

**АНОВУЛЯТОР БЕПУШТЛИГИ БОР АЁЛЛАРДА КЛОМИФЕНГА
РЕЗИСТЕНТЛИК ПРЕДИКТОРЛАРИНИ АНИҚЛАШ****М. З. Қурбаниязова**

Урганч Давлат тиббиёт институти, Урганч, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: кломифенга резистентлик, бепуштлик, ORPI, IL-18, ЛГ/ФСГ, НОМА-IR.**Ключевые слова:** резистентность к кломифену, бесплодие, ORPI, IL-18, ЛГ/ФСГ, НОМА-IR.**Key words:** clomiphene resistance, infertility, ORPI, IL-18, LH/FSH, NОМА-IR.

Сўнгги ўн йилликларда бутун дунёдаги долзарб гинекологик муаммолардан ҳисобланган бепуштликнинг ортиб бориши натижасида, репродуктив ёшдаги аёллар орасида метаболик синдромнинг ривожланиши гормонал фон ва иммун тизимга таъсир қилиб табиий фертилликни тиклашга қаратилган даво препаратлари орасида биринчи ўринда қўлланиладиган кломифен цитратга нисбатан резистентлик ортиб бормоқда. Бу эса уни предикторларини эрта аниқлаш каби мақсадни ўрганиб, уни ечимини излашга сабаб бўлди. Тадқиқотимизда кломифенга резистентлиги бор аёлларда ORPI кўрсаткичи кломифенга резистент бўлмаганларга нисбатан 1,5 баробар юқори бўлди ва ORPI кўрсаткичининг 4,5 дан юқори кўрсаткичлари кломифенга резистентлик предиктори деб баҳоланди.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛОМИФЕНУ У ЖЕНЩИН
С АНОВУЛЯТОРНЫМ БЕСПЛОДИЕМ****М. З. Курбаниязова**

Ургенчский государственный медицинский институт, Ургенч, Узбекистан

В результате роста бесплодия, которое в последние десятилетия считается одной из наиболее актуальных гинекологических проблем в мире, увеличивается развитие метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста, кломифен цитрат является первым среди препаратов, используемых для восстановления естественной фертильности, воздействуя на гормональный фон и иммунную систему, но с каждым днём возрастает резистентность к нему. Это и привело к изучению его предикторов и поиску решения. В нашем исследовании у женщин с резистентностью к кломифену показатель ORPI был в 1,5 раза выше, чем у женщин без резистентности к кломифену, а показатели ORPI выше 4,5 считались предиктором резистентности к кломифену.

**DETERMINING PREDICTORS OF CLOMIPHENE RESISTANCE IN WOMEN
WITH ANOVULATORY INFERTILITY****M. Z. Kurbaniyazova**

Urgench State Medical Institute, Urgench, Uzbekistan

As a result of the rise in infertility, which has been considered one of the most pressing gynecological problems worldwide in recent decades and the increasing development of metabolic syndrome in women of reproductive age, clomiphene citrate is the leading drug used to restore natural fertility, affecting hormonal levels and the immune system. However, resistance to it is increasing day by day. This has led to the study of its predictors and the search for a solution. In our study, women with clomiphene resistance had ORPI values 1.5 times higher than women without clomiphene resistance, and ORPI values above 4.5 were considered a predictor of clomiphene resistance.

Халқаро акушер гинекологлар федерацияси (FIGO) маълумотларига кўра, “гинекологик касалликлар орасида овуляция дисфункцияси билан боғлиқ бепуштлик 30-40 % учраб, унинг 85 % ини тухумдонлар поликистози синдроми ташкил қилади”. Репродуктив тизимида ановулятор бепушлик билан асоратланган беморларда рийдтабиий фертилликни тез, самарали ва асоратларсиз тиклаш долзарб бўлиб, бу патологияни эрта аниқлаш ва тез даволашга қаратилган алгоритмларни ишлаб чиқишга талаб ортиб бормоқда. Репродуктив ёшдаги аёллар орасида бепуштлик ва репродуктив тизим бузилишларини эрта ташхислаш, даволаш муаммолари маҳаллий ва ҳорижий олимларнинг ишларида ҳам ўз аксини топган. Табиий фертилликни тиклаш протоколларида тухумдонлар поликистози синдромидаги ановулятор бепуштликда тухумдонлар стимуляцияси анъанавий тарзда кломифен цитрат билан амалга оширилади, ёки кломифенга резистент аёллар бўлса, уларнинг тухумдонлар стимуляцияси учун гонадотропинлар ёки тухумдонларда лапароскопик жарроҳлик амалиёти қўлланилади [4;9;10].

Сўнгги ўн йилликларда бутун дунёдаги долзарб гинекологик муаммолардан ҳисобланган бепуштликнинг ортиб бориши натижасида, репродуктив ёшдаги аёллар орасида метаболик синдромнинг ривожланиши гормонал фон ва иммун тизимга таъсир қилиб, патологик ҳолатлар, жумладан, семизлик, гипергликемия, гипертензияга олиб

келмоқда[1].

Мамлакатимизда олиб борилган тадқиқотлар натижасида, гормонал фоннинг бузилиши қатор патологик ҳолатларга, жумладан, бепуштликка олиб келиши ўрганилган, тухумдонлар поликистози туфайли бепуштликдан азият чекаётган аёлларда, ёрдамчи репродуктив технологияларни қўллашдан олдин, фолликулогенезнинг бузилишини ва молекуляр-генетик асосларини ўрганиш орқали бепуштликни даволашда самарали натижаларга эришиш мумкинлиги ўрганилган[2;8].

Республикаимизда олиб борилаётган устувор сиёсатлар натижаси ўлароқ ёш олимларнинг тадқиқотларида репродуктив ёшдаги аёллар саломатлигига эътибор қаратилиб, уларга давлатимиз томонидан кўрсатилаётган юксак эътибор масаласи тиббий ва ижтимоий жиҳатдан таҳлил этилган[5;11].

Тадқиқот мақсади. Кломифенга резистентлиги бўлган бепуштлиги бор аёлларда унинг предикторларини эрта аниқлаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Мақсаддан келиб чиққан ҳолда, 148 нафар аёллар текширувлардан ўтказилиб тадқиқотга жалб қилинди. Улардан назорат гуруҳини 30 нафар репродуктив ёшдаги тана вазни индекси нормада бўлган, регуляр овулятор ҳайз цикли бор бўлган амалий соғлом аёллар ва ановулятор бепуштлиги бор нормал тана вазни тухумдонлар поликистози синдроми бепуштлик билан асоратланган 118 нафар аёллар ташкил қилди. Текширишда умумклиник, инструментал, ультратовуш, биокимёвий, гормонал ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган. ановулятор бепуштлиги бўлган кломифенга резистент ва резистент бўлмаган аёлларда клиник ва лаборатор (ЛГ/ФСГ, АМГ, пролактин, тестостерон, НОМА-IR, ТТГ, АТ ТПО) кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлилинини ўтказилди. Кломифенга резистентлик предикторларини аниқлаш мақсадида ановулятор бепуштлиги бўлган аёлларда яллиғланиш олди медиаторлари (IL-6, IL-18), С-реактив оксил ва витамин D кабиларни қиёсий таққослаш ўтказилди.

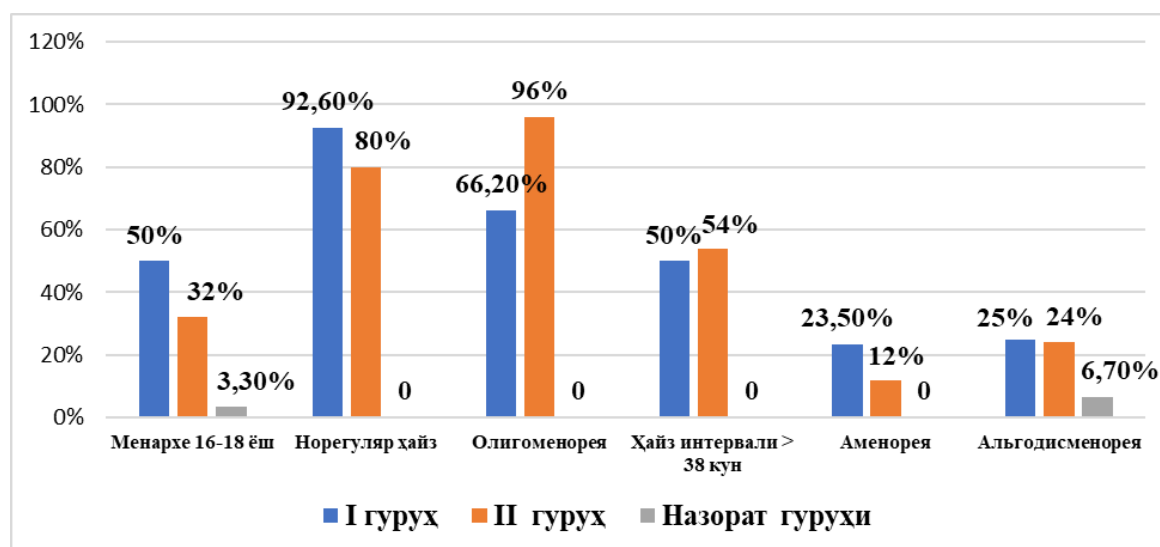
Текширувдан ўтган беморларнинг ёши 20 дан 38 ёшгача бўлиб, ўртача $23,91 \pm 0.46$ ёшни ташкил қилди. Кломифен цитратга резистентлиги бор аёллар орасида 25 дан 30 (46%) ёшгача ва 31 дан 37 (26%) ёшгача бўлган аёллар кўпчиликти ташкил қилиб, бу кўрсаткич кломифенга резистентлиги бўлмаган солиштирма гуруҳдаги аёллардан 2 ва 3,5 баровар ортиқ бўлди. Ёши 20-24 оралиғидаги аёллар резистентлиги бор аёлларнинг 28% ини ташкил қилиб, бу солиштирма гуруҳдаги аёлларга нисбатан статистик аҳамиятли фарқга эга ($p < 0,001$)

Тадқиқот натижалари. Тадқиқотдаги аёлларнинг соматик касалликлари ўрганилганда, юрак қон томир касалликларидан артериал гипертензия 1- ва 2- гуруҳ аёллари орасидагина борлиги аниқланди, назорат гуруҳидаги аёлларда бундай касалликлар учрамади. Сийдик ажратиш тизими касалликлари гуруҳларга мос равишда 14,7%; 6%; 13,33% да учраб, статистик аҳамиятли бўлмади.

Гинекологик касалликлари анамнези сўраб суриштирилган натижалари шуни кўрсатдики, гормонал бузилишлар оқибатида юзага келадиган ўзгаришлар асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқ қилди. Шу жумладан, функционал гиперпролактинемия кломифенга резистентлиги бор аёлларда таққослама гуруҳдаги аёллардан кўпроқ бўлди ($p < 0,05$), назорат гуруҳидаги аёллардан эса 4,4 баробар юқори бўлиб, бу гуруҳлар орасида фарқлар аҳамияти юқорилиги қайд қилинди $p < 0,001$. Шуни такидлаш лозимки, I ва II гуруҳдаги аёллар назорат гуруҳга нисбатан жинсий аъзолар яллиғланиш касалликлари билан 3 баробар кўпроқ касалланган ($p < 0,001$). Ўз-ўзидан ҳомила тушиши ва ҳомила ўсмай қолиши ТПКС бор аёлларда назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ аниқланиб, статистик юқори аҳамиятли бўлди ($p < 0,001$).

Кузатувдаги аёлларнинг I гуруҳида бирламчи бепуштлиги бор аёллар 45 (66%) нафар, иккиламчи бепуштлиги бор аёллар 23 (34%) нафарни ташкил қилди. II гуруҳида бирламчи бепуштлик 39 (78%) нафар аёлда, иккиламчи бепуштлик 11 (22%) нафар аёлда учради.

Ҳайз цикли хусусиятлари ўрганилганда, эътиборли жиҳатлардан менархенинг бошланган вақти бўлди, бунга кўра ТПКС бор аёлларда менархе ёши асосан 16-18 ёш орасида бўлган, бу назорат гуруҳидан кескин фарқ қилди ва гуруҳларга мос равишда бу кўрсаткич 50%; 32% ва 3,33 %ни ташкил қилди. Бирламчи аменорея, яъни анамнездан 16 ёшгача ҳайз кўрмаганлар I гуруҳда 23,5% ва II гуруҳда 12% ни ташкил қилиб, назорат



Расм 1. Тадқиқотимиздаги аёлларнинг хайз цикли бузилишининг характери (%).

гуруҳидаги аёлларда аменорея умуман кузатилмади ($p < 0,0001$). Хайз цикли орасидаги интервалнинг 38 кундан кўп бўлиши 1-ва 2- гуруҳ орасида 50%; 54% ҳолларда аниқланди, бу каби хайз бузилишлари назорат гуруҳида аниқланмади (1-расм).

ТПКС да гиперандроенияни клиник кўриниши бу асосан гирсутизм ва acne vulgaris бўлиб, камдан кам ҳолларда алопеция кузатилиши мумкин. Гирсутизмни баҳолаш учун модифицирланган Ферриман Галлвей (mFG) шкаласидан фойдаландик [3;13], тўпланган баллар 7 дан ошса гирсутизм бор деб баҳоладик, яъни 8-15 балл енгил, 16-25 ўрта, 26-36 оғир даражадаги гирсутизм.

Енгил даражадаги гирсутизм 1- гуруҳдаги аёлларда 34 (50%), 2- гуруҳдаги аёлларда 20 (40%) ни ташкил қилиб; ўрта оғирликдаги гирсутизм 1-гуруҳда 26,5% ни ташкил қилиб бу 2-чи гуруҳдаги аёллардаги кўрсаткичдан икки баробар ортқилиги кўринаяпти ($p \leq 0,01$). Оғир даражали гирсутизм таққослама гуруҳдаги аёлларда умуман учрамади. 1-гуруҳдаги аёлларда 2- гуруҳдаги аёлларга нисбатан андрогенга боғлиқ дерматопатиялардан acanthosis nigro 3,8 баробар, HAIR AN синдроми 5,9 баробар кўпроқ кузатилди (1-жадвал).

Аёлларнинг кон зардобидидаги глюкоза ва инсулиннинг ўртача миқдори меъёрий чегарада бўлишига қарамадан, НОМА-IR 2,7 ва ундан ортқ бўлган ҳолатлар асосий гуруҳдаги 48 (70,58%) нафар аёлда ва таққослама гуруҳдаги 21 (42%) нафар аёлларда кузатилиб, бу эса назорат гуруҳида аёллардан 7 ва 3 баробар ортқ эканлиги кўринаяпти ($p < 0,0001$) (2-жадвал).

Тадқиқотимизнинг асосий мақсади овуляция стимуляцияси усуллари ТПКС бор аёлларда такомиллаштириш бўлганлиги туфайли кейинги босқичда буни амалга оширишимизда тухумдонлар захирасига баҳо беришимиз муҳим деб ҳисобладик ва бунинг учун кузатувимиздаги аёлларда ORPI (Ovarian response prediction index)– яъни тухумдонларнинг захираси ва жавоби индексини аниқладик [14].

Назорат гуруҳидаги амалий соғлом аёлларда ORPI $1,16 \pm 0,17$; II гуруҳдаги аёлларда $3,82 \pm 0,4$ (95% CI -3,02-4,62) бўлиб, I гуруҳдаги аёлларда $5,36 \pm 0,42$ (95% CI -4,52-6,2) ни

1 жадвал.

Тадқиқотимиздаги тухумдонлар поликистози синдроми бор аёлларда гиперандроениянинг клиник кўринишлари (%).

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=68)		II гуруҳ (n=50)		p
	абс	%	абс	%	
Себорея	14	20,58	11	22	$p \geq 0,85$
Acne vulgaris	21	30,88	18	36	$p \geq 0,72$
Стриялар	9	13,2	4	8	$p \geq 0,35$
Алопеция	0	0	0	0	-
Acanthosis nigro	16	23,53	3	6	$p \leq 0,01$
HAIR-AN синдром	8	11,8	1	2	$p \leq 0,001$

Изоҳ: p - I ва II гуруҳлар орасидаги ўзаро фарқнинг ишончлилиги.

Тадқиқотдаги аёлларнинг углевод алмашинуви натижалари ($M \pm m$).

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=68)	II гуруҳ (n=50)	Назорат гуруҳи (n=30)
Қондаги глюкоза (ммол/л)	4,53 ± 0,08*	4,25 ± 0,15*^	3,57 ± 0,10
95% CI	[4,37-4,69]	[3,95-4,55]	[3,37-3,77]
Инсулин (мкмол/л)	17,48 ± 0,63***	16,15 ± 0,78**^	10,10 ± 0,51
95% CI	[16,22-18,74]	[14,58-17,72]	[9,08-11,12]
HOMA-IR (N < 2,7)	3,57 ± 0,16*	3,24 ± 0,18*^	2,03 ± 0,10
95% CI	[3,25-3,89]	[2,88-3,6]	[1,83-2,23]
HOMA-IR (2,7 гача)	20 (29,4%)	29 (58%)	20 (66,67%)
HOMA-IR (≥ 2,7)	48 (70,58%)	21 (42%)	7 (23,33%)

Изоҳ * - назорат гуруҳига нисбатан фарқи (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$), ^ - I-гуруҳга нисбатан фарқи (^ - $p < 0,05$).

ташқил қилиб, кломифенга резистентлиги бор аёлларда бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги аёллардан 5 баробар ($p < 0,0001$), II гуруҳдаги аёллардан эса 1.5 баробар ортиқ ($p < 0,0001$) бўлиб, ўз навбатида ORPI 5 дан юқори бўлган аёллар I гуруҳда 20 (29%) нафарни ташқил қилди, таққослама гуруҳда эса 6 (12%) ни ташқил қилиб сезиларли фарқ қилди ($p < 0,001$).

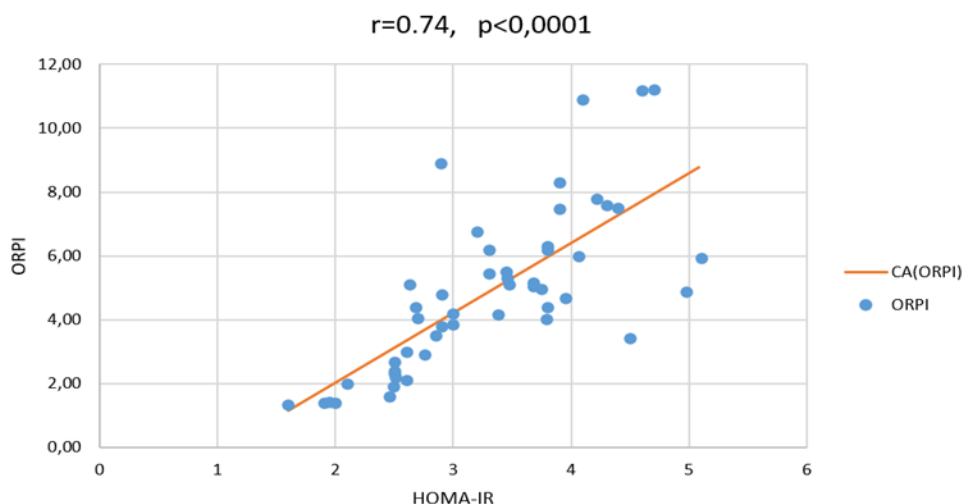
Хулоса қилиб шунни айтиш жоизки, ТПКС бор аёлларда ORPI индекси ТПКС бўлмаган соғлом аёлларга нисбатан 4,5 баробар юқори бўлиб, бу эса ТПКС бор аёллар тухумдонлар гиперстимуляцияси синдроми ривожланиши бўйича юқори ҳавф гуруҳни ташқил қилишини исботлайди. Шу билан бирга асосий гуруҳдаги ТПКС нинг кломифенга резистентлиги аёлларда таққослама гуруҳдагиларга, яъни резистент бўлмаган аёлларга нисбатан 1,5-2 баробар юқорилиги ORPI ни кломифенга резистентлик предиктори сифатида қабул қилиш мумкинлигини кўрсатди.

Шу мақсадда кломифенга резистентлик предиктори сифатида кўплаб тадқиқотлар натижаларига кўра маълум бўлган HOMA-IR билан ORPI ўртасидаги чизикли корреляция (Пирсон корреляция коэффиценти) боғлиқлиги ўрганилди ва коррелятив боғлиқлик даражаси $r = 0,74$; $p < 0,0001$ бўлиб юқори корреляцияга эгаллиги кўринди (2-расм).

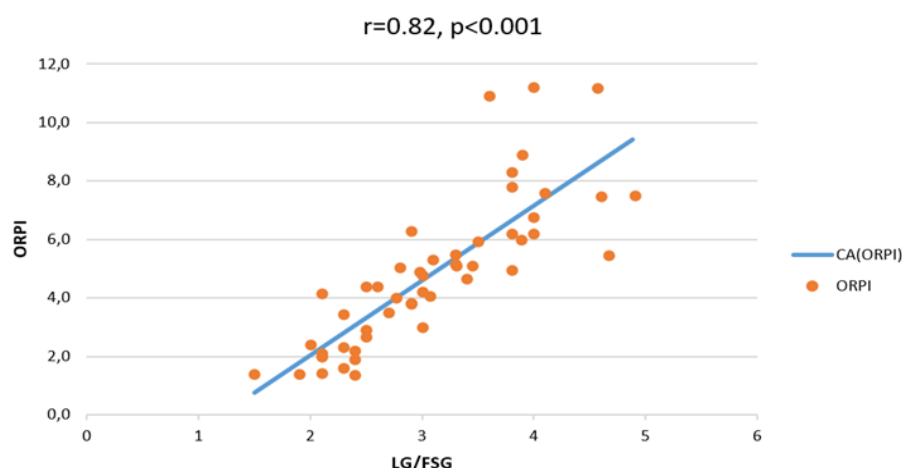
ТПКС да ЛГ микдори юқорилиги доминант фолликула ўсмаганлиги туфайли қондаги эстрогенлар пик даражага етмаслиги оқибатида бўлиб, бу эса ЛГ/ФСГ нисбатини ошиши билан тавсифланади. Юқорида келтириб ўтганимиздек ORPI инсулинга резистентлик омили бўлган HOMA IR билан мусбат коррелятив боғлиқ бўлиб, ЛГ/ФСГ ва ORPI ўртасида ҳам чизикли коррелятив боғлиқлиги ўрганилди ва коррелятив боғлиқлик даражаси $r = 0,82$; $p < 0,0001$ ни ташқил қилиб, юқори корреляцияга эга эканлиги кузатилди (3-расм).

Бугунги кунга келиб, бир қатор муаллифлар ТПКС ни аутоиммун жараён ва турли хил цитокинлар учун генларнинг полиморфизмлари билан боғлашади, уларнинг ифодаси яллиғланиш ва онкопролиферация билан боғлиқ бўлган IL-6, IL-8 ва IL-18 ни ўз ичига олади. ТПКС билан

касалланган
бепушт аёлларда
овуляцияни
стимуляция
қилишни
режалаштиришда
ушбу омилларни
этиборсиз
қолдириб
бўлмайди, шунинг
учун биз
кломифенга
резистентликнинг
энг ишончли
прогноз
қилувчиларини



Расм 2. Кломифенга резистент гуруҳдаги аёлларнинг ORPI билан HOMA IR орасидаги чизикли корреляция.



Расм 3. Кломифенга резистент гуруҳдаги аёлларнинг ORPI билан ЛГ/ФСГ орасидаги чизикли корреляция.

танлаш учун С-реактив оксил, IL-6 ва IL-18, витамин D каби яллиғланишни предикторларини ҳар томонлама баҳолашга ҳаракат қилдик ва уларнинг тухумдон гиперстимуляцияси синдроми каби асоратларни ривожланишига таъсирини ўрганишни мақсад қилдик.

Тадқиқотимизнинг асосий гуруҳидаги аёлларнинг қон

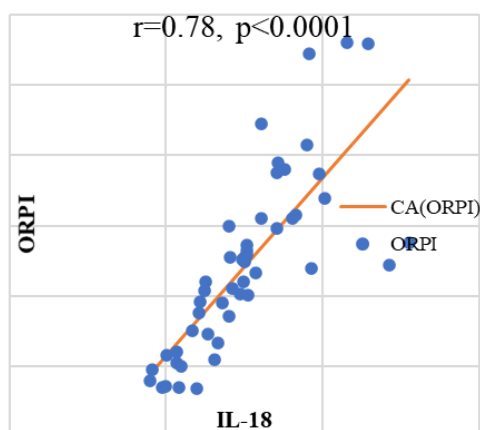
зардобидаги яллиғланиш олди цитокини IL-6 ўртача миқдори $4,04 \pm 0,5$ (95% CI 3-5,8) бўлиб, ўз навбатида назорат гуруҳидаги аёллардан $1,09 \pm 0,15$ (95% CI 0,78-1,4) 3,8 баробар ортиқ бўлиб, юқори ишонарли фарқ қилди ($p < 0,001$). Шу билан биргаликда I ва II гуруҳдаги аёллар ўртасида бу кўрсаткичлар ишонарли фарқ қилмади ($p \geq 0,287$).

Яллиғланиш олди IL-18 натижалари кузатувимиздаги аёлларда эрта фолликуляр фазада аниқланди ва $266,41 \pm 18,68$ (95% CI 228,89-303,93); таққослама гуруҳда $213,06 \pm 17,89$ (95% CI 177,36-248,76) ва назорат гуруҳида $145,38 \pm 14,29$ (95% CI 116,2-174,56) ни ташкил қилди. Асосий ва таққослама гуруҳлар ўртасида ишонарли фарқ қилди ($p \leq 0,006$).

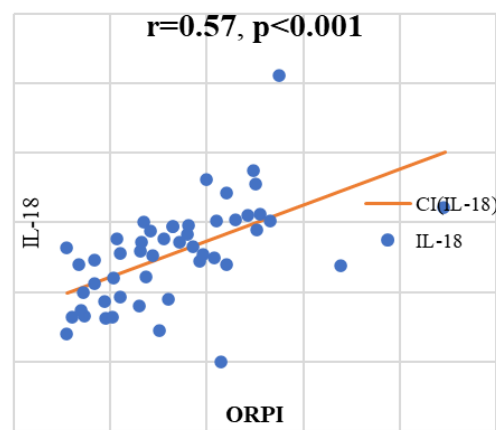
Биз нормал вазнли ТПКС аёллар қон зардобиди IL-18 концентрациясини ва унинг С-реактив оксил ва IL-6 каби яллиғланишнинг бошқа кўрсаткичлари билан боғлиқлигини ўргандик ва унинг инсулинга резистентлик (НОМА-IR) билан боғлиқлигини аниқладик. Натижалар шуни кўрсатдики, IL-18 даражаси ТПКС ли аёлларда назорат гуруҳига ($p < 0,001$) нисбатан ошган ва у кломифенга резистентлиги бўлган асосий гуруҳда энг юқори бўлди ($p \leq 0,006$). Хулоса қилиб шуни айтиш жоизки, IL-6 - $4,5 \text{ пг/мл}$ ва IL-18 - 220 пг/мл даражасини кломифенга резистентликнинг предиктори деб ҳисобланди.

IL-18 ва ORPI орасидаги ўзаро корреляция боғлиқлиги ўрганилиб, унга кўра 1-гуруҳда $r=0,78$; $p < 0,0001$ улар орасидаги боғлиқлик кучли бўлди; 2- гуруҳда эса улар орасидаги боғлиқлик кучсиз бўлиб $r = 0,57$; $p < 0,001$ ни ташкил қилиб, кломифенга резистентлиги бўлган гуруҳда улар орасида юқори корреляция борлиги кўринди (4-расм).

ТПКС да яллиғланиш маркёрлари қондаги андрогенлар миқдори билан боғлиқлиги шундан иборатки, улар тухумдонлар тека хужайраларида андрогенлар ишлаб чиқарилишини стимуллади. IL-6 ва IL-18 худди тўқима некрози фактори каби тека



1-гуруҳ



2-гуруҳ

4 расм. Тадқиқотимиздаги 1-ва 2-гуруҳлардаги IL-18 ва ORPI орасидаги чизикли корреляция.

хужайра пролиферациясини кучайтиради, бу эса гиперандрогения ва фолликулалар атрезиясига олиб келади. Шунинг эътиборига олган ҳолда биз тадқиқотимиздаги аёлларнинг қон зардобидagi умумий тестостерон билан IL-18 ўзаро коррелятив боғлиқлигини ўргандик ва чизикли корреляция коэффиценти улар орасидаги кучли боғлиқликни кўрсатиб берди $r=0,87$; $p<0,0001$.

ТПКС кломифен цитратга резистентлиги бор аёллар овуляция стимуляциясидан кейин ҳомиладор бўлган ва ҳомиладор бўлмаган аёллар қон зардобидagi яллиғланиш предикторлари уларнинг даволанишдан олдин клиникага мурожаат қилиб келган пайтидаги қон зардобиди текширувлари натижалари билан солиштирилди. Мақсад цитокинларнинг IL-6, IL-18, С-реактив оксил ва витамин D стимуляция протоколлари натижаларига аҳамияти борми ёки йўқлигини аниқлашдан иборат бўлди.

Таҳлил натижалари шунини кўрсатдики, IL-6 миқдори ҳомиладорлик кузатилган аёлларда $3,16\pm0,47$; ҳомиладорлик кузатилмаганларда $4,51\pm0,73$ бўлиб, $p<0,05$ сезиларли фарқ қилди. IL-18 гуруҳлардаги таҳлили аҳамиятли ($p<0,001$) бўлиб, гуруҳларга мос равишда $202,57\pm20,84$ ва $257,91\pm18,12$ ни ташкил қилди. С-реактив оксил организмдаги яллиғланиш жараёнини тавсифловчи, аниқлаш учун қулай ва арзон таҳлил бўлиб, ҳомиладорлик кузатилган аёлларда $3,17\pm0,24$, ҳомиладорлик кузатилмаган 35 нафар аёлда бу кўрсаткич $4,05\pm0,38$ бўлиб, статистик аҳамиятли деб ҳисобланди ($p<0,05$) (3-жадвал).

3 жадвал.

Тухумдонлар стимуляцияси натижасида ҳомиладорлик кузатилган ва кузатилмаган аёлларнинг яллиғланиш предикторларининг солиштира таҳлили ($M\pm m$).

Кўрсаткичлар	Ҳомиладор бўлган (n=33)	Ҳомиладор бўлмаган (n=35)	P
IL-6 (пг/мл) $M\pm m$ 95% CI	$3,16\pm0,47$ [2,2-4,12]	$4,51\pm0,73^*$ [2,98-6,04]	$p<0,05$
IL-18 (пг/мл) $M\pm m$ 95% CI	$202,57\pm20,84$ [160,22-244,92]	$257,91\pm18,12^{***}$ [221,09-294,73]	$p<0,001$
С-реактив оксил (мг/мл) $M\pm m$ 95% CI	$3,17\pm0,24$ [2,68-3,66]	$4,05\pm0,38^*$ [3,25-4,85]	$p<0,05$
Витамин D (пг/мл) $M\pm m$ 95% CI	$24,61\pm2,57$ [19,38-29,84]	$18,02\pm2,74^*$ [12,26-23,78]	$p<0,05$
Гомоцистеин (мкмоль/л) $M\pm m$ 95% CI	$12,33\pm1,32$ [9,65-15,01]	$16,23\pm1,96^{**}$ [12,25-20,21]	$p<0,01$

Изоҳ * - p – гуруҳлар орасидаги ўзаро фарқнинг ишончлилиги.

Юқоридагилардан шунини хулоса қилиш мумкинки, ТПКС бор аёлларда овуляция стимуляцияси қўлланилганда тухумдонларда гиперстимуляция каби асорат юзага келиши мумкинлиги хавфи ошади, стимуляция дори воситаларига қўшимча Каберголинни қўшиш фолликулаларнинг муддатидан олдин катталашишини, бир нечта фолликуланинг бирдан етилишини, доминант фолликула персистенцияси, тухумдонлар гиперстимуляцияси синдроми ва кўп ҳомилали ҳомиладорлик каби асоратларни юзага келишини камайтирди.

Хулоса. 1. Яллиғланиш олди медиаторларидан IL-18 даражаси кломифенга резистент аёлларда резистентлиги бўлмаган гуруҳга нисбатан 1,8 баробар, С-реактив оксил 1,9 баробар ва витамин D етишмовчилиги 2,6 баробар кўп учраб резистентликни баҳолашда аҳамиятли ҳисобланди. IL-6 ва гомоцистеин таҳлил натижалари кломифенга резистентлик предиктори сифатида прогностик аҳамияти паст бўлди.

2. Кломифенга резистентлиги бор аёлларда ORPI кўрсаткичи кломифенга резистент бўлмаганларга нисбатан 1,5 баробар юқори бўлди ва ORPI кўрсаткичининг 4,5 дан юқори кўрсаткичлари кломифенга резистентлик предиктори деб баҳоланди.

3. Олдиндан маълум бўлган кломифенга резистентлик предикторлари бўлган НОМА-IR ва ЛГ/ФСГ билан ORPI ўртасидаги, ва IL-18 билан ORPI ($r=0,78$) ўртасидаги боғлиқлик ўрганилиб юқори мусбат корреляция аниқланди ва кломифенга резистентлик предикторлари шкаласини ишлаб чиқишга асос бўлди.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Тухумдонлар поликистози синдроми миллий клиник баённомаси // Тошкент. – 2023. – Б. 38.
2. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Волков В.Г. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2020. - №5. - С. 45-53.
3. Хайдарова Ф.А., Музаффарова С.А., Каланходжаева Ш.Б., Максудова Ф.Т. Вторичные формы синдрома поликистоза яичников (обзор литературы) // Эндокринная гинекология. – 2021. - №4 (36). - С. 135-136.
4. Amsterdam ESHRE / ASRM - Sponsored 3rd PCOS Consensus Working Group Consensus on Women's Health Aspects in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // Buzz Reprod. – 2012. № 27. – P. 14-24.
5. Bakir, Marwa., Abdel-Mageed., Samir Mohamed Ehab. Etiology, Management, and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review // Journal of Women's Health. - 2021. - № 3. - P. 39-56.
6. Beliver Jose, Redriguez Luis, Robles Ana Polycystic ovary syndrome throught a woman's life // J Assist Reprod Genet. – 2018. - № 35. P. 25-39.
7. Dobrokhotova Yu.E., Matrizayeva G.D., Kurbaniyazova M.Z., Duschanova Z.A. Various methods of ovarian stimulation as a solution to the problem endocrine infertility // Yevrosiyo pediatriya axborotnomasi. – 2020. - № 2 (5). - С. 43-49.
8. Elkhateeb R.R., Mahran A.E., Kamel H.H. Long-term use of clomiphene citrate in induction of ovulation in PCO patients with clomiphene citrate resistance // J GynecolObstet Hum Reprod. – 2017. – Vol.46. – P.575-577.
9. FIGO 2022 NEW ovulatory disorders classification system <https://www.figo.org/news/figo-publishes-new-ovulatory-disorders-classification-system>
10. Kurbaniyazova M.Z., Matrizayeva G.D., Duschanova Z.A., Saparbayeva N.R. Ovarian hyperstimulation syndrome - as a complication of ovulation induction // Central Asian Journal of Pediatrics. - 2019; - № 2(2). – P. 123-128.
11. Lee Karen, Couchman Grace, Walmer David Successful Pregnancies in patient with estrogenic anovulation after low dose human chorionic gonadotropin therapy alone following hMG for controlled ovarian hyperstimulation // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2015. - Vol 22. No 1. - P. 37-40.
12. Liao B, Qi X, Yun C, Qiao J, Pang Y. Effects of Androgen Excess-Related Metabolic Disturbances on Granulosa Cell Function and Follicular Development // Front Endocrinol (Lausanne). - 2022 Feb 14. - № 13. – P. 815-968.
13. Nemati M., Nemati S., Taheri A.M., Heidari B. Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome // J GynecolObstet Hum Reprod. – 2017. – Vol.46. – P.579-585.
14. Oliveira JB, Franco JG Jr. The ovarian response prediction index (ORPI) as a clinical internal quality control to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // JBRA Assist Reprod. - 2016 Aug 1. - № 20(3). – P. 91-2.