 2398-403
5. Gonçalves C, Cunha M, Rocha E, Fernandes S, Silva J, Ferraz L, et al. Y chromosome microdeletions in nonobstructive azoospermia and severe oligozoospermia. Asian J Androl. 2017; 19 (3): 338-345. doi: 10.4103/1008-682X.172827.
6. Kang Z, Qiao N, Tan Z, Tang Z, Li Y.Expression patterns and changes of the LCN2 gene in the testes of induced cryptorchidism and busulfan-treated mice//Syst BiolReprod Med.- 2017;63(6) P.364-369.
7. Kim SY, Kim HJ, Lee BY, Park SY, Lee HS, Seo JT. Y chromosome microdeletions in infertile men with nonobstructive azoospermia and severe oligozoospermia. J Reprod Infertil. 2017; 18 (3): 307-315
8. Волков А.Н, Цуркан Е.В.Частота и спектр AZF- микроделений у мужчин с бесплодием //Том 3, № 4, Фундаментальная и клиническая медицина, стр 6-11
9. Зобкова Г.Ю., Баранова Е.Е., Донников А.Е. и др. Спектр делеций фактора азооспермии (AZF) у мужчин с нормальным и нарушенным сперматогенезом//Проблемы репродукции. -2017.- № 4. С.109-113.
10. Окулов А.Б., Мираков К.К., Володько Е.А. и др. Крипторхизм – ретроспектива и вопросы настоящего времени. Детская хирургия.- 2017. -Т. 21.- № 4. -С. 202-206.
11. Тулеева Л.М., Аралбаева А.Н. Роль делеций гена AZF в развитии мужского бесплодия//MEDICINE.-2015. № 7. С.42-45

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

3 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 3, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 3, ISSUE 1

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,

Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Тадqiqot город Ташкент,

улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Тел: (+998-94) 404-0000