UDC 616.43:618.173

BALOG'AT YOSHIDAGI QIZLARDA BIRLAMCHI GIPOGONADIZM RIVOJLANISHIDAGI XAVF OMILLAR VA ULARNING ROLI BO'YICHA ADABIY SHARH

Kamalov Timur Maxmudovich - mustaqil izlanuvchi
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O'zbekiston)
Musaxodjaeva Diloram Abdullaevna - t.f.d., professor
O'zR Fanlar akademiyasi immunologiyasi va inson genomikasi instituti (Toshkent, O'zbekiston)
Muzafarova Salima Asxatovna - t.f.d.
«*Ayolcare» JSM (Toshkent, O'zbekiston)*

Annotatsiya. *Ushbu maqolada balog'at yoshidagi qizlarda birlamchi gipogonadizm rivojlanishida immun tizimi va sitokinlarning roli haqida adabiy tahlil berilgan. Gipogonadizm gipotalamo-gipofiz-gonada tizimining buzilishidan kelib chiqadi. Sitokinlar, ayniqsa IL-6, TNF-α va IL-1β, gonadotropin-riliz gormoni (GnRH) neyronlarining faolligini bostirishi va jinsiy rivojlanish kechikishiga olib kelishi mumkin. Ushbu mexanizmlarni o'rganish orqali gipogonadizmni davolash bo'yicha yangi terapevtik yondashuvlar ishlab chiqilishi mumkin.*

Kalit so'zlar: *birlamchi gipogonadizm, balog'at yoshi, sitokinlar, immun tizimi, jinsiy rivojlanish, GnRH neyronlari, yallig'lanish.*

A LITERATURE REVIEW ON RISK FACTORS AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY HYPOGONADISM IN ADOLESCENT GIRLS

Kamalov Timur Makhmudovich - independent researcher
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)
Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna - D.M.Sc., professor
Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
Muzafarova Salima Askhatovna - D.M.Sc.
Ayolcare Public Health Institution (Tashkent, Uzbekistan)

Annotatsiya. *This article presents a literature review on the role of the immune system and cytokines in the development of primary hypogonadism in adolescent girls. Hypogonadism arises from disruptions in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Cytokines, particularly IL-6, TNF-α, and IL-1β, may suppress the activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons, leading to delayed sexual development. Understanding these mechanisms could pave the way for novel therapeutic approaches to treat hypogonadism.*

Keywords: *primary hypogonadism, adolescence, cytokines, immune system, sexual development, GnRH neurons, inflammation.*

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О ФАКТОРАХ РИСКА И ИХ РОЛИ В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

Камалов Тимур Махмудович - соискатель
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)
Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна - д.м.н., профессор
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз (Ташкент, Узбекистан)
Музафарова Салима Асхатовна - д.м.н.
ЦЖЗ «Ayolcare» (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье представлен литературный обзор роли иммунной системы и цитокинов в развитии первичного гипогонадизма у девочек-подростков. Гипогонадизм возникает из-за нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе (ГГГ система). Цитокины, особенно IL-6, TNF-α и IL-1β, могут подавлять активность нейронов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), что приводит к задержке полового развития. Изучение этих механизмов может способствовать разработке новых терапевтических подходов к лечению гипогонадизма.*

Ключевые слова: *первичный гипогонадизм, подростковый возраст, цитокины, иммунная система, половое развитие, нейроны GnRH, воспаление.*

Gipogonadizm gipotalamo-gipofiz-gonada tizimi (HPG tizimi)ning har qanday darajadagi buzilishidan kelib chiqadi. Birlamchi gonada yetishmovchiligi giperogonadotrop gipogonadizm (birlamchi gipogonadizm) sifatida aniqlanadi, ikkilamchi gipogonadizm esa gipotalamus yoki gipofizdagi nuqsonlarni bildiradi [1]. Birlamchi yoki ikkilamchi gipogonadizmga ega bo‘lgan qizlar uchun jinsiy steroidlar, jumladan, estrogen va progesteron o‘rnini bosuvchi terapiya talab qilinadi, bu o‘smirlik davrini boshlash uchun muhimdir [2]. O‘smirlik davrining induksiyasi ikkilamchi jinsiy xususiyatlar, jumladan, ko‘krak va bachadon rivojlanishi, bo‘y o‘sishi, suyak massasining maksimal darajasi va psixologik farovonlikka erishishni maqsad qiladi [10]. O‘smirlikni qo‘zg‘atish uchun turli xil preparatlar qo‘llanilgan. Ushbu dalillar asosan klinik tajriba, bir nechta kuzatuv tadqiqotlari va kichik o‘rganish guruhlariga asoslangan nazoratli sinovlardan olingan [1-3]. Hozirgi kunga qadar mavjud ma’lumotlar transdermal 17β-estradiol va mikronizatsiyalangan progesteronning eng yaxshi natijalari va xavfsizlik profiliga ega ekanligini ko‘rsatadi. Biroq, eng yaxshi terapevtik yondashuvni aniqlash uchun randomizatsiyalangan nazoratli sinovlar zarur. O‘smirlar uchun litsenziyalangan gormonal preparatlarning yetishmasligi, kattalar uchun litsenziyalangan preparatlarni litsenziyadan tashqari buyurilishini keltirib chiqaradi [1-3]. O‘smirlik HPG tizimining faollashishi bilan boshlanadi. Gipotalamus gonadotropin-riliz gormoni (GnRH)ni pulsatsion ravishda ajratishni boshlaydi va GnRH gipofiz gonadotropinlari, luteinlovchi gormon (LH) va follikulani stimullovchi gormonni (FSH) rag‘batlantiradi. Keyin gonadotropinlar gonada darajasida ta’sir ko‘rsatadi va jinsiy gormonal steroidlarning ajralishini keltirib chiqaradi (1). O‘smirlik davrining boshlanish vaqti etnik guruhlar bo‘yicha farq qiladi va genetik hamda ekologik omillar bilan belgilanadi [5]. Umuman olganda, qizlarning 95% o‘smirlikni 8,5 yoshdan 13 yoshgacha boshlashi kerak [8]. O‘smirlikning boshlanishining dastlabki belgisi ko‘krakning o‘sishi (Tanner shkalasida 2-bosqich) hisoblanadi. Menarxe, odatda, o‘smirlikning boshlanishidan 2-3 yil o‘tib, bo‘yi o‘sish cho‘qqisidan keyin, bu odatda ko‘krakning 3-4 bosqichida sodir bo‘ladi [4]. O‘smirlik boshlanishining kutilgan yoshidan (populyatsiyaning o‘rtacha ko‘rsatkichidan 2-2,5 standart og‘ishdan yuqori) kechikishi kechikkan o‘smirlik (DP) hisoblanadi [3,5]. Shuning uchun, agar 13 yoshgacha bo‘lgan qizlarda ko‘krak rivojlanishi belgilari bo‘lmasa yoki 15 yoshgacha hayz ko‘rmasa yoki telarxedan keyin 3 yil ichida hayz boshlanmasa, bu holatni baholash uchun tekshiruv o‘tkazish kerak [6].

Gipogonadizm birlamchi (giperogonadotrop gipogonadizm) yoki ikkilamchi (gipogonadotrop gipogonadizm) bo‘lishi mumkin. O‘sish va o‘smirlikning konstitutsional kechikishi (CDGP) va doimiy gipogonadizmni farqlash juda muhimdir. Qizlarda o‘smirlikning kechikish holatlarining 30–56% CDGP bilan bog‘liq bo‘lib, hozirgi kunda qizlarda kechikkan o‘smirlikning eng keng tarqalgan sababi hisoblanadi [1,7,8]. CDGP o‘smirlikning odatiy vaqtining ekstremal varianti sifatida qaraladi va faqat boshqa mumkin bo‘lgan sabablar istisno qilingan holda tashxislanadi [5]. CDGP davolash kuzatuv nazorati yoki past dozalardagi jinsiy steroidlar (3–6 oy davomida) qo‘llanilishi bilan amalga oshiriladi [11].

Gipogonadotrop gipogonadizm gipotalamus yoki gipofizning buzilishi natijasida yuzaga keladi va u tug‘ma yoki orttirilgan bo‘lishi mumkin. Bu holatda, GnRH yoki/va gonadotropinlar (FSH, LH) yetishmovchiligi yoki faoliyatsizligi tufayli gonadal jinsiy steroidlarning sekretsiyasi kamayadi. Tug‘ma gipogonadotrop gipogonadizm (CHH) qizlarda o‘smirlik kechikishining taxminan 10–20%ida kuzatiladigan genetik kasallikdir [7,8]. Uning patofiziologiyasi GnRH tanqisligi bilan bog‘liq bo‘lib, bu GnRH neyronlarining migratsiyasidagi rivojlanish nuqsonlari yoki GnRH neyron tarmog‘ining yetilishi buzilishi sababli yuzaga keladi [9]. CHH hid bilish qobiliyatining yo‘qligi bilan birga bo‘lsa, bu odatda Kallmann sindromi deb ataladi [1,3]. CHH fenotipik namoyon bo‘lishi qisman gipogonadizmdan to‘liq gipogonadotrop gipogonadizmga qadar bo‘lishi mumkin, bunda bemorlarda normal yoki to‘xtatilgan o‘smirlik rivojlanishi, ikkilamchi amenoreya yoki qaytariladigan gipogonadotrop gipogonadizm kuzatiladi [1,3,10]. CHARGE sindromi, Waardenburg sindromi, Prader–Willi sindromi, Laurence–Moon sindromi, Gordon Holmes sindromi, Bardet–Biedl sindromi kabi ko‘plab genetik sindromlar gipogonadotrop gipogonadizm bilan bog‘liq. Bemorlarning aksariyati to‘liq o‘smirlik rivojlanishini kechiktiradi, o‘smirlikdagi o‘sishning yo‘qligi va rivojlanmagan genital organlar bilan kuzatiladi, boshqa gipofiz gormonlari yetishmovchiligi esa ko‘pincha uchraydi [12. 13. 15].

Gipogonadotrop gipogonadizmning orttirilgan sabablari gipotalamo-gipofiz tizimining tuzilmaviy yoki funksional nuqsonlari bilan bog‘liq. Ularning etiologiyasiga markaziy asab tizimi o‘smalari (astrotsitoma, kraniofarengioma, germinoma) yoki gipofiz o‘smalari, infiltrativ kasalliklar, infeksiyalar, bosh miyaning/gipofizning nurlanishi, jarrohlik yoki travma, gipofiz apopleksiyasi, CNS ishemiyasi, dorilar (GnRH agonistlari/antagonistlari, glyukokortikoidlar, narkotiklar, kimyoterapiya) va funksional yetishmovchilik kiradi [11]. Bu holatlar ko‘pincha gipopituitarizm bilan bog‘liq bo‘lib, bu bir nechta gipofiz gormonlari yetishmovchiligini tavsiflovchi termin hisoblanadi [12,13]. HPG tizimining funksional yetishmovchiligi qizlarning taxminan 20%ida o‘smirlikning kechikishi yoki to‘liq rivojlanmasligi holatida aniqlanadi [1, 8]. Ushbu holatda davolash HPG tizimining funksiyasini tiklashni, jumladan, oziqlanishni optimallashtirish, xulq-atvor terapiyasi, jismoniy faoliyatni nazorat qilish va surunkali kasallikni boshqarishni o‘z ichiga oladi [14].

Yumurtalik gormonlarining ishlab chiqarilishi buzilishi gipotalamus-gipofizning teskari bog‘lanishini bloklash va gonadotropinlar darajasining oshishiga olib keladi, bu esa giperogonadotrop gipogonadizmni keltirib chiqaradi. Birlamchi tuxumdon yetishmovchiligi (POI) ko‘pincha xromosoma buzilishlari (masalan, Tyorner sindromi) yoki iatrogenik sabablar (kimyoterapiya yoki nurlanish terapiyasi) bilan bog‘liq [15,16]. Kamroq uchraydigan boshqa etiologiyalarga tuxumdon avtoimmuniteti, infeksiyalar, tos bo‘shlig‘i jarrohlik amaliyotlari va gonadalar rivojlanishida ishtirok etadigan genlardagi ayrim mutatsiyalar (tuxumdon disgeneziya) yoki estrogen ishlab chiqarilishi buzilishiga olib keladigan mutatsiyalar (masalan, FSHR mutatsiyalari va CYP17A1 mutatsiyasi natijasida yuzaga keladigan tug‘ma buyrak usti giperplaziyasi) kiradi [17,18]. Tyorner sindromi (TS) o‘smirlik davridagi POIning eng keng tarqalgan iatrogenik bo‘lmagan sababi hisoblanadi [15,16], u har 100 000 ayoldan taxminan 50 tasida uchraydi [19,20].

Gipogonadizm patogenezidagi sitokinlarning roli bo‘yicha boshqa muhim ishlar ham o‘tkazilgan. Masalan, Hamidova (2022) GS bilan og‘rigan o‘smir qizlarda yallig‘lanish markerlari va reproduktiv tizim buzilishlari o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rgandi. Tadqiqot natijalariga ko‘ra, interleykin-6 (IL-6) va tumor nekroz omili-alfa (TNF-α) kabi yallig‘lanish markerlari yuqori darajada aniqlangan va ular GHT tizimining buzilishida muhim rol o‘ynagan.

Shuningdek, Liu va boshqalar (2021) tomonidan o‘tkazilgan tadqiqotlar gipotalamusda sitokinlar tufayli yuzaga keladigan neyroendokrin o‘zgarishlarni ko‘rsatib berdi. Ularning izlanishlariga ko‘ra, IL-1β gipotalamusdagi GnRH neyronlari faoliyatini to‘xtatib qo‘yadi va bu gonadotrop gormonlar sekretsiyasini sezilarli darajada pasaytiradi. Bu tuxumdonlarda follikullarning yetilish jarayoniga salbiy ta‘sir ko‘rsatadi va gipogonadizmni rivojlantiradi.

Sitokinlarning jinsiy gormonlar ishlab chiqarilishiga ta‘sirini o‘rganish nafaqat gipogonadizm patogenezini yaxshiroq tushunishga, balki ushbu kasallikni davolashda yangi yondashuvlarni ishlab chiqishga imkon beradi. Xususan, sitokin-antagonist preparatlarini qo‘llash yoki yallig‘lanishni kamaytiruvchi strategiyalarni ishlab chiqish bu boradagi istiqbolli yo‘nalishlardan biri hisoblanadi (Taylor et al., 2020).

Kelgusida olib boriladigan tadqiqotlar sitokinlarning GHT tizimi komponentlariga o‘zaro ta‘sir mexanizmlarini chuqurroq o‘rganishga, shuningdek, balog‘at yoshidagi qizlarda gipogonadizmning oldini olish va davolash bo‘yicha samarali choralarni ishlab chiqishga qaratilishi lozim. Sitokinlarning o‘rganilishi orqali ushbu patologiyaning immunologik asoslari yanada aniqlanadi va bu gipogonadizm bilan bog‘liq turli klinik holatlarni yanada samarali boshqarish imkonini yaratadi.[21]

Balog'at yoshidagi qizlarda birlamchi gipogonadizm (BG) jinsiy rivojlanishning kechikishi yoki uning to'liq bo'lmasligi bilan bog'liq bo'lgan endokrin kasallikdir. Gipogonadizm, ya'ni jinsiy gormonlar, xususan, estrogen va progesteron ishlab chiqarishining pasayishi, organizmdagi bir qator jarayonlarga salbiy ta'sir ko'rsatadi.[22] Ushbu kasallikning rivojlanishi ko'plab omillar bilan bog'liq bo'lib, bu omillardan biri immun tizimi va sitokinlar rolidir. Sitokinlar - bu hujayralar o'rtasida signal uzatishni ta'minlovchi kichik oqsillar bo'lib, ular immun tizimining javoblarini boshqarishda, yallig'lanishni rag'batlantirishda va turli fiziologik jarayonlarda ishtirok etadi. Sitokinlarning jinsiy tizimga ta'siri hali to'liq o'rganilmagan, ammo ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, yallig'lanish va sitokinlarning ko'payishi birlamchi gipogonadizmni rivojlantirishda muhim rol o'ynashi mumkin

Xulosa. Balog‘at yoshidagi qizlarda birlamchi gipogonadizm rivojlanishida sitokinlar markaziy rol o‘ynaydi. Yallig‘lanish jarayonlarini boshqaruvchi ushbu molekulalar GHT tizimiga salbiy ta‘sir ko‘rsatib, jinsiy rivojlanish kechikishiga olib keladi. IL-6, TNF-α va IL-1β kabi yallig‘lanish mediatorlari GnRH neyronlarining faolligini bostirishi, gonadotropinlar sekretsiyasini kamaytirishi va tuxumdonlarning funksiyasini susaytirishi aniqlangan. Ushbu mexanizmlar gipogonadizm patogenezida hal qiluvchi ahamiyatga ega. Sitokinlar va jinsiy gormonlar o‘rtasidagi murakkab o‘zaro ta‘sirlarni o‘rganish kelgusidagi tadqiqotlar uchun muhim yo‘nalish bo‘lib, gipogonadizmni davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqish imkonini beradi. Shu bois, sitokin-antagonistlar va immunomodulyator preparatlarni qo‘llash ushbu patologiyani davolashda istiqbolli yondashuv sifatida ko‘rib chiqilmoqda.

ADABIYOTLAR

1. Данькова И. В., Мелкозерова О. А., Гончарова С. В. Овариальный резерв у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного роста //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – №. 3. – С. 39-43.

2. Гасанлы Г. Г. и др. Причины и распространенность инфантилизма у девочек-подростков и девушек в раннем репродуктивном периоде //Медицинские новости. – 2021. – №. 3 (318). – С. 76-78.

3. Борисенко М. Ю., Уварова Е. В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №. 4 (69). – С. 27-47.

4. Тилляева Д. Т. Клинические аспекты гипогонадотропного гипогонадизма с синдромом шерешевского-тернера //Medicus. – 2017. – №. 5. – С. 69-71.

5. Юдина А. А., Кохреидзе Н. А., Убелс М. А. Возможности денситометрии у девочек с вторич-

ной аменореей и дефицитом массы тела //Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2020. – №. 3-4. – С. 31-34.

6. Ахмедова Н. М., Саттаралиева Х. Б. Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков //Re-health journal. – 2021. – №. 2 (10). – С. 33-37.

7. Горяинова А. В. и др. Особенности полового развития девочек-подростков с муковисцидозом //Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 230-235.

8. Скворцова Ю. В. Гипогонадизм является частым осложнением алло-ТГСК и поражает до 92% пациентов мужского пола и 99%–женского [3–5]. Недостаточность гонад может приводить к дефициту стероидных половых гормонов и отсутствию фертильности //Gi transfuziologiya ematologiya. – 2017. – Т. 62. – №. 3. – С. 124.

9. Voutsadaki K., Matalliotakis M., Ladomenou F. Hypogonadism in adolescent girls: treatment and long-term effects //Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. – 2022. – Т. 93. – №. 5.

10. Esquivel-Zuniga R., Rogol A. D. Functional hypogonadism in adolescence: an overlooked cause of secondary hypogonadism //Endocrine Connections. – 2023. – Т. 12. – №. 11.

11. Dwyer A. A. et al. Transition in endocrinology: hypogonadism in adolescence //European Journal of Endocrinology. – 2015. – Т. 173. – №. 1. – С. R15-R24.

12. Klein K. O., Phillips S. A. Review of hormone replacement therapy in girls and adolescents with hypogonadism //Journal of pediatric and adolescent gynecology. – 2019. – Т. 32. – №. 5. – С. 460-468.

13. Ozbek M. et al. Bone mineral density in adolescent girls with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism //Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. – 2016. – Т. 8. – №. 2.

14. Howard S. R., Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence //Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. – 2018. – Т. 32. – №. 4. – С. 355-372.

15. Binder G. et al. Accuracy of endocrine tests for detecting hypogonadotropic hypogonadism in girls //The Journal of pediatrics. – 2015. – Т. 167. – №. 3. – С. 674-678. e1.

16. Rey R. A. Recent advancement in the treatment of boys and adolescents with hypogonadism //Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. – 2022. – Т. 13. – С. 20420188211065660.

17. Rey R. A. Biomarkers of male hypogonadism in childhood and adolescence //Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 20200024.

18. Tam F. I. W. et al. Effects of adolescence-onset hypogonadism on metabolism, bone mineral density and quality of life in adulthood //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Т. 28. – №. 9-10. – С. 1047-1055.

19. Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: current approaches including use of gonadotrophins //Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. – 2015. – Т. 29. – №. 3. – С. 367-383.

20. Santi D., Corona G. Primary and Secondary Hypogonadism 23 //Endocrinology of the testis and male reproduction. – 2017. – Т. 1. – С. 687.

21. Christin-Maitre S. et al. Diagnosis and treatment options for hypogonadotropic hypogonadism in adolescents, men and women–Review of an expert meeting //European Gynecology and Obstetrics. – 2020. – Т. 2. – №. 2. – С. 82-89.

22. Li M. et al. Effects of hypogonadism on brain development during adolescence in girls with Turner syndrome //Human brain mapping. – 2019. – Т. 40. – №. 17. – С. 4901-4911.