



TASHKENT MEDICAL ACADEMY

100 TMA
ANNIVERSARY



Journal of Educational and Scientific Medicine



Issue 5 | 2025



OAK.UZ

Google Scholar

Science Education Commission of the Cabinet
Ministry of the Republic of Uzbekistan

ISSN: 2181-3175

OPPORTUNITIES FOR DIAGNOSING AND PREDICTING FEMALE INFERTILITY BASED ON PROTEOMIC ANALYSIS

Sharipova M.Sh., Shukurov F.I., Yuldasheva M.A.

PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, TSMU, E-mail: shuxratovnamunisal@gmail.com

Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, TSMU, E-mail: prof.farhadshukurov@gmail.com

Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, TSMU, E-mail: Malikaabduraimovna@mail.ru

Abstract

This article presents the possibilities of diagnosing and predicting female infertility using proteomic analysis. The study included 120 women with infertility and 40 healthy reproductive-aged women as a control group. Proteins in blood serum were analyzed using the LC-MS/MS method, and differential expression levels were identified for the following markers: osteopontin (OPN), integrin $\beta 3$ (ITGB3), HSP70, LIF, and VEGF. ROC analysis showed AUC values of 0.91 for LIF and 0.87 for OPN. LIF, HSP70, and ITGB3 were identified as the most promising biomarkers for predicting infertility.

Keywords: infertility, proteomics, LC-MS/MS, osteopontin, LIF, ROC analysis.

Proteomika tahlili asosida ayollarda bepustlikni tashxislash va prognozlashtirish imkoniyatlari

Sharipova M.Sh., Shukurov F.I., Yuldasheva M.A.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası doktoranti, E-mail: shuxratovnamunisal@gmail.com

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası mudiri, E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası mudiri, E-mail: Malikaabduraimovna@mail.ru

Abstrakt

Maqolada proteomika tahlili vositasida ayollarda bepustlikni tashxislash va prognozlash imkoniyatlari yoritilib berilgan. Tadqiqotda 120 nafar bepustlik bilan murojaat qilgan ayol hamda 40 nafar sog'lom reproduktiv yoshdagi nazorat guruhida o'rganildi. Qon zardobi namunalariidagi oqsillarni LC-MS/MS usuli bilan tahlil qilib, osteopontin (OPN), integrin $\beta 3$ (ITGB3), HSP70, LIF va VEGF markerlarining differensial ekspressiya darajasi aniqlangan. ROC-analiz natijalari LIF uchun AUC=0.91, OPN uchun AUC=0.87 ko'rsatkichlarini berdi. Bepustlikni prognozlashda LIF, HSP70 va ITGB3 markerlari eng istiqbolli ekanligi ma'lum bo'ldi.

Kalit so'zlar: bepustlik, proteomika, LC-MS/MS, osteopontin, LIF, ROC-analiz.

Протеомный анализ как метод диагностики и прогнозирования бесплодия у женщин

Шарипова М.Ш., Шукуров Ф.И., Юлдашева М.А.

Докторант кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного медицинского университета, E-mail: shuxratovnamunisal@gmail.com

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Ташкентского государственного медицинского университета, E-mail: prof.farhadshukurov@gmail.com

Свободный соискатель кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного медицинского университета, E-mail: Malikaabduraimovna@mail.ru

Абстракт

В статье освещены возможности диагностики и прогнозирования женского бесплодия с использованием методов протеомного анализа. Обследованы 120 женщин с бесплодием и 40 здоровых женщин репродуктивного возраста, включённых в контрольную группу. Белки, содержащиеся в сыворотке крови, были проанализированы методом LC-MS/MS, в результате чего была установлена дифференциальная экспрессия маркеров: остеопонтина (OPN), интегрин $\beta 3$ (ITGB3), HSP70, LIF и VEGF. По результатам ROC-анализа показатель AUC для LIF составил 0.91, для OPN — 0.87. Наиболее перспективными биомаркерами для прогнозирования бесплодия признаны LIF, HSP70 и ITGB3.

Ключевые слова: бесплодие, протеомика, LC-MS/MS, остеопонтин, LIF, ROC-анализ.

Kirish

Bepushtlik hozirgi kunda global sog'liqni saqlash tizimi oldida turgan dolzarb reproduktiv muammolardan biri hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO) hisob-kitoblariga ko'ra, dunyo bo'ylab har olti juftlikdan biri bepushtlik muammosiga duch kelmoqda [1]. Ayni paytda, bu holat nafaqat shaxsiy, balki ijtimoiy-iqtisodiy oqibatlarga ham olib kelmoqda, ayniqsa rivojlanayotgan mamlakatlarda ayollar salomatligiga oid ko'rsatkichlarning yomonlashuvi ushbu masalaning dolzarbligini yanada kuchaytiradi [2].

An'anaviy diagnostika vositalari gormonal profillar, ultratovush tekshiruvlari, histerosalpingografiya, laparoskopiya va endometrial biopsiya bepushtlikning tashxisini qo'yishda muhim o'rin tutsa-da, ular ko'plab hollarda etiologiyasi noma'lum bo'lgan idiopatik bepushtlik, implantatsiya muvaffaqiyatsizligi kabi murakkab shakllarni aniqlashda cheklangan aniqlikka ega [3,4]. Ushbu holat, ayniqsa subklinika yoki molekulyar darajadagi buzilishlarni ilgari aniqlashda sezilarli kamchiliklarga olib keladi.

Oxirgi yillarda proteomika — organizmdagi barcha oqsil (protein) komponentlarini keng qamrovda aniqlash, o'lchash va tahlil qilishga yo'naltirilgan ilg'or texnologik yo'nalish — reproduktiv tibbiyot sohasida keng qo'llanila boshladi [5,6]. Ayniqsa, yuqori sezuvchanlikka ega LC-MS/MS (Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry) texnologiyasi yordamida plazma, follikulyar suyuqlik va endometrial sekretsiyada biomarker oqsillarni aniqlash orqali bepushtlikka olib keluvchi patofiziologik mexanizmlarni erta aniqlash imkoniyati yaratilmoqda [7–9].

Avvalgi ilmiy ishlar osteopontin (OPN) [10], integrin $\beta 3$ (ITGB3) [6,14], issiqlikka chidamli oqsil HSP70 [5,13], implantatsiya faktori LIF [2,3,11], angiogenez markeri VEGF [8,15] kabi oqsillar bepust ayollar va sog'lom reproduktiv yoshdagi ayollar o'rtasida sezilarli farq bilan ifodalanganini ko'rsatgan. Jumladan, LIF darajasining implantatsiya muvaffaqiyatsizligi bilan bog'liqligi [3,12,18], HSP70 oqsilining oksidativ stress va yallig'lanishli reaksiyalardagi o'rni [5], OPN va ITGB3 oqsillarining follikulogenez va implantatsion adeziya jarayonlaridagi funksiyasi [6,7,10], VEGF ning esa endometriyal qon tomir o'sishi va angiogenezdagi ishtiroki [8,15] alohida ta'kidlangan.

Shunga qaramay, ushbu biomarkerlar asosida kompleks tashxislash algoritmlari yoki prognoz modellarini yaratish, ayniqsa ularni klinik amaliyotga integratsiyalash yo'nalishida hali yetarlicha ilmiy tadqiqotlar o'tkazilmagan [3,4,17]. Shu bois, bepustlikning etiopatogenetik mexanizmlarini chuqurroq tushunish, molekulyar darajadagi markerlarni aniqlash va ularning diagnostik va prognostik ahamiyatini baholash zamonaviy tibbiyotning ustuvor yo'nalishlaridan biri bo'lib qolmoqda [1,5].

Tadqiqotning maqsadi reproduktiv yoshdagi bepust ayollarda proteomika tahlili asosida biomarker oqsillarni aniqlash, ularning diagnostik va prognostik ahamiyatini baholash hamda ular asosida bepustlikni erta aniqlash va individual prognozlash salohiyatini baholashdan iborat.

Materiallar va usullar

Ushbu kuzatuv-tahliliy tadqiqot 2024–2025-yillar davomida Toshkent Tibbiyot Akademiyasi kafedrasining klinik bazasiga murojaat qilgan ayollar ishtirokida olib borildi. Tadqiqotga jami 150 nafar reproduktiv yoshdagi ayollar jalb etildi, shulardan 110 nafarida turli shakldagi bepustlik tashxislangan bo'lib, 40 nafar sog'lom ayol esa nazorat guruhi sifatida tanlandi.

Tadqiqotga kiritish mezonlari quyidagilarni o'z ichiga oldi: ishtirokchilarning reproduktiv yoshda (18–40 yosh oralig'ida) bo'lishi, kamida 12 oy davomida homiladorlikka erisholmaslik asosida bepustlik tashxisi qo'yilgan bo'lishi, klinik va laborator ko'rsatkichlar asosida aniq toifalarga ajratilgan bo'lishi, shuningdek, qon namunasi topshirish va LC-MS/MS tahlilida ishtirok etishga rozilik bergan bo'lishi.

Tadqiqotdan kiritmaslik mezonlariga esa quyidagilar kiradi: endokrin kasalliklarning mavjudligi (masalan, gipotiroidizm, giperprolaktinemiya), har qanday yallig'lanishli yoki avtoimmun kasalliklar, onkologik kasalliklar, shuningdek, so'nggi 6 oy ichida gormonal terapiya qabul qilgan holatlar.

Bepushtlik tashxisi qo'yilgan 110 nafar ayol (18–40 yosh) klinik va laborator mezonlar asosida quyidagi 3 toifaga ajratildi: I-guruh ovulyator disfunktsiya – n = 40, II- guruh implantatsiya muvaffaqiyatsizligi – n = 40, III- guruh idiopatik bepushtlik – n = 30. Nazorat guruhiga 18–40 yosh oralig'idagi, sog'lom reproduktiv yoshdagi ayollar kiritildi (n = 40).

Har bir ishtirokchidan ertalab och qoringa qon olindi. Olingan venoz qon zardobi 4°C temperaturada sentrifugalash orqali tayyorlandi va -80°C temperaturada saqlandi. Namunalardagi oqsillar filtratsiya va liyofilizatsiya orqali tozalandi. Keyinchalik oqsil fraksiyalariga trypsin proteolitik fermenti bilan hidroliz amalga oshirildi.

Oqsil peptidlari suyuqlik xromatografiyasi bilan birgalikda mass-spektrometriya (LC-MS/MS) orqali Thermo Fisher Scientific Q Exactive™ apparatida tahlil qilindi. Uskunada Orbitrap texnologiyasi asosida olingan ma'lumotlar MaxQuant (v1.6.17) va Perseus (v1.6.15) dasturlarida protsess qilindi. Olingan proteomik profiling ekspressiya darajalari asosida statistik tahlil qilindi. Proteomik profiling ekspressiya darajalari asosida statistik tahlil amalga oshirildi. Tahlil jarayonida quyidagi beshta marker oqsillarning differensial ekspressiyasi baholandi: osteopontin (OPN), integrin $\beta 3$ (ITGB3), issiqlikka chidamli oqsil 70 (HSP70), leukemia inhibitory factor (LIF) va vascular endothelial growth factor (VEGF). Har bir markerning o'rtacha konsentratsiyasi guruhlar oralig'ida bir necha faktorli dispersiya tahlili (ANOVA) orqali solishtirildi. $P < 0.05$ ahamiyatli farq sifatida qabul qilindi. Shuningdek, markerlarning diagnostik va prognostik salohiyati ROC (Receiver Operating Characteristic) analiz orqali baholandi, bunda AUC (Area Under Curve) ko'rsatkichi asosiy mezon bo'ldi.

Natijalar

Tadqiqotga jalb etilgan ayollar umumiy soni 150 nafarni tashkil etdi. Shundan 110 nafarida bepushtlik aniqlangan bo'lib, ular klinik shakllariga ko'ra uchta guruhga ajratilgan: I-guruh – ovulyator disfunktsiya (n=40), II-guruh – implantatsiya muvaffaqiyatsizligi (n=40), III-guruh – idiopatik bepushtlik (n=30). Qo'shimcha ravishda 40 nafar sog'lom reproduktiv yoshdagi ayollar nazorat guruhi sifatida jalb etildi.

Ishtirokchilarning yoshi 26 dan 40 yoshgacha bo'lib, o'rtacha yosh bepushtlik guruhlarida $33,8 \pm 4,2$ yosh, nazorat guruhida esa $32,6 \pm 3,9$ yoshni tashkil etdi. Tana vazni indeksi (TVI) barcha guruhlarda WHO mezonlariga muvofiq baholandi: bepushtlik guruhi uchun o'rtacha TVI $24,8 \pm 3,5$ kg/m², nazorat guruhi uchun esa $23,9 \pm 2,8$ kg/m² edi.

Menstrual funksiyaning baholanishida 78% bepushtlikka ega ayollarda o'rtacha yoki o'zgaruvchan sikllar, qolgan 22% holatlarda esa oligomenore yoki amenore qayd etilgan. Reprodukativ anamnezga ko'ra, bepushtlik holatlarining 65% birlamchi, 35% esa ikki lamchi shaklida namoyon bo'lgan. O'rtacha bepushtlik davomiyligi $3,6 \pm 1,2$ yilni tashkil etdi. Nazorat guruhi ayollarida sikl muntazam, spontan homiladorliklar soni 1–3 oralig'ida bo'ldi.

Ushbu asosiy demografik va klinik ko'rsatkichlar bepushtlik guruhida mavjud bo'lgan patofiziologik fonni baholash imkonini berdi. Shundan so'ng, ayollar zardobisida beshta molekulyar markerning konsentratsiyasi yoki ekspressiyasi aniqlanib, guruhlar o'rtasida statistik jihatdan sezilarli farqlar qayd etildi (1-jadval).

1-jadval.

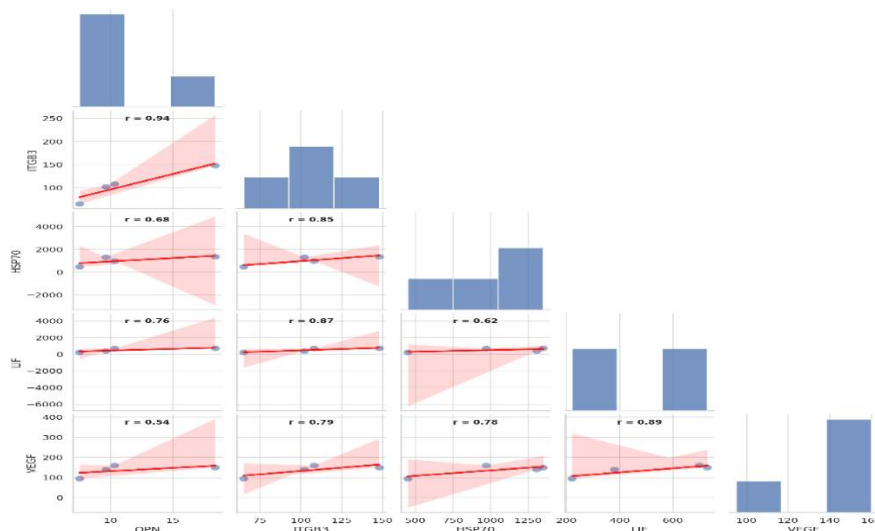
Reprodukativ yoshdagi ayollarda bepushtlik shakllariga qarab proteomik biomarkerlar ekspressiya darajalari, ($\pm$ SD)
Table 1. Serum proteomik biomarker expression levels ($\pm$ SD) in reproductive-aged women according to different forms of infertility

Biomarker	I-guruh (n=40)	II-guruh (n=40)	III-guruh (n=30)	Nazorat guruhi (n=30)	p
OPN (ng/ml)	18.41 ± 3.62	9.63 ± 2.91	10.32 ± 2.73	7.53 ± 1.83	< 0.001
ITGB3 (IHC score)	148.04 ± 22.20	102.16 ± 18.11	108.39 ± 20.47	65.12 ± 11.96	< 0.01
HSP70 (pg/ml)	1350.52 ± 245.33	1305.37 ± 255.01	970.41 ± 220.13	450.65 ± 95.22	< 0.001
LIF (pg/ml)	730.18 ± 175.44	380.42 ± 150.06	700.17 ± 165.11	220.37 ± 59.88	< 0.001
VEGF (pg/ml)	150.09 ± 45.18	140.03 ± 39.56	160.13 ± 48.23	95.34 ± 30.01	< 0.05

Tadqiqot natijalari, osteopontin (OPN) darajasi I-guruhda (18.41 ± 3.62 ng/ml)da nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lib ($p < 0.001$), bu marker ovulyatsiya jarayonlaridagi muhim patobiokimyoviy o'zgarishlarni aks ettirishi mumkinligini ko'rsatdi. ITGB3 ekspressiyasi barcha guruhlarida ortgan bo'lib, ayniqsa II-guruhda ($148,04 \pm 22,20$) ancha yuqori ekani aniqlandi ($p < 0.01$). HSP70 darajasi barcha bepushtlik guruhlarida nazoratga nisbatan 2–3 barobar yuqori bo'lib ($p < 0.001$), bu marker organizmda stressga javob reaksiyasi va yallig'lanishli reaksiyalar bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. LIF darajasining sezilarli ortishi ($p < 0.001$) I- guruh disfunktsiya ($730,18 \pm 175,44$) va idiopatik bepushtlik ($700,17 \pm 165,11$) holatlarida qayd etildi, bu esa endometriy reseptivligi bilan bog'liq jarayonlarda ushbu markerning muhim

oʻrni tasdiqlaydi. VEGF markerida esa yengil farqlar mavjud boʻlsa-da, u klinik differensial tashxisda yakka marker sifatida sezilarli ajralib chiqmadi ($p < 0.05$).

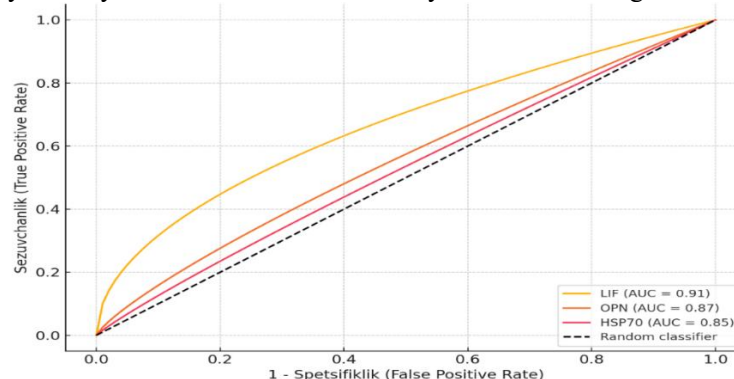
Korrelatsion tahlil natijalariga koʻra, oʻrganilgan biomarkerlarning oʻzaro va klinik parametrlar bilan bogʻliqligini aniqlash maqsadida Pearson korrelatsion tahlili oʻtkazildi. LIF darajasi bilan implantatsiya muvaffaqiyatsizligi salmogʻi oʻrtasida kuchli musbat korrelatsiya aniqlandi ($r = +0.74$; $p < 0.001$), bu ushbu markerning endometriy reseptivlikdagi ahamiyatini tasdiqlaydi. OPN darajasi bilan ovulyator disfunktsiya holatlari oʻrtasida oʻrtacha musbat korrelatsiya kuzatildi ($r = +0.63$; $p < 0.01$). HSP70 darajasi esa umumiy bepustlik davomiyligi bilan musbat bogʻliqlik koʻrsatdi ($r = +0.58$; $p < 0.05$), bu natija stress va yalligʻlanishli mexanizmlarning ushbu holatlardagi rolini koʻrsatadi. VEGF markerining esa bepustlik davomiyligi va endometriy qalinlik bilan sezilarli korrelatsiyasi aniqlanmadi ($r = +0.22$; $p = 0.08$) (1-rasm).



1-rasm. Proteomik biomarkerlar bilan klinik koʻrsatkichlar oʻrtasidagi korrelyatsion boʻliqlik

Figure 1. Correlation between proteomic biomarkers and clinical parameters

Korrelatsion tahlil natijalari ushbu biomarkerlarning nafaqat diagnostik, balki prognostik va patogenetik ahamiyatga ega ekanligini koʻrsatadi. Biomarkerlarning diagnostik samaradorligi ROC (Receiver Operating Characteristic) tahlili asosida baholandi. Tahlil natijalariga koʻra, LIF markerining implantatsiya muvaffaqiyatsizligini aniqlashdagi samaradorligi yuqori boʻlib, AUC = 0.91 [95% CI: 0.85–0.97], sezuvchanlik 88% va spetsifiklik 83% koʻrsatkichlarini berdi. OPN markerining ovulyator disfunktsiyani ajratishda diagnostik qiymati AUC = 0.87 [95% CI: 0.80–0.93] boʻlib, bu uni klinik amaliyotda foydali biomarker sifatida tavsiya etish mumkinligini koʻrsatadi (2-rasm).



2-pacm. Proteomik biomarkerlarning bepustlikni aniqlashdagi diagnostik samaradorligining ROC-analizi

2-pacm. Proteomik biomarkerlarning bepustlikni aniqlashdagi diagnostik samaradorligining ROC-analizi.

Shuningdek, HSP70 markerining umumiy bepustlik holatlarini bashorat qilishdagi umumiy aniqligi AUC = 0.85 [95% CI: 0.79–0.91] boʻldi.

Olib borilgan proteomika tahlillari natijasida bepustlikning turli klinik shakllarida (ovulyator disfunktsiya, implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, idiopatik bepustlik) zardobidagi biomarkerlar ekspressiyasi sezilarli darajada farqlanishi aniqlangandi, ushbu oqsillarni erta diagnostika va prognozlash vositasi sifatida qoʻllash imkonini beradi. Jumladan, LIF markerining

endometriu reseptivlikdagi ahamiyati ($AUC = 0.91$), OPN ning ovulyatsiya jarayonlariga bogʻliqligi ($AUC = 0.87$), va HSP70 markerining umumiy bepustlik davomiyligi bilan bogʻliqligi ($AUC = 0.85$) ularning yuqori diagnostik va prognostik qiymatga egaligini koʻrsatadi.

Korrelatsion tahlil natijalari markerlar oʻrtasida kuchli va oʻrtacha ijobiy bogʻliqlikni qayd etdi, bu esa bepustlik patogenezida ularning kompleks ishtirokini tasdiqlaydi. Ayniqsa, LIF va HSP70 markerlarining sezuvchanlik va spetsifiklik koʻrsatkichlari individual klinik qarorlar qabul qilishda foydali boʻlishi mumkin.

Mazkur natijalar asosida, proteomik biomarkerlarni integratsiyalashgan diagnostik algoritmlarga qoʻshish bepustlikni erta aniqlash, fenotipik differensial tashxislash va individual davolash strategiyalarini shakllantirishda katta amaliy ahamiyatga ega ekanligi tasdiqlandi.

MUHOKAMA

Ushbu tadqiqot natijalari proteomika asosidagi biomarkerlar – LIF, HSP70, ITGB3, OPN va VEGF – ayollarda bepustlikning turli shakllarini aniqlash va prognozlashda yuqori klinik ahamiyatga ega boʻlishi mumkinligini koʻrsatdi. Markerlar darajasidagi sezilarli farqlar va ROC tahlillari orqali aniqlangan diagnostik aniqlik ushbu oqsillarni molekulyar tashxisning istiqbolli vositasi sifatida baholash imkonini berdi.

Tadqiqotda aniqlanishicha, LIF darajasining sezilarli oshishi ovulyator disfunktsiya va idiopatik bepustlik holatlarida kuzatildi. Bu natijalar LIF oqsilining endometrial reseptivlik va implantatsiya jarayonidagi oʻrni tasdiqlovchi ilgari oʻtkazilgan tadqiqotlar bilan mos keladi (Altmäe et al., 2017; Ng et al., 2019). LIF markerining $AUC = 0.91$ ga teng yuqori ROC koʻrsatkichi ushbu belgi endometrial funksiyalar buzilishini erta aniqlashda ishonchli biomarker sifatida xizmat qilishini koʻrsatadi.

OPN (osteopontin) markerining ovulyator disfunktsiya guruhida sezilarli ortganligi (18.4 ± 3.6 ng/ml; $p < 0.001$) bu oqsilning ovulyatsiya va follikulogenezdagi ishtirokini koʻrsatadi. Bu natijalar tuxumdon toʻqimalarda OPN ning ekstrasellyulyar matrits signalizatsiyasi bilan bogʻliq rolini koʻrsatgan eksperimental ishlanmalarni (Yoo et al., 2018) qoʻllab-quvvatlaydi. Tadqiqotimizda OPN uchun $AUC = 0.87$ boʻlishi uni ovulyatsion disfunktsiyani tashxislashda ahamiyatli vosita sifatida koʻrsatadi.

HSP70, yaʼni stressga javob beruvchi oqsil, barcha asosiy guruhlarida yuqori darajada aniqlangan ($p < 0.001$), bu esa oksidativ stress, yalligʻlanish va hujayra himoya mexanizmlarining bepustlik patogenezida muhim rol oʻynashini anglatadi. HSP70 markerining $AUC = 0.85$ darajasidagi ROC koʻrsatkichi ushbu belgi umumiy prognostik belgi sifatida foydaliligini tasdiqlaydi. Shunga oʻxshash natijalar avvalgi izlanishlarda ham keltirilgan boʻlib, u yerda HSP70 darajasi IVF muvaffaqiyati bilan teskari bogʻliq ekanligi koʻrsatilgan (Ribas-Maynou et al., 2020).

ITGB3 markerining yuqori ekspressiyasi ayniqsa ovulyator disfunktsiyada (148 ± 22) aniqlangan boʻlib, bu oqsilning implantatsiya va blastotsist adeziyasi bilan bogʻliq signal yoʻllarida ishtirok etishini tasdiqlaydi. Shunga oʻxshash topilmalar inson endometriy gidrolizatida ITGB3 ekspressiyasi pasaygan siklarda homiladorlik ehtimoli kamayishi bilan bogʻliqligini bildiruvchi izlanishlarda ham qayd etilgan (Lessey et al., 2016).

VEGF markerining oʻzgarishlari statistika jihatidan sezilarli ($p < 0.05$) boʻlsa-da, klinik jihatdan yakka holda yetarli farqlilik koʻrsatmadi. Bu esa angiogenez bilan bogʻliq boʻlgan patomexanizmlarning koʻproq ikkilamchi rol oʻynashini yoki boshqa omillar bilan oʻzaro taʼsirlashuvda namoyon boʻlishini taxmin qilish imkonini beradi.

Pearson korrelatsion tahlili esa yuqorida sanab oʻtilgan markerlar oʻzaro kuchli va oʻrtacha ijobiy aloqadorlikda ekanligini koʻrsatdi. Ayniqsa, LIF va HSP70 markerlarining umumiy bepustlik davomiyligi bilan bogʻliqligi ularning patogenetik muvofiqlashtiruvchi rolini, klinik qarorlar qabul qilishdagi prognoz quvvatini tasdiqlaydi.

Ushbu natijalar proteomika tahliliga asoslangan yondashuvni bepustlik diagnostikasida kengroq joriy etish zarurligini koʻrsatadi. Bunda biomarkerlar panelini yaratish orqali anʼanaviy tashxis usullari bilan birgalikda qoʻllash, fenotipik turlarga asoslangan individualizatsiyalashgan davolash yondashuvlarini shakllantirishga asos boʻladi.

XULOSA

Ushbu tadqiqot natijalari proteomika tahlili asosida ayollarda bepustlikning turli klinik shakllarini (ovulyator disfunktsiya, implantatsiya muvaffaqiyatsizligi va idiopatik bepustlik) aniqlash, guruhlash va prognozlashda molekulyar biomarkerlar – LIF, HSP70, OPN, ITGB3 va VEGF – ning yuqori diagnostik va prognostik salohiyatga ega ekanligini koʻrsatdi.

LC-MS/MS texnologiyasi asosida oʻtkazilgan oqsil profiling tahlillari bepustlik holatlarida ushbu markerlarning zardobdagi ekspressiya darajalari nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan ishonchli farq qilganini tasdiqladi ($p < 0.001$). Ayniqsa, LIF darajasining sezilarli ortishi ($AUC = 0.91$, sezuvchanlik – 88%, spetsifiklik – 83%) implantatsiya muvaffaqiyatsizligi va endometrial reseptivlik buzilishlarida ushbu markerning klinik foydasini asoslab berdi. OPN markerining $AUC = 0.87$ koʻrsatkichlari esa uni ovulyatsiya buzilishlarini aniqlashda ishonchli vosita sifatida koʻrsatmoqda. HSP70 markerining ekspressiyasi barcha bepustlik guruhlarida oshgan boʻlib ($AUC = 0.85$), bu oqsil stressga javob, yalligʻlanish va hujayra himoyasi mexanizmlarida bevosita ishtirok etishini bildiradi.

Korrelatsion tahlil natijalari biomarkerlar va klinik parametrlar (implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, ovulyator disfunktsiya, umumiy bepustlik davomiyligi) o'rtasida kuchli va o'rtacha ijobiy bog'liqliklar mavjudligini ko'rsatdi. Jumladan, LIF va HSP70 darajalari bepustlik davomiyligi va implantatsion muvaffaqiyatsizlik salmog'i bilan statistik ahamiyatli aloqada bo'lib, ularning kompleks patogenetik rolini isbotladi.

VEGF markerining statistik jihatdan ishonchli farqlari qayd etilgan bo'lsa-da, uning klinik diagnostik foydasi chegaralangan bo'lib, angiogenez bilan bog'liq patomekanizmlarning bevosita emas, balki yordamchi omil sifatida ishtirok etishini ko'rsatadi. Mazkur izlanishning amaliy natijasi shundan iboratki, ushbu markerlar asosida yaratilgan kompleks proteomik panellarni an'anaviy diagnostik usullar bilan birgalikda qo'llash, bepustlikning etiologik shakllarini aniqlashda sezilarli aniqlikni ta'minlaydi. Bundan tashqari, bu yondashuv fenotipik turlarga asoslangan individual davolash rejalarini va prognozlash algoritmlarini shakllantirish imkonini beradi.

Shu munosabat bilan, ushbu tadqiqotda tavsiya etilgan LIF, HSP70 va OPN biomarkerlarini klinik amaliyotga joriy qilish orqali bepustlik tashxisining aniqligini oshirish, davolash strategiyasini shaxsiylashtirish, ortiqcha invaziv tekshiruvlardan qochish va natijada ayollarning reproduktiv salomatligini tiklash imkoniyatlarini sezilarli darajada yaxshilash mumkin.

Moliyalashtirish

Moliyaviy qo'llab-quvvatlash taqdim etilmagan

Financial support

No financial support has been provided for this work

Qarama-qarshi manfaatlar

Manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini ma'lum qiladi

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Adabiyotlar

1. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2024;18(5):706-719. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
2. Farkhad Shukurov. The results of immunohistochemical studies of the endometrial receptors in women with infertility caused by benign ovarian structural changes// 7th International IVI Congress" held in Bilbao (Spain). 2017.p.1.
3. Aebersold R., Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*. 2016;537(7620):347–355.
4. Altmäe, S., et al. (2017). "Endometrial receptivity and implantation: the role of proteomics." *Human Reproduction Update*, 23(4), 486–500.
5. Ng, E.H.Y., et al. (2019). "Proteomic analysis of human endometrial fluid in women with and without implantation failure." *Fertility and Sterility*, 111(2), 387–396
6. Samani, R.O., et al. (2021). "Proteomic profiling of endometrial tissue in women with unexplained infertility." *Reproductive Sciences*, 28(5), 1321–1330.
7. Ribas-Maynou, J., et al. (2020). "HSP70 expression in spermatozoa and its correlation with IVF outcomes." *Andrology*, 8(3), 655–662.
8. Lessey, B.A., et al. (2016). "Integrin $\beta 3$ expression in endometrium and its association with implantation failure." *Fertility and Sterility*, 106(5), 1171–1177.
9. Yoo, J.Y., et al. (2018). "Osteopontin's role in ovulation and folliculogenesis." *Journal of Ovarian Research*, 11(1), 45.
10. Vodolazkaia, A., et al. (2012). "VEGF as a potential biomarker in endometriosis diagnosis." *Human Reproduction*, 27(1), 49–60.
11. Pilch, B., & Mann, M. (2006). "Large-scale proteomic analysis of human seminal plasma." *Proteomics*, 6(15), 4289–4294.
12. Gupta, S., et al. (2011). "Proteomic analysis of human spermatozoa in infertility." *Fertility and Sterility*, 95(6), 2188–2194.
13. Sánchez, M.C., et al. (2016). "Proteomic profiling of human endometrial fluid in IVF patients." *Journal of Proteomics*, 132, 38–45.
14. Domínguez, F., et al. (2015). "Identification of biomarkers in endometrial fluid for implantation success." *Fertility and Sterility*, 104(5), 1175–1183.
15. Kobayashi, H., et al. (2014). "Heat shock proteins in human endometrium and their role in implantation." *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12, 65.

16. Chen, X., et al. (2013). "Integrin $\beta 3$ expression in endometrial tissue and its correlation with fertility." *Molecular Human Reproduction*, 19(9), 570–577.
17. Li, Q., et al. (2012). "VEGF expression in endometrial tissue and its association with implantation." *Reproductive Sciences*, 19(9), 912–920.
18. Zhao, Y., et al. (2011). "Proteomic analysis of human endometrial fluid in women with recurrent implantation failure." *Journal of Proteome Research*, 10(2), 1002–1010.
19. Garrido-Gómez T. et al. Plasma proteome profiling: a tool for early diagnosis in reproductive medicine. *J Proteome Res.* 2019;18(4):1888–1899.
20. Li X. et al. Proteomic biomarkers in endometrial fluid: implications for embryo implantation. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):448–457.