

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АСКАРОВА ЗЕБО ЗАФАРЖОНОВНА

**АНОМАЛ ҚОН КЕТИШИ БЎЛГАН ПЕРИМЕНОПАУЗА
ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРНИ ОЛИБ БОРИШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)

Аскарова Зебо Зафаржонова

Аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги
аёлларни олиб боришни оптималлаштириш..... 3

Аскарова Зебо Зафаржонова

Оптимизация ведения женщин с аномальными
маточными кровотечениями в период перименопаузы..... 25

Askarova Zebo Zafarjonovna

Optimize the management of perimenopausal
women with abnormal uterine bleeding..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АСКАРОВА ЗЕБО ЗАФАРЖОНОВНА

**АНОМАЛ ҚОН КЕТИШИ БЎЛГАН ПЕРИМЕНОПАУЗА
ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРНИ ОЛИБ БОРИШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib1114 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.rscs.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Алиева Дилфуза Абдуллаевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Ешимбетова Гулсара Закировна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Катгаходжава Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи муассаса: **Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ да соат ____ да мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек кўчаси, 132-а уй. Тел.:(+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек кўчаси, 132-а уй. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

У.Ю.Юсупов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси
ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори

М.М. Файзырахманова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, биологик фанлари номзоди

Ф.М.Аюпова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда дунё мамлакатларининг барчасида аёллар орасида перименопауза ёшида бачадондан аномал қон кетишлари (БАҚК) тобора ортиб бормоқда. Касалликни кечиши, аёллар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Халқаро акушер гинекологлар федерацияси (FIGO) маълумотларига кўра, «...перименопауза ёшида бачадондан аномал қон кетишлар гинекологик касалликлар орасида 70 фоизни ташкил қилмоқда»¹. Аёлларда перименопауза ёшида бачадондан аномал қон кетишлари ҳолатлари ва аёллар ўлимининг юқорилиги ўз навбатида, аномал қон кетишдан азият чеккан аёллар ҳаёт сифатини оширишга замонавий ёндашувлар ва олиб бориш оптималлаштирилган алгоритмларини ишлаб чиқишга талаб ортиб бормоқда. Бугунги кунда бачадондан аномал қон кетишидан азият чеккан перименопауза ёшдаги аёлларда қондаги баъзи молекуляр-генетик детерминантларнинг ахамияти ўзаро патогенетик боғлиқлигини чуқур таҳлил қилиш орқали касалликни даволаш бирламчи аҳамиятга эгадир.

Жаҳон миқёсида перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетишини олдини олиш, уни эрта босқичда ташхислаш ва даволаш чоратадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада перименопауза даврида аёлларда бачадондан аномал қон кетиши келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, касалликнинг молекуляр-генетик омилларини аниқлаш, унинг аҳамиятли генотиплари ва номзод генлар аллел вариантларининг фенотипик кўринишлари билан ассоциациясини аниқлаш, касалликни прогнозлашда генлар полиморфизми аҳамиятини аниқлаш, клиник-морфогенетик тадқиқотлар асосида перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетиши бўлган аёлларни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш, аёллар ўлим кўрсаткичларини камайтириш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини яхшилаш, жумладан репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, болалар ўлимини

¹С.О. Дубровина, Л.В. Киревнина, М.Н. Лесной Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение Акушерство и Гинекология №1 / 2021. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.170-177>

камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, перименопауза даврида аёлларда бачадондан аномал қон кетиши хавфини эрта ташхислаш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ–4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон миқёсида ҳозирга қадар олиб борилган илмий-тадқиқотлардан олинган натижалар шуни кўрсатдики, перименопауза даврида аёлларда ҳайз кўришнинг бузилишлари орасида энг кўп учрайдиган шаклларида бири, перименопауза даврда бачадондан аномал қон кетиши бўлиб касалхонага ётқизилган аёлларда 10 дан 35 фоизгача ҳолатларда БАҚК перименопаузал даврга тўғри келади (Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., 2019; Gull B., Carlsson S., 2018; Ragupathy K., Cawley N., Ridout A., 2018). Замонавий қарашларга кўра, аномал бачадон қон кетиши гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизимидаги функционал бузилишлар натижасида юзага келади, уларнинг асосида тухумдонлар гормонлари ритмик секрециясининг бузилиши ётади (Сухих Г.Т., Адамян Л.В., 2019; Доброхотова Ю.И., Сапрыкина Л.В., 2018; Singh S., Best C. 2018).

Аҳоли орасида ёш билан боғлиқ ўзгаришлар орасида ўтиш ёшидаги аёллар касалликлари алоҳида ўрин тутаяди, шу билан бирга, ушбу даврнинг асосий муаммоларидан бири перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетишлар, олегоменорея, менорагия, метрорагия ёки полименорея гипоталамусда жойлашган безларнинг фаоллигини бузилиши натижасида бачадон миометрий қавати билан контактлилиги пасайишида юзага келади (Султонова Д.А., 2018). Даволаш усулларининг такомиллаштирилганига қарамай, сўнгги йилларда эндометрий гиперплазияси билан касалланиш кўпаймоқда. Буни моддалар алмашинуви бузилган аёллар сонининг ортиши,

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони // www.lex.uz.

сурункали соматик касалликлар, иммунитетнинг пасайиши, шунингдек, номақбул экология билан боғлайдилар (Horvath В.,2018). Соҳа мутахассислари томонидан сўнгги ўн йилликларда молекуляр биология, ген инженериясининг ривожланиши билан одам организмининг физиологик ва патологик жараёнларида иштирок этувчи генлар экспрессиясини бошқариш механизмларини ўрганишда сезиларли ривожланишга эришилди (Алиева Д.А., 2020; Аюпова Ф.М.,2018).

Сўнгги йилларда бачадондан аномал қон кетишининг ривожланиши организмда TP53 ва MMP9 генлари полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларининг учраши туфайли содир бўлиши исботланган (Herman M.C., Mak N., Geomini P.M., 2019). Тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатадики, бачадондан аномал қон кетишига сабаб молекуляр- генетик маркерлар ва гипоталамо-гипофезар-тухумдон тизимидан ажраладиган гормонлар функциясининг бузилишидир (Аюпова Ф.М., 2017; Мавлонова Г.Ш.,2021). Бачадондан аномал қон кетишида молекуляр-генетик маркерлар TP53, PAI, MTHFR, GSTP1, MMP9 эндометрий саратони ривожланиш хавфи, эндометрий гиперплазиясининг турли типдаги морфофункционал хусусиятлари, шунингдек ўсма супрессор генларининг инактивациясига, пролиферацияга, ангиогенезига, апаптоз пасайишига олиб келувчи эпигенетик ва генетик бузилишлар аниқлаб беради (Bofill R.M., Lethaby A., Low C., 2019; Саидова Р. А2018).

Мамлакатимизда бачадондан аномал қон кетишининг клиник белгилари, текширув усуллари ва даволашга бағишланган қатор тадқиқотлар амалга оширилган (Мавлонова Г.Ш., 2021; Ашурова С.А., 2019). Шунингдек, ёш олимларнинг тадқиқотларида перименопауза ёшдаги аёллар саломатлигига эътибор қаратилиб, уларга давлатимиз томонидан кўрсатилаётган юксак эътибор натижаси тиббий ва ижтимоий жиҳатдан таҳлил этилган. Шу билан бирга кузатувлар Самарқанд вилояти ҳудудида перименопауза ёшдаги аёллар орасида бачадондан аномал қон кетиши унинг учраши ҳамда самарали ва иқтисодий қулай ташхислаш усуллари такомиллаштирилмаганлигидан далолат бермоқда. Бу эса ушбу йўналишдаги тадқиқотларни амалга ошириш долзарб илмий-амалий аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 «Замонавий диагностика, даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш» (2016-2022 йй.) амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёлларни олиб боришни оптималлаштиришдан иборат

Тадқиқотнинг вазифалари:

перименопауза давридаги аёлларда бачадондан аномал қон кетиши хавфининг клиник омилларини аниқлаш;

перименопауза даврида БАҚК бўлган аёллар орасида TP53 ва MMP9 генлари полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари учрашини аниқлаш;

касаллик кечишини прогнозлаш учун текширилаётган генлар полиморфизмининг учрашини аниқлаш;

клиник-морфо-генетик текширувлар натижаларини ҳисобга олган ҳолда перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетиши бўлган аёлларни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019–2020 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт институти 1-клиникаси гинекология бўлими назоратида бўлган 125 нафар бачадондан аномал қон кетишлари бўлган аёллар ва 40 нафар бачадондан аномал қон кетишлари бўлмаган аёллар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва қон зардоби молекуляр-генетик тадқиқотлар учун, олиб ташланган тўқима парчалари гистологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, ультратовуш, гистероскопия, гистологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор аёлларда бачадондан аномал қон кетиши ривожланиш хавфи ва рецидивда MMP9 Gln/Arg локусининг эхтимолий аллел ва генотипик вариантлари орасида энг юқори ишончлилиқка Arg аллели ва Gln/Arg генотипи, касаллик ташувчанлиқда эса Arg/Arg генотипик вариантга боғлиқлиги исботланган;

илк бор перименопауза давридаги аёлларда бачадондан аномал қон кетиши ва клиник асоратларининг ривожланиш хавфи, TP53 гени Arg72Pro полиморф локусининг мутацион вариантлари билан ассоциатив боғлиқ эмаслиги аниқланган;

илк бор MMP9 гени Gln279Arg ва TP53 гени Arg72Pro локусларининг мутацион вариантлари ва перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетиши бўлган аёлларда эндометрий қаватининг гистологик тузилишининг патологик ўзгариши ўртасида мутаносиб равишда боғлиқлик борлиги аниқланган;

клиник-морфологик ва молекуляр-генетик текширув натижалари асосида перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетишининг олдини олишга ва беморларни олиб боришни оптималлаштиришга қаратилган дастурлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

перименопауза даврида бачадондан қон кетишининг ривожланишида, семириш, қалқонсимон без касалликлари, юрак-қон томир тизими касалликлари, менархенинг эрта бошланиши, жинсий аъзолар яллиғланиш касалликлари, бачадон миомаси, тухумдон кисталари муҳим хавф омилли эканлиги асосланган;

перименопауза даврида аёлларда бачадондан аномал қон кетиши ривожланишини прогнозлаш учун хавф генларининг аллел ва генотипик вариантлари аниқланган;

перименопауза даврида аёлларда бачадондан аномал қон кетиши ривожланишини прогнозлаш ва олиб боришни оптималлаштирилган алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба хайвонлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёлларни олиб боришни оптималлаштириш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган, касаллик аёлларда бачадони эндометрий қаватининг гистологик тузилиши ва эндометрий қалинлиги ўлчамлари кўрсаткичлари, MMP9 Gln/Arg локусининг Gln/Arg генотипи хавфи ва рецидивда, касаллик ташувчанликда эса Arg/Arg генотипик вариантига боғлиқлиги, аёлларда эндометрий қаватининг гистологик тузилишининг ўзгариши билан MMP9 ва TP53-72 генлари полиморфизми ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижалари амалий аҳамияти перименопауза даврида бачадондан қон кетишининг ривожланишида, семириш, қалқонсимон без касалликлари, юрак-қон томир тизими касалликлари, менархенинг эрта бошланиши, жинсий аъзолар яллиғланиш касалликлари, бачадон миомаси, тухумдон кисталари муҳим хавф омили эканлигини асосланганлиги, касаллик ривожланишини прогнозлаш учун хавф генларининг аллел ва генотипик вариантлари аниқланганлиги, прогнозлаш ва олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилганлиги акушерлик асоратлар сонини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёлларни олиб боришни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

бачадондан аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёлларни олиб бориш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Бачадондан аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёлларни олиб боришни оптималлаштириш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 5 февралдаги 8н-д/51-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши перименопауза даврида бачадондан қон кетиши билан асоратланишни эрта

ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш ўз вақтида даволаш чоратадбирларини қўллашга хизмат қилган;

перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетиши ривожланишининг клиник, гистологик, генетик омилларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Самарқанд шаҳар 1- ва 3-сон туғруқ комплекслари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 мартдаги 8н-з/55-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши перименопауза даврида бачадондан қон кетишини олдини олиш, ташхислаш ва даволаш сифатини ошириш, касалликнинг асоратлари ва малигнизация даражасини қисқартириш ҳисобига аёллар ўлими кўрсаткичларини пасайтириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 1 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

Кириш қисмида тадқиқот ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Бачадондан аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёлларда ташхислаш ва даволашнинг асосий муаммолари»** деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлар манбалари мисолида адабиётлар маълумотларининг шарҳи тақдим этилган, адабиётлар маълумотларига асосланиб бачадондан аномал қон кетиши ривожланишида генетик детерминантларнинг касаллик патогенезида, ташхисидаги аҳамияти ва бачадондан аномал қон кетиши билан оғриган аёлларни гормонал даволашга бағишланган замонавий қарашларнинг таҳлили ўтказилди, шу билан бирга ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки аниқлик киритилишини талаб қиладиган жиҳатлари аниқланди. Биринчи боб таҳлил қилинган материални умумлаштирувчи хулосалар билан яқунланади.

Диссертациянинг **«Аёлларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган**

тадқиқот усуллари » деб номланган иккинчи бобида илмий ишда қўлланилган асосий текширув материаллари ва усуллари баён этилган.

Тадқиқот 2019 йилдан 2021 йилгача бўлган даврда СамТИ 1-клиникасининг гинекология бўлимига ётқизилган перименопауза даврида БАҚК билан оғриган 125 нафар аёл ва бачадондан аномал қон кетиши бўлмаган 40 нафар шу ёшдаги аёлларнинг клиник ва лаборатор текширувига асосланган. Текширилганларнинг ҳаммаси 3 гуруҳга бўлинган: I гуруҳ БАҚК билан оғриган 90 нафар аёл, II гуруҳ БАҚК рецидиви бўлган 35 нафар аёл ва 40 нафар бачадондан аномал қон кетиш бўлмаган назорат гуруҳига киритилган аёллар.

Текширувдан ўтган ҳамма аёлларнинг ёши 43 ёшдан 51 ёшгача бўлиб, ўртача $46,9 \pm 1,6$ ёшни ташкил этди.

Текширилаётган аёлларда бачадондан аномал қон кетишининг ривожланишида соматик касалликларнинг частотаси муҳим роль ўйнаганлиги аниқланди. Юрак-қон томир тизими касалликларининг кўп учраш суръати ҳам диққатга сазовордир, эндокрин тизим касалликлари орасида семизлик ва қалқонсимон без касалликлари, сийдик чиқариш тизими касалликлари, темир танқислиги анемияси аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Анамнездан менархенинг бошланиши ҳам муҳим аҳамиятга эга бўлиб, БАҚК билан оғриган аёлларда менархе кўпинча эрта бошланган, бундан ташқари анамнезда гинекологик касалликлар ва ўтказилган операциялар муҳим аҳамиятга эга бўлган. Аёлларнинг барчасида ТВИ (тана вазни индекси) аниқланган.

Кузатув остида бўлган барча аёллар соматик, акушерлик ва гинекологик анамнезни синчковлик билан ўрганиш орқали чуқур клиник текширишдан ўтказилдилар, шунингдек аёлларнинг ёши, менархе, репродуктив тизимнинг ҳолатини, ҳомиладорлик ва туғруқларнинг қандай кечганлиги ҳам эътиборга олинди. Умумий текширув, ташқи ва ички гинекологик текширув, қон, сийдик клиник таҳлиллари ўтказилди, қон гуруҳи ва резуси аниқланди. Анамнезга оид маълумотларнинг касаллик кечишининг ўзига хос хусусиятларининг клиник-статистик таҳлили махсус ишлаб чиқилган бирламчи карталар асосида амалга оширилди. Картага умумий клиник махсус текширишлар ва генетик тадқиқотлар натижалари киритилди.

Кичик чаноқ аъзолари УТТ бемор аёлларни мурожат қилиб келганида ва даволаш жараёнида амалга оширилган. УТТ контакт сканерлаш тизимларига тегишли бўлган ва вақтнинг реал масштабида ишловчи, RA 134-8-D трансабдоминал датчиги ва RIC 6-12-D трансвагинал датчиги бўлган «Voluson730-Expert» (Япония) ва 5 МГц частотали трансвагинал конвекс датчиги бўлган «Aloka SSD 500» (Япония) аппаратларида амалга оширилди. Эхографик текширувда бачадоннинг ҳажми ва жойлашуви, миометрий, эндометрий, тухумдонларнинг, патологик хосилаларини тузилиш хусусиятлари баҳоланди. Бачадон эндометрий (М-эхо) ҳажмига алоҳида эътибор қаратилди.

Гистероскопия томир ичи анестезияси остида дастлаб цервикал канали 7,5 мм гача кенгайтирилганидан сўнг, «Karl Storz» (Германия) фирмасининг каттиқ 7 мм ли гистероскопи ёрдамида ўтказилди. Масофавий мухит сифатида

натрий хлориднинг 0,9% эритмаси қўлланилди. Бачадон бўшлиғидаги босимнинг барқарорлиги «Karl Storz» фирмаси (Германия) Hysteromat ёрдамида 100 мм сим.уст. даражасига етказилиб ва сақлаб турилган. Гистероскопия давомида бачадон бўшлиғининг катталиги, шакли, ранги, қалинлиги, эндометрийнинг қалинлиги, полипларнинг мавжудлиги ва бачадон ичи бошқа патологиялари мавжудлиги аниқланди.

Гистероскопик кўрик вақтида бачадон бўшлиғи деворларини қириш амалга оширилган.

Тадқиқотнинг морфологик бўлими жарроҳлик материалининг гистологик текширувини ўз ичига олди. Олиб ташланган тўқима парчалари 10% нейтрал буферланган (фосфатли) формалин билан фиксацияланган, карусель типидagi STP-120 (Microm, Германия) гистологик аппаратида қайта ишланган. Тўқима ямалиши EC-350-1 (Microm, Германия) модулли станцияси (Мицром, Германия) ёрдамида ўтказилган. Кейин эса ҳар бир блокдан қалинлиги 4 мкм бўлган камида 10 поғонали кесмалар тайёрланган, сўнгра гематоксилин-эозин билан бўяш амалга оширилган.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг лабораторияси базасида олиб борилди. Ушбу усулда TP53-72 ва MMP9 генлари аллеллари ва генотипларининг полиморфизми БАҚК билан оғриган беморларда ва шартли-соғлом донор-аёлларда тарқалиш частотаси ўрганилди.

Текширилаётган аёлларнинг веноз қон зардоблари пробиркага жойлаштирилган ва -20°C ҳароратда сақланган. Олинган барча намуналарни ўрганиш бир вақтнинг ўзида амалга оширилди. Қон зардоби намуналаридан RNeasyMiniKit (QIAGEN) тўпланмаси ёрдамида ДНК ажратиб олинди, сўнгра First Strand c DNA Synthesis Kit (Fermentas, Россия) қайта транскрипция учун тўпланма таркибидаги oligo (dT) нуклеотидлар ва M-MLV-қайта транскриптазаларни қўллаш билан қайта транскрипция ёрдамида комплементар ДНК занжирини (кДНК) қуриш амалга оширилди. Танланган генларнинг экспрессиясини ўрганиш учун реал вақтдаги полимераз занжир реакцияси усули қўлланилди (Real-timePCR, RT-PCR), ушбу усул SYBR-greenI (ЗАО «Синтол», Россия) интеркалирловчи бўёқни қўллаш билан «RotorGene6000» («Corbett Research» фирмаси) амплификаторида бажарилди. Миқдорий баҳолаш нисбий миқдорий таҳлил усулини (AASt) қўллаш билан амалга оширилди. Бунинг учун ҳар бир текширилаётган ген (А) учун эгри амплификациянинг экспоненциал ўсиш босқичига етгани ҳолатида текширилаётган ген (А) ва house-keepinggene гени бета-2 микроглобулин (HS-gene) ўртасидаги цикллар (ACt) фарқи ҳисоблаб чиқилган. Чегара даражаси (Threshold) қўлда, қурилмага оид тавсиялар ва адабиётлар маълумотларига мувофиқ аниқланди. Кейин эса, ҳар бир геннинг нусхалари сонидида ифодаланган экспрессиясининг даражаси (MMP9, TP53) ҳисоблаб чиқилди. Бунинг учун реакция самарадорлиги 2 га тенг сифатида қабул қилинди. Шундагина AC кўрсаткичлари қийматларига мувофиқ 2"ACt га тенг нусхалар сони ҳисоблаб чиқилди. Кейин эса асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги

экспрессия даражасининг қийматлари фарқи (2"ААСт) статистик ҳисоблаб чиқилди.

Тадқиқот маълумотлари Pentium-IV шахсий компьютерда Microsoft Office Excel-2013 дастурий таъминот тўплами ёрдамида статистик равишда қайта ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадрат оғиши (σ), ўртача (m), нисбий (P) катталикларнинг стандарт хатоларини ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти тақсимланишларнинг меъёрида эканлиги (экспесс мезони бўйича) ва асосий дисперсияларнинг тенгилини текшириш (F – Фишер мезони) мобайнида хато эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Стьюдент мезони (t) бўйича аниқланди. Сифат катталиклари учун статистик аҳамият χ^2 мезони ёрдамида (хи-квадрат) ва p-мезон ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. $P < 0,05$ ишончлилиқ даражаси статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Перименопауза даврдаги аёлларда БАҚК касаллигини прогнозлаш мезонлари ҳисоблаш статистик усуллар ёрдамида амалга оширилди. БАҚК ривожланишига омилларнинг таъсир даражаси бир факторли дисперс таҳлил усули билан ўрганилди. Фишер мезонининг қиймати ва унинг аҳамияти аниқланди. Бизнинг тадқиқотларимизда БАҚК ривожланишининг хавф омиллари ўртасидаги боғлиқлик даражасини аниқлаш учун имкониятлар муносабатини (OR) ва ривожланишнинг нисбий хавфини (RR) аниқладик.

Омилларнинг прогнозтик аҳамиятини аниқлаш учун таъсирчанлик, сезгирлик, прогнозлаш натижасининг қиймати ва салбий натижанинг прогнозлашга оид қийматини аниқлашдан фойдаландик.

Диссертациянинг **«Бачадондан аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёллар эндометрийсининг клиник-морфологик хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида асосий гуруҳлардаги 125 нафар аёлнинг клиник-морфологик текширувлари натижалари келтирилган. Аёлларнинг клиник-анамнез кўрсаткичлари ўрганилди. Иккала асосий гуруҳдаги беморларнинг шикоятлари таҳлил қилиниши билан, текширилганларнинг аксариятида клиникага ётқизилганида - 59 нафар (65,6±5,0%) I гуруҳ ва 25 нафар (71,4±7,6%) II гуруҳ беморларида турли интенсивликдаги жинсий аъзолардан қонли ажралмалар келиши қайд этилди. Касалхонага ётқизилишидан аввал қонли ажралмалар келишининг ўртача вақти I гуруҳда 22,6±3,6 кун, II гуруҳда 35,1±3,6 кунни ташкил қилган.

Шунингдек, БАҚК рецидиви бўлган - 12 нафар (34,3 ± 8,0%) аёллар, I гуруҳдаги 13 нафар (14,4±3,7%) аёлларга нисбатан икки баробар кўпроқ қорин остидаги ва бел-думғаза соҳасидаги оғриқлардан шикоят қилганлар. БАҚК бўлган аёллар, назорат гуруҳига нисбатан саккиз марта кўпроқ қориннинг пастки қисмидаги оғриқларга шикоят қилганлар ($p < 0,001$).

Объектив текширув натижаларига кўра, барча текширилган аёллар, иккиламчи жинсий белгилари аёлларга хос тўғри ривожланганлиги аниқланди. Гинекологик текширишда уретра, парауретра йўллари, қин олд катта без каналлари патологик ўзгаришларсиз.

Бимануал текширувда БАҚК бўлган аёлларнинг биронтасида ҳам бачадоннинг нормал ҳажми қайд этилмади. Ҳомиланинг 5-6 хафталик муддатига мос келадиган бачадон катталиги I гуруҳдаги 53 нафар ($58,9 \pm 5,2\%$) ва II гуруҳдаги 17 нафар ($48,6 \pm 8,4\%$) аёлларда аниқланди. Биринчи гуруҳнинг ҳар учинчи аёлида - 29 нафар ($32,2 \pm 4,9\%$) ва II гуруҳнинг деярли ярмида – 15 нафар ($42,9 \pm 8,4\%$) аёлда бачадоннинг катталиги ҳомиладорликнинг 7-8 хафталигига мос келган. Барча беморларга эндо- ва миометрий ҳолатини баҳолаш учун УТТ ўтказилди.

Жинсий абзолардан қон кетиш кузатилаётган вақтда беморлардаги М-эхо 1 дан 15 мм гача ўзгариб турган, I гуруҳда ўртача $10,96 \pm 5,6$ мм, II гуруҳда эса $11,7 \pm 4,5$ мм ни ташкил қилган.

Қон кетиши бўлган 77 беморнинг 46 нафарида ($59,7 \pm 5,6\%$) М-эхо 7 дан 15 мм гача, 14 нафарида ($18,2 \pm 4,4\%$) 1 дан 4 мм гача, 17 нафарида ($22,1 \pm 4,7\%$) эндометрий полипи ташхиси қўйилган.

Хайз кўриши кечиккан 38 нафар ($79,2 \pm 5,9\%$) аёлларда УТТ текшириш натижаларига кўра М-эхо 10 дан 20 мм гача ташкил қилиб, ўртача кўрсаткичи $16,0 \pm 3,7$ мм га тенг бўлди, 14 нафар ($29,0 \pm 5,71\%$) беморда - эндометриал атрофия -эндометрий қалинлиги 1 дан 4 мм гача эканлиги аниқланди.

Эндометрий патологиясининг ултратовуш белгиларини гуруҳлар бўйича кўриб чиқиш давомида қуйидагилар аниқланди: эндометрийнинг 1 дан 4 мм гача қалинликда бўлиши, қон кетиш рецидиви бўлган гуруҳда I гуруҳга нисбатан 5 баробар кўпроқ кузатилган, ($p < 0,05$). Гуруҳлар ўртасида эндометрий қалинлиги 7 дан 20 мм гача бўлган беморлар сонидан ишончли фарқлар кузатилмаган.

I ва II гуруҳларда эндометрий полиплари 6 нафар ($6,7 \pm 2,6\%$) ва 5 нафар ($14,3 \pm 5,9\%$) беморларда кузатилган, бу II гуруҳда I гуруҳга нисбатан ишончли даражада кўп эканлигини кўрсатади.

БАҚК билан оғриган беморлар орасида ҳар учинчи беморда – 45 нафарида ($36 \pm 4,4\%$) УТТда бачадон миомасининг турли хил кўринишларини аниқлади. Бачадон миомасининг аниқланган турлари FIGO таснифи бўйича тақсимланди (1 жадвал). Миоманинг частотаси гуруҳлар бўйича фарқ қилмади, лекин миоманинг интрамурал тури II гуруҳ беморларида ишончли равишда кўпроқ ташхисланди – 11 нафар ($12,2 \pm 5,1\%$) I гуруҳдаги 8 нафар ($22,9 \pm 7,1\%$) рецидив кузатилган гуруҳга нисбатан, $P < 0,05$.

Учраш суръати бўйича аниқланган иккинчи патология аденомиоз эди – 34 нафар ($27,2 \pm 4\%$) асосий гуруҳда ва 4 нафар ($10,0 \pm 4,7\%$) назорат гуруҳидаги аёлларда, $p < 0,001$. Тўққиз нафар беморда бачадон миомаси ва аденомиознинг биргаликда учраши кузатилди. Бундан ташқари, шуни қайд этиш керакки, перименопауза даврада БАҚК бўлган ҳар учинчи беморда миометрий патологияси аниқланмаган – 37 нафар ($29,6 \pm 4,1\%$), назорат гуруҳида эса бу каби аёллар кўпчилигини ташкил қилган – 34 нафар ($85 \pm 5,6\%$), $p < 0,001$.

Касалхонага БАҚК билан шошилиш кўрсатмалар бўйича келиб тушган аёлларга гемостаз мақсадида транексамик кислота 5% ли 5мл дан мушак орасига кунига 2 маҳал қилинди ва диагностик гистероскопия вақтида бачадон

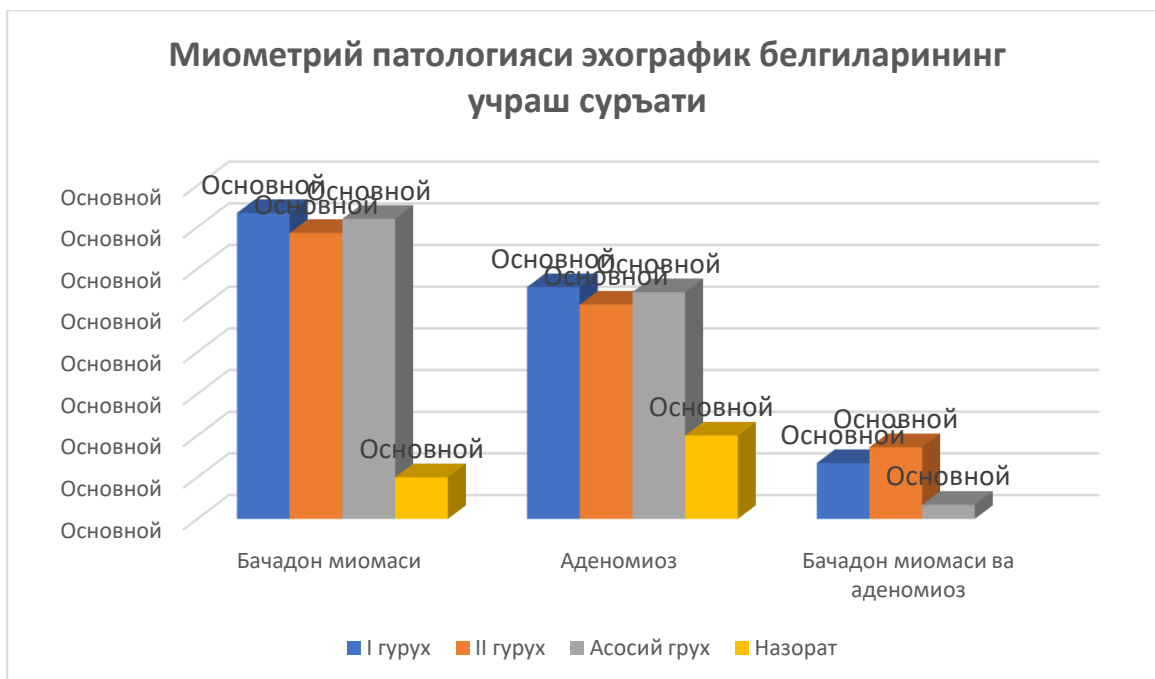
бўшлиғини тозалаш ўтказиди. Гистероскопия ва бачадон бўшлиғининг алохидалаб қириб тозалаш асосий гуруҳнинг 111 нафар (88,8±2,8%) аёлларга ўтказилди, юпқа эндометрийга эга бўлган 14 нафар (11,2±2,8%) аёлда бачадон бўшлиғининг қириш амалиёти бажарилмади, бу амалиёт I гуруҳнинг 85 нафар (94,4±2,4%) аёлларида, II гуруҳнинг 26 нафар (74,2±7,4%) аёлларида ўтказилди.

1 жадвал

УТТ бўйича миомаси бор бўлган аёлларни тақсимлаш, M±m

Миома турлари	I гуруҳ, n=90	II гуруҳ, n=35	Асосий гуруҳ, n=125
0 тур -оёқчадаги субмукоз тугун	1 (1,1±1,1%)	-	1 (0,8±0,8%)
1тур - субмукоз -интрамурал бачадон миомаси (<50%)	2 (2,2±1,6%)	1 (2,9±2,8%)	3 (2,4±1,4%)
2тур - субмукоз-интрамурал бачадон миомаси (>50%)	-	1 (2,9±2,8%)	1 (0,8±0,8%)
3тур - субмукоз-интрамурал бачадон миомаси (100%)	-	-	
4тур -интрамурал бачадон миомаси	11 (12,2±5,1%)	8 (22,9±7,1%)*	19 (3,6±0,8%)
5тур -субсероз- интрамурал бачадон миомаси миомаси (>50%)	9 (10±3,2%)	2 (5,7±3,9%)	11 (8,8±2,5%)
6тур -субсероз- интрамурал бачадон миомаси (<50%)	6 (6,7±2,6%)		6 (4,8±1,9%)
7тур -субсероз оёқчадаги бачадон миомаси	4 (4,4±2,2%)	-	4 (3,2±1,6%)
Жами	33 (36,7±5,1%)	12 (34,3±8,0%)	45 (36±4,4%)

Изох: *p <0,05 I ва II гуруҳларда таққослаганда



1-расм. Миометрий патологияси эхографик белгиларининг учраш суръати



2-расм. Бачадондан аномал қон кетиши бўлган аёлларда эндометрий гистологияси натижалари

Эндометрий гипертрофияси бўлган 111 нафар ($88,8 \pm 2,8\%$) аёлларнинг ҳаммасига қириндиларнинг морфологик текширувини ўтказдик (2-расм). УТТ эндометрий қалинлиги 1 дан 4 мм гача эканлиги таъхиси қўйилган 14 нафар ($11,2 \pm 2,8\%$) аёллар бундан мустасно бўлди. Гистологик текширувига кўра I гуруҳнинг 32 нафар ($37,6 \pm 5,2\%$) аёлларда эндометрийнинг безли гиперплазияси таъхиси қўйилган, 3 нафарига ($3,5 \pm 2,0\%$) эндометрийнинг безли гиперплазияси субмукоз миоматоз тугун билан уюшиб келиши, 9

нафарида ($10,6\pm 3,3\%$) - эндометрийнинг без-кистали гиперплазияси, эндометрий полиплари – 41 нафарида ($48,2\pm 5,4\%$) аниқланган. II гуруҳдан олинган қиринди гистологик текшируви маълумотларига кўра 5 нафарида ($19,2\pm 7,7\%$) эндометрийнинг безли гиперплазияси, 2 нафарида ($7,6\pm 5,2\%$) без-кистали гипертрофияси, 10 нафарида ($38,4\pm 9,5\%$) полиплар ташхиси қўйилган, 2 нафар ($7,6\pm 5,2\%$) аёлда эндометрийнинг безли гиперплазияси субмукоз миоматоз тугун билан бирга учраган, 6 нафар ($23,0\pm 8,2\%$) аёлда эндометрий атипик гиперплазияси (ЭАГ) ва 1 ($3,8\pm 3,7\%$) аёлда эндометрий саратони аниқланди.

Диссертациянинг «**Бачадондан аномал қон кетиши бўлган перименопауза давридаги аёлларни касаллик ривожланишидаги молекуляр-генетик хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида муҳим молекуляр-генетик предикторларни излаш асосида патологиянинг ривожланиш хавфини аниқлашга бағишланган, ҳамда БАҚК, уларнинг рецидивлари ва неоплазиялар ривожланишига маълум бир мойилликга эга бўлганлигини ҳисобга олган ҳолда биз ушбу тадқиқотда TP53-72 (Arg72Pro) гени rs1042522 ва MMP9 (Gln279Arg) гени rs17576 полиморфизмларини ахамиятини ўрганиб чиқдик. Шу муносабат билан, диссертациянинг ушбу бобида БАҚК билан касалланган беморлар ва шартли-соғлом аёл-донорларда TP53-72 (Arg72Pro) гени rs1042522 ва MMP9 (Gln279Arg) гени rs17576 полиморфизмларининг аллеллари ва генотиплари тарқалиш частотасини ўрганиш натижалари келтирилган.

TP53-72 (Arg72Pro) гени rs1042522 ва MMP9 (Gln279Arg) гени rs17576 полиморфизмларини тақсимланиш частотаси 95 нафар шартли соғлом аёл донорлардан иборат танланма гуруҳида (назорат гуруҳи) ва БАҚК билан оғриган 90 нафар аёлларда (I гуруҳ – 55 нафар БАҚК билан оғриган ва II гуруҳ – 35 нафар БАҚК рецидиви бўлган аёллар) текширилди.

Олинган натижалар TP53-72 (Arg72Pro) гени rs1042522 полиморфизмининг Arg ва Pro аллеллари, ҳамда Arg/Arg, Arg/Pro ва Pro/Pro генотипларининг БАҚК ривожланиши билан ўзаро ишончли ахамиятга эга бўлган боғлиқликнинг йўқлигини тасдиқлади. Ушбу далилларни TP53-72 (Arg72Pro) генининг rs1042522 полиморфизми БАҚК ривожланишидаги драйвер мутация эмаслиги билан изохлаш мумкин.

MMP9 (Gln279Arg) генининг rs17576 полиморфизми аллеллари ва генотиплари ташувчанлик улушини қиёсий баҳолаш асосий гуруҳда Gln и Arg аллелларининг улуши, назорат гуруҳидаги бу каби кўрсаткичлардан деярли икки барабар, ишончли даражада юқори эканлигини аниқлашга имкон берди ($\chi^2=7,63$; $p=0,01$; OR=1,8; 95%CI: 1,19-2,77).

Gln/Gln ($\chi^2=5,2$, $p=0,9$; OR=0,5; 95%CI:0,27-0,91) гомозиготли генотип ва Gln/Arg ($\chi^2=0,4$, $p=0,52$; OR=1,2; 95%CI:0,68-2,15) гетерозигот генотипи тақсимланишида биров бошқача кўриниш кузатилди. Бироқ, БАҚК билан оғриган аёлларда мутант гомозигот генотипи Arg/Arg учраш суръати унинг назорат гуруҳидаги улуши билан таққослаганда БАҚК бўлган аёлларда сезиларли даражада юқори эди ($\chi^2=4,87$; $p=0,03$; OR=2,6; 95%CI:1,09-6,0).

MMP9 (Gln279Arg) гени rs17576 полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталари тарқалиши натижаларига кўра, БАҚК билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳида Arg аллели частотасининг деярли икки баробар кўплиги ва гомозиготли Arg/Arg генотипининг БАҚК рецидивлари бўлган гуруҳда 2,6 баробар кўплиги аниқланди.

Ушбу далиллар MMP9 (Gln279Arg) гени rs17576 полиморфизмининг Arg аллели ва гомозиготли Arg/Arg генотипининг перименопаузал даврдаги аёлларда БАҚК ривожланиш хавфидаги ролини исботлайди.

MMP9 (Gln279Arg) гени rs17576 полиморфизми, асосий гуруҳда AUC=60,3, I гуруҳда AUC=60,0 ва II гуруҳда AUC=62,0 га тенглиги аниқланди. Яъни MMP9 гени AUC бўйича ўртача классификатор маркери эканлиги аниқланди. Бу эса ўз навбатида ушбу генни БАҚК рецидиви келиб чиқиш хавфининг мустақил маркери сифатида қаралиши лозимлигини белгилайди (2 жадвал).

2- жадвал

Аёлларда аномал қон кетиш ривожланиш хавфи MMP9 (Gln279Arg) гени rs17576 полиморфизмининг таххислаш ва прогнозлаш самарадорлиги кўрсаткичлари

Текширалаётган гуруҳлар	генотиплар	Прогностик кўрсаткичлар					
		Se,% (95% AUC)	Sp,% (95% AUC)	AUC	OR (95% AUC)	χ^2	P
Асосий гуруҳ, (n=90)	Gln/Arg	48,9 (38,2–59,7)	55,8 (45,2 – 66,0)	52,3	1,2 (0,7–2,1)	0,4	0,5
	Arg/Arg	63,9 (58,2–66,7)	55,8 (45,2 – 66,0)	60,3	2,4 (1,1–5,4)	2,8	0,05
I гуруҳ, (n=55)	Gln/Arg	38,18 (25,4–52,3)	55,8 (45,2 – 66,0)	47,0	0,8 (0,4–1,5)	0,5	0,5
	Arg/Arg	52,8 (29,6–55,7)	55,8 (45,2 – 66,0)	60,0	2,2 (1,1–5,4)	2,2	0,05
II гуруҳ, (n=35)	Gln/Arg	65,7 (47,8–80,9)	55,8 (45,2 – 66,0)	60,8	2,4 (1,1–5,4)	4,7	0,03
	Arg/Arg	68,7(48,9–85,6)	55,8 (45,2 – 66,0)	62,0	2,6(1,2–6,0)	5,0	0,02

БАҚК келиб чиқишини прогнозлаш коэффицентини (ПК) ҳисоблаб чиқдик (3 жадвал). MMP9 нинг салбий генотипи аниқланганда ПК 3,5 ва 5,5 тенг бўлган, яъни салбий генотип аниқланган аёлларда касаллик ва унинг рецидивлари ривожланиш хавфи юқорилигини билдиради. Прогностик коэффицентга қараб БАҚК ривожланишини баҳолаш омиллари шкаласини туздик (4 жадвал). Мавжуд бўлган омил «+» ва мавжуд бўлмаган омил «-» билан белгиланди.

Прогнозлаш натижаларини баҳолашда Ваальд-Генкин кетма-кетлик таҳлили схемасидан фойдаланилди. Прогностик коэффицент манфий суммаси -15 га тенг ва ундан юқори бўлса 95% кассалик ривожланиш эхтимоли йўқлигини белгилайди.

ПК +8, +11 балга тенглиги ҳолатларида 75% кассалик ривожланиши эҳтимоли мавжуд, ПК кўрсаткичи +8 дан кам бўлса ноаниқ прогноз келиб чиқади. Мазкур жадвал БАҚК келиб чиқишини 75% ҳолатларида прогнозлаш имконини беради.

Диссертациянинг «Перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетишлари бўлган аёлларни олиб бориш турини танлаш» деб номланган бешинчи боби эндометрийнинг морфологик тузилишига ва генетик текширувларга боғлиқ ҳолда олиб бориш турини танлашга бағишланган.

3- жадвал

Бачадондан аномал қон кетишининг ривожланиш хавфини прогнозлаш коэффиценти

Прогнозлаш омиллари	АБҚК бўлган аёллар, n=125	АБҚК бўлмаган аёллар, n =40	F	OR	RR	ПК
Соматик патология						
Юрак-қон томир тизими касалликлари	77,6	22,5	6,4	11,9	3,4	5,4
Сийдик чиқариш вазифаси касалликлари	89,6	40	6,1	12,9	2,2	3,5
Ортиқча вазн	52	27,5	2,8	2,9	1,9	2,8
Семириш	29,6	2,5	4,6	16,4	11,8	10,7
Қалқонсимон без касалликлари	52	12,5	4,9	7,6	4,2	6,2
Қандли диабет	3,2	2,5	0,2	1,3	1,3	1,1
Яқин қариндошларда жинсий аъзолар онкологик касалликлари	8,8	5	0,8	1,8	1,8	2,5
Гинекологик патология						
Бачадон миомалар	29,6	5	3,9	8,0	5,9	7,7
Бачадон бўйни касаллилари	48	17,5	3,7	4,4	2,7	4,4
Жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари	66,4	2,5	8,7	77,1	26,6	14,2
Тухумдонлар кисталари	15,2	2,5	2,7	7,0	6,1	7,8
Менструал функцияси						
Эрта менархе	31,2	5	4,0	8,6	6,2	8,0
ММР9 таркибидаги салбий геном Arg\Arg	21,1	9,5	1,8	2,5	2,2	5,5
-ММР9 ва TP53 таркибидаги салбий геномлар бирга учраши	17,6	5	2,3	4,1	3,5	3,5
-Омиллар уюшиши	40,5	2,5	21,6	14,1	13,6	4,12

Гормонал даволаш учун биз дидрогестерон, диенгест, ЛНГ-БИВ ва аГнРГ дан фойдаландик.

Дидрогестерон БАҚК бўлган аёлларнинг 32 нафари қабул қилди.

ЛНГ-БИВ эндометрий гиперплазияси ва бачадон миомаси бирга уюшган ҳолатларда 33(26,4%) нафар аёлга қўйилган. Эндометрий гиперплазияси ва аденомиоз уюшган 27(21,6%) нафар аёлга диенгест билан даво ўтказилди.

Эндометрий безли-кистозли гиперплазияси бачадон миомаси билан уюшган беш нафар аёлга гонадотроп рилизинг гормони агонистини даволаш учун қўлладик.

Жаррохлик усулларидан эндометрий абляцияси 4(3,2%) нафар аёлга бажарилди. Гистерэктомия БАҚК бўлган 23(18,4%) нафар аёлларда бажарилди. Гистерэктомияга кўрсатмалар қуйидагича эди: эндометрий гиперплазияси ва бачадон субмукоз тугуни уюшган холатларида, эндометрий гиперплазияси ва бачадон миомасини бирга уюшган холатларида ва қон зардобда ММР9 гени салбий генотиби аниқланганда, эндометрий гиперплазияси, бачадон миомаси ва аденомиози билан бирга уюшган холатда учраганда, эндометрий атипик гиперплазиясида.

4- жадвал

БАҚК ривожланиш хавфи омилларини прогнозлаш коэффицентини ҳисоблаш билан бирга баҳолаш шкаласи (ПК «+» ёки «-»)

БАҚК хавфи омили	ПК «+»	БАҚК йўқлигини билдирувчи белгилар	ПК «-»
Яқин қариндошларда жинсий аъзолар онкологик касалликлари	+5	Яқин қариндошларда жинсий аъзолар онкологик касалликларининг йўқлиги	-2
Юрак-қон томир тизими касалликлари	+4	Юрак-қон томир тизими касалликларининг йўқлиги	-3
Ортиқча тана вазни	+3	Нормал ТВИ	-2
Семизлик	+4	Меъерий ТВИ	-2
Қалқонсимон без касалликлари	+4	Қалқонсимон без касалликларининг йўқлиги	-2
Сийдик ажратиш тизими касалликлари	+4	Сийдик ажратиш тизими касалликларининг йўқлиги	-2
Эрта менархе	+3	Ўз вақтида юз берган менархе	-1
Анамнезида менструал функциясининг бузилиши	+4	Анамнезида менструал функциясининг бузилиши кузатилмаган	-2
Хомиладорлик сонининг 5 ва ундан ортиқлиги	+4	Хомиладорлик сонининг биттадан 5 тача бўлиши	-1
Анамнезда хомиланинг антенатал халок бўлиши	+2	Анамнезда хомиланинг антенатал халок бўлишининг йўқлиги	0
Ўз ўзидан юз берган бола тушиши	+2	Ўз ўзидан юз берган бола тушиши кузатилмайди	0
Бепуштлик	+5	Бепуштлик йўқ	-2
Анамнезда миома	+6	Анамнезда миома йўқ	-3
Жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари	+5	Жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари йўқ	-2
Тухумдонлар кисталари	+3	Тухумдонлар кисталари йўқ	-2
ММР9 таркибидаги салбий геном Arg\Arg	+6	ММР9 таркибидаги салбий геном Arg\Arg йўқлиги	-4
ММР9 таркибидаги салбий геном Gln\Arg	+4	ММР9 таркибидаги салбий геном Gln\Arg йўқлиги	-2

Даволаш самарадорлиги натижаларини биз консерватив даво олган барча, I гуруҳдаги 77 нафар (100%) ва II гуруҳдаги 21 нафар (100%), аёлларда кузата олдик.

Даволаш натижаларининг самарадорлигини баҳолаш учун эндометрийнинг биринчи УТТ-назорати М-эхо гормон терапияси бошланганидан 3 ой ўтгач, иккинчиси 6 ойдан кейин ўтказилди.

5- жадвал

БАҚК билан оғриган аёлларни эндометрий, миометрий ҳолатига ва ММР9 генининг генотиплари полиморфизмига боғлиқ даволаш турлари

Даволаш турлари		Эндо-миометрийпаиологияси ва ММР9 генининг полиморфизми, абс(%)
Дидрогестерон циклик	I асосий гуруҳ, n=90	Эндометрий гиперплазияси, 5 (5,5%)
	II асосий гуруҳ, n=35	-
Дидрогестерон узлуксиз	I асосий гуруҳ, n=90	Эндометрий гиперплазияси + қонда ММР9 генининг Arg\Arg генотипи аниқланиши, 21 (23,3%)
	II асосий гуруҳ, n=35	Эндометрий гиперплазияси – 3 (8,6%) Эндометрий полипи – 7 (20,0%) 10 (28,6%)
БИС-ЛНГ	I асосий гуруҳ, n=90	Эндометрий гиперплазияси + бачадон миомаси – 6 (6,7%) Эндометрий полипи +бачадон миомаси – 20 (22,2%) 26 (28,9%)
	II асосий гуруҳ, n=35	Эндометрий гиперплазияси + бачадон миомаси матки –2 (5,7%) Эндометрий полипи +бачадон миомаси – 4 (11,4%)
диеногест	I асосий гуруҳ, n=90	Эндометрий полипи + аденомиоз, 19 (21,1%)
	II асосий гуруҳ, n=35	Эндометрий полипи + аденомиоз, 5 (14,3%)
аГнРГ	I асосий гуруҳ, n=90	Безли-кистоз эндометрий гиперплазияси + бачадон миомаси – 5 (5,5%)
	II асосий гуруҳ, n=35	-
аблация	I асосий гуруҳ, n=90	Эндометрий полипи + қонда ММР9 генининг Arg\Arg генотипи аниқланиши – 2 (2,2%)
	II асосий гуруҳ, n=35	Эндометрий полипи + қонда ММР9 генининг Arg\Arg генотипи аниқланиши – 2 (5,7%)
гистерэктомия	I асосий гуруҳ, n=90	1. Безли-кистозли эндометрий гиперплазияси + бачадон миомаси + қонда ММР9 генининг Arg\Arg генотипи аниқланиши – 4 (4,4%) 2. Эндометрий гиперплазияси + бачадон субмукоз тугуни ва қонда ММР9 генининг Arg\Arg генотипи аниқланиши – 3 (3,3%). 3. Бачадон миомаси ва аденомиознинг уюшиб келиши –5 (5,5%).
	II асосий гуруҳ, n=35	1.Эндометрий гиперплазияси + бачадон миомаси ва қонда ММР9 генининг Arg\Arg генотипи аниқланиши – 2 (5,7%).

		2. Эндометрий гиперплазияси + бачадон субмукоз тугуни ва қонда ММР9 генининг Arg\Arg генотиби аниқланиши – 2 (5,7%). 3. Бачадон миомаси ва аденомиоз, эндометрий гиперплазияси билан уюшиб келиши – 3 (8,6%). 4. Эндометрий атипик гиперплазияси – 6 (17,1%).
Онколог консултацияси	II асосий гуруҳ, n=35	Эндометрий саратони, 1

Шу билан бирга, ҳеч бир ҳолатда эндометрий қалинлашишининг УТ-мезонлари аниқланмади. Ўртача эндометрийнинг қалинлиги $3,2 \pm 0,3$ мм ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, ўтказилган терапиядан 6 ой ўтгач, икки гуруҳдаги аёлларни даволаш натижаларининг таҳлили даволанишнинг самарадорлигини кўрсатди, яъни I гуруҳда 100% ни ва II гуруҳни 94,7 % ташкил қилди.

Биз умумий текширувларни, шу жумладан ММР9 генидаги салбий генотибни аниқлашни, ҳисобга олган ҳолда БАҚК бўлган аёлларни олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқдик (3-расм).

6- жадвал

Даволаш турига кўра 6 ойдан кейин беморларни даволаш натижалари

Ўтказилган даволаш	I гуруҳ, n=71		II гуруҳ, n=19	
	тузалиш	қайталаниш	тузалиш	қайталаниш
Дидрогестерон цикл бўйича	18(25,3%)	-	-	-
дидрогестерон тўхтовсиз	8(11,3%)	-	5(26,3%)	1(5,3%)
aГнРГ	5(7,1%)	-	-	-
БИС-ЛНГ	22(31,0%)	-	7(36,8%)	-
Диеногест	18(25,3%)	-	6(31,6%)	-
Жами	71(100%)	-	18(94,7%)	1(5,3%)

Хулоса қилиб айтганда, бизнинг фикримизча БАҚК бўлган аёлларнинг умумий текширувдан ўтказиш, касалликнинг кечишига генетик детерминантларнинг таъсирини аниқлаш, ташхис масалаларига қўшимчалар киритди ва органларни сақлаб қолувчи даволашни ўтказишга дифференциал ёндашув зарурлигини асослаб берди.

ХУЛОСА

1. Перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетиши ривожланишининг энг муҳим клиник омиллари семириш (ПК=10,7), қалқонсимон без касалликлари (ПК=6,2), юрак-қон томир касалликлари (ПК=5,4), менархнинг эрта бошланиши (ПК=8,0), жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари (ПК=14,2), бачадон миомаси (ПК=7,7), тухумдон кисталари (ПК=7,8) ҳисобланади.

2. TP53-72 генининг Arg\Pro полиморф локусининг салбий генотипик вариантлари бачадондан аномал қон кетишининг ривожланишига таъсир қилмайди ва мувофиқ ҳолда ушбу полиморфизм мустақил равишда БАҚК келиб чиқиши ва ривожланиши билан боғлиқ эмас (OR=1,0; $\chi^2=0,03$; p=0,9).

3. Текширилган гуруҳларда бачадондан аномал қон кетишининг ривожланиш хавфи ва уларнинг рецидивини детерминациялаш учун MMR9 Gln/Arg локусининг эхтимолий аллель ва генотипик вариантлари орасида энг юқори ишончлилиқка Arg аллели ва Arg/Arg генотиби эга. MMR9 генининг Arg/Arg генотипик варианты ташувчанлиқда касалликнинг ривожланиш хавфи асосий гуруҳда сезиларли даражада 1,8 баравар (OR=1,8; $\chi^2=4,9$; p=0,03) ва айниқса БАҚК рецидивидида 2,3 бараварга ошади (OR=2,7; $\chi^2=4,03$; p=0,04).

4. Перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетиши бўлган беморларни олиб бориш алгоритмни қўллаш, хавф гуруҳларини шаклланишига, касалликнинг натижасини прогнозлашга, эндометридаги пролифератив жараёнларни баҳолашга ва БАҚК билан оғриган аёлларда эндометрий тўқималари шиллиқ қаватининг неопластик трансформациясининг ривожланишини олдини олишга қаратилган адекват даволаш йўналишини танлашга имкон беради.



5-расм. Бачадондан аномал қон кетиши бўлган аёлларни олиб бориш алгоритми.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

АСКАРОВА ЗЕБО ЗАФАРЖОНОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН
С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ
В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Tib1114.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале “Ziyonet” (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Алиева Дильфуза Абдуллаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ешимбетова Гулсара Закировна**
доктор медицинских наук, профессор
Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного Совета PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 при Республиканском Специализированном Научно-практическом Медицинском Центре Акушерства и Гинекологии (Адрес: 100124, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека, 132-а. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100124, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека, 132-а. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2021 года).

У.Ю. Юсупов

Заместитель председателя научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

М.М.Файзырахманова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, кандидат биологических наук

Ф.М. Аюпова

Председатель Научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Аномальные маточные кровотечения (АМК) во всём мире являются одной из наиболее распространённой гинекологической патологией. У женщин в перименопаузальном периоде АМК значительно чаще протекают в виде рецидивирующих кровотечений, приводящих к анемизации организма и необходимости проведения радикального хирургического лечения. По данным международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), «...70% женщин с аномальными маточными кровотечениями приходится в перименопаузальный период...»¹. На сегодняшний день изучение полиморфизма генов у женщин с аномальными маточными кровотечениями в периоде перименопаузы, разработка алгоритма ведения женщин с данной патологией имеет большое значение.

В мире имеются научные исследования по профилактике развития, ранней диагностики, оптимизации лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы. Такие научные исследования как, определение клинических факторов риска развития аномальных маточных кровотечений, определение встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов у женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы, также изучение значения этих генов в прогнозирование заболевания, в зависимости от клинико-морфо-генетических исследований составление алгоритма ведения женщин с данной патологией являются одним из актуальных проблем поставленных перед специалистами.

В здравоохранении Республики Узбекистан предприняты масштабные целевые меры по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой медицинской помощи женщинам перименопаузального возраста, в частности, в совершенствование методов диагностики и лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями. В связи с этим «...оздоровление семьи, охрана здоровья матери и ребёнка, расширение оказания качественной медицинской помощи матери и ребёнку, оказание им квалифицированной и высокотехнологической медицинской помощи и тем самым уменьшение детской заболеваемости и смертности»² является стратегическим направлением по дальнейшему развитию Республики Узбекистан. В соответствии с этим, оптимизация ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы путем определения генетических детерминантов является одним из актуальных направлений для исследования.

¹С.О. Дубровина, Л.В. Киревнина, М.Н. Лесной Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение Акушерство и Гинекология №1 / 2021 .doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.170-177>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони // www.lex.uz.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» от 10 ноября 2020 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день проведенные во всём мире научные работы показали, что маточные кровотечения скрывают самый разнообразный спектр патологических процессов. Частота АМК варьирует в широких пределах и зависит от возраста. У госпитализированных женщин с АМК от 10 до 35% случаев приходится на перименопаузальный период (Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., 2019; Gull B., Carlsson S., 2018; Ragupathy K., Cawley N., Ridout A., 2018). Согласно современным представлениям, аномальные маточные кровотечения обусловлены функциональными нарушениями в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, в основе которых лежат нарушения ритмической секреции гормонов яичников (Сухих Г.Т., Адамян Л.В., 2019; Доброхотова Ю.И., Сапрыкина Л.В., 2018; Singh S., Best C. 2018).

Эндокринологические особенности перименопаузы связаны с истощением фолликулярного аппарата яичников, нарушением циклического выделения гонадотропинов, ановуляцией, недостаточностью лютеиновой фазы, относительной гиперэстрогенией, отсутствием прогестеронового влияния на эндометрий, следствием чего является нарушения процессов пролиферации и секреторной трансформации эндометрия (Султонова Д.А., 2018). Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, отмечен рост гиперпластических изменений эндометрия, что связывают с увеличением числа женщин, страдающих метаболическими нарушениями, ростом числа хронической соматической патологии, снижением иммунитета, а также неблагоприятной экологией (Horvath B., 2018). В связи с развитием молекулярной биологии, генной инженерии, специалистами по данному направлению, достигнут значительный прогресс в исследовании механизмов управления экспрессией генов, задействованных в патологических процессах человеческого организма (Аюпова Ф.М., 2018).

В последние годы доказано роль аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов MMP9 и TP53 в развитие аномальных маточных кровотечений у женщин в период перименопаузы (Herman M.C., Mak N., Geomini P.M., 2019). Исследования показали, что некоторые генетические маркёры приводят к нарушению в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, в свою очередь это нарушение приводит к развитию маточных кровотечений (Аюпова Ф.М., 2017; Мавлонова Г.Ш., 2021).

Риск развития рака эндометрия определяют морфофункциональные особенности различных типов гиперплазии эндометрия, а также эпигенетические и генетические нарушения, приводящие к инактивации опухоль супрессорных генов, повышению пролиферации, ангиогенеза, снижению апоптоза. По литературным данным имеется такой взгляд на проблему – молекулярно-генетические маркеры как -TP53, PAI, MTHFR, GSTP1, MMP9, идентифицированные для рака эпителия (Bofill R.M., Lethaby A., Low C., 2019; Саидова Р. А 2018).

В нашей стране имеются научные работы посвященные диагностике, лечению женщин с аномальными маточными кровотечениями (Мавлонова Г.Ш., 2021; Ашурова С.А., 2019). Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что в настоящий период лечебно-диагностическая тактика АМК относится к одной из актуальных и до конца нерешённых проблем современной гинекологии. Значительный процент рецидивов заболевания, отсутствие выбора оптимального способа лечения с учётом клинико-морфо генетических исследований, указывают на актуальность дальнейших исследований в данном направлении. Вышеизложенное диктует необходимость разработки и внедрения в гинекологическую практику оптимальных подходов к прогнозированию, диагностике и лечению этой патологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института за № 01980006703 по теме: «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2016–2022 гг.).

Целью исследования является оптимизация ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы путем определения некоторых генетических детерминантов.

Задачи исследования:

выявить наиболее значимые клинические факторы риска аномальных маточных кровотечений у женщин в перименопаузе;

изучить распределение аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов TP53 и MMP9 среди женщин с АМК в период перименопаузы;

провести оценку значимости изученных генетических показателей для прогноза течения заболевания;

разработать алгоритм ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузе с учетом результатов клинко-морфогенетических исследований.

Объектом исследования явились 125 женщин в перименопаузальном периоде с аномальными маточными кровотечениями и 40 женщин без аномальных маточных кровотечений в периоде перименопаузы обследованных и получавших лечение в гинекологическом отделении 1-клиники СамМИ за период с 2019 по 2020 годы.

Предмет исследования составляют венозная кровь, сыворотка крови для генетических исследований, соскоб эндометрия и удаленные ткани для гистологического исследования.

Методы исследований. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: клинические, инструментальные (УЗИ), гистероскопия, выскабливание полости матки с последующей гистологией, лабораторные, общеклинические, ПЦР диагностика, определения полиморфизма генов в генах MMP-9 и TP53-72, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведена оценка прогноза развития аномальных маточных кровотечений и их рецидивов путем определения неблагоприятного аллеля Arg и генотипа Arg\Arg в гене MMP9 у женщин с АМК в период перименопаузы;

впервые определено, что неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса Arg\Pro гена TP53-72 не оказывают влияния на развитие аномальных маточных кровотечений и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием аномальных маточных кровотечений;

впервые определено, что мутационные варианты локусов Gln279Arg в гене MMP9 и Arg72Pro в гене TP53 и патологические гистологические изменения эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы имеет значимую взаимосвязь;

разработан алгоритм ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы, с учетом клинко-морфологических и молекулярно-генетических обследований, позволяющий своевременно прогнозировать, проводить профилактику развития рецидивов и избрать адекватную тактику лечения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

значимыми клиническими факторами риска развития аномального маточного кровотечения в периоде перименопаузы являются ожирение, заболевания щитовидной железы, заболевания сердечно-сосудистой системы, ранее наступление менархе, воспалительные заболевания гениталий, миома матки, кисты яичников;

неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса Arg\Pro гена TP53-72 не оказывает влияния на развитие аномальных маточных

кровотечений и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием АМК ($OR=1,0$; $\chi^2=0,03$; $p=0,9$);

наибольшей достоверностью среди возможных аллельных и генотипических вариантов локуса Gln\Arg MMP9 для детерминации риска развития аномальных маточных кровотечений и их рецидивов в исследованных группах обладают аллель Arg и генотип Arg\Arg;

риск развития при носительстве генотипического варианта Arg\Arg гена MMP9 значимо увеличивается на 1,8 раза ($OR=1,8$; $\chi^2=4,9$; $p=0,03$) в основной группе и особенно в группе пациенток с рецидивами АМК в 2,3 раза ($OR=2,7$; $\chi^2=4,03$; $p=0,04$);

применение разработанного алгоритма ведения пациенток с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы дает возможность дифференцированно подходить к формированию групп риска и прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии и избрать адекватную тактику лечения, направленную на предотвращение развития неопластической трансформации слизистой оболочки тканей эндометрия у женщин с АМК.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов заключается в том, что они позволяют внести дополнительные данные по верификации факторов риска развития аномальных маточных кровотечений в период перименопаузы. Отдельные результаты работы дадут возможность совершенствованию методов патогенеза, клиники, диагностики и лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы.

Практическая значимость результатов заключается в том, что разработанный алгоритм ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями с учетом генетических обследований, позволит не только оптимально вести и лечить основную патологию, но и выбрать наиболее эффективный метод профилактики развития рецидивов аномальных маточных кровотечений, повысить качество жизни, снизить экономические затраты.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования:

разработаны методические рекомендации «Алгоритм оптимизации ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы» (заключение № 8н-з/51 Министерства здравоохранения РУз от 5 февраля 2021 г.);

разработана программа для ЭВМ: № DGU 09306 «Программа выбора тактики лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы»;

полученные научные результаты по улучшению диагностики и лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в гинекологические отделения родильных комплексов № 1 и № 3 города Самарканда (заключение № 8Н-д/55 Министерства здравоохранения РУз от 22 марта 2021 года). Внедрение полученных результатов в практику здравоохранения позволило снизить риск развития рецидивов аномальных маточных кровотечений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 1 республиканской.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, 4 из которых в республиканских и 1 в зарубежном изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка использованной цитированной литературы и приложений. Объем текстового материала составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Основные проблемы диагностики и лечения аномальных маточных кровотечений у женщин в период перименопаузы**» представлен обзор литературных данных на примере источников зарубежной и отечественной литературы, проведен анализ современных представлений посвященные патогенезу, диагностике, значению генетических детерминант в развитии аномальных маточных кровотечений и гормональному лечению женщин с аномальными маточными кровотечениями на основе литературного обзора также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Во второй главе диссертации «**Клиническая характеристика обследованных женщин и примененные методы исследования**» описаны материалы и методы исследований, основанные на клинико-лабораторном

обследовании 125 женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы и 40 женщин того же возраста без аномальных маточных кровотечений, которые поступали в гинекологическое отделение 1-й клиники СамМИ в период с 2019 по 2020 годы. Все обследованные были разделены на 3 группы: I группа 90 женщин с аномальными маточными кровотечениями, II группа 35 женщин с рецидивами аномальных маточных кровотечений. Группу контроля составили 40 женщин без аномальных маточных кровотечений.

Возрастной ценз всех обследованных варьировал от 43 до 51 года, в среднем составил $46,9 \pm 1,6$ года.

Определено, что немаловажную роль в развитии аномальных маточных кровотечений играла частота соматических заболеваний у обследованных женщин. Обращает на себя внимание значительная частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболевания мочевыделительной системы, железодефицитная анемия, из заболеваний эндокринной системы имело значение ожирение и заболевания щитовидной железы. Также имело значение из анамнеза наступление менархе, раннее менархе чаще отмечали женщины с аномальными маточными кровотечениями, имело значение гинекологические заболевания и операции, перенесенные в анамнезе. У всех женщин определялся ИМТ. Проводился общий осмотр, наружное и внутреннее гинекологическое обследование, клинические анализы крови, мочи, определяли группу и резус принадлежность крови. Клинико-статистический анализ анамнестических данных, особенностей течения заболевания проводился на основании специально разработанных карт. В карту заносили методы общеклинических специальных исследований, генетических исследований.

УЗИ органов малого таза осуществляли при поступлении пациенток и в процессе лечения, которое проводили на аппаратах “Voluson 730-Expert” (Япония), относящегося к системам контактного сканирования и работающем в реальном масштабе времени, с трансабдоминальным датчиком RA 134-8-D и трансвагинальным датчиком RIC 6-12-D и “Aloka SSD 500” (Япония) с трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 5 МГц. При эхографическом исследовании оценивали размеры и расположение матки, структурные особенности миометрия, эндометрия, яичников, патологических образований. Особое внимание обращали на толщину эндометрия (М-эхо).

Гистероскопию выполняли под внутривенной анестезией с помощью жесткого 7 мм гистероскопа фирмы “Karl Storz” (Германия) после предварительного расширения цервикального канала до 7,5 мм. В качестве дистанционной среды использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Постоянство давления в полости матки создавалось и поддерживалось на уровне 100 мм рт.ст. с помощью Hysteromat фирмы “Karl Storz” (Германия). При гистероскопии оценивали размеры, форму полости матки, цвет, толщину, складчатость эндометрия, наличие полипов и других вариантов

внутриматочной патологии. Обязательный гистероскопический контроль обеспечивал тщательность произведенного выскабливания стенок полости матки.

Морфологический раздел исследований включало гистологическое исследование операционного материала. Удаленные фрагменты ткани фиксировали в 10% нейтральном забуференном (фосфатном) формалине, подвергали обработке в гистологическом аппарате карусельного типа STR-120 (Microm, Германия). Заливку ткани проводили с использованием модульной станции ЕС-350-1 (Microm, Германия). Затем с каждого блока делали не менее 10 ступенчатых срезов толщиной 4 мкм с последующей окраской гематоксилин-эозином. Морфологический тип ГЭ определяли, используя классификацию ВОЗ 2002 года.

Молекулярно-биологические исследования проведены на базе лаборатории Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра гематологии. При данном методе изучали частоту распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1042522 гена TP53-72 (Arg72Pro) и rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) у пациенток с АМК и условно-здоровых женщин-доноров.

Сыворотки венозной крови обследуемых женщин помещали в пробирку и хранили при температуре -20°C . Исследование всех полученных образцов выполнялись одновременно. Из образцов сыворотки крови выделялась ДНК с помощью набора RNeasyMiniKit (QIAGEN), затем проводилось построение цепи комплементарной ДНК (кДНК) при помощи обратной транскрипции с использованием oligo (dT) нуклеотидов и M-MLV-обратной транскриптазы в составе набора для обратной транскрипции First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, РФ).

Для изучения экспрессии выбранных генов использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-timePCR, RT-PCR), выполненной на амплификаторе "Rotor Gene 6000" (фирма "Corbett Research") с использованием интеркалирующего красителя SYBR-greenI (ЗАО «Синтол», РФ). Количественную оценку проводили с использованием метода относительного количественного анализа (AACT). В связи с этим для каждого исследуемого гена (A) высчитывалась разность в циклах (ACt) между исследуемым геном (A) и геном «домашнего хозяйства» (house-keepinggene) бета-2 микроглобулином (HS-gene) при выходе кривой амплификации в стадию экспоненциального роста. Пороговый уровень (Threshold) устанавливался вручную, согласно рекомендациям к прибору и данным литературы. Далее высчитывался уровень экспрессии каждого гена (MMP9, TP53), выраженный в числе копий, где эффективность реакции принималась равная 2. Тогда в соответствии со значениями ACt высчитывалось число копий равное 2^{ACt} . Затем статистически обчитывалась разница значений уровня экспрессии между исследуемой и контрольной группами (2^{AACT}). Данные исследований статистически обработаны на персональном компьютере Pentium-IV с помощью

программного пакета Microsoft Office Excel-2013. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (P). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и p -критерий. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Прогнозирование АМК у женщин перименопаузального периода проведено с использованием расчетных методик и статистических методов. Степень воздействия факторов на развитие АМК изучалось методом однофакторного дисперсного анализа. Определялось значение критерия Фишера и его значимости. В наших исследованиях для установления степени связи между факторами риска и развития АМК мы определили отношения шансов (OR) и относительный риск развития (RR).

Для определения прогностической значимости факторов определены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность результата, прогностическая ценность отрицательного результата.

В третьей главе диссертации **«Клинико-морфологическая характеристика эндометрия пациенток с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы»** представлены результаты клинико-морфологических обследований 125 женщин основной группы, поделенной на I и II группы в зависимости от отсутствия и наличия рецидивов АМК в анамнезе.

В группах проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических показателей пациенток. При анализе жалоб пациенток обеих основных групп установлено, что при поступлении в клинику кровянистые выделения различной интенсивности отмечали большинство обследованных – 59 ($65,6 \pm 5,0\%$) пациенток I группы и 25 ($71,4 \pm 7,6\%$) II группы. Средняя продолжительность кровянистых выделений до поступления в стационар составила в I группе $22,6 \pm 3,6$ дней, во II группе – $35,1 \pm 3,6$ дней.

Также пациентки с рецидивирующими АМК – 12 ($34,3 \pm 8,0\%$) в два раза чаще предъявляли жалобы на боли внизу живота и пояснично-крестцовой области против 13 ($14,4 \pm 3,7\%$) пациенток из I группы, однако различие не было достоверным. В восемь раз чаще пациентки с АМК указывали на боли внизу живота по сравнению с обследованными группы контроля ($p < 0,001$).

В результате объективного осмотра было выявлено, что у всех обследованных пациенток телосложение по женскому типу, вторичные половые признаки развиты правильно. При исследовании гинекологического статуса наружные половые органы развиты правильно у всех женщин.

Уретра, парауретральные ходы, протоки больших желез преддверия влагалища без патологических изменений.

При бимануальном исследовании ни у одной пациентки не отмечены нормальные размеры матки: соответствующие 5-6 недельному сроку беременности диагностированы у 53 (58,9±5,2%) пациенток I группы и 17 (48,6±8,4%) II группы. У каждой третьей пациентки – 29 (32,2±4,9%) I группы и почти половины из II группы – 15 (42,9±8,4%) размеры матки соответствовали 7-8 недельному сроку беременности.

При анализе нарушения цикла выявлено, что при поступлении в клинику у пациенток основной группы кровотечение длительностью от 26 до 45 дней наблюдалось у 77 (61,6±4,4%), а у 48 (38,4±4,4%) были жалобы на задержку менструации.

Всем пациенткам произведено УЗИ с целью оценки состояния эндо- и миометрия. М-эхо у пациенток на фоне кровотечения варьировало от 1 до 15 мм, в среднем составила в I группе 10,96 ± 5,6 мм, во II группе – 11,7 ± 4,5 мм.

У 46 (59,7%±5,6) пациенток из 77 с кровотечением М-эхо варьировало от 7 до 15 мм, у 14 (18,2%±4,4) от 1 до 4 мм, у 17 (22,1%±4,7) диагностирован полип эндометрия. М-эхо у 38 (79,2±5,9%) пациенток из 48 с задержкой месячных составила от 10 до 20 мм, в среднем 16,0±3,7 мм.

При рассмотрении ультразвуковых признаков патологии эндометрия по группам выявлено следующее: толщина эндометрия от 1 до 4 мм в 5 раз чаще имела место в группе с рецидивами кровотечения по сравнению с ее частотой в I группе ($p < 0,05$). Достоверных различий среди групп не имело количество пациенток с толщиной эндометрия от 7 до 20 мм.

Среди пациенток с АМК у каждой третьей – 45 (36±4,4%) на УЗИ выявлены различные варианты миомы матки. Выявленные варианты миомы матки распределили по классификации FIGO (таблица 1). По группам частота миом не отличалась, кроме того, что интрамуральный вариант миомы достоверно чаще диагностирован на УЗИ у пациенток II группы – 11 (12,2±5,1%) против 8 (22,9±7,1%) в I группе, $p < 0,05$.

Второй выявленной патологией по частоте был аденомиоз – 34 (27,2±4%) против 4 (10,0±4,7%) в контроле, $p < 0,001$. У 9 пациенток имело место сочетание миомы матки и аденомиоза. Кроме того, следует отметить что только у каждой третьей пациентки с АМК в перименопаузе не диагностировано патологии миометрия – 37 (29,6±4,1%), тогда как в группе контроля таковых было подавляющее большинство – 34 (85±5,6%), $p < 0,001$.

Пациенткам, поступившим в стационар по неотложным показаниям с АМК, с целью гемостаза проводилось лечение транексамовой кислотой 5%-5 мл внутримышечно в день два раза и лечебно-диагностическое выскабливание полости матки в срочном порядке с учетом противопоказаний к диагностической гистероскопии. Кроме этого, все пациентки получали эмпирическую антибактериальную терапию.

Таблица 1

Распределение больных с миомами матки по УЗИ, M±m

Типы миомы	I группа, n=90	II группа, n=35	Основная группа, n=125
0 тип – субмукозный миоматозный узел на ножке	1 (1,1±1,1%)	-	1 (0,8±0,8%)
1 тип – субмукозно-интрамуральная миома матки (<50%)	2 (2,2±1,6%)	1 (2,9±2,8%)	3 (2,4±1,4%)
2 тип – субмукозно-интрамуральная миома матки (>50%)	-	1 (2,9±2,8%)	1 (0,8±0,8%)
3 тип – субмукозно-интрамуральная миома матки (100%)	-	-	
4 тип – интрамуральная миома матки	11 (12,2±5,1%)	8 (22,9±7,1%)*	19 (3,6±0,8%)
5 тип – субсерозно-интрамуральная миома матки (>50%)	9 (10±3,2%)	2 (5,7±3,9%)	11 (8,8±2,5%)
6 тип – субсерозно-интрамуральная миома матки (<50%)	6 (6,7±2,6%)		6 (4,8±1,9%)
7 тип – субсерозная миома матки на ножке	4 (4,4±2,2%)	-	4 (3,2±1,6%)
Всего	33 (36,7±5,1%)	12 (34,3±8,0%)	45 (36±4,4%)

Примечание: *p < 0,05 в сравнении в I и II группах.

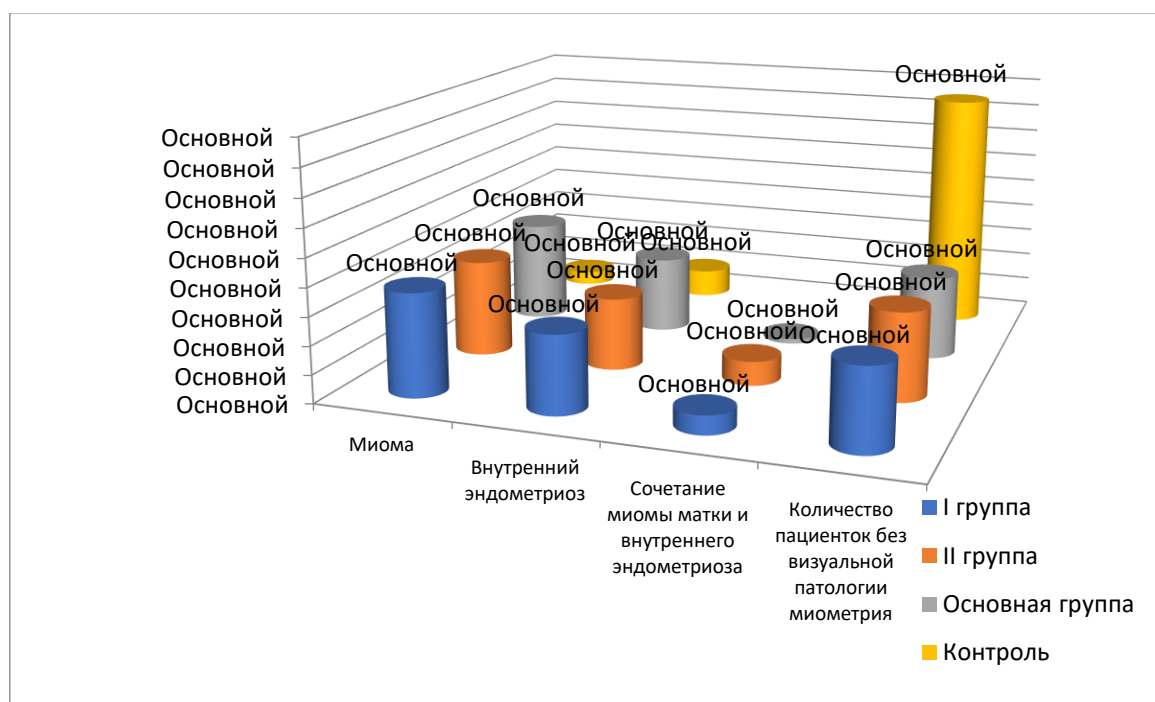


Рис. 1. Частота эхографических признаков патологии миометрия.

Гистероскопия с отдельным выскабливанием полости матки произведено 111 (88,8±2,8%) больным основной группы, 14 (11,2±2,8%) пациенткам с тонким эндометрием выскабливание полости матки не проведено, 85 (94,4±2,4%) пациенток I группы и у 26 (74,2±7,4%) пациенток II группы.

Всем пациенткам с гипертрофией эндометрия 111 (88,8±2,8%) нами проводилось морфологическое исследование соскобов (рис. 2). Исключение составили 14 (11,2±2,8%) у которых на УЗИ диагностирована толщина эндометрия от 1 до 4 мм. По данным гистологического исследования I группы у 32 (37,6±5,2%) диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, у 3 (3,5±2,0%) больных железистая гиперплазия эндометрия сочеталась с субмукозным миоматозным узлом, у 9 (10,6±3,3%) – железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия – у 41 (48,2±5,4%) больных. По данным гистологического исследования соскоба II группы у 5 (19,2±7,7%) диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, у 2 (7,6±5,2%) железисто-кистозная гиперплазия, полипы у 10 (38,4±9,5%), у 2 (7,6±5,2%) пациенток на фоне железистой гиперплазии эндометрия обнаружен субмукозный миоматозный узел, атипичная гиперплазия эндометрия у 6 (23,0±8,2%) и рак эндометрия у 1 (3,8±3,7%) больной.

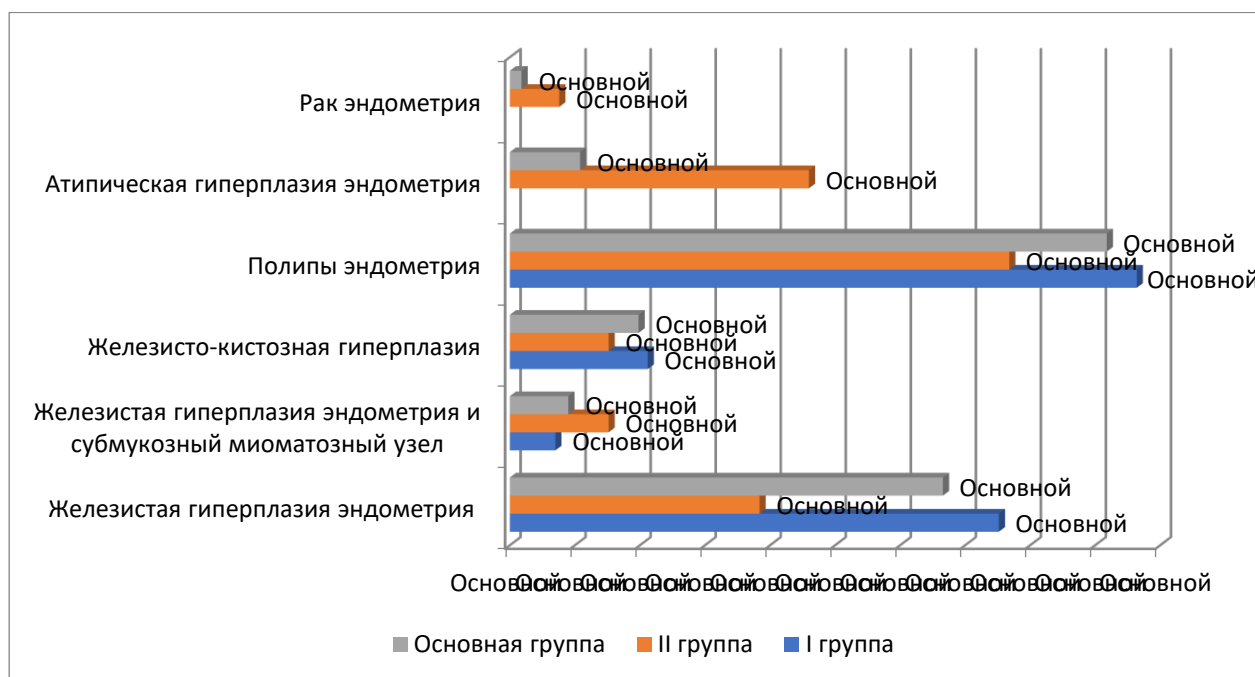


Рис. 2. Структура эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями.

Четвёртая глава диссертации «Молекулярно-генетические особенности у больных с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы» посвящена определению риска развития патологии на основе поиска значимых молекулярно-генетических предикторов. С учетом того, что в определённой предрасположенности к АМК, их рецидивам и развитиям неоплазий важная роль отводится участию ряда генетических полиморфизмов, в настоящем исследовании мы изучили значимость полиморфизмов rs1042522 гена TP53-72 (Arg72Pro) и rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) в механизмах формирования АМК у женщин в периоде перименопаузы.

Для анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs1042522 гена TP53-72 (Arg72Pro) и rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg), в исследуемой группах проверяли их распределение по исследованным полиморфным локусам на соответствие РХВ с помощью точного теста Фишера в выборочной группе из 95 условно-здоровых женщин-доноров (контрольная группа) и 90 пациенток с АМК (I группа – пациентки с АМК (n=55) и II группа – пациентки с рецидивами АМК (n=35).

Полученные результаты подтверждают отсутствие достоверно значимой ассоциации между носительством аллелей Arg и Pro ($\chi^2=3,67$; $p=0,1$; OR=0,5; 95% CI: 0,28–1,02), так и генотипов Arg/Arg ($\chi^2=3,53$; $p=0,1$; OR=4,1; 95% CI: 0,86–19,9), Arg/Pro ($\chi^2=0,001$; $p=0,98$; OR=1,0; 95% CI: 0,4–2,3) и Pro/Pro ($\chi^2=1,8$; $p=0,2$; OR=0,6; 95% CI: 0,2–1,3) полиморфизма rs1042522 гена TP53-72 (Arg72Pro) с развитием АМК. Данные факты можно объяснить тем, что полиморфизм rs1042522 гена TP53-72 (Arg72Pro) не являются драйверными мутациями развития АМК.

Проведенная сравнительная оценка доли носительства аллелей и генотипов полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) позволила установить, что в основной группе доля аллелей Gln и Arg почти в два раза значимо превышает доли таковых показателей в группе контроля ($\chi^2=7,63$; $p=0,01$; OR=1,8; 95%CI: 1,19–2,77).

Несколько иная картина прослеживалась в отношении распределения гомозиготного генотипа Gln/Gln ($\chi^2=5,2$, $p=0,9$; OR=0,5; 95%CI: 0,27–0,91) и гетерозиготного генотипа Gln/Arg ($\chi^2=0,4$, $p=0,52$; OR=1,2; 95%CI: 0,68–2,15). Однако, встречаемость мутантного гомозиготного генотипа Arg/Arg весьма значимо превалировала у пациенток с АМК по сравнению с его долей в контроле ($\chi^2=4,87$; $p=0,03$; OR=2,6; 95%CI: 1,09–6,0).

При изучении полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) установлены статистически значимые различия в сравнении со значениями условно-здоровых доноров. В частности, в основной группе пациенток с АМК установлены увеличение частоты аллеля Arg почти в два раза и гомозиготного генотипа Arg/Arg в 2,6 раз за счет их уровней в группе с рецидивирующими АМК. Эти факты доказывают роль аллеля Arg и гомозиготного генотипа Arg/Arg полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) в риске развития АМК у женщин в перименопаузе.

Определение (Area Under Curve) для полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg), также гетерозиготного (Gln/Arg) и гомозиготного (Arg/Arg) генотипов в риске развития АМК у женщин в перименопаузе, показало, что в основной группе AUC=60,3 в I группе AUC=60,0 и во II группе AUC=62,0. Таким образом, ген MMP9 выступает в качестве маркера среднего классификатор по AUC. При этом данный ген следует рассматривать в качестве самостоятельного маркера в риске развития рецидива АМК (таблица 2).

Таблица 2

Показатели диагностической и прогностической эффективности полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) в риске развития аномальных маточных кровотечений

Исследуемые группы	Генотипы	Прогностические показатели					
		Se, % (95% AUC)	Sp, % (95% AUC)	AUC	OR (95% AUC)	χ^2	P
Основная группа, n=90	Gln/Arg	48,9 (38,2–59,7)	55,8 (45,2–66,0)	52,3	1,2 (0,7–2,1)	0,4	0,5
	Arg/Arg	63,9 (58,2–66,7)	55,8 (45,2–66,0)	60,3	2,4 (1,1–5,4)	2,8	0,05
I группа, n=55	Gln/Arg	38,18 (25,4–52,3)	55,8 (45,2–66,0)	47,0	0,8 (0,4–1,5)	0,5	0,5
	Arg/Arg	52,8 (29,6–55,7)	55,8 (45,2–66,0)	60,0	2,2 (1,1–5,4)	2,2	0,05
II группа, n=35	Gln/Arg	65,7 (47,8–80,9)	55,8 (45,2–66,0)	60,8	2,4 (1,1–5,4)	4,7	0,03
	Arg/Arg	68,7 (48,9–85,6)	55,8 (45,2–66,0)	62,0	2,6 (1,2–6,0)	5,0	0,02

Нами был подсчитан прогностический коэффициент (ПК) (таблица 3).

Как видно из таблицы вычисление прогностического коэффициента проводили соответственно статистическим показателям таким как, отношение шансов (OR) и риск развития (RR). Прогностический коэффициент при соматических заболеваниях, раннем наступлении менархе, при гинекологических заболеваниях и операциях в анамнезе, при неблагоприятном генотипе в гене MMP9 был достоверно высоким. При сочетании двух и более факторов прогностический коэффициент был равен 4,12, данный показатель тоже является достоверно значимым в риске развития аномальных маточных кровотечений.

В шкале факторов риска развития АМК, наличии факторов оценивалось как «+», а отсутствие «-» (таблица 4).

Результаты прогнозирования оценивались по последовательному анализу Ваальда-Генкина. Отрицательная сумма прогностического коэффициента, равная -15 и более говорит о неактуальности прогноза аномальных маточных кровотечений с вероятностью 95%.

Таблица 3

Прогностические коэффициенты риска развития аномальных маточных кровотечений

Прогностические факторы	Пациентки с АМК, n=125	Пациентки без АМК, n=40	F	OR	RR	ПК
Соматическая патология						
Заболевания сердечно-сосудистой системы	77,6	22,5	6,4	11,9	3,4	5,4
Заболевания мочевыделительной функции	89,6	40	6,1	12,9	2,2	3,5
Избыточный вес	52	27,5	2,8	2,9	1,9	2,8
Ожирение	29,6	2,5	4,6	16,4	11,8	10,7
Заболевания щитовидной железы	52	12,5	4,9	7,6	4,2	6,2
Сахарный диабет	3,2	2,5	0,2	1,3	1,3	1,1
Гинекологическая патология						
Миома матки	29,6	5	3,9	8,0	5,9	7,7
Заболевания шейки матки	48	17,5	3,7	4,4	2,7	4,4
Воспалительные заболевания гениталий	66,4	2,5	8,7	77,1	26,6	14,2
Кисты яичников	15,2	2,5	2,7	7,0	6,1	7,8
Менструальная функция						
Раннее менархе	31,2	5	4,0	8,6	6,2	8,0
Неблагоприятный генотип Arg/Arg в MMR9	21,1	9,5	1,8	2,5	2,2	5,5
Неблагоприятные генотипы в генах MMR9 и TP53	17,6	5	2,3	4,1	3,5	3,5
Сочетание факторов	40,5	2,5	21,6	14,1	13,6	4,12

В тех случаях, когда прогностический коэффициент составляет +8, +11 балла, имеется 75% вероятность прогноза, а когда прогностический коэффициент ниже +8 выносится неопределенный прогноз. Предложенная таблица прогноза АМК позволяет прогнозировать возникновение АМК в 78% случаев.

Таблица 4

Шкала оценки факторов риска развития аномальных маточных кровотечений с расчетом прогностического коэффициента (ПК «+» или «-»)

Фактор риска АМК	ПК «+»	Признаки указывающие на отсутствие АМК	ПК « - »
Онкологические заболевания гениталий у близких родственников	+5	Отсутствие онкологических заболеваний гениталий у близких родственников	-2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	+4	Отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы	-3
Избыточная масса тела	+3	Нормальное ИМТ	-2
Ожирение	+4	Норма ИМТ	-2
Заболевания щитовидной железы	+4	Отсутствие заболеваний щитовидной железы	-2
Заболевания мочевыделительной системы	+4	Отсутствие заболеваний мочевыделительной системы	-2
Раннее менархе	+3	Своевременное менархе	-1
Нарушение менструальной функции в анамнезе	+4	Нарушения менструальной функции отсутствуют	-2
Количество беременностей 5 и более	+4	Количество беременностей от 1 до 5	-1
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	+2	В анамнезе нет антенатальной гибели плода	0
Самопроизвольный выкидыш	+2	В анамнезе нет самопроизвольных выкидышей	0
Бесплодие	+5	Отсутствие бесплодия	-2
Миома в анамнезе	+6	Миомы нет в анамнезе	-3
Воспалительные заболевания гениталий	+5	Воспалительных заболеваний гениталий нет	-2
Кисты яичников	+3	Кист яичников нет	-2
Неблагоприятный генотип Arg/Arg в MMP9	+6	Отсутствие неблагоприятного генотипа Arg/Arg в MMP9	-4
Неблагоприятные генотипы в генах MMP9 и TP53	+4	Отсутствие неблагоприятного генотипа в MMP9 и TP53	-2

Таблица 5

Выбор вида лечения в зависимости от морфологии эндо-миометрия и полиморфизма генотипа в гене ММР9

Виды лечения		Патологии эндо-миометрия и полиморфизм ММР9, абс (%)
Дидрогестерон циклично	I основная группа, n=90	Железистая гиперплазия эндометрия, 5 (5,5%)
	II основная группа, n=35	-
Дидрогестерон непрерывно	I основная группа, n=90	Железистая гиперплазия эндометрия + неблагоприятный генотип Arg/Arg в гене ММР9, 21 (23,3%)
	II основная группа, n=35	Железистая гиперплазия эндометрия – 3 (8,6%) Полипы эндометрия – 7 (20,0%) 10 (28,6%)
ВМС-ЛНГ	I основная группа, n=90	Железистая гиперплазия эндометрия + миома матки – 6 (6,7%) Полипы эндометрия + миома матки – 20 (22,2%) 26 (28,9%)
	II основная группа, n=35	Железистая гиперплазия эндометрия + миома матки – 2 (5,7%) Полипы эндометрия + миома матки – 4 (11,4%)
диеногест	I основная группа, n=90	Полипы эндометрия + аденомиоз, 19 (21,1%)
	II основная группа, n=35	Полипы эндометрия + аденомиоз, 5 (14,3%)
аГнРГ	I основная группа, n=90	Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия + миома матки – 5 (5,5%)
	II основная группа, n=35	-
абляция	I основная группа, n=90	Полипы эндометрия + генотип Arg/Arg в гене ММР9 – 2 (2,2%)
	II основная группа, n=35	Полипы эндометрия + генотип Arg/Arg в гене ММР9 – 2 (5,7%)
гистерэктомия	I основная группа, n=90	1. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия + миома матки + неблагоприятный генотип Arg/Arg в гене ММР9 – 4 (4,4%) 2. Железисто-гиперплазия эндометрия + субмукозный миоматозный узел неблагоприятный генотип Gln/Arg в гене ММР9 – 3 (3,3%). 3. Сочетание миомы матки и аденомиоза – 5 (5,5%).
	II основная группа, n=35	1. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия + миома матки + неблагоприятный генотип Arg/Arg в гене ММР9 2. Железисто-гиперплазия эндометрия + субмукозный миоматозный узел неблагоприятный генотип Arg/Arg в гене ММР9 – 2 (5,7%). 3. Сочетание миомы матки и аденомиоза – 3 (8,6%). 4. Атипичная гиперплазия эндометрия – 6 (17,1%).
Консультация онколога	II основная группа, n=35	Рак эндометрия, 1 (0,8%).

В пятой главе диссертации «**Выбор тактики ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы**», описан подбор лечения в зависимости от морфологической структуры эндометрия и результатов генетических обследований.

Всем пациенткам с АМК при поступлении назначали эмпирическую антибактериальную терапию. Пациенткам поступивших с жалобами на кровотечения назначили транексамовую кислоту 5%-5мл внутримышечно два раза в день.

Для гормональной терапии больных с АМК в период перименопаузы применяли дидрогестерон с 5 по 25 день цикла, а также непрерывно в течение 6 месяцев, диенгест не менее 6 месяцев, а также ВМС-ЛНГ и агонист гонадотропин рилизинг гормона (аГнРГ). При назначении гормонального или хирургического метода лечения у всех пациенток учитывалось наличие или отсутствие неблагоприятного Arg/Arg генотипа в гене MMP9. Так, как наличие неблагоприятного генотипа в гене MMP9 говорит о высоком риске развития рецидивов заболевания и неопластических процессов, таким пациенткам с АМК проводили радикальные методы лечения.

Исходы эффективности лечения нами были отслежены у всех пациенток, 77 (100%) пациентки I группы и у 21 (100%) пациентки II группы, получающих консервативное лечение.

Для оценки эффективности результатов лечения пациенток первый УЗ-контроль М-эхо эндометрия проведен на 3 месяце от начала гормонотерапии, второй – через 6 месяцев. При этом ни в одном случае УЗ-критериев утолщения эндометрия не было выявлено. Средняя толщина эндометрия составило $3,2 \pm 0,3$ мм.

Таблица 6

Результаты лечения пациенток в зависимости от вида консервативного лечения через 6 месяцев

Проведенное лечение	I группа, n=71		II группа, n=19	
	выздоровление	рецидивы	выздоровление	рецидивы
Дидрогестерон циклично	18 (25,3%)	-	-	-
Дидрогестерон непрерывно	8 (11,3%)	-	5 (26,3%)	1 (5,3%)
аГнРГ	5 (7,1%)	-	-	-
ВМС-ЛНГ	22 (31,0%)	-	7 (36,8%)	-
Диенгест	18 (25,3%)	-	6 (31,6%)	-
Всего	71 (100%)	-	18 (94,7%)	1 (5,3%)

Второй контроль результатов лечения провели через 6 месяцев у 71 (92,2%) I группы пациентки и 19 (90,4%) II группы. При этом ни в одном случае УЗ-критериев утолщения эндометрия не было выявлено. Средняя толщина эндометрия составило $3,3 \pm 0,2$ мм.

Таким образом, анализ результатов лечения больных в двух группах через 6 месяцев после проведенной терапии свидетельствует о эффективности проведенного лечения, 100% и 94,7% соответственно.

С учётом комплексного обследования, включающий в себя определение неблагоприятного генотипа в гене MMP9, нами разработан алгоритм ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы (рис. 3). Заключая, мы полагаем, что комплексное обследование пациенток с АМК, определение влияния генетических детерминант на течение заболевания, внесло дополнение по диагностическим вопросам и обосновало необходимость дифференцированного подхода к проведению органосохраняющего лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наиболее значимыми клиническими факторами риска развития аномального маточного кровотечения в период перименопаузы являются ожирение (ПК=10,7), заболевания щитовидной железы (ПК=6,2), заболевания сердечно сосудистой системы (ПК=5,4), ранее наступление менархе (ПК=8,0), воспалительные заболевания гениталий (ПК=14,2), миома матки (ПК=7,7), кисты яичников (ПК=7,8).

2. Неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса Arg/Pro гена TP53-72 не оказывает влияния на развитие аномальных маточных кровотечений и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием АМК (OR=1,0; $\chi^2=0,03$; p=0,9).

3. Наибольшей достоверностью среди возможных аллельных и генотипических вариантов локуса Gln/Arg MMP9 для детерминации риска развития аномальных маточных кровотечений и их рецидивов в исследованных группах обладают аллель Arg и генотип Arg/Arg. Риск развития при носительстве генотипического варианта Arg/Arg гена MMP9 значимо увеличивается на 1,8 раза (OR=1,8; $\chi^2=4,9$; p=0,03) в основной группе и особенно в рецидивирующей форме АМК на 2,3 раза (OR=2,7; $\chi^2=4,03$; p=0,04).

4. Применение разработанного алгоритма ведения пациенток с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы дает возможность дифференцированно подходить к формированию групп риска и прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии и избрать адекватную тактику лечения, направленную на предотвращение развития неопластической трансформации слизистой оболочки тканей эндометрия у женщин с АМК.



Рис. 3. Алгоритм ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR OBSETERS
AND GYNECOLOGY**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

ASKAROVA ZEBO ZAFARZHONOVNA

**OPTIMIZE THE MANAGEMENT OF PERIMENOPAUSAL
WOMEN WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING**

14.00.01 - Obstetrics and Gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2021

The theme of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered by the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2020.2.PhD/Tib1114.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (summary)) languages on the website of the Scientific Council (www.rscs.uz) and the Information and Educational Portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Alieva Dilfuza Abdullaevna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Yeshimbetova Gulsara Zakirovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Kattahojava Mahmuda Hamdamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Bukhara State Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place "____" _____ 2021 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council PhD.04/ 05.06.2020.Tib.114.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology (Address: 100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek str., 132-a. Tel .: (+99871) 263-78-33; fax: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

The dissertation can be found in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology (registered under No. ____). Address: 100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek str., 132-a. Tel .: (+99871) 2637833; fax: (+99371) 2638483.

The abstract of the dissertation was distributed on "____" _____ 2021.

(Registry record No. _____ dated "____" _____ 2021)

W.Yu. Yusupov
Deputy Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

M.M. Faizirahmanova
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Biological Sciences

F.M. Ayupova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is to optimize the management of perimenopausal women with abnormal uterine bleeding by identifying several genetic determinants.

The object of the study were 125 women in the perimenopausal period with abnormal uterine bleeding and 40 women without abnormal uterine bleeding during the perimenopausal period examined and treated in the gynecological department of the 1st clinic of Sam MI for the period from 2019 to 2020.

The subject of the research is the results of a comprehensive assessment of the diagnosis and treatment of women with abnormal uterine bleeding during perimenopause.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, the assessment of prognosis of the disease course in terms of relapses and oncological alertness was carried out by determining the unfavorable Arg allele and the Arg\Arg genotype in the MMP9 gene in perimenopause women with AUB;

it was determined that unfavorable genotypic variants of the Arg\Pro polymorphic locus of the TP53-72 gene do not affect the development of abnormal uterine bleeding and, accordingly, this polymorphism is not independently associated with the formation of AUB;

it was determined that the risk of developing AUB during the perimenopause period, with the carriage of the genotypic Arg\Arg variant of the MMP9 gene, significantly increases;

an assessment of the prognosis of the disease course in terms of relapses and oncological alertness was carried out by identifying unfavorable alleles and genotypes in the MMP9 and TP53-72 genes in women with AUB during the perimenopause, and an algorithm was developed for the management of women with AUB during the perimenopause.

Implementation of research results. Research to improve the diagnosis and treatment of women with abnormal uterine bleeding during perimenopause:

methodological recommendations were developed "An algorithm for optimizing the management of women with abnormal uterine bleeding during perimenopause" (certificate of the Ministry of Health 30.11.2020, No. 8n-r / 512);

A computer program has been developed: No. DGU 09306 "The program of choice of tactics for the treatment of women with abnormal uterine bleeding during the perimenopause."

The proposed recommendations allowed improving the quality of life of perimenopausal women.

The scientific results obtained to improve the diagnosis and treatment of women with abnormal uterine bleeding have been introduced into practical health care activities, in particular, in the gynecological departments of maternity complexes No. 1 and No. 3 in Samarkand (certificate of the Ministry of Health No. 8N-d / 51 dated February 5, 2021). The implementation of the results obtained in

public health practice has reduced the risk of recurrence of abnormal uterine bleeding.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, findings, a list of cited literature and applications. The volume of the text material is 133 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I булим (I часть; I part)

1. Аскарова З.З. Совершенствование методов обследования больных с аномальными маточными кровотечениями у женщин в перименопаузе. // Проблемы биологии и медицины. Самарканд. 2019, № 4.2 – С. 196–200. (14.00.00; №19).

2. Аскарова З.З., Курбаниязова М.З. Результаты изучения структуры патологии эндометрия женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы // Проблемы биологии и медицины. Самарканд. 2020, № 4. – С. 25–27 (14.00.00; №19).

3. Алиева Д.А., Аскарова З.З. Результаты изучения структуры патологии эндометрия женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы // Тиббиетда янги кун. № 4(34), Самарканд. 2020. – С. 69–72 (14.00.00; №22)

4. Аскарова З.З., Курбаниязова М.З. Структура эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы // Проблемы биологии и медицины. Самарканд. 2021, №1. - С.408-409 (14.00.00; №19).

5. Askarova Z.Z., Alieva D.A. Results of studying the structure of endometrial pathology and myometry in women with abnormal uterine bleeding during perimenopause. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. USA. 2021, 11(4): 286–289. (14.00.00; №2).

II булим (II часть; II part)

6. Аскарова З.З. Частота патоморфологических изменений эндо- и миометрия в развитие АМК у женщин перименопаузе // Достижения науки и образования. № 2(56), Иваново. 2020 – С. 113–115.

7. Алиева Д.А., Аскарова З.З., Каримова Г.С. Значение гистероскопии в диагностике аномальных маточных кровотечений в перименопаузе // Вопросы науки и образования. Москва. 2020, № 37(121) – С. 84–87.

8. Askarova Z.Z., Kurbanliyazova M.Z. The value of genetic research of women with abnormal perimenopausal bleeding // All Issues-International Journal of Academic Research in Business, Arts & Science | IJARBAS 2020, P. 58–65.

9. Askarova Z.Z., Aliyeva D.A., Kurbanliyazova M.Z. Value of hysteroscopy in the diagnosis of anomalous uterine bleeding in perimenopause // Akademiya an Internacional Multidisciplinary research journal. India. 2020, P. 528–531.

10. Алиева Д.А., Аскарова З.З., Худоярова Д.Р. Алгоритм оптимизации ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы // Методические рекомендации. Ташкент 2020.

11. Askarova Z.Z., Saparbayeva N.R., Aliyeva D.A., Kurbaniyazova M.Z. Value of hysteroscopy and genetic research of women with abnormal uterine bleeding in perimenopause // European journal of molecular & clinical medicine. 2021. Volume 8. Issue 1, P. 409–416.

12. Askarova Z.Z., Aliyeva D.A., Kurbaniyazova M.Z. Improving examination methods for patients with abnormal uterine bleeding in perimenopausal women // International Virtual Conference On Innovative Thoughts, Research Ideas and Inventions in Sciences Hosted from Newyork, USA 2021, P. 148–151.

13. Аскарова З.З., Курбаниязова Ф.З. Структура эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы. // «Здоровье женщины – здоровье нации» Сборник материалов международной научно-практической конференции. Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2021. - № 1.1. – С. 408–409.

Автореферат «Педиатрия» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 84x60 $\frac{1}{16}$ “Times New Roman” гарнитураси рақами босма усулда
босилди. Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 71.

“ЎзР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси” босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй