

Impact Factor: 6.145

ISSN: 2181-0990  
DOI: 10.26739/2181-0990  
www.tadqiqot.uz

# JRHUNR

## JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH



TADQIQOT.UZ

VOLUME 7,  
ISSUE 2 **2026**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Журнал репродуктивного здоровья и уро-  
нефрологических исследований

# JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

Главный редактор: Б.Б. НЕГМАДЖАНОВ

Учредитель:

Самаркандский государственный  
медицинский университет

Tadqiqot.uz

Ежеквартальный  
научно–практический  
журнал

ISSN: 2181-0990  
DOI: 10.26739/2181-0990

Журнал включен в перечень научных изданий, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам с 25 июня 2025 года Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан (письмо № 371/6 от 2025 года).

№ 2  
2026

## Главный редактор: Chief Editor:

**Негмаджанов Баходур Болтаевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
Самаркандский государственный медицинский университет

Doctor of Medical Sciences, Professor  
Samarkand State Medical University

## Заместитель главного редактора: Deputy Chief Editor:

**Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**  
доктор медицинских наук, профессор  
Ташкентский Государственный медицинский университет

Doctor of Medical Sciences, Professor  
Tashkent State Medical University

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ | MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

**Зуфарова Шахноза Алимджановна**  
Доктор медицинских наук, профессор  
Ташкентский Государственный медицинский университет  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
Tashkent State Medical University

**Агабабян Лариса Рубеновна**  
Кандидат медицинских наук, профессор  
Самаркандский государственный медицинский университет  
Candidate of Medical Sciences, Professor,  
Samarkand State Medical University

**Зокирова Нодира Исламовна**  
Доктор медицинских наук, профессор, Самаркандский  
государственный медицинский университет  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Samarkand State Medical University

**Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич**  
Доктор медицинских наук, профессор,  
Российский университет дружбы народов  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Russian University of Friendship of Peoples

**Пахомова Жанна Евгеньевна**  
доктор медицинских наук, профессор  
Ташкентский Государственный медицинский университет:  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
Tashkent State Medical University

**Юлдашев Ботир Ахматович**  
доктор медицинских наук, доцент Самаркандский  
государственный медицинский университет  
Doctor of Medical Sciences, associate professor  
Samarkand State Medical University

**Надырханова Наталья Суратовна**  
доктор медицинских наук, Директор  
ГУ «Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского  
центра здоровья матери и ребёнка»  
Doctor of Medical Sciences,  
Director of the State Institution Republican  
Specialised Scientific and Practical Medical  
Centre for Maternal and Child Health

### Ответственный секретарь:

**Махмудова Севара Эркиновна**  
PhD по медицинским наукам, Самаркандский  
государственный медицинский университет  
PhD in Medical Sciences,  
Samarkand State Medical University

**Караченцова Ирина Васильевна**  
Кандидат медицинских наук, доцент  
Российского национального исследовательского  
Медицинского Университета им. Н.И.Пирогова  
PhD, Associate Professor at the N.I. Pirogov  
Russian National Research Medical University

**Аллазов Салах Алазович**  
Доктор медицинских наук, профессор,  
Самаркандский государственный медицинский университет  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Samarkand State Medical University

**Дильмурадова Клара Равшановна**  
Доктор медицинских наук, профессор,  
Самаркандский государственный медицинский университет  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Samarkand State Medical University

**Негматуллаева Мастура Нуруллаевна**  
Доктор медицинских наук, профессор  
Бухарский медицинский институт  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Bukhara Medical Institute

**Локшин Вячеслав Нотанович**  
Доктор медицинских наук,  
профессор, член-корр. НАН РК, президент Казахстанской  
ассоциации репродуктивной медицины (Казахстан)  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Corresponding Member of the National Academy  
of Sciences of the Republic of Kazakhstan,  
President of the Kazakhstan Association  
of Reproductive Medicine (Kazakhstan).

**Аскеров Арсен Аскерович**  
Доктор медицинских наук., профессор Кыргызско-Российского  
Славянского университета, президент Кыргызской  
ассоциации акушер-гинекологов и неонатологов  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Kyrgyz - Russian  
Slavic University, President of the Kyrgyz Association  
of Obstetricians and Neonatologists

**Азизов Маматкул Курбанович**  
Доктор медицинских наук, профессор, Самаркандский  
государственный медицинский университет  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Samarkand State Medical University

**Шавази Наргиз Нуралиевна**  
доктор медицинских наук, доцент  
Самаркандский государственный медицинский университет  
DSc, Associate Professor  
Samarkand State Medical University

Page Maker | Верстка: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)  
ООО Tadqiqot город Ташкент,  
улица Амира Темура пр.1, дом-2.  
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Телефон: +998 (94) 404-0000

Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://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](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Phone: (+998-94) 404-0000

# СОДЕРЖАНИЕ | CONTENT

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

1. **Ахмедова Азиза Тайировна** СОВРЕМЕННЫЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН/MODERN STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT AND PREVENTION OF PREECLAMPSIA IN PRIMIPAROUS WOMEN/BIRINCHI MARTA HOMILADOR AYOLLARDA PREEKLAMPSIYANI BOSHQARISH VA PROFILAKTIKASI BO'YICHA ZAMONAVIY TAKTIKALAR.....6
2. **Farmonova Guljamol Farxod qizi, Rafikov Sanjar Shavkatovich, Negmadjanov Bahodur Boltayevich** JINSIY A'ZOLAR RIVOJLANISH NUQSONLARI BILAN KECHUVCHI SIYDIK AJRATISH TIZIMI KASALLIKLARIDA ERTA DIAGNOSTIKA ANAMIYATI/ЗНАЧЕНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ/THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS IN URINARY SYSTEM DISEASES ASSOCIATED WITH GENITAL MALFORMATIONS.....9
3. **Joniyev Sanjar Shuxratovich** OG'IR PERIPARTAL KARDIOMIOPATIYA LARDA RIVOJLANGAN O'TKIR YURAK YETISHMOVCHILIGI REANIMATSIYA VA INTENSIV TERAPIYA SHAROITIDA DAVOLASH TAMOYILLARI/ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В УСЛОВИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ / TREATMENT STRATEGIES FOR ACUTE HEART FAILURE IN SEVERE PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY WITHIN THE INTENSIVE CARE SETTING.....12
4. **Mamatkulova Mohigul Jahongirovna, Negmadjanov Bahodur Boltayevich, Egamqulov Zayniddin Toshmuxeimedovich, Djuraqulova Xonzoda** TESTIKULYAR FEMINIZATSIYA SINDROMIDA TASHXIS VA DAVOLASH STRATEGIYALARINING BEMOR HAYOT SIFATIGA TA'SIRI/ВЛИЯНИЕ СТРАТЕГИЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ/THE IMPACT OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT STRATEGIES IN TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROME ON PATIENTS' QUALITY OF LIFE.....16
5. **Suleymanova Madina Shukhratovna, Nasimova Nigina Rustamovna** TUXUMDONLARI MUDDATIDAN OLDIN SO'NGAN AYOLLARDA REPRODUKTIV FAOLIYATINI TIKLASH USULLARINI TAKOMILLASHTIRISH / СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ/OPTIMIZATION OF METHODS FOR RESTORING REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY.....19
6. **Xudoykulova Zukhra Sobir qizi, Nasimova Nigina Rustamovna** SEMIZLIK FONIDA HAYZ SIKLI BUZILISHLARI BO'LGAN O'SMIR QIZLARNI OLIV BORISHNI OPTIMALLASHTIRISH / ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ/OPTIMIZATION OF THE MANAGEMENT OF ADOLESCENT GIRLS WITH MENSTRUAL CYCLE DISORDERS ASSOCIATED WITH OBESITY.....24
7. **Boboyeva Ayna Ismailovna, Alieva Dilduza Abdullaeva** VAGINAL MICROBIOTSENOSIS IN WOMEN WITH CERVICAL DYSPLASIA: A COMPREHENSIVE REVIEW OF HPV-POSITIVE AND HPV-NEGATIVE PATIENTS/ВАГИНАЛЬНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ У ЖЕНЩИН С ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ: КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР HPV-ПОЗИТИВНЫХ И HPV-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК/BACHADON BO'YNI DISPLAZIYASI BO'LGAN AYOLLARDA VAGINAL MIKROBIOTSENOSIS: HPV-MUSBAT VA HPV-MANFIY BEMORLARDA KOMPLEKS TAHLIL.....28
8. **Safarova Lola Aliaskarovna, Rajabova Iroda Muzaffarovna, Safarov Aliaskar Tursunovich** MENSTRUAL CYCLE DISORDERS AMONG ADOLESCENT GIRLS/НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА СРЕДИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ/O'SMIR QIZLAR ORASIDA HAYZ SIKLINING BUZILISHLARI.....31

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

1. **Валиев Шухрат Насимович** НАЛОЖЕНИЕ ШВОВ НА МАТКУ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕХНИК И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО РУБЦА/UTERINE SUTURING FOLLOWING CAESAREAN SECTION: A COMPARATIVE ANALYSIS OF TECHNIQUES AND THEIR IMPACT ON SCAR QUALITY/KESARCHA KESISH OPERATSIYASIDA BACHADONGA SHOK QUYISH: USULLARNI QIYOSIY TAHLIL QILISH VA CHANDIQ SIFATIGA TA'SIRI.....34
2. **Ибрагимов Курбонмурод Ниязович, Ахмедов Юсуфжон Махмудович, Ибрагимов Эхсон Курбонмуродович** КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АВТОРСКИХ МОДИФИКАЦИЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ГИПОСПАДИИ У ДЕТЕЙ/CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE AUTHORS' MODIFICATIONS TO SURGICAL METHODS FOR THE CORRECTION OF HYPOSPADIAS IN CHILDREN/BOLALARDA GIPOSPADIASNI TUZATISH UCHUN JARROHLIK USULLARINING MUALLIFLIK MODIFIKATSIYALARINING KLINIK SAMARADORLIGI.....41
3. **Ниязметов Рахматулла Эрматович, Худайназаров Жамшид Улутбек угли** РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ЦИСТИТ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ / RECURRENT CYSTITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: MODERN ASPECTS OF COMBINED TREATMENT/FERTIL YOSHDAGI AYOLLARDA RETSIDIVLANUVCHI TSISTIT: KOMPLEKS DAVOLASHNING ZAMONAVIY JIHATLARI.....46
4. **Ризаев Жасур Алимджанович, Агабабян Лариса Рубеновна, Есжанова Алия Абдигалиевна** КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СМЕЩЕНИЯ СКРИНИНГА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ПЕРВЫЙ ТРИМЕСТР: АНАЛИЗ ПРЕДОТВРАЩЕННОГО УЩЕРБА/CLINICAL AND ECONOMIC JUSTIFICATION FOR SHIFTING GESTATIONAL DIABETES SCREENING TO THE FIRST TRIMESTER: ANALYSIS OF PREVENTED HARM/GESTATION QANDLI DIABET SKRININGINI BIRINCHI TRIMESTRGA SURISHNING KLINIKO-IQTISODIY ASOSLARI: OLDINI OLINGAN ZARAR TAHLILI.....51
5. **Ризаев Жасур Алимджанович, Агабабян Лариса Рубеновна, Халмуратова Карлыгаш Жолдаскызы** СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ



UDK 618.11-008.64-085:618.177:615.38

**Suleymanova Madina Shukhratovna**  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston  
**Nasimova Nigina Rustamovna**  
DSc, assistant  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

### TUXUMDONLARI MUDDATIDAN OLDIN SO'NGAN AYOLLARDA REPRODUKTIV FAOLIYATINI TIKLASH USULLARINI TAKOMILLASHTIRISH (ADABIYOTLAR TAHLILI)

**For citation:** Suleymanova Madina Shukhratovna, Negmadjanov Baxodur Boltayevich, Optimization of methods for restoring reproductive function in women with premature ovarian insufficiency (literature review), Journal of Reproductive Health and Uro-Nephrology Research 2026, vol.7, issue 2

 <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.20826017>

**Сулейманова Мадина Шухратовна**  
Самаркандский государственный  
медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан  
**Насимова Нигина Рустамовна**  
DCs ассистент  
Самаркандский государственный  
медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан

### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Suleymanova Madina Shukhratovna**  
Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan  
**Nasimova Nigina Rustamovna**  
DSc, assistant  
Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

### OPTIMIZATION OF METHODS FOR RESTORING REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY (LITERATURE REVIEW)

**Kirish.** So'nggi yillarda tuxumdonlarning fiziologik va patologik funksiyalari haqidagi tushunchalarimiz sezilarli darajada kengaydi. Tuxumdonlar qarishining evolyutsion xususiyatlari ayol organizmidagi boshqa a'zolar va to'qimalarning funksiyasi susayish mexanizmlaridan farq qilishi haqida ishonchli dalillar paydo bo'ldi. Aniqlanishicha, umumiy ovarial rezervning shakllanishi hamda uning individual o'zgaruvchanligi follikulogenez jarayoniga va menopauza boshlanish yoshiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [1, 2].

Fiziologik sharoitda tuxumdonlar faoliyati follikulogenezning uzluksiz jarayoni bilan ifodalanadi. Bu jarayon homilaning erta intrauterin rivojlanish bosqichlarida boshlanib, ayol hayotining butun premenopauzal davri davomida menopauzagacha davom etadi [3].

Homiladorlikning 20-haftasida ayol jinsli homilada oogoniyalar meyozi I profazasi bosqichida to'xtaydi, bu esa ovarial rezervning

keyinchalik to'ldirilishining imkonsizligini anglatadi. Shu bilan birga, oogoniyalar differensiyalanib, tinch holatda bo'lgan, yassi granulosa hujayralari bilan o'ralgan ootsidan iborat primordial follikulaga aylanadi. Tug'ilishdan menopauzagacha bo'lgan davrda ovarial rezervni tashkil etuvchi primordial follikulalar havzasi uzluksiz kamayib boradi va postmenopauzal davrda ularning soni 1000 tadan ham kam darajaga yetadi. Yakuniy hisobda follikulalarning aksariyati atreziyaga uchraydi, chunki ularning faqat 1% dan kam qismi ovulyatsiyaga erishadi [4].

Endokrin, genetik va epigenetik ta'sirlar, mikro-muhit omillari, autoimmun jarayonlar, shuningdek atrogen sabablar follikulogenezning barcha bosqichlarida patogen ta'sir ko'rsatib, ovarial rezervning muddatidan oldin kamayishiga olib kelishi mumkin [5,6,7]. Uzoq vaqt davomida hujayra qarishi va organizmning umumiy

qarishi mexanizmi sifatida asosiy nazariya telomerlarning qisqarishi bilan bog'liq deb hisoblangan. Bu jarayon xromosomalarning oxirgi qismlarining to'liq replikasiya qilinmasligi natijasida yuzaga kelib, Xeyflik limiti doirasida ma'lum miqdordagi bo'linishlardan so'ng somatik hujayralarning proliferativ faolligini qaytmas darajada yo'qotishiga olib keladi [8, 9, 10]. Hozirgi vaqtda replikativ qarish bilan bir qatorda hujayra qarishining stress-induksiyalangan shakli ham ajratib ko'rsatiladi. Uning asosida hujayra siklining bloklanishi yotadi, bu esa proliferatsiya jarayonining to'xtashiga olib keladi. Shunga qaramay, proliferativ salohiyat yo'qolgan bo'lsa ham, qarayotgan hujayralar metabolik faoliyatini saqlab qoladi [11].

Mazkur jarayon patogenezida turli epigenetik omillar ta'siri muhim bo'lib, ular DNK zararlanishiga olib keladi va hujayra ichki signal kaskadlarini ishga tushiradi. DNK zararlanishiga javob reaksiyasida asosiy ishtirokchilardan biri — ATM-kinaza bo'lib, u hujayra siklini to'xtatishga mas'ul bo'lgan ko'plab oqsillarni faollashtiradi [12]. Ta'kidlash joizki, jinsiy hujayralar ham, somatik hujayralar ham ayrim hollarda  $\gamma$ -nurlanish, issiqlik shoki yoki oksidativ stress ta'sirida DNK zararlanishi natijasida induksiyalangan muddatidan oldin qarishga uchrashi mumkin [13]. Qizig'i shundaki, qarish jarayonining mohiyatini chuqurroq o'rganishga qaratilgan urinishlar ko'plab qiyinchiliklarga duch kelmoqda, chunki qarish holati kasallik sifatida qaralmaydi. Shu bilan birga, tabiiy, muqarrar va fiziologik jarayon sifatida u maxsus davolashni ham talab etmaydi. Shunga qaramay, global miqyosda aholining qarib borishi fonida "qarishga qarshi" strategiyalarni ishlab chiqish va tegishli biomarkerlarni aniqlash tobora dolzarb ahamiyat kasb etmoqda [14].

TESS terminologiyasi evolyutsiyasi va tarqalishi. Tuxumdonlarning erta so'nish sindromi muammosini o'rganish tarixiga murojaat qilganda, 1942-yilni alohida ta'kidlash lozim. Aynan shu yili Fuller Albright tomonidan ilk bor "tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligi" tushunchasi kiritilgan bo'lib, u 40 yoshgacha bo'lgan ayollarda ikkilamchi amenoreya, estrogen yetishmovchiligi simptomlari va bepustlik bilan tavsiflangan [15]. Keyinchalik, yetarli asos bo'lmagan holda, ushbu atama o'zgartirilib, adabiyotlarda "muddatidan oldin menopauza" yoki "tuxumdonlarning muddatidan oldin so'nishi" sifatida qo'llanila boshlandi. Shu bilan birga, "tuxumdonlarning gormonlarga rezistentlik sindromi" atamasi ham qo'llanila boshlandi. Rossiyada ushbu terminologiya ilk bor 1970-yillarning o'rtalarida Valentina Palovina Smetnik tomonidan kiritilgan bo'lib, 1980-yilda u "Klimakterik sindrom va tuxumdonlar tugab borishi sindromida neyroendokrin tizim" mavzusida doktorlik dissertatsiyasini himoya qilgan. Hozirgi kunda aniqlanganki, rezistent tuxumdonlar sindromi patogenezi tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligidan tubdan farq qiladi. Ushbu sindromda gipergonadotrop holat tuxumdon rezervining kamayishi bilan emas, balki tuxumdonlarning endogen va ekzogen gonadotrop gormonlarga nisbatan sezuvchanligini yo'qotishi (rezistentligi) bilan bog'liq bo'lib, bu genetik yoki immunologik sabablar bilan izohlanadi [16].

RTS uchun asosiy differensial diagnostik mezon FSG va LG darajalari yuqori bo'lgan bemorlarda AMG darajasining normal bo'lishi va ultratovush tekshiruvda tuxumdon rezervining saqlanganligidir [16]. 2008-yilda olim Lawrence M. Nelson tomonidan RTS atamasi TESS (tuxumdonlarning erta so'nish sindromi) termini bilan almashtirildi. Ushbu atama hozirgi kunda barcha zamonaviy tavsiyalarda, jumladan Rossiya, ESHRE, NICE va IMS tomonidan qo'llanilmoqda, garchi ICD-10 da ushbu holat "birlamchi tuxumdon yetishmovchiligi" sifatida tasniflangan bo'lsada. ICD-11 da esa aynan TEES termini kiritilgan [17, 18, 19].

Terminologiyaning bunday o'zgarishi shundan kelib chiqadiki, yangi "TESS" atamasi ushbu patologiyaning klinik ko'rinishlari xilma-xilligini aks ettiradi. Bu holat tuxumdon funksiyasining spontan to'xtashi va ikkilamchi amenoreya bilan yakunlanishidan tortib, ayrim hollarda jinsiy gormonlar sekretsiasining qayta tiklanishi, hayz siklining normallasuvi va hatto 5% hollarda mustaqil homiladorlik yuzaga kelishi bilan ham namoyon bo'lishi mumkin.

TESS tarqalishiga to'xtaladigan bo'lsak, so'nggi ikki o'n yillikda uning chastotasi, irqiy-etnik farqlar saqlanib qolgan holda, sezilarli darajada o'zgargan. 2003-yilda o'tkazilgan ko'p markazli "Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)" tadqiqotiga ko'ra, TESS

chastotasi: yevropoid irq vakillarida 1%, afroamerikaliklarda 1,4%. lotinamerikaliklarda 1,4%. xitoyliklarda 0,5%. yaponlarda 0,1% ni tashkil etgan [20]. Shu bilan birga, Shvetsiyada o'tkazilgan milliy retrospektiv tadqiqotda (1 milliondan ortiq ayollar ishtirok etgan) TESS uchrash chastotasi 1,9% gacha oshgani qayd etilgan [21]. 2019 va 2023-yillardagi global meta-tahlillar ushbu patologiyaning tarqalishi mos ravishda 3,7% va 3,5% gacha ortganini ko'rsatadi [22]. Ayniqsa, Xitoy populyatsiyasida TESSning keskin oshishi kuzatilgan. 2014-yilda 30 000 dan ortiq ayollar ishtirokida o'tkazilgan tadqiqotda ushbu ko'rsatkich 2,76% ni tashkil etib, so'nggi 12 yil ichida 6 baravar oshgani aniqlangan [23]. Yetakchi milliy va xalqaro ekspertlar fikriga ko'ra, TESS klinik jihatdan turli ko'rinishlarga ega bo'lib, 40 yoshgacha bo'lgan ayollarda: ikkilamchi tuxumdonli oligo- yoki amenoreya, doimiy bepustlik, FSG va LG darajalarining yuqoriligi, AMG, ingibin B, estrogenlar va testosteron darajalarining pasayishi. bilan tavsiflanadi.

Umume'tirof etilgan ma'lumotlarga ko'ra, TESS uchrash chastotasi yosh ortishi bilan oshib boradi: 40 yoshda 1/100 ayol, 20–30 yosh oralig'ida 1/1000, 20 yoshgacha 1/10 000 ni tashkil etadi [24, 25].

TESS diagnostikasining zamonaviy usullarini joriy etish dinamikasi. PHЯning sindromal va nosindromal shakllari. Avvalgi tadqiqotlarda zamonaviy molekulyar-genetik diagnostika usullarining yetishmasligi sababli, TESS tuzilmasida idiopatik shakllar 70–90% holatlarni tashkil etgan [26].

Zamonaviy qarashlarga ko'ra, yangi avlod sekvensiyalash texnologiyalari (NGS) va ayniqsa butun ekzomni sekvensiyalash (WES) usullarining joriy etilishi natijasida tuxumdonlarning muddatidan oldin qarishi patogenezida ishtirok etuvchi 107 dan 285 gacha gen-kandidat aniqlangan [4, 7]. Shundan kelib chiqib, so'nggi o'n yilliklarda idiopatik shakllar ulushi bosqichma-bosqich kamayib borib, o'z o'rnini molekulyar-genetik sabablar egallayotgani yaqqol ko'rinadi. Shu bilan birga, ushbu patologiyada eng ko'p uchraydigan xromosoma anomalialarini ham e'tibordan chetda qoldirmaslik lozim. Ular, odatda, X xromosomaning mozaik monosomiyasi yoki trisomiyasi ko'rinishida namoyon bo'ladi. Kamroq hollarda jinsiy xromosomalarning tuzilma anomalialari, muvozanatlashgan X-autosoma translokatsiyalari, yanada kam hollarda esa autosomalarning muvozanatlashgan anomalialari (translokatsiyalar, inversiyalar) aniqlanadi. Masalan, TESS bilan kasallangan bemorlarning 1,5–3,8% ida X xromosoma trisomiyasi (47, XXX) aniqlanadi. Umuman olganda, xromosoma anomalialari TESS bilan og'rikan bemorlarning 10–15% ida uchraydi [27, 28, 26]. Ta'kidlash joizki, TESSning nosindromal yoki sporadik shakllari kuchli oilaviy-genetik fon va yuqori darajadagi genetik heterogenlik bilan tavsiflanadi. Bu esa patologiya genozida 200 dan ortiq gen-kandidatlarning ishtiroki bilan izohlanadi [4].

TESSning sindromal, genetik jihatdan shartlangan shakllari orasida quyidagi sindromlar va ular bilan bog'liq genlar ajratib ko'rsatiladi: Turner syndrome (X monosomiyasi), X trisomiyasi (bo'y uzunligi ortishi, epilepsiya, yengil aqliy zaiflik), Autoimmun poliglandulyar sindrom (AIRE geni, 21q22.3 lokus; Addison kasalligi, gipoparatiroidizm, 1-tip diabet, alopesiya, vitiligo, ektodermal distrofiyalari, çölyakiya, surunkali atrofik gastrit, surunkali gepatit va boshqa autoimmun kasalliklar), "Mo'rt X xromosoma" sindromi (FMR1 geni, Xq27.3 lokus; diqqat yetishmovchiligi, giperaktivlik, ijtimoiy moslashuv buzilishlari, tashvish buzilishlari, kognitiv moslashuvchanlikning pasayishi), BPES1 "blefarofimoz-ptoz-epikant" sindromi (FOXL2 geni, 3q23 lokus; ikki tomonlama ptoz, qovoqlarning vertikal va gorizontal o'lchamlarining kichrayishi), Galaktozemiya (GALT geni, 9p13 lokus; katarakta, nutq buzilishlari, past bo'y, intellektual rivojlanishning buzilishi, nevrologik simptomlar) va boshqalar [29].

Akusher-ginekolog amaliyotida eng ko'p uchraydiganlari: Turner sindromi, mo'rt X xromosoma sindromi, autoimmun poliglandulyar sindrom hisoblanadi.

Autoimmun poliglandulyar sindrom endokrin va noendokrin kelib chiqishga ega bo'lib, patologik jarayonga nafaqat qalqonsimon bez va/yoki buyrak usti bezlari, balki boshqa autoimmun kasalliklar (revmatoid artrit, vitiligo, miasteniya, tug'ma katarakta va boshqalar) ham jalb qilinadi [30]. Shamilova N.N. tadqiqotlariga ko'ra, organ-

spesifik va nespesifik autoantitachalarni aniqlash kasallikning autoimmun shaklini tasdiqlaydi, uning chastotasi 33,3% ni tashkil etadi [31]. Hozirgi vaqtda tuxumdonlarga qarshi antitachalar aniqlanmaydi, chunki steroid ishlab chiqaruvchi hujayralarni aniqlash metodologik jihatdan murakkab hisoblanadi.

TESS biomarkerlari. Hozirgi vaqtda tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligining biologik markerlariga FSG, AMG, estradiol va antral follikulalar soni kiradi. Ingibin B va tuxumdon hajmi ovarial rezerv markerlari sifatida hozirgi paytda kamroq qo'llanilmoqda [32]. Shuni alohida ta'kidlash lozimki, yuqorida keltirilgan biomarkerlar tuxumdon rezervini faqat bilvosita baholovchi ko'rsatkichlar hisoblanadi. Shu munosabat bilan muhim savol tug'iladi: "Primordial follikulalar hajmini aniq baholash va tuxumdon funksiyasining qachon (erta yoki o'z vaqtida) to'xtashini ishonchli bashorat qilish imkonini beruvchi yuqori aniqlikdagi prediktorlar mavjudmi?". Bir tomondan, ovarial rezerv sun'iy urug'lantirish (EKO) dasturlarida superovulyatsiyani stimulyatsiya qilish samaradorligini prognoz qilish uchun baholanadi, ikkinchi tomondan esa TESS va erta menopauza rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan ayollar guruhini aniqlash uchun muhimdir. Bu ayniqsa zamonaviy ayollarning farzand ko'rishni kechroq reproduktiv davrga surishi bilan bog'liq.

FSG uzoq vaqt davomida yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) doirasida tuxumdon rezervini baholash uchun keng qo'llanilgan. Biroq, ushbu gormon gipofizning oldingi bo'limi tomonidan ishlab chiqarilishi sababli, uning sekretsiasiya estradiol darajasi va gipotalamo-gipofizar-tuxumdon tizimi faoliyatiga bog'liq. Menstrual siklning boshida estradiol va inhibin B tomonidan amalga oshiriladigan teskari aloqa maksimal darajada pasaygan bo'ladi, bu esa FSHning bazal (estradiol tomonidan bostirilmagan) darajasini aniqlash imkonini beradi. Tuxumdon funksiyasi saqlangan ayollarda granulosa hujayralari tomonidan yetarli miqdorda estradiol va inhibin B ishlab chiqarilishi FSG darajasini past holatda ushlab turadi [33]. Biroq, follikulyar rezerv kamayib borishi bilan estradiol va ingibin B ishlab chiqarilishi yetarli darajada bo'lmaydi va natijada FSG darajasi ortadi. Shunday qilib, erta follikulyar fazada FSG darajasining oshishi tuxumdon rezervining pasayganligidan dalolat beradi [33]. Ta'kidlash joizki, AMG tuxumdon rezervi markeri sifatida FSGdan ustun hisoblanadi, chunki u butun menstrual sikl davomida barqaror bo'lib, ekzogen gormonal terapiyaga kam darajada bog'liq. FSG esa nafaqat sikllararo, balki bir sikl ichida ham o'zgaruvchanlikka ega. Shu sababli, TESSda FSG darajasini 30 kunlik interval bilan kamida ikki marta aniqlash tavsiya etiladi.

FSG darajasi: 10 mME/ml dan past — tuxumdon rezervi saqlangan bo'lish ehtimoli yuqori. 10–29,9 mME/ml — rezerv kamayishi ehtimoli. 30 mME/ml TESSga xos. AMG beta-transformatsiyalovchi o'sish omillari oilasiga mansub glikoprotein gormon bo'lib, ilk bor 1990-yillarning o'rtalarida follikulyar suyuqlikda aniqlangan [35, 36]. Reprodukativ yoshda u tuxumdonlardagi preantral va kichik antral follikulalarning granulosa hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi va follikulogenezda muhim rol o'ynaydi [35, 36]. AMG kichik follikulalarda ekspressiyalanib, ko'pchilik antral follikulalarning yetilishi va ovulyatsiyasini cheklaydi hamda follikulyar rezervning haddan tashqari tez tugab ketishining oldini oladi. 6 mm gacha bo'lgan follikulalarda AMG yangi primordial follikulalarni jalb qilinishini ingibitsiya qiladi, FSGga sezuvchanlikni kamaytiradi va aromataza ekspressiyasini bloklaydi [36, 37]. 4–6 mm o'lchamdagi follikulalar AMGning taxminan 60% ini ishlab chiqaradi. Follikullar kattalashgani sari AMG darajasi kamayadi va yirik (>8–10 mm) follikulalarda deyarli ishlab chiqarilmaydi [36].

AMG darajasi ayol yoshi ortishi bilan kamayadi va erta antral follikulalar soni bilan kuchli korrelyatsiyaga ega, bu esa uni tuxumdon rezervining muhim markeriga aylantiradi [37, 39]. So'nggi 20 yil ichida AMG tuxumdon rezervini baholashda eng ko'p qo'llaniladigan testlardan biriga aylandi. Biroq AMGni interpretatsiya qilishda ehtiyotkorlik zarur. U gonadotropinlarga bog'liq emas va nisbatan barqaror bo'lsa-da, ayrim hollarda sikl ichida kichik o'zgarishlar kuzatilishi mumkin [40, 32].

Ilgari AMG menopauza yoshini prognoz qilish uchun qo'llanilgan. Ba'zi tadqiqotlar AMG va yosh kombinatsiyasi menopauza vaqtini bashorat qilishi mumkinligini ko'rsatgan bo'lsa-da, boshqa tadqiqotlar

bu prognozlarning aniqligi past ekanini ta'kidlaydi [40]. Depmann va hammualliflar 2596 ayol ishtirokidagi meta-tahlilda AMG percentil darajasi menopauza vaqtining muhim prediktori ekanini aniqlagan. Biroq yosh ortishi bilan AMGning qo'shimcha prognoz qiymati kamayadi [41]. Shuni alohida ta'kidlash kerakki, ushbu meta-tahlil AMGni tuxumdon funksiyasining erta yoki kech to'xtashining individual prediktori sifatida tasdiqlamadi. Shunday qilib, AMGning TESS rivojlanishini prognozlashdagi ahamiyati cheklangan. Hozirgi kunda tuxumdon umumiy rezervini yuqori aniqlikda baholovchi ishonchli prediktorlar mavjud emas. So'nggi yillarda TESS prediktori sifatida mikroRNKlar (miRNA) va ekzosomalar katta qiziqish uyg'otmoqda. miRNA 19–24 nukleotiddan iborat kichik, kodlamaydigan RNK molekullari bo'lib, gen ekspressiyasini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi.

Tadqiqotlarda miR-22-3p ekspressiyasining pasayishi tuxumdon rezervi bilan bog'liqligi aniqlangan. Shuningdek, miR-518 va TGFBR2 genlarining polimorfizmlari TESS rivojlanish xavfi bilan bog'liq yangi prediktorlar sifatida ko'rilmog'la [42]. Mikroarray tahlillari TESSda ayrim miRNalar faollashganini (miR202, miR146a, miR23a va boshqalar), ayrimlari esa inaktiv holatda ekanini ko'rsatgan. Ayniqsa miR23a granulosa hujayralarida apoptozni kuchaytirishda muhim rol o'ynaydi [43, 44]. Hozirgi vaqtda 3D ultratovush yordamida antral follikulalar sonini aniqlash va tuxumdon hajmini baholash FSG bilan birgalikda eng barqaror ko'rsatkich hisoblanadi. Ikkala tuxumdon jami 3–4 follikula aniqlanishi tuxumdon rezervining kamayganligidan dalolat beruvchi yuqori spesifik mezon hisoblanadi. Tuxumdonlar rezervini kompleks baholashda muhim qo'shimcha indikator bo'lib, YRT dasturlarida tuxumdon javobini prognoz qilishda katta ahamiyatga ega [45]. TESS shakllanish genezida FMR1 genining roli. Hozirgi vaqtda adabiyotlarda TESSning sindromal shakllari patogeneza ishtirok etuvchi genlarning roli tobora ko'proq e'tibor qozonayotganini inobatga olib, ushbu genlarning ahamiyatini alohida ko'rib chiqish zarur. Aqliy rivojlanish buzilishiga aloqador FMR1 geni ilk bor 1991-yilda tavsiflangan [46]. Ushbu gen X xromosomaning uzun yelkasida, Xq27.3 lokusida joylashgan bo'lib, uning 1-ekzonining 5'-translyatsiya qilinmaydigan qismida CGG trinukleotid takrorlari mavjud [47].

FMR1 geni RNK bilan bog'lanadigan FMRP oqsilini kodlaydi, u adabiyotlarda "aqliy rivojlanish bilan bog'liq oqsil" sifatida ta'riflanadi. Akusher-ginekologiya nuqtai nazaridan muhim jihati shundaki, ushbu oqsil tuxumdon va bachadon hujayralarida, shuningdek neyronlar va miya to'qimalarida ekspressiyalanadi. Tuxumdon FMRP granulosa va lyutein hujayralarida hamda ootsitda ishlab chiqarilib, follikul o'sishi va yetilishining barcha bosqichlarida ishtirok etadi. Ushbu oqsil dendritik sinapslar darajasida markaziy va hayotiy funksiyalarni bajarib, neyronlar o'rtasidagi sinaptik aloqani ta'minlaydi va miya kognitiv funksiyalarini tartibga soladi. Ilk bor Chen N.S. va hammualliflar CGG takrorlari sonining patologik o'zgarishi FMRP ishlab chiqarilishining kamayishiga olib kelishini taxmin qilganlar. Bu esa follikulalarning proliferativ faolligi pasayishi, ularning o'sishi va yetilishining to'xtashi hamda jinsiy gormonlar biosintezining buzilishiga olib keladi [48]. Ushbu gipoteza hayvon modellari o'tkazilgan eksperimental tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. CGG takrorlari sun'iy ravishda oshirilgan nokaut sichqonlar modelida granulosa va lyutein hujayralarida FMR1 genining ekspressiyasi ortishi kuzatilgan. Genning ortiqcha ekspressiyasi apoptoz jarayonining kuchayishiga olib kelib, follikulalarning yetilishiga to'sqinlik qiladi, yangi follikulalar kohortasining shakllanishiga sabab bo'ladi va fiziologik rekrutment jarayonini buzadi. Natijada primordial follikulalar havzasining postnatal davrda tezroq kamayishi yuz beradi va tuxumdonlarning muddatidan oldin qarishi fenotipi shakllanadi [49]. FMR1 genida CGG takrorlari sonining patologik ortishi genning transkripsion faolligini susaytiradi va oqsil sintezining bloklanishiga olib keladi [50]. Klinitsist uchun muhim jihat shundaki, CGG takrorlari normal diapazonda bo'lishi FMR1 oqsilining optimal ishlab chiqarilishini ta'minlaydi. Turli etnik guruhlarda CGG takrorlari soni nisbatan tor diapazonda farqlanadi. AQShda o'tkazilgan tadqiqotda 26–34 CGG takrorlari ayollar uchun normal diapazon sifatida qayd etilgan [51]. Shamilova

tadqiqotida esa 40 yoshdan oshgan, muntazam hayz sikliga ega 364 nafar rossiyalik ayolda bu ko'rsatkich 28–36 oralig'ida bo'lgan [31].

2004-yilda Welt va hammualliflar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda FMR1 genida CGG takrorlari soni oshgan, ya'ni pre-mutatsiya (55–199 CGG) mavjud ayollarda FSH darajasi sezilarli oshgan, inhibin A va B darajalari esa yosh normaga nisbatan pasayganligi aniqlangan. Shuningdek, ushbu ayollarda menopauza ularning tengdoshlariga nisbatan 5 yil yoki undan ko'proq vaqt oldin boshlanishi kuzatilgan. Shu asosda mualliflar FMR1 genidagi pre-mutatsiyani TESS rivojlanishining prediktori sifatida taklif qilganlar [52]. 2009-yilda Norbert Gleicher va hammualliflar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda CGG takrorlari soni 30 dan har 5 taga kamayganda AMG darajasining pasayish xavfi 60% ga oshishi ( $p < 0,002$ ), aksincha har 5 taga oshganda esa bu xavf 40% ga ortishi ( $p < 0,001$ ) aniqlangan [53]. American College of Medical Genetics and Genomics ma'lumotlariga ko'ra, CGG takrorlari sonidagi buzilishlarning uchta asosiy varianti ajratiladi: haqiqiy mutatsiya yoki "mo'rt X-xromosoma" sindromi (takrorlar soni  $> 200$ ), FMR1 genining pre-mutatsiyasi (55–199 trinukleotid takrorlar), "kulrang zona" deb ataluvchi oraliq diapazon (45–54 CGG takrorlari) [50]. "Kulrang zona" umumiy populyatsiyada 5–9% hollarda uchraydi, Rossiya tadqiqotlarida esa bu ko'rsatkich biroz yuqoriroq bo'lib, 12,4% ni tashkil etadi [54].

Gleicher va hammualliflar tomonidan ko'rsatilishicha, oraliq genotip (45–54 takrorlar) ma'lum bir fenotip yoki mo'rt X-xromosoma sindromi (FXS) bilan bog'liq bo'lmagan nisbatan kichik genetik beqarorlikni aks ettiradi. Biroq, bu beqarorlik keyingi ikki avlod davomida saqlanib qolishi mumkin [55]. Gipergonadotrop amenoreya fonida tuxumdonlarning muddatidan oldin qarishi aniqlangan ayollarda "kulrang zona"ga xos CGG takrorlari 9–22% hollarda aniqlangan bo'lib, nazorat guruhida bu ko'rsatkich 3% ni tashkil etadi [56, 57].

"Kulrang zona"ning TESS rivojlanishidagi roli turlicha talqin qilinadi. Ayrim tadqiqotchilar CGG takrorlarining 45–54 oralig'ida biroz ortishi tuxumdon rezervining erta kamayishiga olib kelishi mumkinligini, biroz kasallikning yakuniy bosqichi rivojlanmasligi mumkinligini ko'rsatganlar [58, 59]. Boshqa mualliflar esa FMR1 genidagi "kulrang zona" allellarini TESS rivojlanishining prediktori sifatida ajratish maqsadga muvofiq emas deb hisoblaydilar [60].

Uzoq vaqt davomida tadqiqotchilar X xromosomaning Xq27.3 lokusida kuzatiladigan genetik beqarorlik sabablarini tushuntira olmaganlar. Bu beqarorlik, ehtimol, CGG takrorlari orasida har 9–10 takror oralig'ida joylashgan AGG trinukleotid qo'shimchalarning yo'qolishi bilan bog'liq [61, 62, 63, 64]. 1990-yilda aniqlanishicha, normal sharoitda har 9–10 CGG takrorlari AGG bilan "uzilib turadi" va odatda ularning soni 2–3 ta bo'ladi. Bu CGG takrorlarining barqarorligini ta'minlaydi va keyingi avlodga o'tishda ularning kengayib ketishini (ekspansiyasini) oldini oladi.

Ammo FMR1 genida pre-mutatsiya mavjud bo'lganda AGG qo'shimchalari soni odatda 1 tadan oshmaydi. Shu sababli AGG "kiritmalari" CGG takrorlarining allelik barqarorligini ta'minlovchi muhim omil bo'lib, keyingi avlodda ekspansiya xavfiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [47]. Pre-mutatsiya holatida FMR1 oqsili sintezi qisman buziladi, bu esa gen ekspressiyasining ortishiga olib kelib, TESS rivojlanishiga sabab bo'ladi. To'liq mutatsiya holatida esa Martin–Bell sindromi rivojlanadi. FMR1 genidagi pre-mutatsiya uchrash chastotasi jins va irqga bog'liq holda farqlanadi. Ayollarda u taxminan 1:259, erkaklarda esa 1:810 nisbatda uchraydi [65]. Isroilda o'tkazilgan tadqiqotlarda bu ko'rsatkich ayollarda 1:113 gacha yuqori bo'lgani aniqlangan [76], Tayvanda esa erkaklar orasida pastroq 1:1674 darajada qayd etilgan [66]. Tuxumdonlarning muddatidan oldin qarishi bo'yicha og'ir irsiy anamnezga ega ayollarda FMR1 genining pre-mutatsiyasi 11,5% hollarda aniqlangan, irsiy yuklama bo'lmagan ayollarda esa bu ko'rsatkich 3,2% ni tashkil etadi [67]. Shamilova N.N. tadqiqotida TESS tashxisi qo'yilgan 129 ayoldan 3,1% ida FMR1 genining pre-mutatsiyasi aniqlangan. Oilaviy anamnez og'ir bo'lgan hollarda bu ko'rsatkich 7,9% (3/38), sporadik hollarda esa 1,1% (1/91) ni tashkil etgan [31]. Pre-mutatsiya holati ilk bor 1985-yilda Pembrey M.E. va hammualliflar tomonidan tavsiflangan bo'lib, uzoq vaqt davomida u somatik patologiyalar bilan bog'liq emas, faqat keyingi avlodlarda to'liq mutatsiyaga o'tish ehtimoli bilan izohlangan [68].

1991-yildan boshlab esa pre-mutatsiya tashuvchilarida somatik va reproduktiv buzilishlar mavjudligi haqida ma'lumotlar paydo bo'ldi [69]. Aniqlanishicha, FMR1 genining pre-mutatsiyasini tashuvchi ayollarning faqat 16–25% ida TESS rivojlanadi. Bundan tashqari, ularda turli autoimmun kasalliklar, migren, 50 yoshdan keyin X bilan bog'liq tremor-ataksiya sindromi (FXTAS), shuningdek neyrokognitiv va psixik buzilishlar rivojlanishi mumkin. Bu holatlar asosan mutant allellar tomonidan ishlab chiqariladigan mRNKning toksik ta'siri bilan izohlanadi [70, 71]. Shuningdek, TESS rivojlanishi va ota-onalardan birida pre-mutatsiya allelining mavjudligi o'rtasida bog'liqlik aniqlangan. Tadqiqotlar ko'rsatishicha, PHX rivojlangan ayollarning aksariyati ushbu allelni otasidan meros qilib olgan, onadan o'tishi esa kamroq uchraydi [72].

Ayollarda gametogenez jarayonida CGG takrorlari soni keskin ortishi mumkin. Shu sababli, agar pre-mutatsiya mavjud bo'lgan onada CGG takrorlari soni 200 dan oshib ketsa, bolada Martin–Bell kasalligi rivojlanish xavfi yuzaga keladi [48]. Tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligi (TESS)ning to'liq penetrant emasligini (ya'ni kasallik barcha holatlarda ham rivojlanmasligini) tushuntirish maqsadida FMR1 genining pre-mutatsiyasini tashuvchi ayollarda quyidagi gipoteza ilgari surilgan: TESS rivojlanish xavfi to'rtta omil — modifikatsiyalanadigan va modifikatsiyalanmaydigan risk omillarining mavjudligida ortadi.

Modifikatsiyalanmaydigan omillarga quyidagilar kiradi: CGG takrorlari sonining 70–90 oralig'ida bo'lishi, X-xromosomaning tasodifiy bo'lmagan inaktivatsiyasi, TESS rivojlanishida ishtirok etuvchi qo'shimcha gen-kandidatlarning mavjudligi. Modifikatsiyalanadigan omil sifatida esa chekish (tamaki iste'moli) qayd etiladi. Qizig'i shundaki, CGG takrorlari soni to'liq mutatsiya darajasigacha oshganda (ya'ni  $> 200$ ) TESS juda kam hollarda rivojlanadi. Ushbu paradoks eksperimental tadqiqotlar, xususan drozofilllar modelida o'tkazilgan ishlar bilan tasdiqlangan. Mazkur tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ayrim genlar CGG takrorlari keskin ekspansiyasi sharoitida TESS rivojlanishiga nisbatan o'zgaruvchan penetrantlikka ega bo'lib, ba'zi hollarda kasallik rivojlanishini bloklashi mumkin [73, 74, 75]. So'nggi yillarda FMR1 genidagi qisqa trinukleotid takrorlari (26–28 dan kam) ning reproduktiv va nerv tizimiga ta'siri ham muhokama qilina boshladi. Ayrim tadqiqotlar bunday qisqa takrorlar mavjud ayollarda tuxumdon rezervining muddatidan oldin kamayishi va TESSning to'liq shakli rivojlanishini ko'rsatmoqda [81]. Biroq qisqa CGG takrorlari bilan ularning genotipik va fenotipik xususiyatlari o'rtasidagi bog'liqlikni o'rgangan tadqiqotlar juda kam.

2014-yilda Mailick va hammualliflar ushbu masalaga bag'ishlangan noyob tadqiqotni taqdim etgan. Tadqiqotda 17–18 yoshdagi 10 000 dan ortiq shaxsni o'z ichiga olgan etnik jihatdan bir xil populyatsiya 54 yil davomida kuzatilgan. Tadqiqot yakunida ishtirokchilarning yoshi 72 yoshga yetgan. Somatik va psixik salomatlik, kognitiv va intellektual funksiyalar dinamikasi bilan bir qatorda, yakuniy bosqichda 6732 nafar ishtirokchida (ulardan 51% ayollar) so'lak namunalarda FMR1 genidagi CGG takrorlari soni aniqlangan. Natijada 46 nafar ayolda (1,8%) qisqa trinukleotid takrorlari aniqlangan (minimal 11 CGG).

Tahlil natijalariga ko'ra: yosh davrida ular IQ ko'rsatkichlari bo'yicha farq qilmagan, ammo yoshi ortishi bilan kognitiv funksiyalar pasaygan, ularda alkogolga moyillik 6 baravar ko'p kuzatilgan. Bundan tashqari, ushbu ayollarda: ko'krak bezi saratoni 2 baravar, endometriy saratoni 4 baravar ko'proq aniqlangan. Shuningdek, ularning farzandlarida intellektual rivojlanish buzilishlari bilan bog'liq nogironlik holatlari ancha yuqori darajada kuzatilgan [82]. Gormonal profilni o'rganish (jumladan, DHEA va testosteron darajalari) hamda FMR1 genidagi CGG takrorlari uzunligini aniqlash orqali tuxumdon rezervi pasaygan ayollarda qisqa takrorlarga ega bo'lganlarda degidroeipiandrosteronning testosteronga aylanish tezligi pastligi va natijada yaqqol gipoandrogeniya rivojlanishi aniqlangan [83, 84, 85]. FMR1 genining to'liq mutatsiyasi CGG trinukleotid takrorlarining keskin ekspansiyasi (anticipatsiya fenomeni) natijasida yuzaga keladi va bu Fragile X syndrome (FRAXA) rivojlanishiga sabab bo'ladi. Ushbu kasallik umumiy populyatsiyada erkaklarda taxminan 1:4000, ayollarda esa 1:5000–8000 hollarda uchraydi [86, 87]. 200 dan ortiq

CGG takrorlari genning promotor qismida patologik metilanişni keltirib chiqaradi va uning funksiyasini bostiradi. Ushbu sindrom, Martin-Bell sindromi nomi bilan ham ma'lum bo'lib, irsiy noaniq (nospetsifik) aqliy zaiflikning eng keng tarqalgan shakllaridan biri hisoblanadi. Tahlil qilingan adabiyotlar shuni ko'rsatadiki, tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligi (POI) murakkab, multifaktorial va poligen tabiatga ega patologiya bo'lib, uning rivojlanishida genetik, epigenetik, immunologik hamda tashqi muhit omillari o'zaro uzviy bog'liq holda ishtirok etadi. So'nggi yillarda molekulyar-genetik tadqiqotlar, xususan yangi avlod sekvensiyalash texnologiyalarining joriy etilishi natijasida POI patogenezida ishtirok etuvchi ko'plab genlar aniqlangan bo'lsa-da, kasallikning rivojlanishini erta bosqichda aniq prognoz qilish imkonini beruvchi universal biomarkerlar hali ishlab chiqilmagan. Amaldagi biomarkerlar FSG, Anti-Müllerian hormone (AMG), estradiol va antral follikulalar soni tuxumdon rezervini faqat bilvosita baholashga imkon beradi va ular tuxumdonlarning haqiqiy primordial rezervini aniqlashda yetarli darajada ishonchli emas. Bu esa kasallikni klinik bosqichda aniqlash imkoniyatlarini cheklaydi. Genetik omillar orasida FMR1 genidagi pre-mutatsiya alohida ahamiyat kasb etadi. Mazkur genning CGG trinukleotid takrorlari sonidagi o'zgarishlar tuxumdon rezervining erta kamayishi, follikulogenezning buzilishi va gormonal disbalans bilan bog'liq bo'lib, POI rivojlanishining muhim patogenetik omillaridan biri sifatida qaraladi. Shu bilan birga, ushbu genning penetrantligi to'liq emasligi va klinik namoyon bo'lishlarining xilma-xilligi kasallikning rivojlanishida qo'shimcha modifikatsiyalovchi omillar mavjudligini

ko'rsatadi. Hozirgi kunda POI ni davolash va reproduktiv funksiyani tiklash usullari asosan simptomatik yoki kompensator xarakterga ega bo'lib, tuxumdon funksiyasini to'liq tiklash imkonini bermaydi. Yordamchi reproduktiv texnologiyalar, xususan donor oositlardan foydalanish eng samarali usul bo'lib qolmoqda, biroq u genetik onalikni ta'minlamaydi. Shu sababli regenerativ tibbiyot, individual yondashuv va molekulyar darajadagi terapiya usullarini ishlab chiqish dolzarb ilmiy yo'nalish hisoblanadi. Shuningdek, kaskad skrining asosida genetik xavf guruhlari aniqlash, FMR1 geni va boshqa gen-kandidatlarning chuqur o'rganilishi, yangi biomarkerlarni izlash hamda individual prognoz modellari yaratish tuxumdonlarning muddatidan oldin qarishini oldini olish va reproduktiv salomatlikni saqlashda muhim ahamiyat kasb etadi.

**Xulosa.** Tahlil qilingan ilmiy manbalar tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligi murakkab va ko'p omilli patologik jarayon ekanini ko'rsatadi. Ushbu holat ovarial rezervning erta kamayishi, follikulogenez buzilishi hamda hujayra qarishining molekulyar mexanizmlari bilan chambarchas bog'liq. Endokrin, genetik, epigenetik va autoimmun omillar tuxumdon funksiyasining buzilishida muhim rol o'ynaydi. Shu sababli reproduktiv funksiyani tiklash masalasi kompleks va individual yondashuvni talab etadi. Zamonaviy ilmiy yondashuvlar ovarial rezervni saqlab qolish, hujayra darajasidagi qarish jarayonlarini sekinlashtirish va yangi biomarkerlarni aniqlashga qaratilgan. Kelgusida ushbu yo'nalishda olib boriladigan tadqiqotlar ayollarda reproduktiv salomatlikni saqlash va yaxshilashda muhim ahamiyat kasb etadi.

#### Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Марченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы ормирования преждевременной недостаточности яичников // Гинекология.-2020.-№5.
2. Wang X., Wang L., Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review // J. Ovarian Res. – 2023. - Vol. 16 (1). – P. 67.
3. Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients / T. Zhang, M. He, J. Zhang [et al.] // Front Physiol. – 2023. - Vol. 14.
4. França M.M., Mendonça B.B. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2022. –Vol. 36 (1).
5. Di-Battista A., Moysés-Oliveira M., Melaragno M.I. Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations // Reproduction. – 2020. - Vol. 160 (4). – P. R55-R64.
6. Park S.U., Walsh L., Berkowitz K.M. Mechanisms of ovarian aging // Reproduction. – 2021. - Vol. 162 (2). –P. R19-R33.
7. Targeted Next-Generation Sequencing Indicates a Frequent Oligogenic Involvement in Primary Ovarian Insufficiency Onset // Front Endocrinol. 2021. – Vol. 12.
8. Roles of Telomere Biology in Cell Senescence, Replicative and Chronological Ageing / J. Liu, L. Wang, Z. Wang [et al.] // Cells. – 2019. - Vol. 8(1). – P. 54.
9. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and telomerase: three decades of progress // Nat. Rev. Genet. – 2019. - Vol. 20 (5). – P. 299-309.
10. Zimmermann S., Martens U.M. Telomeres, senescence, and hematopoietic stem cells // Cell Tissue Res. – 2008. – Vol. 331, № 1. – P. 79-90.
11. Lin J., Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms // Ageing Res. Rev. – 2022. – Vol. 73.
12. Billard P., Poncet D.A. Replication Stress at Telomeric and Mitochondrial DNA: Common Origins and Consequences on Ageing // Int. J. Mol. Sci. – 2019. - Vol. 20 (19). – P. 49-59.
13. Oxidative Stress and Human Ovarian Response-From Somatic Ovarian Cells to Oocytes Damage: A Clinical Comprehensive Narrative Review / V. Immediata, C. Ronchetti, D. Spadaro // Antioxidants (Basel). – 2022. - Vol. 11 (7). – P. 1335.
14. Searching for female reproductive aging and longevity biomarkers / S. Yureneva, V. Averkova, D. Silachev // Aging. – 2021. - Vol. 13 (12). – P. 16873-16894.
15. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature / F. Albright [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 1942.
16. Huhtaniemi I., Alevizaki M. Gonadotrophin resistance // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. - Vol. 20. – P. 561–576.
17. Аменорея и олигоменорея: Клинические рекомендации. - М., 2021.
18. Nelson H.D. Menopause // Lancet. – 2008. - Vol. 371 (9614). – P. 760-
19. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper / N. Panay, R.A. Anderson, R.E. Nappi // Climacteric. – 2020. - Vol. 23 (5). – P. 426-446.
20. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition / J.L. Luborsky, P. Meyer, M.F. Sowers // Hum. Reprod. – 2003. - Vol. 18 (1). – P. 199–206.