

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

ГАФУРОВА ФЕРУЗА АХРОРОВНА

**АЙРИМ ЭНДОКРИНОПАТИЯЛАРИ БЎЛГАН
АЁЛЛАРДА КЛИМАКТЕРИК БУЗИЛИШЛАРНИ
ДАВОЛАШ ОМИЛЛАРИНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Гафурова Феруза Ахроровна

Айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда
климактерик бузилишларни даволаш омилларининг
клиник-патогенетик асослаш..... 3

Гафурова Феруза Ахроровна

Клинико-патогенетическое обоснование принципов
коррекции климактерических расстройств у женщин с
некоторыми эндокринопатиями 31

Gafurova Feruza Akhrorovna

Clinical and pathogenetic justification of the principles
of correction of menopausal disorders in women with certain
endocrinopathies..... 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of pulished works 62

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

ГАФУРОВА ФЕРУЗА АХРОРОВА

**АЙРИМ ЭНДОКРИНОПАТИЯЛАРИ БЎЛГАН
АЁЛЛАРДА КЛИМАКТЕРИК БУЗИЛИШЛАРНИ
ДАВОЛАШ ОМИЛЛАРИНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.DSc/Tib355 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи: **Асатова Мунира Мирюсуповна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хайдарова Феруза Алимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хаджиметов Абдугафур Ахатович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент Тиббиёт Академияси**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н. Хаитов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ҳаёт давомийлигининг ошиши туфайли менопаузал даврнинг физиологик кечишини мураккаблаштирадиган касалликларнинг ижтимоий аҳамияти сезиларли даражада ошди. Менопаузал давр патологик кечишининг турли кўринишлари ушбу ёш давридаги аёлларнинг 40-70% да содир бўлади. Ҳозирги кунда аёлларнинг ўртача умр давомийлиги 75,7 йилни ташкил этмоқда. Шунга кўра постменопаузал даврнинг давомийлиги умумий умрнинг 30-40% ни ташкил этади. Менопауза бўйича Халқаро Жамияти маълумотларига кўра «...аёлларда гормонлар алмашинувининг бузилиши менопаузал метаболик синдроми, инсулин қаршилиқ ва қон ивиш тизимида коагуляцион жараёнлар ривожланишига ҳисса қўшади. Менопаузада салбий метаболик ва гормонал касалликлар оксидатив стресс, дислипидемия, субклиник яллиғланиш ва фибринолиз бузилиши каби бир неча юрак-қон томир касалликларини хавф омиллари билан боғлиқ, айниқса эндокрин-соматик патологияси, жумладан тухумдон поликистоз, гипотиреоз, ёки аутоиммун тиреоидит бўлган аёлларда юрак-қон томир асоратлар даражасини оширади»¹. Ҳаётнинг ҳар бир кейинги ўн йиллигида ҳаёт учун хавфли юрак ва қон-томир касалликларининг учраши 3-5 маротаба ошади. Шу сабабли эндокрин касалликлари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларининг клиник-патогенетик асослаш йўли билан даволашни такомиллаштириш амалий гинекологиянинг энг муҳим ва долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни эрта ташхислаш, даволаш ва бартараф қилиш усулларини такомиллаштиришга бағишланган бир қанча илмий тадқиқотлар амалга оширилиб келинмоқда. Бу борада менопауза ёшидаги аёлларда климактерик асоратларини ривожланиш хавф омилларини аниқлаш, эндокрин касалликларни, шу жумладан, тухумдон поликистоз синдроми ҳамда қалқонсимон беши касалликларидан бири бўлган аутоиммун тиреоидитни, метаболик профили, липид спектри, гемостаз тизимининг ҳолати, суяк тўқимасининг минерал зичлигини ўзгаришларига таъсирини аниқлаш, ва табақалаштирилган самарали даволаш усулларини такомиллаштириш долзарб илмий муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон стандартларига мослаштириш, жумладан, аёлларнинг постменопауза ёшига хос ўзгаришлар натижасида келиб чиқадиган ҳаёт учун хавфли асоратларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштиришнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор

¹ Baber R.J., Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.

йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини оширишда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада аёлларга тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни эрта босқичда ташхислаш ва табақалаштирилган патогенетик даволаш, ҳамда самарали мониторинг ўтказиш усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш каби тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги “Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” ПҚ-4310 сонли, 2020 йил 2 октябрдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” ПҚ-4847 сонли ва 2020 йил 12 ноябрдаги “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ПҚ-4891 сонли 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 йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи ³. Айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларининг клиник-патогенетик асослашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of Oxford, University of Washington, University of California, University of New York, University of Stanford, University of Columbia, University of Illinois, University of Virginia Commonwealth, University of Arizona (АҚШ); National and Kapodistrian University of Athens (Греция); Federico II University (Италия); Hacettepe University (Туркия); Medical Research Council (Буюк Британия); University of Sydney (Австралия), Christchurch Women's Hospital (Новая Зеландия), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), University of Paris Descartes (Франция), University of Belgrade (Сербия), University of Barcelona (Испания) Сибир Давлат тиббиёт институти, В.И.Кулаков номидаги Федерал Давлат бюджетдан ташқари акушерлик ва гинекология, перинатология илмий

² ЎзР Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий тадқиқотлар шарҳи www.sydney.edu.au, www.cdhb.health.nz, www.kch.nhs.uk, www.ub.edu, www.mad.nyu.edu, www.stanford.edu, www.columbia.edu, www.illinois.edu, www.wcm-3.unipv.it, www.unipi.it, u-paris.fr, www.bg.ac.rs, www.ncagp.ru сайтлари маълумотлари асосида бажарилди.

маркази (Россия) ва Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда аёлларнинг постменопаузада ривожланадиган ҳаёт учун хавфли асоратларни ташхислаш, даволаш ва бартараф қилиш усулларини такомиллаштириш бўйича олиб борилган илмий-тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: АҚШда Women’s Health Initiative (WHI), Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS); Европада – Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) каби марказларда йирик тасодифий танлаб олинган плацебони-назорат (ТТПН) қиладиган тадқиқотлар менопаузал гормонал терапиянинг турли сурункали касалликларнинг олдини олишдаги аҳамиятини исботлаган; тухумдонлар ва сут безларнинг саратонида таҳлика гуруҳларида менопаузал гормонал терапиянинг ўрни асосланган (University of Virginia Commonwealth (АҚШ); менопауза даврида турли метаболик ўзгаришлар, қандли диабет, юрак қон томир тизими, дислипидемия каби касалликларнинг тарқалиши билан боғлиқ ўзгаришлар исботланган (University of Hacettepe (Туркия); эндометрий гиперплазияси ривожланишини модифицирланувчи хавфли омиллари ва касалликни ривожлантирувчи гормонал номутаносибликни коррекциялаш зарурати исботланган, аёлларда климактерик бузилишлар, семириш ва менопаузани патогенетик даволашда ўрта ер денгиз атрофи маҳсулотларнинг парҳезлилиги ва тана вазнини камайтиришга қаратилган профилактик аҳамияти асосланган (University of Federico II (Италия); айни пайтда, кўп марказли Kronos Early Estrogen Study (KEEPS), Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)нинг “Аёллар саломатлиги учун ташаббус” номли ўрганиш натижаларини кўриб чиққандан кейин, менопауза асоратларининг гормонлар билан даволашдаги ишончли ўрнини сўнгги йиллардаги тасодифий когорт тадқиқотлар тасдиқлаган.

Дунёда айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларининг клиник-патогенетик асослашни такомиллаштириш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жусладан, аутоиммун тиреоидитли менопауза ёшидаги аёлларда менопауза даврининг ўзига хос хусусиятларини асослаш; АИТ негизида менопаузал касалликлар бўлган беморларда гипоталамик-гипофиз-тухумдон тизими ва қалқонсимон беши ҳолатини асослаш, аутоиммун тиреоидитли менопауза ёшидаги аёлларда гемостаз тизими, метаболик ҳолат ва суяк минерал зичлигини асослаш; эндокринопатиялари бўлган менопаузал аёлларда постменопаузанинг кеч метаболик асоратлар ривожланишида генлар полиморфизминини аҳамиятини аниқлаш; эндокринопатиялари бўлган аёлларда менопаузал бузилишларни дори воситалари ёрдамида коррекциялашнинг клиник ва гормонал самарадорлигини эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳондаги адабиёт манбалари маълумотларига кўра гормонал бузилишларни даволаш муаммосидаги амалий жиҳатдан муҳим ҳолат бу патогенетик асосланган ташхисни шакллантиришдир. Тухумдон функциясининг сусайиши далили

аниқлагандан сўнг, мавжуд эндокрин ўзгаришларнинг ва бузилишларнинг гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизимидаги фаолият ва тартибга солиш механизмларига, қалқонсимон безнинг ҳолатига, шунингдек метаболик параметрларнинг бузилишига таъсири даражасини аниқлаш керак. Адабиётлар маълумотлари бир-бирига зид бўлиб, ҳозирги кунда эндокринопатиялар фонида климакс даврининг асоратли кечишига ташхис қўйиш стандартлари мавжуд эмас. Адабиётда ТПКС бор аёлларда постменопаузанинг мураккаб кечишини кўрсатадиган маълумотлар мавжуд (Юренева С. В., Эбзиева З. Х. 2017 й, Ruan X., Li M., Mueck A.O. 2018 й, Zhu S., Zhang B. 2019 й). Менопауза даврида инсулин қаршилиги ва гиперандрогения таъсирини баҳолаш диагностика мезонларини аниқлашдаги фарқлар туфайли қийин бўлади.

Замонавий адабиётлар маълумотлари ТПКС учун диагностика мезонларининг уч гуруҳига асосланади, булар Роттердам Консенсуси (2006 йил), Америка Диабетологлари жамияти (2006 йил) ва гиперандрогения ва тухумдонлар поликистози учун ултратовуш таснифи (2012). Бироқ, ТПКСда постменопауза асоратларини ташхислаш ва даволаш учун ёндашувлар қарама-қарши ва стандартлаштирилган эмас (В.Н. Латипова ва ҳаммуал., 2017; Whitcroft S, Herriot A. et al., 2017; Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K et al., 2019).

Хорижий адабиётларида қалқонсимон безнинг функционал ҳолатини ўрганишга бағишланган кўплаб тадқиқотларга қарамасдан, постменопауза жараёнида аутоиммун тиреоидит босқичига қараб қалқонсимон без дисфункциясининг таъсири етарлича ўрганилмаган (Goodman, N.F. et al., 2017; R. M. Joakimsen et al., 2018). Шу муносабат билан қалқонсимон без касалликларининг постменопауза кечишига таъсирини ўрганиш долзарб муаммо ҳисобланади.

Ўзбекистонда перименопауза ёшидаги аёлларда терапевтик ва профилактик чора-тадбирларни оптималлаштириш бўйича ишлар олиб борилган (Каюмова Д. Т., 2020), менопауза даврида метаболик синдромнинг хусусиятлари ва кечиш жараёни ўрганилган (Мирзахмедова Н. А., 2019), даволаш схемалари ишлаб чиқилган ва МГТни климактерик синдромни даволашда ўзини оқлаган ва патогенетик асосланган ягона тўғри усул эканлиги бўйича тортишувлар олиб борилмоқда (Д.Б. Асранкулова ва ҳаммуаллифлар 2014), унинг турли хил вариантлар билан кечишида, айниқса МГТга қарши кўрсатмаларда муқобил схемалар таклиф қилинган (М.И.Расулева, 2008; Л. Р.Агабабян ва бошқ., 2017).

Клиник, метаболик ва гормонал касалликларни даволаш, ўткир юрак-қон томир патологияси хавфини камайтириш, саломатликни сақлаш, умр кўриш давомийлигини ошириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш замонавий соғлиқни сақлашнинг истиқболли йўналиши ҳисобланади. Эндокринопатиялари мавжуд бўлган аёлларда постменопауза даврининг асоратларини ташхислаш ва табақалаштирилган даволаш алгоритмларининг

йўқлиги ва уларнинг тизимлаштирилмаганлиги илмий давраларда давом этаётган мунозараларнинг мавзуси бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг №5.3.11 “Аёлларда тухумдон етишмовчилигининг ёш жиҳатидан ривожланган этиологик хусусиятларга эга бўлган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва даволашда замонавий технологияларни ишлаб чиқиш” (2017-2021 йй.) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тухумдон поликистози синдроми ва қалқонсимон беши касалликлари бўлган аёлларда климактерик бузилишларининг патогенетик асосланган коррекцияси тамойилларини ва табақалаштирилган даволаш алгоритмларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

менопауза ёшидаги аёлларни скрининг текширув асосида, постменопауза даврининг мураккаб кечишининг хавф омилларини аниқлаш;

постменопауза асоратларини ривожланиш механизмларининг дастлабки эндокрин ҳолати билан патогенетик муносабатларининг объектив кўрсаткичларини аниқлаш;

анамнезида тухумдон поликистози синдроми бўлган аёлларда постменопауза даврининг хусусиятларини ва метаболик бузилишларнинг ривожланиш механизмларини аниқлаш;

гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизими ва тиреоид ҳолати, гемостаз тизими, метаболик профил ва суяк минерал зичлиги ҳолатини баҳолаб, қалқонсимон беши касалликлари бўлган аёлларда менопауза даврининг хусусиятларини аниқлаш;

эндокринопатиялари бўлган аёлларда менопаузанинг мураккаб кечиши ва фолат цикли генлари МТГФР, МТРР ва МТР полиморфизмининг ассоциациясини аниқлаш;

дастлабки эндокринопатияга қараб аёлларда климактерик бузилишларини табақалаштирилган менопаузал гормонал даволаш тамойилларини ишлаб чиқиш;

климактерик бузилишларини даволашда ва постменопауза даврининг кеч метаболик асоратларини бартараф қилишда Мио-Инозитолнинг ролини баҳолаш;

постменопауза давридаги ҳаёт учун хавфли бўлган асоратлар ривожланишини бартараф қилиш учун тухумдон поликистози синдроми ва қалқонсимон беши касалликлари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни ташхислаш, даволаш ва мониторинг қилиш алгоритмларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳар перинатал маркази ҳамда Тошкент шаҳар Яккасарой, Шайхонтахур, Уч-Тева, Сергели, Миробод, Юнусобод ТТБ марказий поликлиникалари, Тошкент, Андижон, Фарғона ва Бухоро вилоят Перинатал марказларининг маслаҳатхоналарига климактерик бузилишларига шикоятлар билан мурожаат қилган 46-55 ёш оралиғидаги 534 нафар аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб қон зардоби намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, лаборатор, биокимёвий, генетик, ультратовуш ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ТПКС (анамнезида) ва АИТ бўлган аёлларда постменопауза даврининг кечишида тромботик, атеросклеротик ва юрак-қон томир тизимидаги эндотелий бузилишлари аниқланган, кеч постменопауза даврида метаболик асоратларнинг ривожланишида уларнинг салбий роли исботланган;

постменопауза асоратларини дастлабки эндокринопатия билан кечиши ва ривожланиши механизмларининг гормонал алмашинувининг бузилиши орасидаги патогенетик алоқаси исботланган;

менопауза ёшидаги аёлларда ТПКС (анамнезда) ва қалқонсимон без касалликларида метаболик синдромнинг алоҳида таркибий қисмларининг тарқалиши модификацияланган халқаро мезонлар асосида исботланган;

юрак қон томир хавф омиллари ва метаболик синдромнинг параметрларини ТПКС (анамнезда) ва АИТ билан ўзаро боғлиқлиги исботланган;

молекуляр генетик тадқиқотлар давомида эндокринопатиялар билан менопаузали аёлларда тромботик асоратлар ва постменопаузанинг кеч метаболик асоратлари ривожланиши хавфини оширишда фолат цикли генлари полиморфизми МТГФР (rs1801133 MTHFR), МТРР (rs1805087 MTRR) и МТР (rs1805087 MTR) нинг салбий аҳамияти исботланган;

дастлабки эндокринопатияга қараб аёлларда менопаузали гормон билан даволашга табақалашган ёндашув тамойиллари патогенетик ва клиник жиҳатдан асосланган ва самарадорлиги исботланган;

айрим эндокринопатиялари бўлган менопауза ёшидаги аёлларнинг климактерик бузилишларини даволашда ва постменопаузанинг ҳалокатли асоратларини бартараф қилишда Мио-Инозитолнинг гормонал, липид, углеводлар кўрсаткичларига самарали таъсири исботланган;

асоратланган постменопаузани даволашда МГТ препаратлари ва таркибида Мио-Инозитол сақловчи дори воситаси (Инотир) билан даволаш алгоритмлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

дастлабки эндокринопатиялар фонида климактерик бузилишлари бўлган аёлларда метаболик ҳолат, гемостаз параметрларини ўрганиш натижаларини баҳолаш ва изохлаш учун услубий ёндашувлар ишлаб чиқилган;

гемостаз тизимидаги ва аутоиммун тиреоидит ва ТКПС бор постменопауза ёшидаги аёлларда ҳаёт учун хавфли асоратларининг ривожланиши хусусиятлари ўзгаришлари ўртасида муносабатлар ўрнатилди;

эндокрин касалликларида анамнестик, лаборатория, молекуляр-генетик тадқиқот натижаларини клиник баҳолаш ёрдамида кеч постменопауза асоратлари ва метаболик бузилишларни ривожланиш механизмларини тахмин қилиш имконияти исботланган;

ТПКС бўлган аёлларда постменопаузани асоратланган кечиши даврида-тромботик ҳолатларни ривожланиши учун масъул МТГФР, МТРР ва МТР генлар полиморфизмининг аниқлашнинг прогностик аҳамияти исботланган;

эндокринопатияларнинг табиатини ҳисобга олган ҳолда аёлларда климактерик даврда менопаузали гормон терапиясига табақалаштирилган ёндашув алгоритми ишлаб чиқилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳаётни хавф остига қўядиган асоратларнинг олдини олиш ва соғлом узок умр кўришни узайтириш учун соғлиқни сақлаш ҳолатини баҳолашда, табақалаштирилган ёндашувни ва постменопаузанинг мураккаб кечишида патогенетик жиҳатдан асосли даволаш таъсирларни танлашда билимларни кенгайтириш ва назарий асосларни яратиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эндокрин касалликларга, шу жумладан ТПКС ва АИТга, чалинган постменопауза ёшидаги аёлларда ташхислаш, табақалаштирилган даволаш ва кеч метаболик асоратларнинг олдини олиш оқибатида ҳаёт учун хавфли ҳолатларни камайишига имкон яратилаганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларининг клиник-патогенетик асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

анамнезида тухумдон поликистози синдроми бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларини такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган «Тухумдон поликистози синдроми анамнези бўлган аёлларда менопаузали асоратларни табақалаштирилган даволаш алгоритми» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 сентябрдаги 8н-р/382-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши тухумдон поликистози синдромига эга бўлган аёлларда

постменопауза даврининг асоратларини табақалаштирилган даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш ва амалга ошириш имконини берган;

аутоиммун тиреоидит ва климактерик бузилишлари бўлган постменопауза ёшидаги аёлларда ташҳислаш, даволаш ва асоратларни эрта башорат қилиш усулларининг такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган «Постменопаузал даврда аутоиммун тиреоидитли аёлларни бошқариш. Тиббий-ташҳислаш алгоритми» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 сентябрдаги 8н-р/381-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши постменопауза даврида аутоиммун тиреоидитли аёлларни ташҳислаш ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш имконини берган.

айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларининг клиник-патогенетик асослашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказининг “Оила ва никоҳ” илмий-маслаҳат поликлиникаси, Бухоро ва Андижон вилоят перинатал марказлари амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 8 январдаги 8н-д/5-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши постменопаузал асоратлари ва ТКПС билан касаллаган аёлларни текшириш ва даволаш учун ҳаражатларни 2,6 ва қалқонсимон без касалликлари бўлган аёлларда постменопауза даври асоратларини текшириш ва даволаш учун 3,1 мартага камайиши ва даволаш муддатини қисқариши ҳисобига иқтисодий самарадорликни оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та, жумладан, 3 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган..

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестатция комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан 10 та республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, асосий матн 207 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети кўрсатилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, олинган натижаларнинг илмий янгилиги, илмий ва назарий аҳамияти баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий

этиш, нашр этилган ишлар, диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Айрим эндокрин касалликлари бўлган аёлларда менопауза ва климактерик бузилишлар патогенези кечишининг ўзига хос хусусиятлари ҳақида замонавий ғоялар”** деб номланган биринчи бобида, климактерик бузилишларнинг умумий аҳволи ва эндокрин касалликлари бўлган аёллар орасидаги ҳолати – ТПКС ва гипотиреоз менопаузал касалликларнинг тарқалиши бўйича дунёдаги вазиятга оид адабиётлар шарҳи келтирилган. Шунингдек менопаузанинг кеч оғир асоратлари – юрак ишемик касаллиги, метаболик синдром, остеопороз ва онкологик касалликлар ривожланишининг хавф омиллари таҳлил қилинди. Шу билан бирга, эндокрин патологияси мавжуд бўлган аёлларда менопаузал касалликларнинг диагностика мезонлари ва даволашнинг замонавий усулларига алоҳида тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида клиник материаллар ва тадқиқот усуллари умуумий тавсифи берилган. Тадқиқот мақсадларига мувофиқ, 2012 йилдан 2018 йилгача бўлган давр мобайнида турли шикоятлар билан мурожаат қилган 534 нафар менопауза ёшидаги (46 ёшдан 55 ёшгача) аёллар текширилди. Текширилаётган аёлларнинг ўртача ёши $50,5 \pm 1,5$ ёшни ташкил этди. Барча аёллар махсус мўлжалланган анкета ёрдамида ўрганишга киритилишдан олдин текширувдан ўтишди. Олинган натижалар асосида текширилган аёллар кейинги текшириш учун эндокрин ҳолатининг бошланғич бузилиши турига қараб гуруҳларга бўлинди – тухумдонлар поликистози синдроми ($n=174$) ва қалқонсимон без касалликлари ($n=166$). Назорат гуруҳи менопауза ёшидаги эндокрин касалликлари бўлмаган аёллардан иборат эди ($n=80$).

Бўй ва вазн параметрларини ўлчашни (тана массаси индексини, қорин айланаси ҚА, бўкса айланаси БА, БА/ҚА индексини аниқлаш), Е.В. Уварова (1983) томонидан ўзгартирилган Купперманнинг менопауза индексини ҳисоблаш орқали ўзгартирилган тос аъзоларининг ултратовуш текшируви, мамографияни, анамнез йиғишни ўз ичига олган клиник лаборатор текширувлар ўтказилди. Кўкрак безларини текшириш ва пайпаслаш, гинеколог текшируви, бачадон бўйни ва бачадон бўйни каналининг юзасидан олинган суртмани цитологик текшируви ўтказилди. Қон зардобиддаги гормонлар миқдорини аниқлаш: лютеинловчи гормон (ЛГ), фолликуластимуловчи гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ), тиреотроп гормони (ТГ), трийодтиронин (T_3), тироксин (T_4), эстрадол (E_2), прогестерон (П) ва тестостерон (Т).

Қон липид спектрини баҳолаш: умумий холестерин (ХС), триглицеридлар (ТГ), юқори ва паст зичликли липопротеидлар холестерини (ЮЗЛП ва ПЗЛП ХС).

Қондаги умумий холестерин (ХС), триглицеридлар (ТГ), юқори зичликдаги липопротеинларнинг ЮЗЛП миқдорини UniCel DXC 600/800 Pro (Beckman Coulter, АҚШ) биокимёвий анализатори ёрдамида Beckman Coulter

фирмаси реагентлари тўпламини ишлатиб ферментатив усул ёрдамида аниқланди. Атерогенлик индекси Климов формуласи ёрдамида ҳисобланган: $AI = (УХ) - (ЮЗЛП ХС)/(ПЗЛП ХС)$. Паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) ва жуда паст зичликда холестерин (ЖПЗЛП) таркибини қуйидаги формула билан аниқланди: $ЖПЗЛП ХС, ммолл = умумий ХС - ПЗЛП ХС - ТГ/2.2$; $ЖПЗЛП ХС = ТГ/2.2$, ммолл. Оч қоринга қондаги глюкоза миқдори аниқланди ва глюкоза кўрсаткичлари 5.6-6.7 ммол/л оралиғида олинганда эндокринология марказининг катта илмий ходими, т.ф.н. Н. Ходжаева билан биргаликда глюкозага бардошлик тести ўтказилди. ГБТни ўтказишда И.И.Дедов таклиф қилган протоколга риоя қилинди (2000). Шунингдек гликогемоглобин даражасини (HbA1c%) аниқлаш ҳам ўтказилди. Тадқиқотни босим остида (меъёрда 4.5-6.2%) суюқлик хроматографи билан амалга оширилди. Гликирланган гемоглобин (HbA1c) даражасини аниқлаш BAYER DSA – 2000 қурилмасида амалга оширилди. Коагулограмма автоматик коагулометр ACL – ELIT PRO (АҚШ) ва Instrumentation Laboratory фирмасининг реагентлар тўплamlари ёрдамида амалга оширилди. Унинг ёрдамида коагуляцион гемостазнинг қуйидаги кўрсаткичлари ўрганилди: фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ФКТВ), протромбинли индекс (ПТИ), фибриноген миқдори, халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН), С-оксил, антитромбин III оксили фаоллиги. Антитромбин IIIни ферментатив колориметрик усул ёрдамида Hoffmann La Roche тўплamlари билан Hitachi-902 биокимёвий анализаторида аниқланди. Қалқонсимон безни пайпаслаш, эхографик, қалқонсимон без доплерометрияси, тироксин боғловчи гормон даражасини аниқлаш, пероксидазага антитереоид аутоантитанларга ва қон зардобидagi тиреоглобулинга оид текширувлар ўтказилди.

Қалқонсимон безни ултратовуш текшируви Aloka SSD – 1700 қурилмасида (Япония) 7.5-10 Мгц частотали чизиқли датчик ёрдамида амалга оширилди. Қалқонсимон безнинг бўлақлари узунасига ва кўндаланг сканерлаш билан ўлчанди. Қалқонсимон без тузилишини эхографик текширишда, унинг жойлашуви, ҳажми, ўлчами, чегаралари, кўриниши, шакли, эхогенлиги, эхотузилиши ва аниқ контур билан ҳажмли ҳосилалар, қалқонсимон без паренхимасининг қон томирлари, минтакавий қон оқими майдонлари мавжудлиги баҳоланди.

Архитектониканинг бузилиши, қалқонсимон без тузилишидаги маҳаллий ўзгаришлар ва уларнинг жойлашишига алоҳида эътибор қаратилди. Тугунларнинг диаметри, уларнинг эхогенлиги, шакли баҳоланди, калцинатлар, перифокал ўзгаришлар ва қон оқимининг бузилишининг мавжудлиги аниқланди. Аутоиммун тиреоидитнинг мавжудлиги ултратовуш белгилари билан камайтирилган ва ортиб бораётган эхогенлик жойлари мавжудлиги тасдиқланган. Бачадон ва тухумдонлар ултратовуш эхометрияси “Kranzbuhler” немис компаниясининг “Sono Scope 30” қурилмасида амалга оширилди. Қурилманинг ишлаш тартиби: В модулида тасвир, ултратовушли

5.0 каллакли электрон конвекс датчиги, 384 та элемент, радиус 40 мм, секретор бурчаги 60°.

Ултратовуш текшируви бачадоннинг ҳолатини аниқлади, унинг контурини ва ички тузилишини баҳолади. Кейин бачадоннинг ўлчамлари аниқланди: узунлиги ва қалинлиги бўйлама сканер билан, кенглиги эса кўндаланг сканер билан ўлчанди. Ўрта бачадон эхоси (Б -эхоси) ни ўрганишга алоҳида эътибор берилди. Тухумдонларнинг катталиги уларнинг ёш меъёрини ҳисобга олган, уларнинг ички тузилиши ва контурларнинг табиатига эътибор берган ҳолда баҳоланди. Гормонал текширувлар иммунфермент таҳлил (ИФТ) ва радиоиммунологик таҳлил (РИТ) ёрдамида амалга оширилди. Қон зардобида лютеинловчи гормон (ЛГ), фолликулани кўзғатувчи гормон (ФҚГ), тестостерон (Т), эстрадол (Э2), прогестерон (Пр) миқдорини миқдорий аниқлаш РИТ томонидан IMMUNONECH (Чехия) фирмасининг стандарт тест тўпламлари ёрдамида амалга оширилди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институтининг молекуляр генетика лабораториясида ўтказилди. Ушбу ишда метиленететрагидрофолат редуктаза (МТГФР), метионин синтаза (МТР) ва метионин синтаза редуктаза (МТРР) генларининг аллел полиморфизмлари ўрганилган. Ишда ўрганилган геномик ДНКнинг ўзгарувчан бўлимларини кучайтириш полимеразали занжир реакцияси (ПЗР) томонидан амалга оширилди. Генларда инсерцион-делицион (I/D) полиморфизм учун амплификация натижаларини аниқлаш 10% полиакриламид гели (ПАГ) даги маҳсулотнинг 7 та комплектли ПЗР электрофорезида амалга оширилди.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш математик статистика усуллари – вариацион статистика, дисперсион корреляцион таҳлил усуллари, STATISTICA for WINDOWS дастурий пакети (5.5-версия) ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижалар маълумотларини қайта ишлаш учун Microsoft Excel 7.0 дастуридан фойдаланилди. Тасвирлаш (тавсифий) усуллар статистикага миқдорий кўрсаткичларни ўртача қийматлар (М) кўринишида киритилган бўлиб, ўртача қийматдан стандарт хатолик (m).

Миқдорий кўрсаткичларнинг ўртача қийматларини таққослаш нопараметрик усуллар (Манн–Уитни, Вилконсон мезони, Спирмен корреляцияси) ёрдамида амалга оширилди. Генетик параметрларни ҳисоблаш частота таҳлиллари (ROC, PBX, AUS) ёрдамида амалга оширилди. Хулосалар фақат статистик жиҳатдан муҳим фарқларга асосланган эди. Олинган усулларнинг статистик аҳамияти мезони тиббиётда $p < 0.05$ нинг умумий қабул қилинган қийматида ҳисобланади.

Менопауза симптомларини бартараф этиш учун асосий гуруҳ аёлларига МГТ тавсия этилган. 6 ойдан кейин клиник ва лаборатория тадқиқотлар (липидли спектр, ивиш ва тромбоцитлар гемостази кўрсаткичлари, гормонал профил, қалқонсимон без ҳолати), гинеколог текшируви, цитологик текшириш, тос ва қалқонсимон без УТТ, мамографияни ўтказишда мониторинг амалга оширилди.

Тадқиқотда ишлатиладиган дориларнинг хусусиятлари.

Фемостон 1/5 микродозаланган монофазали эстроген-гестагенли препарат бўлиб, таркибида 1 мг да 17β -эстрадол + 5 мг дидрогестерон бўлади. Дидрогестерон прогестероннинг ҳақиқий агонистидир, жигарга қарши минимал метаболик фаолликка эга. Анжелик доимий ишлатиш учун 1 мг эстрадол гемигидрат +2 мг дроспиреононни ўз ичига олган микродозали монофазали эстроген-гестаген дори ҳисобланади. Гестаген дроспиренон спиронолактоннинг ҳосиласидир. Натижада прогестероннинг тўлиқ хоссасига эга бўлган дроспиренон бир вақтнинг ўзида биргаликда антиминералокортикоидли ва антиадрогенли таъсир кўрсатади. Препаратлар умумий қабул қилинган схема бўйича, 28 кун давомида доимий равишда ишлатилган. Қабул қилиш давомийлиги-6 ой.

Инсулин рецепторлари сенсibiliзаторлар даволаш мажмуига киритилди. Метформин кунига 850 мг дозада буюрилди. Мио-Инозитолни кунига 2000 мг дозада 24 ҳафта (6 ой) давомида буюрилди.

Диссертациянинг **“Текширилган аёлларда менопауза даврининг истиқболли таҳлили натижалари”** деб номланган учинчи бобида текширилган аёлларда постменопаузанинг хусусиятлари ёритиб берилган.

Беморларнинг аксарияти менопаузал синдромнинг (МС) кўп терлаш, тинч ҳолатда юракнинг тез уриши, қизиб кетиш, уйқунинг бузилиши каби ҳолатлардан шикоят қилдилар. Беморларнинг 62% да қизиб кетишлар, тинч ҳолатда юракнинг тез уриши ва уйқу бузилишлари аниқланди, кўп терлаш шикоятлари эса 79% беморларда кузатилди. 70-80% беморларда асабийлашиш, йиғлоқилик, чарчаш кўринишидаги психоэмоционал ҳолатлар кузатилди. Климас даврининг патологик кечиши алоҳида белгиларининг ифодаланганлик даражаси модификацияланган менопаузал индекс ёрдамида (ММИ) ҳисобланган балларда баҳоланди. Скрининг натижаларига кўра 254 нафар (47.6%) аёлларда ўртача оғирликда менопаузал синдром белгилари кузатилди. 86 нафар (16,1%) аёлларда ўрта оғирликдаги бузилишлар кузатилди. 194 нафар (36.3%) аёлларда енгил даражали аломатлар кузатилди. Менопаузал синдромнинг оғир ва ўртача белгилари бўлган аёллар гуруҳида кўпинча артериал гипертензия 42,1%, ортиқча вазн – 51,2%, қалқонсимон без функциясининг ўзгариши – 48,8%, углевод алмашинувининг бузилиши – 37,9%, қиндаги қуруқлик – 50% билан тез-тез қайд этилди. 340 нафар текширилган аёлларда анамнестик маълумотларни ўрганиш соматик ва эндокрин ҳолат асоратларининг юқори частотасини кўрсатди. Скринингдан ўтган 183 нафар (53,8%) – аёлларнинг ярмидан кўпи қон босими ошганидан шикоят қилди. Сўровда қатнашган аёлларнинг аксариятида мастодиния (82%) шикоятлари бор эди. 340 нафар аёлларнинг 218 нафари (64,1%) асосан оёқ вена томирларида турли варикоз ўзгаришларга шикоят қилди. Текширилган беморларнинг умумий сонидан 272 нафарида (80,0%) қалқонсимон безининг I-II даражали диффуз катталашуви кузатилди. Гирсут синдроми 103 нафар (30,3 %) аёлларда кузатилди; 82 нафар (79,6%) аёлларда – ўртача оғирликда, 95 нафар (27,9 %) беморда ёғли себорея билан бирга

хуснбузар ташхиси кўйилди. 31нафар (9,1%) аёлларда I-II даражали галакторея ташхисланди.

Текширилаётган аёлларда репродуктив бузилишлар хусусиятини таҳлил қилиш натижалари 254 нафарда (74,7 %) гипоменструал синдром (олигоменорея, аменорея), дисменорея ва дисфункционал бачадон қон кетиши шаклидаги ҳайз бузилишлари бўлганлигини кўрсатди. Анамнезда бирламчи ва иккиламчи бепуштликдан 127 нафар (37.4%) аёллар шикоят қилишди. 258 нафар (75.9%) аёлларда ҳомиладорликнинг мураккаб кечиши кузатилди. 65% аёлларда (221 нафар) туғруқнинг патологик кечиши қайд этилди.

Диссертациянинг **“Тухумдонлар поликистози синдроми тарихи бўлган аёлларда менопауза даврнинг хусусиятларини истиқболли ўрганиш натижалари»** деб номланган тўртинчи бобда анамнезида тухумдонлар поликистози синдроми бўлган менопауза ёшидаги 174 нафар аёлларда менопауза кечишининг хусусиятлари ўрганилди. Беморларнинг ўртача ёши $52,5 \pm 1,06$ йилни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши $50,6 \pm 0,6$ ёшни ташкил этди, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан анча кеч – $48,6 \pm 0,8$ ёш ($p < 0,05$). ТПКС билан текширилган беморларнинг 85 нафарида (48,9%) ўртача менопауза бузилишлари касалликлари кўп учради.

26 нафар (14.9%) аёлларда енгил менопаузал синдром кузатилди. 63 нафар (36.2%) аёлларда вегетатив-қон томир, психоэмоционал ва метаболик аломатлар жиддий бўлиб, кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқни кўрсатади ($p < 0.001$).

Анамнезда ТПКС бўлган менопауза ёшидаги аёллар гуруҳида, ММИ ўртача қиймати назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори эди ва $40,2 \pm 0,5$ балга нисбатан $56,3 \pm 0,4$ ни ташкил қилди ($p < 0.001$). ТПКС гуруҳидаги аёлларда соматик касалланиш табиатини ўрганишда 135 нафар (77.6%) аёлларда, биринчи марта аниқланган артериал гипертензиянинг юқори даражаси, 58 нафар (33.3%) аёлларда юрак ишемик касаллиги кузатилди, назорат гуруҳидаги бу параметрлар мос равишда 21 нафар (26.3%) ва 16 нафар (20.0%) ҳолатларда қайд этилди

Шуни таъкидлаш керакки, асосий гуруҳдаги 117 нафар (67,2%) аёлларда биринчи марта глюкозага бардошликнинг бузилиши (ГБ) ва 23 нафар (13,2%) аёлларда 2-турдаги қандли диабет аниқланди. Асосий гуруҳдаги аёлларда узоқ муддатли ва барқарор гипертензив ҳолатнинг ўртача кечиши $9,0 \pm 3,57$ йилга, назорат гуруҳидаги аёлларда эса гипертензиянинг давомийлиги $2,5 \pm 2,89$ йилга тенг бўлганлиги эътиборни тортади.

Бўй-вазн индекси, ёғ тўқималарининг тақсимланиши ва гликемик кўрсаткичлар назоратда олинганлардан фарқ қилди. Шундай қилиб, асосий гуруҳдаги ТПКС билан касалланган менопаузали аёллар тана массаси индекси (ТМИ) назорат гуруҳига нисбатан анча юқори эди – мос равишда $29,7 \pm 0,3$ кг/м² ва $26,9 \pm 0,4$ кг/м² ($p < 0,001$).

Асосий гуруҳда БА /ҚА индекси $1,11 \pm 0,0$ ни ташкил қилди, бу эса назорат гуруҳидаги шу кўрсаткичдан анча юқори – $1,01 \pm 0,0$ ($p < 0,001$).

Асосий гуруҳдаги гликозилланган гемоглобин кўрсаткичлари $7,89 \pm 0,1\%$ га, назорат гуруҳида эса – $5,4 \pm 0,1\%$ га ($p < 0,001$) тенг бўлган. Оч қоринга ўлчанган глюкоза миқдорига келсак, ТПКС бўлган аёллар гуруҳида бу кўрсаткич $5,6 \pm 0,1$ мол/л ни ташкил қилди, аммо назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич анча паст эди ва $4,6 \pm 0,07$ мол/лга тенг эди. С-реактив оксил кўрсаткичларида ҳам худди шу тенденцияни кузатиш мумкин. Асосий гуруҳ аёлларида бу кўрсаткичнинг кўрсаткичи $4,8 \pm 0,1$ мг/л га нисбатан $0,1$ мг/л га нисбатан $3,6 \pm 0,06$ мг/л ни ташкил этди ($p < 0,001$).

Гонадотроп гармонларнинг даражалари назорат гуруҳига нисбатан кўп томонлама характерга эга эди. Асосий гуруҳдаги ФШ индекси $47,7 \pm 0,8$ МЕ/л га нисбатан $59,8 \pm 1,5$ МЕ/л ($p < 0,01$) ни ташкил этди. Асосий гуруҳдаги ЛГ даражаси $65,1 \pm 1,0$ МЕ/л ни ташкил қилди ва назорат гуруҳидан $35,9 \pm 0,8$ МЕ/л ($p < 0,001$) анча юқори эди. Асосий гуруҳдаги эстрадол кўрсаткичининг $52,6 \pm 0,8$ пг/мл қийматлари назорат гуруҳидаги $42,6 \pm 1,0$ пг/мл га нисбатан анча юқори бўлди ($p < 0,001$).

Бундан ташқари, пролактин ва тестостерон даражасида сезиларли фарқлар қайд этилди. Шундай қилиб, назорат гуруҳида пролактин даражаси $218,1 \pm 4,8$ мМЕ/лга тенг бўлди, асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич сезиларли даражада кўтарилди ва $345,7 \pm 5,3$ мМЕ/л ($p < 0,001$) ни ташкил этди ($p < 0,001$).

Асосий гуруҳда эркин тестостероннинг даражаси $2,8 \pm 0,0$ нмол/л ни ташкил қилди, бу эса назорат гуруҳига нисбатан анча юқори – $1,0 \pm 0,0$ нмол/л ($p < 0,001$). Асосий гуруҳдаги эркин T_3 ва T_4 кўрсаткичлари мос равишда, $44,6 \pm 0,1$ пмол/л ва $12,4 \pm 0,2$ пмол/л, шунингдек, ТТГ кўрсаткичи – $3,0 \pm 0,0$ мМЕ/л ($p < 0,001$) назорат гуруҳи билан солиштирганда тиреоид гормонлар T_3 учун $5,2 \pm 0,1$ пмоль/л ва T_4 учун $15,3 \pm 0,4$ пмол/л эди, ТТГ даражаси назорат гуруҳида – $2,7 \pm 0,1$ мМЕ/л ни ташкил қилиб аҳамиятсиз статистик фарқларни кўрсатди. Асосий гуруҳда ТПКС $35,7 \pm 0,9$ нмол/л ни ташкил қилди, бу эса назоратдаги ТПКС – $38,4 \pm 0,8$ нмол/л ($p < 0,001$) даражасидан анча паст.

ТПКС (анамнезида) бўлган асосий гуруҳ аёлларида углеводлар алмашинуви кўрсаткичларини ўрганиш натижалари иммун-реактив инсулин ва инсулин қаршилиқ индексининг (НОМА-IR) сезиларли даражада юқори суръатларини намоён этади. Шундай қилиб, асосий гуруҳда – $11,9 \pm 0,1$ пмол/л инсулин индекси назорат гуруҳи – $10,3 \pm 0,1$ пмол/л ($p < 0,001$) билан солиштирганда сезиларли даражада юқори эди. Инсулин қаршилиғи индекси (НОМА-IR) гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатди. Анамнезида ТПКС бўлган ва мураккаблашган менопаузали аёлларда НОМА-IR $1,6 \pm 0,0$ ни ташкил қилди бу назорат гуруҳидаги НОМА-IR дан анча юқори – $1,4 \pm 0,0$ ($p < 0,001$) эди.

Асосий гуруҳ бел соҳасида Т-мезон бўйича таҳлил қилинганда 47 нафар аёлларда (58.8%) ТПКС кўрсаткичлари -1 SD гача горма ораликда, 21 нафарда (26.3%) беморларда Т-кўрсаткичлари -1 дан $-2,5$ SD гача белгиланганлиги аниқланди, бу остеопенияга тўғри келади ва текширилган беморларнинг 12 нафарида (15.0%) остеопороз ташхиси қўйилди, яъни Т-мезонининг қийматларидан стандарт оғиш -2.5 ва паст эди. Проксимал

соҳада Т-мезон бўйича 9 нафар (11,3%) бемор остеопорозга тўғри келган, 17 нафар (21,3%) бемор – остеопения ва 54 нафар (67,5%) аёлда меъерий кўрсаткичлар бор эди.

Бел соҳасидаги назорат гуруҳида Т-мезон бўйича меъер 48 нафар (60,0%) аёлларда, остеопения 18 нафар (22,5%) беморларда, остеопороз текширилган беморларнинг 14 нафарда (17,5%) аниқланган. Соннинг проксимал соҳасида Т-тест синовлари 56 нафар (70,0%) аёлларда меъерга мос келган, 12 нафар (15%) беморларда остеопения кузатилган, 12 нафар (15,0%) аёлларда Т-мезон қийматлари стандарт оғишдан -2.5 ва ундан паст бўлган.

Асосий гуруҳда Т-мезони бўйича сон бўйни таҳлил қилинганда 47 нафар (58,8%) аёлларда, остеопения – 20 нафар (28,8%) беморларда меъерий СТМЗ кўрсаткичлари қайд этилган ва текширилган беморларнинг 6 нафарида (7,5%) да остеопороз аниқланган. Назорат гуруҳида Т-мезон бўйича сон суяги 46 нафар (57,5%) аёлларда меъерда, 24 нафар (30,0%) беморларда остеопения, текширилган беморларнинг 9 нафарида (11,3%) эса остеопороз аниқланган.

Асосий гуруҳда Т-мезон бўйича билак суяги таҳлил қилинганда 44 нафар (55,0%) аёлларда меъерий СТМЗ кўрсаткичлари, остеопения – 30 нафар (37,5%) беморларда, текширилган беморларнинг 6 нафарида (7,5%) остеопороз аниқланган.

Диссертациянинг “Қалқонсимон без касалликлари билан оғриган аёлларда менопауза даври кечишининг хусусиятлари” деб номланган бешинчи бобида қалқонсимон без касалликлари билан оғриган менопауза ёшидаги 166 нафар аёлларда менопауза кечишининг хусусиятлари ўрганилди. ТТГнинг ошган миқдори ва Т₃ ва Т₄ эркин фракцияларининг паст қийматлари асосида, антитироид аутоантитаналарнинг юқори даражалари, шунингдек, асабийлаштирадиган шикоятларнинг мавжудлиги, томоқдаги бирор насранинг тикилиб қолганлиги ҳисси, сочларнинг тўкилиши, ич қотиши асосида асосий гуруҳдан 60 нафар аёлларида аутоиммун тиреоидит борлиги хулосаси чиқарилди. Допплер текширув маълумотлари қалқонсимон безнинг эхогенлигини ошганини, қон томир кўринишини ва ўртача 13.4x2.7 мм³ ўлчовидаги кичик тугунларнинг мавжудлигини кўрсатди.

Қалқонсимон безнинг ўртача ҳажми 16.7 мм³ эди. АИТ бўлган аёлларда менопауза ёши 42 дан 52 ёшгача бўлган. Менопауза бошланишининг ўртача ёши АИТ билан касалланган аёллар гуруҳида 46,2±0,5 га тенг, бу эса - 48,6±0,9 ёшга тенг назорат гуруҳига нисбатан анча паст. Аутоиммун тиреоидитли аёлларда менопауза даврининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш натижалари ушбу гуруҳдаги менопауза даврининг мураккаб кечишини кўрсатади.

АИТ бўлган барча аёлларда эрта менопауза бузилишлари аниқланди, аутоиммун тиреоидитли аёлларда патологик климактерик синдромнинг намоён бўлиши асосан, мўтадил ва ўртача оғирликда кузатилди. Текширилган гуруҳлардаги беморларда ММИ қийматининг қиёсий таҳлили невровегетатив ва психоэмоционал белгиларнинг ортиши туфайли ММИ қийматининг сезиларли ўсишини кўрсатди. ҚА/ БА нисбати каби тана вазни

индекси (ТВИ) параметрларини таҳлил қилганда, АИТ билан оғриган беморларда $26,0 \pm 0,8$ кг/м² назорат гуруҳига таққослаганда ТВИнинг кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан – $26,9 \pm 0,4$ кг/м² камайганлигини кўрсатди. Асосий гуруҳдаги АИТ билан текширилган беморларда бел айланасининг бўкса айланасига нисбати (ҚА/БА) гуруҳда ўртача $0,9 \pm 0,0$, назорат гуруҳидаги аёлларда эса ҚА/БА индекси $1,01 \pm 0,0$ га тенг бўлган. Назорат гуруҳига нисбатан сезиларли статистик фарқ аниқланмади. Қалқонсимон без касалликлари бор аёлларда тиреоид гормонининг (ТТГ) миқдори назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлди – $4,4 \pm 0,1$ мМЕ/л, бу эса назорат гуруҳи кўрсаткичларидан $1,5$ мартага юқори $2,7 \pm 0,1$ мМЕ/л.

T3 ва T4 кўрсаткичлари асосий гуруҳда мос равишда $4,5 \pm 0,1$ нмоль/л ва $12,2 \pm 0,2$ нмоль/л ни ташкил қилди, бу эса назорат гуруҳи қийматларидан анча паст ($5,2 \pm 0,1$ нмоль/л и $15,3 \pm 0,4$ нмоль/л). Қалқонсимон без патологияси бўлган аёллар гуруҳида антитиреоид антитаналари сезиларли даражада юқори эди. Шундай қилиб, АТ-ТТГ кўрсаткичи $76,0 \pm 1,2$ Ед/мл, назорат гуруҳида $76,0 \pm 1,2$ Ед/мл эди, асосий гуруҳдаги аёлларда тиреоидли пероксидазага антитана – $11,8 \pm 0,2$ Ед/мл, назорат гуруҳида – $2,1 \pm 0,0$ Ед/мл ($p < 0,001$) ташкил қилди.

АИТ билан касалланган аёллар қон зардоби липид профилининг параметрлари АИТ билан касалланган аёлларда ЮЗЛП даражаси сезиларли даражада юқори бўлганлигидан далолат беради ва $1,3 \pm 0,03$ ммол/л бўлди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $11,11 \pm 0,02$ ммол/л ($p > 0,001$). Текшириляётган аёллар гуруҳида умумий холестерин (УХМ) миқдори назоратга нисбатан кўтарилди. Кўрсаткич $6,0 \pm 0,1$ ммол/л бўлиб назорат қийматига нисбатан эса – $5,6 \pm 0,1$ ммол/л ($p < 0,05$) тенг бўлди. АИТ билан касалланган аёлларнинг асосий гуруҳидаги триглицеридлар даражаси назорат кўрсаткичларидан анча паст бўлди ва $1,1 \pm 0,0$ ммол/л ($p < 0,001$) ни ташкил қилди. ПЗЛП ва ЮЗЛП таркибига келсак, АИТ ва назорат гуруҳида бўлган беморларнинг асосий гуруҳ ўртасидаги статистик фарқлар ишончли эмас эди.

АИТ билан постменопаузал беморларда гемостаз тизимини ўрганиш натижалари сезиларли оғишларни аниқламади, гиперкогуляция потенциалининг ошиши қайд этилмади.

АИТ билан оғриган аёлларда икки энергетикали рентген абсорбциометрия (ИЭРА) маълумотларини таҳлил қилганда, назорат гуруҳи беморларида нисбатан проксимал сон ва сон суяги бўйни СТМЗ сезиларли даражада камайди ($p < 0,001$). АИТ билан оғриган аёлларда Т-мезоннинг стандарт оғиши (SD) бўйича СТМЗнинг пасайиши кузатилди. Шундай қилиб, L₂–L₄ бел умуртқаси кўрсаткичи $-1,5 \pm 0,01$ ни ташкил қилди, бу остеопенияга тўғри келади ва назорат гуруҳида олинган маълумотлардан анча паст – $0,7 \pm 0,0$ ($p < 0,001$). Проксимал сон ва сон суяги бўйинчасида СТМЗ кўрсаткичлари ҳам Т-тестнинг стандарт оғиши (SD) -1 дан паст ва мос равишда $-1,6 \pm 0,1$ и $-1,1 \pm 0,11$, даражада пасайишини кўрсатади.

Назорат гуруҳида бу кўрсаткич меъёрий СТМЗБга тўғри келади ва мос равишда $-0,3 \pm 0,0$ ва $-0,49 \pm 0,04$ га тенг. Асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида билан суякларининг СТМЗда сезиларли фарқлар олинган. Асосий гуруҳ аёлларида Т-тестнинг стандарт оғиши (SD) -1 дан паст ва $-1,5 \pm 0,1$ га тенг бўлиб бу остеопенияни кўрсатади.

Диссертациянинг “**Эндокринопатиялар фонида мураккаб постменопаузали аёлларни молекуляр генетик ўрганиш натижалари**” деб номланган олтинчи бобида фолат цикли генлари – метиленететрагидрофолат редуктаза (МТГФР), метионин-синтаза-редуктаза (МТРР) ва метионин-синтаза полиморфизми ва дастлабки эндокринопатияси бўлган аёлларда постменопауза даври асоратли кечиши даражасини аниқлаш вазибалари кўйилган эди. Асосий гуруҳнинг ҳар икки кичик гуруҳидаги аёлларда мос келувчи эндокринопатияли менопаузада (анамнезда ТПКС ва АИТ) МТГФР генининг rs1801133 полиморф частотаси Харди-Вайнберг тақсимлашига кўра тенг эди: А кичик гуруҳда (менопауза ва ТПКС) С/С 45,7 %, С/Т 51,4 %, Т/Т 2,9 %; в подгруппе В – С/С 51,7 %, С/Т 41,4 %, Т/Т 6,9 %.ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида ушбу полиморфизм учун генотип частоталарининг тақсимланиши РХБ дан четга чиқмади, яъни ҳисобланган кутилган қийматга мос келди ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$). Асосий гуруҳдаги аллелларнинг кутилаётган ва кузатилаётган частоталарини таҳлил қилишда, аллелларнинг χ^2 қиймати 1.63 ни ташкил этди. Назорат гуруҳида эса, ўзлаштирилган χ^2 кўрсаткичи 0.70 қилиб белгиланди. Иккала намунада ҳам $p > 0.05$ қайд этилди – асосийда – 0.20, назоратда 0.70. Эндокринопатиялар ва назорат фонида менопауза асоратлари бўлган беморларнинг ўрганилган гуруҳларида хос бўлмаган ва функционал жиҳатдан ноқулай аллеллар учун гомозиготларнинг кузатилган частотаси сезиларли даражада юқори бўлди ($P > 0.05$), яъни иккала танловда ҳам гомозиготларнинг ниҳоятда кўплиги кузатилади. Нисбий $OR > 1$ кўрсаткичининг асоратлари қиймати эътиборни тортади. "Т" аллел ташувчиларда асоратлар хавфи "С" аллел ташувчилардагига нисбатан 1.32 марта юқори бўлган ($\chi^2 = 1,051$; $P = 0.3053$; $OR = 1.3181$; 95% CI 0,7768- 2,2365). С/Т ва Т/Т гомозиготаларнинг гетерозиготали генотиби учун ҳам OR ни юқори қийматлари аниқланди ($OR = 1,4063$ и $OR = 1,3115$). rs1805087 ген полиморфизм метионин синтазани (МТР) ўрганиш натижалари, гуанин (G) (генетик маркер А2756G) ҳолатида 2756 да аденин (А) алмаштириш билан бирга келадиган эндокринопатиялари (ТПКС анамнези ва АИТ) билан касалланган менопаузали аёллар асосий гуруҳининг иккала кичик гуруҳларида генотипларнинг частоталари Харди-Вайнберг тақсимотига кўра мувозанатда эканлигини кўрсатди: А (менопауза ва ТПКС) кичик гуруҳида - А/А 60,0%, А/Г 34,3%, G/G 5,3%; Б кичик гуруҳида (менопауза ва АИТ) – А/А 62,1%, А/Г 31,0%, G/G 6,9%.

Метионин синтаза (МТР) генининг rs1805087 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг беморлар ва назорат гуруҳларининг ўрганилган намуналарида кутилган ва ҳақиқий частоталарини тақсимлаш

Харди-Вайнберг мувозанатида (ХВМ) эди. Ҳисобланган баҳолар нисбатига кўра кичик “G” аллели ташувчиларда ЮҚТК ривожланиш хавфи “A” аллели ташувчилардагига нисбатан 1.06 марта юқори бўлган ($\chi^2=0,04$; $P=0.55$; $OR=1.06$; 95% CI 0,61-1,85).

OR индекси G/G генотиби учун 1.32 эди, бу айниқса эпигенетик омиллар таъсирида атеросклероз ва тромбоз хавфининг ошиши белгиси бўлиб хизмат қилади ($\chi^2=0,14$; $P=0,43$; $OR=1,32$; 95% CI 0,32-5,47).

1-жадвал.

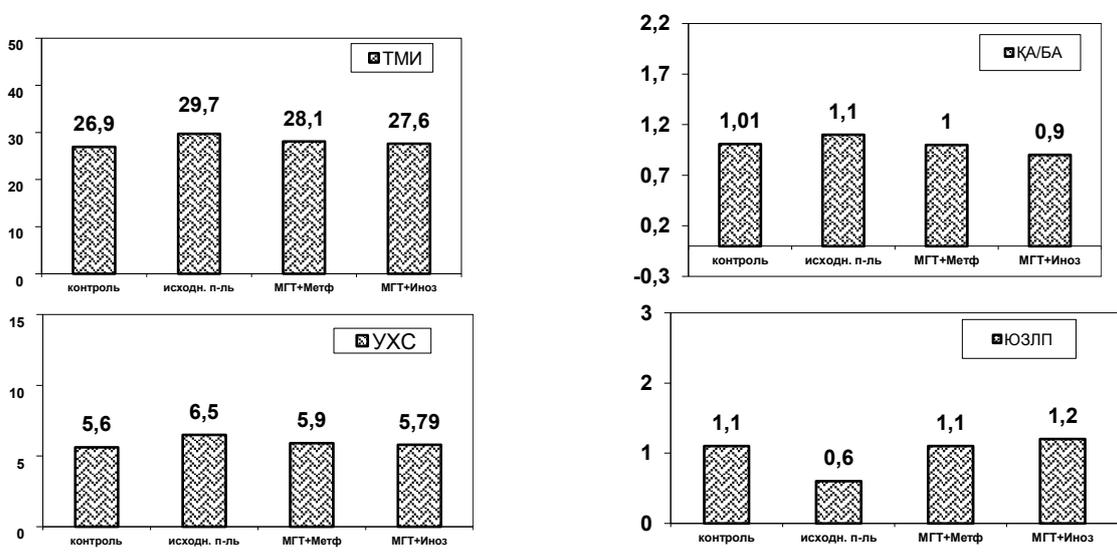
ТПКС ва назорат учун танланган беморларнинг кичик гуруҳида МТРР гени A/G66 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар.

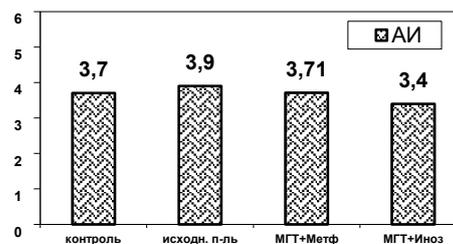
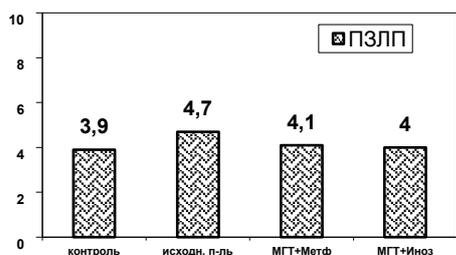
Аллеллар ва генотиплар	Аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	P	RR	-	+	OR	-	+				
	ТПКС		Назорат										95%CI	95%CI	95%CI	95%CI
	n	%	n	%												
A	40	57.1	117	70.5	3,93	0.04	1.4	0,38	1,74	0,56	0,31	0,99				
G	30	42.9	49	29.5	3,93	0.04	1.2	0,84	1,81	1,8	1,01	3,19				
A/A	12	34.3	43	51.8	3,04	0.08	0.7	0,21	2,13	0,49	0,22	1,09				
A/G	16	45.7	31	37.3	3,72	0.03	1.2	0,41	3,62	1,41	0,64	3,14				
G/G	7	20.0	9	10.8	3,81	0.02	1.8	0,53	6,45	2,1	0,71	5,96				

Метионин синтаза-редуктаза (МТРР) генининг rs1805087 полиморфизмини ўрганиш натижалари, тухумдонлар поликистоз синдромли аёллар гуруҳида (анамнезда) A, G аллел ва G/G генотип борлиги анча кўп қайд этилганлигини кўрсатди. ТПКС бўлган аёллар гуруҳидаги “A” ва “G” аллелар учраши частотаси 57,1% ва 42,9% ни ташкил қилди бу эса муҳим фарқни кўрсатди. Ҳисобланган баҳолар нисбатига кўра, “G” аллел ташувчиларда тромботик асоратлар хавфи “A” аллел ташувчилардагига нисбатан сезиларли даражада 1,8 марта юқори бўлган ($\chi^2=3,93$; $P=0.04$; $OR=1.8$; 95% CI 1,01-3,19). Ўрганилган намуналарда МТРР генининг rs1805087 полиморфизми аллеллари ва генотипларининг частотали тақсимланиши статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади ($\chi^2>3.8$; $P<0.05$) (1-жадвал). “G” ноқулай аллелини ўз ичига олган генотиплар (мос равишда A/G ва G/G генотиплари) аёлларда тромбофил ҳолатлар хавфини оширадиган мустақил генетик маркерлардир. Полиморфизм rs1805087 МТРР гени дастлабки эндокринопатия фонида мураккаб менопаузали аёлларда тромбоз ва ЮҚТК эҳтимолини тахмин қилувчи омиллардан бири бўлиши мумкин ва ЮҚТК ривожланишига мойилликни эрта аниқлаш ва профилактик ва тузатувчи чораларни кўриш мақсадида скрининг ва преморбид диагностикада қўлланилади.

Диссертациянинг “Эндокринопатиялари бўлган аёлларда менопауза касалликларини даволашнинг клиник ва гормонал самарадорлигини ўрганиш натижалари” деб номланган еттинчи бобда дастлабки эндокринопатияга қараб, патогенетик даволаш ва профилактика чоратadbирлар вариантлари натижаларини кўрсатилади. Анамнезида ТПКС бўлган беморларда, белгиланган даволаш турига қараб, гипергликемия ва глюкозага бардошлилиги бузилган беморларнинг гуруҳлари шакллантирилди, улар 86 нафар эди. 1 гуруҳга МГТ билан монофазик режимда таркибида дроспиренон бўлган кунига 850 мг дозада Метфорин билан биргаликда даволаш буюрилган 850 нафар аёллар киритилган. 2-гуруҳга 46 нафар аёл кирган. Бу гуруҳдаги барча аёллар МГТ билан бирга кунига 2000 мг дозада Мио-Инозотолни (Инотир) ўз ичига олган дори билан бирга даволаш қабул қилган. МГТ ва Мио-Инозотолни (Инотир) комплекс қабул қилиш фонида аёлларнинг II гуруҳида ТВИ нинг $27,6 \pm 0,71$ ($p < 0,05$) гача сезиларли пасайиши қайд этилди.

Ҳар иккала гуруҳда ҳам ҚА/БА кўрсаткичида статистик жиҳатдан сезиларли ўзгаришлар аниқланди, бироқ II-гуруҳ аёлларида янада сезиларли ўзгаришлар рўй берди $0,9 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). Липидлар алмашинувининг қиёсий таҳлили қуйидагиларни аниқлади. Қон зардобидаги умумий холестерин даражасининг янада пасайиши II гуруҳ беморларида кузатилди, бу кўрсаткич $6,5 \pm 0,1$ ммол/л дан $5,8 \pm 0,1$ ммол/л ($p < 0,001$) гача камайди. Триглицерид индекслари иккала тадқиқот гуруҳларида ҳам камайди, аммо бу II гуруҳда янада сезиларли бўлди – $3,0 \pm 0,1$ ммоль/л, бу бошланғич қийматга нисбатан анча паст $3,9 \pm 0,1$ ммол/л ($p < 0,001$). ПЗЛП фракциясининг ўзгаришида ифодаланган динамика аниқланди, II даволаш гуруҳидаги кўрсаткич $4,7 \pm 0,1$ ммол/л дан $4,0 \pm 0,1$ ммол/л гача ($p < 0,01$) камайди. ЮЗЛП фракцияси миқдорининг сезиларли даражада ўсиши иккала гуруҳда ҳам қайд этилди: дастлаб $0,6 \pm 0,0$ ммоль/л, 24 ҳафталик даволашдан сўнг – $1,1 \pm 0,06$ ммол/л ва $1,2 \pm 0,01$ ммол/л ($p < 0,001$). II гуруҳда бошланғич қийматга $8,3 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) нисбатан атерогенлик индекси $3,4 \pm 0,1$ га камайди. (расм.1)

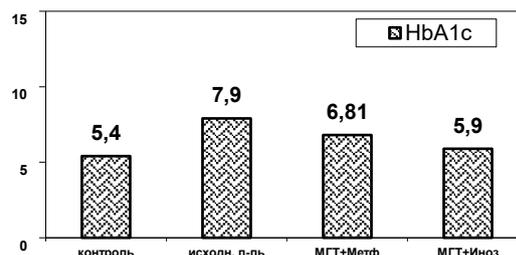
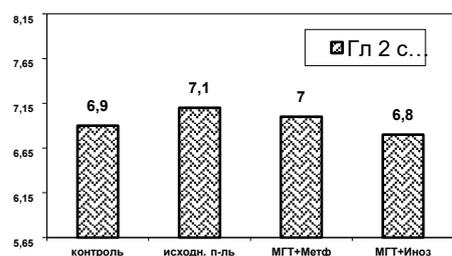
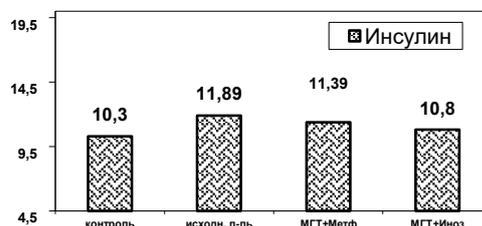
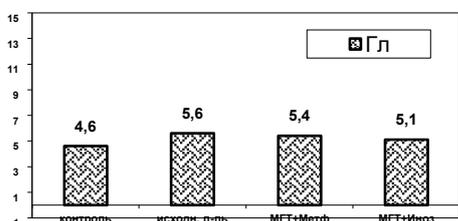


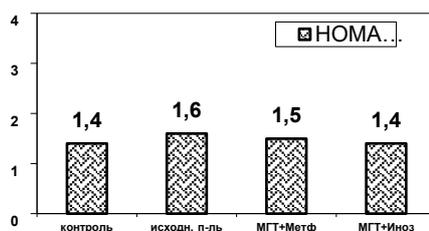


1-расм. Анамнезида ТХС бўлган менопауза ёшидаги аёлларда даволаш фонида липидлар алмашинувининг ўзгаришлари динамикаси.

Даволаш динамикасида углевод алмашинувининг барча кўрсаткичларининг пасайиши қайд этилди. II-гурухда оч қоринга ўлчанадиган глюкозанинг сезиларли пасайиши аниқланди: бошланғич қиймат $5,6 \pm 0,1$ ммол/л ва $5,1 \pm 0,15$ ммол/л 2 соатдан кейин эса $7,1 \pm 0,1$ ммол/л дан $7,0 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$). Шунингдек, бу гуруҳда гликозилланган гемоглобин (HbA1c) даражасининг бошланғич $7,9 \pm 0,1$ % дан $5,9 \pm 0,1$ % гача камайиши кузатилди ($p < 0,05$). Инсулин даражаси ҳам дастлабки $11,89 \pm 0,2$ пмол/л дан $10,8 \pm 0,29$ пмоль/л гача камайган ($p < 0,01$). $1,6 \pm 0,02$ до $1,4 \pm 0,05$ гача камайган (НОМА-IR) фарқи инсулин қаршилиги индексининг сезиларли даражада фарқ қилишини кўрсатади ($p < 0,001$). (расм 2)

Ўтказилган МГТ ва Метформин ва Инозитолни гемостазнинг коагуляция параметрларига таъсирини қиёсий таҳлил қилиш натижалари қулай таъсир этувчи самарани кўрсатади. Гемостаз тизимидаги протромбоген бузилишлар (ПТ ошиши, фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти қисқариши (ФҚТВ), гиперфибриногенемия, D-димер миқдорининг ортиши, антитромбин III фаоллигининг пасайиши) аниқланган бўлиб, улар мураккаб даволаш фонида ТХС анамнези бўлган менопаузали аёллар гуруҳининг дастлабки кўрсаткичларида сезиларли ижобий динамикада қайд этилди. Даволаш фонида прокоагулянт маркерлар даражасида сезиларли пасайиш қайд этилди. Шундай қилиб, даволаш динамикасида протромбин даражасининг II гуруҳда $103,4 \pm 2,1$ % гача пасайиши кузатилди.



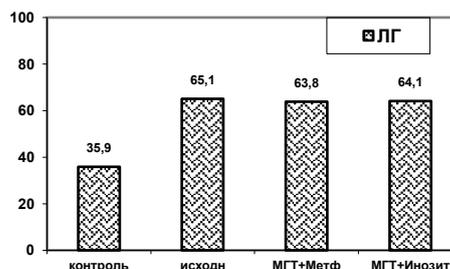
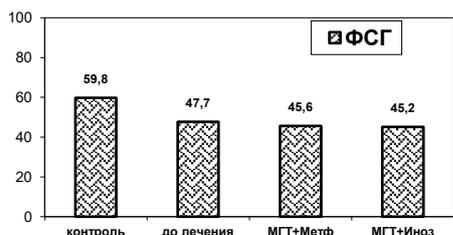


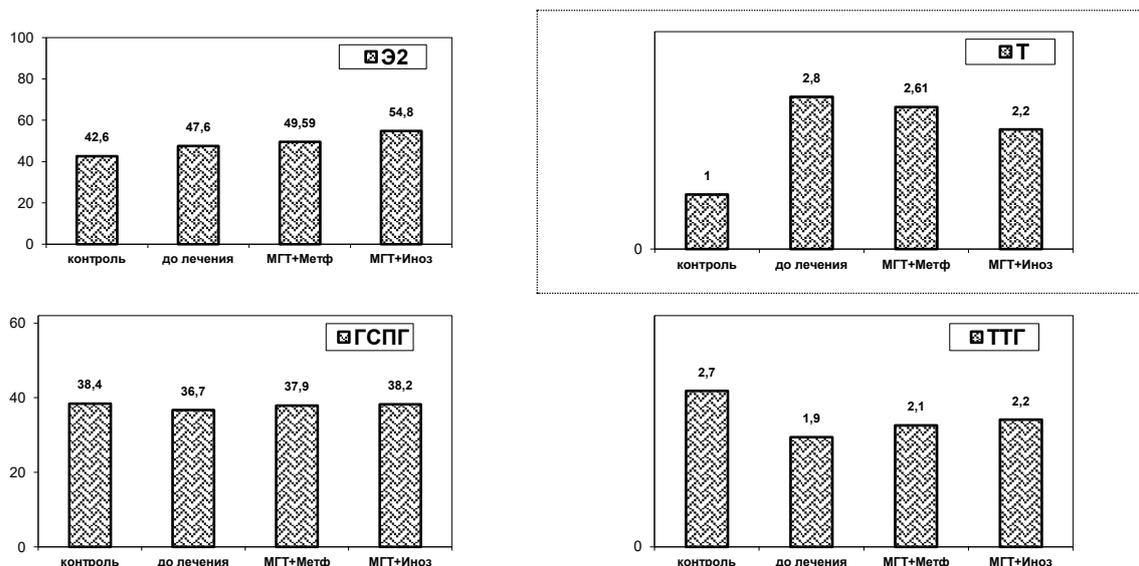
Расм 2. Анамнезида ТПКС бўлган менопауза ёшидаги аёлларда даволаш фониди углевод алмашинуви кўрсаткичлари динамикаси.

Ўтказилган МГТ ва Метформин ва Инозитолни гемостазнинг коагуляция параметрларига таъсирини қиёсий таҳлил қилиш натижалари қулай таъсир этувчи самарани кўрсатади. Гемостаз тизимидаги протромбоген бузилишлар (ПТ ошиши, фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти қисқариши (ФҚТВ), гиперфибриногенемия, D-димер миқдорининг ортиши, антитромбин III фаоллигининг пасайиши) аниқланган бўлиб, улар мураккаб даволаш фониди ТПКС анамнези бўлган менопаузали аёллар гуруҳининг дастлабки кўрсаткичларида сезиларли ижобий динамикада қайд этилди. Даволаш фониди прокоагулянт маркерлар даражасида сезиларли пасайиш қайд этилди. Шундай қилиб, даволаш динамикасида протромбин даражасининг II гуруҳда $103,4 \pm 2,1\%$ гача пасайиши кузатилди.

Даволашдан кейин иккала гуруҳда ҳам ФҚТВнинг сезиларли давомийлиги кузатилади. Шундай қилиб, МГТ+Мио-Инозитол билан даволанган гуруҳда ФҚТВ $30,8 \pm 0,87$ секундни ташкил қилди бу ФҚТВнинг дастлабки кўрсаткичи $29,6 \pm 0,4$ секунддан сезиларли фарқ қилади.

Антикоагулянт тизимнинг фаоллигига келсак, антитромбин III ва С оксилининг фаоллиги даволаш динамикасида ижобий клиник таъсир кўрсатди. Шундай қилиб, даволаш динамикасида иккала гуруҳдаги асосий қийматларга нисбатан антитромбин III фаоллигининг ошиши қайд этилди, ammo II гуруҳда (МГТ+Мио-Инозитол) Антитромбин III фаоллигининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши қайд этилди, бу ерда ўрганилган кўрсаткич дастлабки кўрсаткич – $110,2 \pm 2,1\%$ га нисбатан $116,2 \pm 3,18\%$ ($p < 0,001$) га ошди. С оксилининг фаоллигини ўрганишда ижобий динамика қайд этилди. II даволаш гуруҳида С оксил $106,1 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$)га кўпайиб, дастлабки – $104,1 \pm 2,1\%$ маълумотлардан анча фарқ қилади.





Расм 3 Анамнезида ТПКС бўлган менопауза ёшидаги аёлларда даволаш фониди гормонал кўрсаткичлари динамикаси.

Текширилган аёллар гуруҳида эркин тестостероннинг бошланғич даражаси паст эстрадол ва тиреотроп гормон фониди ёш нормасининг юқори чегарасидан ошиб кетди. Даволаш динамикасида иккала гуруҳда ҳам тестостерон даражасининг сезиларли пасайиши кузатилди - МГТ+Метформин ($p < 0,05$) ва МГТ+ Мио-Инозитол гуруҳда дастлабки кўрсаткичга нисбатан $T - 2,8 \pm 0,1$ нмоль/л ($p < 0,001$). ТТГ даражасида сезиларли ўсиш кузатилди: мос равишда $2,1 \pm 0,07$ мМЕ/л ($p < 0,05$) ва $2,2 \pm 0,07$ мМЕ/л ($p < 0,001$), дастлабки асосий қийматига нисбатан $1,9 \pm 0,0$ мМЕ/л. МГТ+ Инозитол гуруҳида дастлабки $36,71 \pm 0,5$ нмоль/л. га нисбатан таққослаганда $38,2 \pm 1,1$ нмоль/л ни ташкил қилган жинсий гормонларни боғловчи глобулиннинг (ЖГБГ) даражаси динамикаси эътиборни тортади. МГТ+ Инозитол $54,80 \pm 1,83$ нмоль/л ($p < 0,001$) гуруҳида Э2 даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилди (расм.3).

Анамнезида ТПКС бўлган аёлларда МГТ ва Метформин ва Инозитолнинг препаратларини суяк метаболизмига комбинацияланган таъсири ўрганилган. Бел соҳаси ва сон бўйнида иккала даволаш гуруҳида ҳам СТМЗ сезиларли даражада ошгани кузатилди. Шундай қилиб, даволаш динамикасида I гуруҳда ушбу бўлимларда СТМЗ $0,69 \pm 0,02$ ва $-0,51 \pm 0,02$ га ва II гуруҳда мос равишда $-0,71 \pm 0,02$ ва $-0,49 \pm 0,01$ га ($p < 0,001$) сезиларли ўсганлиги кузатилди. Антиандрогеник ва антиминералокортикоид таъсири туфайли дроспиренон ўз ичига олган МГТ (Анжелик) анамнезида ТПКС бўлган аёлларда метаболик синдром кўрсаткичларини тузатишда афзал МГТ тури ҳисобланади. Инсулин сенситизатори сифатида Мио-Инозитолни (Илотир таркибида) қўллаш, восита компонентларининг синергетик таъсири туфайли Метформинга нисбатан анча аниқ таъсир кўрсатади.

Менопаузал асоратлар ва аутоиммун тиреодит билан оғриган беморлар 2 гуруҳга бўлинди. 1 гуруҳда 30 нафар аёллар дидрогестерон таркибли монофаз режимда МГТ (Фемостон 1/5) қабул қилишган. 2 гуруҳ МГТ

(Фемостон 1/5) ва Мио-Инозитолни ўз ичига олган препарат Инотир билан биргаликда даволанган аёллардан иборат эди.

Аёлларда даволаниш динамикасида патологик менопаузанинг нейровегетатив, метаболик ва психоэмоционал намоён бўлишининг пасайиши аниқланди, бу ММИ қийматининг дастлабки маълумотларга нисбатан сезиларли пасайишига олиб келди. II-гуруҳда ММИ балларининг йиғиндиси $20,8 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) гача сезиларли даражада пасайган. Шунингдек, II гуруҳда нейровегетатив белгилар $34,7 \pm 0,9$ баллдан $11,5 \pm 0,41$ баллгача, метаболик белгилар – с $8,38 \pm 0,2$ баллдан $5,23 \pm 0,14$ баллгача, психоэмоционал белгилар – $10,32 \pm 0,2$ дан $5,33 \pm 0,19$ баллгача ($p < 0,001$) камайди. II гуруҳ беморларида даволаш динамикасида дастлабки катталикдаги – $5,2 \pm 0,1$ нмол/лнинг эркин T_3 – $6,1 \pm 0,27$ нмол/л га нисбатан сезиларли ўсиши кузатилади ($p < 0,01$). Эркин тироксиннинг $17,29 \pm 0,49$ нмол/л кўрсаткичларида ҳам бошланғич қиймат $15,2 \pm 0,4$ нмол/л ($p < 0,01$)га нисбатан ($p < 0,01$) сезиларли ўсиш кузатилади.

Тиреотроп гормон кўрсаткичига келсак, унинг даволаш динамикасида $3,2 \pm 0,1$ мМЕ/лдан $2,69 \pm 0,1$ мМЕ/лгача ($p < 0,001$) сезиларли пасайиши кузатилди. II гуруҳ аёлларида антитиреоид аутоантитаналарнинг титрларида сезиларли фарқ қайд этилди. Анти-ТГ титрининг пасайиши дастлабки $76,0 \pm 1,7$ Ед/мл билан таққослаганда $22,79 \pm 0,78$ Ед/мл ни ташкил қилди, анти-ТПО учун титрнинг дастлабки кўрсаткич $11,8 \pm 0,3$ Ед/мл ($p < 0,001$)га нисбатан сезиларли пасайиши $4,69 \pm 0,19$ Ед/мл ни ташкил қилди. Иккала гуруҳдаги аёлларда даволаниш натижасида қон зардобиди гонадотропинлар миқдори сезиларли даражада камайди. II гуруҳдаги аёлларда ФСГ бошланғич – $58,6 \pm 1,6$ мМЕ/л ($p < 0,001$) қийматдан $37,41 \pm 1,15$ мМЕ/л гача пасайди ($p < 0,001$). ЛГ кўрсаткичи ҳам бошланғич $25,99 \pm 0,8$ мМЕ/л қийматига нисбатан $24,7 \pm 1,0$ мМЕ/л пасайди, бироқ статистик фарқ топилмади. Гонадотропинлар даражасининг пасайиши билан бир вақтда Э2 даражасининг 2-3 баробарга сезиларли ошиши аниқланди, бу дастлабки маълумотлар $-24,1 \pm 0,7$ пг/мл ($p < 0,001$)га нисбатан $62,29 \pm 2,06$ пг/мл ни ташкил этди. Прогестерон (Пг) даражасининг ҳам сезиларли даражада ошиши кузатилди, МГТ + Инотирни 24 ҳафта қабул қилгандан кейин бу кўрсаткич – $1,19 \pm 0,05$ нмоль/л ($p < 0,001$) ни ташкил этди.

Тестостерон учун даволаниш динамикасида сезиларли пасайиш қайд этилди. II гуруҳ аёлларида Т даражаси $1,1 \pm 0,04$ нмол/лдан $0,8 \pm 0,03$ нмол/лгача ($p < 0,001$) пасайди. Постменопаузали аутоиммун тиреоидитли аёлларда гемостаз тизимининг кўрсаткичлари ўтказилган даволаш турига қараб баҳоланди. АИТ билан оғриган аёлларда даволаниш динамикасида қон ивиш тизимининг ҳолатини баҳолаш учун қон плазмаси протромбин индекси (ПТИ), фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), фибриноген, антитромбин III ва оқсил С таркиби билан аниқланди.

Даволаш динамикасида гемостазнинг антикоагулянт боғланиши фаоллигининг ошиши қайд этилди: С оқсил ва антитромбин III даражасининг ўртача ўсиши қайд этилди ва II гуруҳ беморларида эса фарқ сезиларли бўлди

($p < 0.05$). Шундай қилиб, даволаш динамикасида С оксигенининг кўрсаткичлари $110,8 \pm 3,83\%$ ($p < 0,05$) ни ташкил этди.

Антитромбин III нинг фаоллиги дастлабки – $112,5 \pm 2,7\%$ маълумотлар билан тақослаганда $113,1 \pm 3,85\%$ ($p < 0,01$) гача ошганлиги кузатилди.

ПТВ кўрсаткичларига келадиган бўлсак, 24 ҳафталик даволашдан сўнг II гуруҳда ўртача қийматнинг $97,4 \pm 2,7\%$ дан $99,2 \pm 2,0\%$ гача ўсиши кузатилди ($p < 0.05$). Даволаш охирига келиб, АИТ билан оғриган ҳар икки гуруҳдаги беморларда дастлабки маълумотларга нисбатан СТМЗ даражаси умуртқанинг бел қисмида 9% га, соннинг проксимал қисмида $2,7\%$ га ва билак суяклариди $2,1\%$ га ошгани аниқланди. Умуртқа поғонаси соҳасида (L2–L4)Т-мезонининг сезиларли фарқлари олинди. Демак, 24 ҳафталик даволанишдан кейин АИТ билан касалланган аёлларнинг I гуруҳида Т-мезон $-1,5 \pm 0,01$ дан $-1,4 \pm 0,01$ гача, II гуруҳида $-1,29 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) гача ($p < 0,01$) ошди.

Сон суяги соҳасида I - гуруҳ аёлларида 24 ҳафталик даволанишдан сўнг Т-мезон $-0,61 \pm 0,0$ дан $-0,5 \pm 0,02$ гача, II гуруҳида $-0,4 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) гача ошди. Бошқа соҳаларда, айниқса сон суяги бўйнида Т-мезонидаги фарқлар қайд этилмади. Постменопауза асоратларини комплекс даволашда клиник самарадорлигини ўрганиш қалқонсимон беши патологияси, шу жумладан, аутоиммун тироидити бўлган аёлларга МГТ буюриш зарурлигини кўрсатади. Кўп компонентли Инотир препаратининг мураккаб терапияга қўшилиши даволаш самарадорлигини оширишга имкон беради.

ХУЛОСА

Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун ёзилган “Айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларининг клиник-патогенетик асослаш” докторлик диссертацияси натижалари асосида қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:

1. Постменопаузанинг мураккаб кечиши бўлган менопаузали аёлларда фертил ёшда соматик патология ва репродуктив касалликларнинг юқори частотаси, шунингдек эндокрин ҳолатдаги ўзгаришлар кузатилади.

2. Постменопауза ва климактерик касалликларнинг ривожланиши хавфи, аёлларда климактерик бузилишларнинг оғир ва ўрта-оғир даражасининг ифодаланганлиги ва уларнинг кечиши хусусиятлари эндокринопатиялар борлиги билан боғлиқ: $48,8\%$ да қалқонсимон без касалликлари ва $51,2\%$ да ТПКС (анамнезда). Модифицирланган менопауза индексига (ММИ) кўра менопауза бузилишлари оғирлигини баҳолаш, улар асосан ўрта – оғир ($47,6\%$) ва енгил ($36,3\%$) шаклда намоён бўлишини, оғир климактерик бузилишлар камроқ – $16,1\%$ намоён бўлишини кўрсатди.

3. Анамнезда ТПКС бўлган беморларда менопауза ва постменопауза асоратларининг кечиши хусусияти моддалар алмашинуви бузилиши ($67,2\%$), артериал гипертензия ($77,6\%$), ЮИК ($33,3\%$), қандли диабетнинг 2-тури

(13.2%), эндометриянинг гиперпластик жараёнларининг – 112 нафарда (64%) ривожланиши билан намоён бўлади.

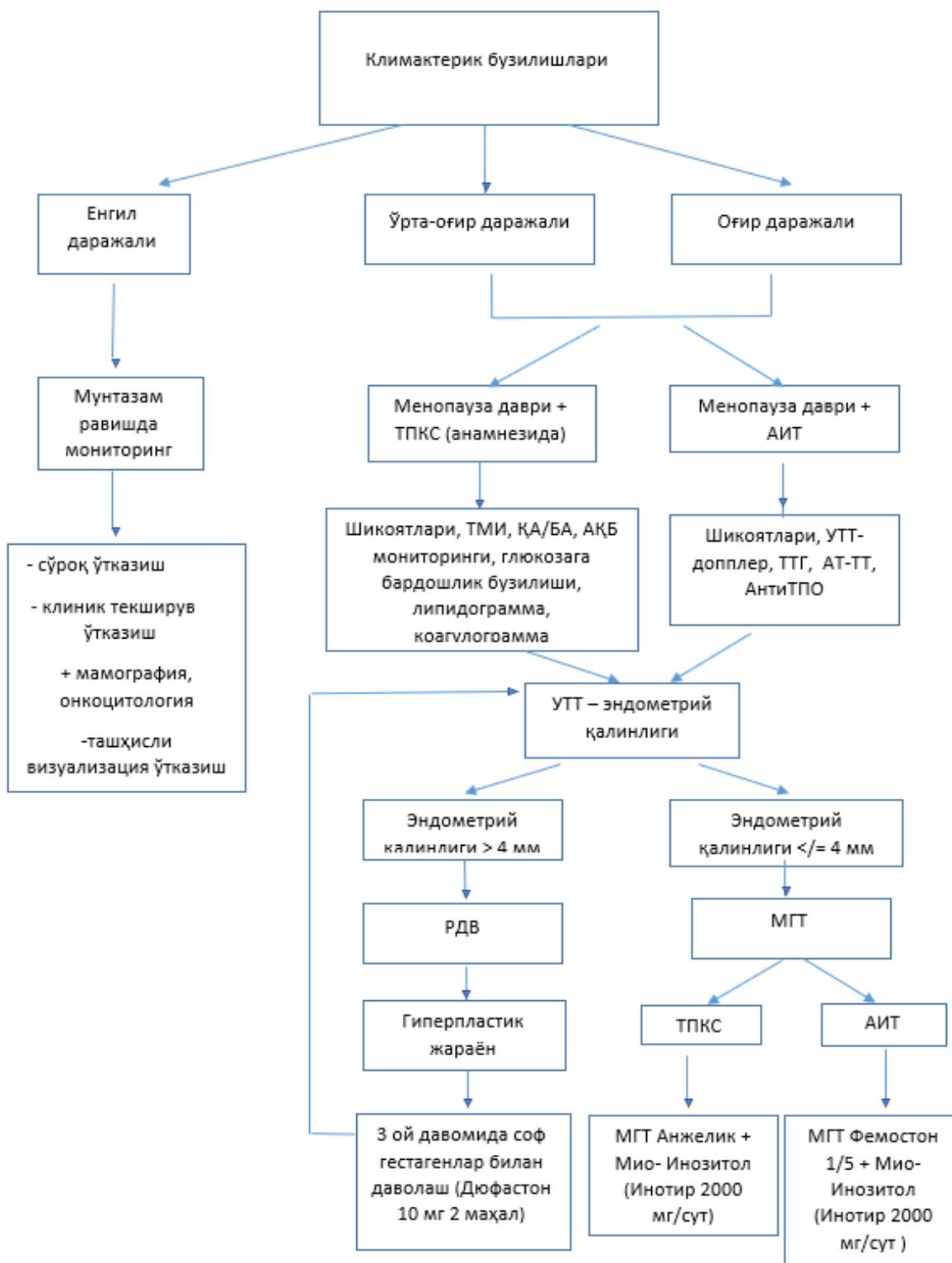
4. Аутоиммун тиреоидит билан оғриган аёлларда менопауза даврининг кечиши ва постменопаузал асоратларнинг ривожланиши хусусиятлари вегетатив-томир касалликлари, генитоуринар менопаузал синдроми, постменопаузал остеопознинг устулиги билан тавсифланади.

5. Эндокринопатиялар билан оғриган аёлларда кеч постменопаузал метаболик асоратларни ривожланишида МТГФР, МТРР ва МТР генларининг полиморфизм ролини ўрганишда метионин синтаза редуктаза (МТРР) генининг rs1805087 полиморф варианты ташувчиси билан ишончли боғланиши исботланди. ТПКС билан касалланган аёллар гуруҳида А, G аллели ва G/G генотипининг мавжудлиги анча кўп қайд этилгани аниқланди. ТПКС билан касалланган беморларнинг гуруҳида “А” ва “G” аллеллар учраши частотаси муҳим фарқи 57,1% ва 42,9% ни ташкил қилди, бу эса сезиларли фарқни кўрсатади. Ҳисобланган баҳолар нисбатига кўра, "G" аллел ташувчиларда тромботик асоратлар хавфи “А” аллел ташувчилардагига нисбатан сезиларли даражада 1,8 марта юқори бўлган ($\chi^2=3,93$; $P=0.04$; $OR=1.8$; 95% CI 1,01- 3,19). Метионин синтаза-редуктаза (МТРР) генининг А/G ва G/G генотиплари тромбоз шаклланиши билан боғлиқ бўлади ва эндокринопатиялар фонида менопауза асоратлари бўлган аёлларда ЮҚК ривожланиш хавфининг ошиши белгилари маркери ҳисобланади.

6. Гестаген компоненти сифатида дроспиреноннинг менопаузал гормон терапиясига киритилиши ТПКС (анамнезда) бўлган аёлларда даволаш самарадорлигини оширади. Аутоиммун тиреоидит мавжуд бўлганда, менопаузал гормон терапиясини дидрогестерон сақловчи препарат билан ўтказиш тавсия этилади.

7. Метформин ва Мио-Инозитолнинг инсулин қаршилигини тузатишдаги самарадорлигини қиёсий ўрганиш, Мио-Инозитолнинг МГТга кўшилиши унинг самарадорлиги билан бирга ён таъсирларнинг йўқлигини ҳам кўрсатади.

8. Эндокринопатиялар фонида мураккаб постменопаузали аёлларни бошқариш учун алгоритмни жорий этиш ўз вақтида ташхис қўйиш ва дори-дармонлар билан оқилона даволашга ёрдам берди, бу эса ТКПС билан касаллаган аёлларни текшириш ва даволаш учун иқтисодий харажатларни 2,6 ва қалқонсимон без касалликларини 3,1 мартага камайтиришга олиб келди. Амалиётга киритилган инновацион дастур асосида табақалаштирилган даволашни танлаш, даволаш самарадорлигини ошириш ва постменопаузали аёлларда ҳаёт учун хавфли асоратларни ривожланишини башорат қилишга имкон берди.



Айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларини табақалаштирилган даволаш алгоритми.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

ГАФУРОВА ФЕРУЗА АХРОРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ
КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН
С НЕКОТОРЫМИ ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.4.DSc/Tib355

Докторская диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz)

Научный консультант: **Асатова Мунира Мирюсуповна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна**
доктор медицинских наук, профессор

Хайдарова Феруза Алимовна
доктор медицинских наук, профессор

Ходжиметов Абдугафур Ахатович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: Ташкентская Медицинская Академия

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.
(протокол рассылки № ____ от _____ 2021 года).

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

К.Н. Хаитов

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В связи с увеличением продолжительности жизни в мире значительно возросла социальная значимость заболеваний, осложняющих физиологическое течение менопаузального периода. Различные проявления патологического течения менопаузального периода встречаются у 40-70 % женщин этого возрастного периода. В настоящее время средняя продолжительность жизни женщин составляет 75,7 года. Соответственно, продолжительность постменопаузального периода составляет 30-40 % от общей продолжительности жизни. По данным Международного общества менопаузы "...нарушение гормонального гомеостаза у женщин способствует развитию менопаузального метаболического синдрома, инсулинорезистентности и гиперкоагуляции в системе свертывания крови. Негативные метаболические и гормональные нарушения в менопаузе связаны с факторами риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний, таких как окислительный стресс, дислипидемия, подострые воспалительные нарушения и нарушения фибринолиза, при этом, сопутствующая эндокринно-соматическая патология, включая синдром поликистозных яичников, гипотиреоз и АИТ увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений". За каждое последующее десятилетие жизни распространенность сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 3-5 раз. В связи с этим, совершенствование клинико-патогенетического обоснования коррекции климактерических расстройств у женщин с эндокринными заболеваниями остается одной из важнейших и актуальных проблем практической гинекологии.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, посвященных ранней диагностике, лечению и совершенствованию методов профилактики климактерических расстройств у женщин с некоторыми эндокринопатиями. В связи с этим определение факторов риска развития климактерических осложнений у женщин менопаузального возраста, влияние сопутствующей эндокринной патологии, в том числе синдрома поликистозных яичников и аутоиммунного тиреоидита, на метаболический профиль, липидный спектр, состояние системы гемостаза, изменения минеральной плотности костной ткани, а также совершенствование дифференцированных эффективных методов коррекции является одной из актуальных научных проблем.

В нашей стране проводится широкий спектр реформ, направленных на повышение качества медицинских услуг населению, адаптацию системы здравоохранения к мировым стандартам, включая разработку эффективных методов улучшения диагностики, лечения и профилактики опасных для жизни осложнений, возникающих в результате изменений, характерных для постменопаузального возраста женщин. В настоящее время в нашей стране повышение уровня медицинского обслуживания населения определяется в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям

¹ Baber R.J., Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.

развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, в которой ставятся такие задачи, как «...повышение доступности и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование системы скорой и неотложной медицинской помощи, профилактика инвалидности...»². В связи с этим целесообразно проведение исследований по повышению качества медицинских услуг на современном уровне, разработке и совершенствованию оптимизированных методов диагностики, лечения и эффективного мониторинга климактерических расстройств у женщин с эндокринопатиями.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения» и № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации³.

В ряде крупных научных и высших учебно-образовательных центрах мира ведутся научные лабораторные и клинические исследовательские работы, изучающие вопросы патогенеза, диагностики – с применением молекулярно-генетических, морфологических, биохимических и клинико-лабораторных методов, а также современные терапевтические подходы к коррекции патологического течения климактерия, в частности в University of Sydney (Австралия), Christchurch Women's Hospital (Новая Зеландия), King's College Hospital, (Великобритания), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (США), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Россия),

² Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года №ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения».

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: Диссертация мавзуси бўйича хорижий тадқиқотлар шарҳи www.sydney.edu.au, www.cdhb.health.nz, www.kch.nhs.uk, www.ub.edu, www.mad.nyu.edu, www.stanford.edu, www.columbia.edu, www.illinois.edu, www.wcm-3.unipv.it, www.unipi.it, u-paris.fr, www.bg.ac.rs, www.ncagp.ru.

в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Узбекистан).

Состоянию вопроса здоровья женщин в постменопаузе посвящены крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РКИ), проведенные в США – Women’s Health Initiative (WHI), Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS); в Европе – Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI); обоснована роль менопаузальной гормональной терапии в группах риска по развитию рака яичников и молочных желез (University of Virginia Commonwealth (США)); доказаны изменения, связанные с распространением таких заболеваний, как различные метаболические изменения во время менопаузы, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия (University of Hacettepe (Турция)); доказаны необходимость изучения факторов риска, модифицирующих развитие гиперплазии эндометрия, и необходимость коррекции гормонального дисбаланса, который приводит к развитию заболевания; обоснована профилактическая важность снижения массы тела с помощью средиземноморской диеты в патогенетическом лечении ожирения и менопаузального синдрома у женщин (University of Federico II (Италия)); в настоящий момент, после пересмотра результатов многоцентрового исследования «Инициатива во имя здоровья женщин», роль менопаузальной гормонотерапии убедительно подтверждена в рандомизированных когортных исследованиях последних лет: Kronos Early Estrogen Study (KEEPS), Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE).

В мире проводятся исследования по ряду приоритетных направлений для совершенствования коррекции климактерических расстройств с клиничко-патогенетическим обоснованием; изучение особенностей течения менопаузы у женщин с некоторыми эндокринопатиями, включая изучение особенностей периода менопаузы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом; изучение состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, системы гемостаза, состояния обмена веществ и минеральной плотности костной ткани; обоснование важности полиморфизма генов в развитии поздних метаболических осложнений постменопаузы у женщин с эндокринопатиями; совершенствование методов ранней диагностики, клинической и гормональной эффективности коррекции постменопаузальных осложнений МГТ у женщин с эндокринопатиями.

Степень изученности проблемы. Согласно мировым литературным источникам, практически значимым аспектом в проблеме лечения гормональных нарушений является процесс формирования патогенетически обоснованного диагноза. После установления самого факта угасания яичниковой функции необходимо определение уровня воздействия имеющихся эндокринных сдвигов и нарушений на функционирование и регулирующие механизмы в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, состояние щитовидной железы, а также нарушение обменно-метаболических показателей. Данные литературы разноречивы и на сегодняшний день

отсутствуют стандарты постановки диагноза при сочетанном течении климактерического синдрома на фоне эндокринопатий.

В литературе имеются данные, свидетельствующие об осложненном течении постменопаузы у женщин с СПКЯ (Юренева С. В., Эбзиева З. Х. 2017; Ruan X., Li M., Mueck A.O. 2018; Zhu S., Zhang B. 2019). Оценка влияния инсулинорезистентности и гиперандрогении в периоде менопаузы затруднена из-за различий в определении диагностических критериев. Современные литературные данные основаны на трех группах диагностических критериев для СПКЯ, это критерии Роттердамского Консенсуса (2006 г), Общества американских диабетологов (2006 г) и классификация УЗИ для гиперандрогении и поликистоза яичников (2012 г). Однако, подходы к диагностике и лечению осложнений постменопаузы при СПКЯ противоречивы и нестандартизированы (В. Н. Латыпова и соавт., 2017; Whitcroft S, Herriot A. et al., 2017; Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K et al., 2019).

Несмотря на множество исследований, посвященных изучению функционального состояния щитовидной железы в зарубежной литературе, влияние дисфункций щитовидной железы, в зависимости от стадии аутоиммунного тиреоидита, на течение постменопаузы не достаточно изучено (Goodman, N.F. et al., 2017; R. M. Joakimsen et al., 2018). В связи с этим изучение влияния заболеваний щитовидной железы на течение постменопаузы является актуальной проблемой.

В Узбекистане проведены работы по оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у женщин в перименопаузе (Каюмова Д.Т., 2020), изучались особенности течения менопаузального метаболического синдрома (Мирзахмедова Н.А., 2019), разработаны схемы лечения и ведутся споры по оправданности и патогенетической обоснованности применения МГТ, как единственно правильного метода терапии климактерического синдрома (Асранкулова Д.Б. с соавт., 2014), предложены альтернативные схемы лечения при различных вариантах его течения, особенно при противопоказаниях к МГТ (Расулева М.И., 2008; Агабабян Л.Р. с соавт., 2017).

Коррекция клинических, метаболических и гормональных нарушений, снижение риска острой сердечно-сосудистой патологии, сохранение здоровья, увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни является перспективным направлением в современном здравоохранении. Диагностика осложнений постменопаузального периода у женщин с эндокринопатиями и отсутствие дифференцированных алгоритмов лечения и их систематизации остаются предметом постоянных дискуссий в научных кругах.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников №5.3.11 в рамках научного проекта "Разработка современных технологий в профилактике, диагностике и лечении социально-

значимых заболеваний, обусловленных яичниковой недостаточностью у женщин в возрастном аспекте" (2017-2021 гг.).

Целью настоящего исследования явилась разработка принципов патогенетически обоснованной коррекции климактерических расстройств и алгоритмов дифференцированного выбора терапии у женщин с синдромом поликистозных яичников и заболеваниями щитовидной железы.

Задачи исследования:

на основе скринингового обследования женщин климактерического возраста определить факторы риска осложненного течения постменопаузы;

выявить объективные индикаторы патогенетической связи механизмов развития и прогрессирования постменопаузальных осложнений с исходным эндокринным статусом;

определить особенности течения постменопаузального периода у женщин с СПКЯ (в анамнезе), определить механизмы прогрессирования метаболических нарушений;

оценив состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и тиреоидный статус, систему гемостаза, метаболический профиль и минеральную плотность костной ткани, выявить особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями щитовидной железы;

определить ассоциацию полиморфизма генов фолатного цикла МТГФР, МТРР и МТР с осложненным течением постменопаузы у женщин менопаузального возраста с эндокринопатиями;

обосновать принципы дифференцированной менопаузальной гормональной коррекции климактерических расстройств у женщин в зависимости от исходной эндокринопатии;

обосновать роль Мио-Инозитола в коррекции климактерических расстройств и профилактике поздних обменных осложнений постменопаузы;

разработать алгоритмы диагностики, лечения и мониторинга климактерических расстройств у женщин с СПКЯ и заболеваниями щитовидной железы с целью профилактики развития жизнеопасных осложнений постменопаузы.

Объектом исследования явились 534 женщин в возрасте 46-55 лет, обратившиеся с жалобами на климактерические нарушения в Ташкентский Городской Перинатальный Центр, в центральные поликлиники Шайхантахурского, Уч-Тепинского, Сергелинского, Яккасарайского и Мирабадского, Юнус-Абадского РМО г. Ташкента, в консультативные поликлиники Ташкентского, Андижанского, Ферганского и Бухарского ОПЦ.

Предметом исследования явились образцы сыворотки крови.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, лабораторные, биохимические, генетические, ультразвуковые и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

у женщин постменопаузального периода с СПКЯ (в анамнезе) и АИТ выявлены тромботические, атеросклеротические и эндотелиальные

нарушения в сердечно-сосудистой системе, доказана их негативная роль в развитии поздних обменно-метаболических осложнений постменопаузального периода;

доказана патогенетическая связь между нарушениями гормонального гомеостаза и механизмами развития и прогрессирования постменопаузальных осложнений у женщин с исходной эндокринопатией;

доказана распространенность отдельных компонентов метаболического синдрома в группе женщин менопаузального возраста с СПКЯ (в анамнезе) и заболеваниями щитовидной железы на основании модифицированных международных критериев;

установлена взаимосвязь сердечно-сосудистых факторов риска и параметров метаболического синдрома у женщин с СПКЯ (в анамнезе) и АИТ;

в ходе молекулярно-генетического исследования доказана негативная роль полиморфизма генов фолатного цикла МТГФР (rs1801133 MTHFR), МТРР (rs1805087 MTRR) и МТР (rs1805087 MTR) в повышении риска тромботических осложнений и развитии поздних обменных осложнений постменопаузы у женщин менопаузального возраста с эндокринопатиями;

патогенетически и клинически обоснованы и доказали свою эффективность принципы дифференцированного подхода к проведению менопаузальной гормональной терапии у женщин в зависимости от исходной эндокринопатии;

доказана эффективность применения Мио-Инозитола в коррекции климактерических расстройств и профилактике фатальных постменопаузальных осложнений у женщин с некоторыми эндокринопатиями;

разработаны алгоритмы обследования и динамического контроля женщин постменопаузального периода с эндокринопатиями при применении комбинированной менопаузальной гормонотерапии в сочетании с Мио-Инозитолом (Инотир).

Практические результаты исследования:

разработаны методологические подходы к оценке и интерпретации результатов изучения метаболического статуса, параметров гемостаза у женщин с климактерическими расстройствами на фоне эндокринопатий;

установлена взаимосвязь между особенностями изменений в метаболическом статусе, в системе гемостаза и характером развития фатальных осложнений в постменопаузе у женщин с СПКЯ и аутоиммунным тиреоидитом;

доказана возможность прогнозирования развития поздних осложнений постменопаузы и механизмов прогрессирования метаболических нарушений с помощью клинической оценки анамнестических, лабораторных, молекулярно-генетических результатов исследований, а также сопутствующего эндокринного фона;

доказана прогностическая значимость определения полиморфизма генов, ответственных за развитие тромботических состояний – МТГФР, МТРР и МТР при осложненном течении постменопаузы у женщин с СПКЯ;

разработан алгоритм дифференцированного подхода к проведению менопаузальной гормональной терапии у женщин климактерического периода с учетом характера эндокринопатий;

Достоверность результатов исследования подтверждена применением теоретических подходов и современных, взаимодополняющих, информативных клинических, инструментальных, биохимических, молекулярно-генетических, психометрических и статистических методов исследований, проведенных на достаточном количестве больных, а также сопоставлением полученных научных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость.

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении знаний и создании теоретических основ, определяющих дифференцированный подход к оценке состояния здоровья и выбору патогенетически обоснованного лечебного воздействия на осложненное течение постменопаузы с целью профилактики жизнеопасных осложнений и продления здорового долголетия.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что у женщин постменопаузального возраста, страдающих эндокринными заболеваниями, в том числе СПКЯ и АИТ, возможно снизить риск развития жизнеопасных состояний путем ранней диагностики, дифференцированными лечебными подходами и профилактикой поздних метаболических осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных по клинико-патогенетическому обоснованию принципов коррекции климактерических расстройств у женщин с некоторыми эндокринопатиями:

на основе совершенствования принципов коррекции климактерических расстройств у женщин с синдромом поликистоза яичников в анамнезе разработаны методические рекомендации «Алгоритм дифференцированной коррекции осложнений менопаузы у женщин с синдромом поликистозных яичников в анамнезе» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/227 - от 17.07.2020 года). Методические рекомендации позволили разработать и внедрить алгоритм дифференцированной коррекции осложнений менопаузы у женщин с синдромом поликистозных яичников в анамнезе;

на основе совершенствования методов диагностики, лечения и раннего прогнозирования осложнений у женщин постменопаузального возраста с аутоиммунным тиреоидитом и климактерическими расстройствами разработаны методические рекомендации «Ведение женщин с аутоиммунным тиреоидитом в постменопаузальном периоде. Лечебно-диагностический

алгоритм» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/228 - от 20.07.2020 года). Методические рекомендации позволили разработать алгоритм диагностики и ведения женщин с аутоимунным тиреоидитом в постменопаузальном периоде.

Полученные результаты по комплексной диагностике и коррекции климактерических расстройств у женщин с эндокринными заболеваниями внедрены в работу научно-консультативной поликлиники «Семья и брак» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Акушерства и гинекологии, Бухарского и Андижанского областных перинатальных центров (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/97 от 28.07.2020 г). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило снизить экономические затраты на обследование и лечение женщин с постменопаузальными осложнениями и СПКЯ в 2,6 раза; с постменопаузальными осложнениями и заболеваниями щитовидной железы в 3,1 раза.

Апробация работы. Результаты исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 5 республиканских.

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 42 научные работы, в том числе 13 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них – 10 в республиканских и 3 – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы, основной текст - 207 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи исследования, а также объект и предмет исследований, указано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления об особенностях течения менопаузы и патогенезе климактерических расстройств у женщин с некоторыми эндокринными заболеваниями**» представлен обзор литературы по ситуации в мире относительно распространенности климактерических расстройств в общей популяции и

среди женщин с эндокринными заболеваниями – СПКЯ и гипотиреозом. Также проведен анализ известных факторов риска развития поздних тяжелых осложнений менопаузы – ИБС, метаболического синдрома, остеопороза и онкологических заболеваний. При этом анализируются диагностические критерии и современные методы лечения климактерических расстройств у женщин с имеющейся эндокринной патологией.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**» дана общая характеристика клинического материала и методов исследования.

В соответствии с поставленными задачами исследования, за период с 2012 по 2018 гг было обследовано 534 женщин климактерического возраста (от 46 до 55 лет) с различными жалобами, обратившихся на базу кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины ЦРПКМР – Городской Перинатальный Центр, центральные поликлиники Шайхантахурского, Уч-Тепинского, Сергелинского, Яккасарайского и Мирабадского РМО, СП-52 Юнус-Абадского района г. Ташкента, в консультативные поликлиники при ОПЦ Андижана, Ферганы и Бухары. Средний возраст обследованных женщин составил $50,5 \pm 1,5$ лет. Все женщины прошли обследование перед включением в исследование по специально разработанным анкетам.

На основании полученных результатов обследованные женщины были распределены для дальнейшего исследования на группы в зависимости от исходного вида нарушения эндокринного статуса – синдром поликистозных яичников ($n=174$) и заболевания щитовидной железы ($n=166$). Контрольную группу составили женщины климактерического возраста без эндокринной патологии ($n=80$).

Проводили клиничко-лабораторное исследование, которое включало сбор анамнеза, измерение роста-весовых параметров (определение индекса массы тела, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ), определение модифицированного менопаузального индекса путем расчёта менопаузального индекса Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1983г.), ультразвуковое исследование органов малого таза, маммографию.

Проводился осмотр и пальпация молочных желез, осмотр гинеколога, цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала. Определение концентрации гормонов в сыворотке крови: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), эстрадиола (E_2), прогестерона (П) и тестостерона (Т).

Оценка липидного спектра крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ЛПНП), проводилась ферментативным методом с помощью биохимического анализатора UniCel DXC 600/800 Pro (Beckman Coulter, США) с использованием наборов реагентов фирмы Beckman Coulter. Индекс атерогенности вычисляли по формуле Климова: $ИА = (ОХ) - (ХС ЛПВП)/(ХС ЛПВП)$. Содержание холестерина липопротеинов низкой

плотности (ЛПНП) и холестерина очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли по формуле: $X_{\text{СЛПНП}}, \text{ ммоль/л} = X_{\text{Собщий}} - X_{\text{СЛПВП}} - TG/2,2$; $X_{\text{СЛПОНП}} = TG/2,2, \text{ ммоль/л}$.

Определяли уровень глюкозы в крови натощак и при получении показателей глюкозы в пределах 5,6-6,7 ммоль/л проводили глюкозотолерантный тест совместно с с.н.с. Центра Эндокринологии к.м.н. Ходжаевой Н. При проведении ГТТ руководствовались протоколом, предложенным И.И.Дедовым с соавт (2000). Также проводили определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c%). Исследование проводилось методом жидкостной хроматографии под давлением (норма 4,5 – 6.2%). Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось на аппарате «BAYER DSA – 2000». Коагулограмма выполнялась с использованием автоматического коагулометра ACL – ELIT PRO (США) и наборов реагентов фирмы Instrumentation Laboratory. С его помощью изучали следующие показатели коагуляционного гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО), активность протеина С, антитромбина III. Антитромбин III определяли на биохимическом анализаторе Hitachi-902 наборами фирмы Hoffmann La Roche при помощи ферментативного колориметрического метода. Проводилось обследование щитовидной железы, включающее пальпаторное, эхографическое, доплерометрия щитовидной железы, определение уровня тироксин-связывающего гормона, антитиреоидных аутоантител к пероксидазе и тиреоглобулину в сыворотке крови.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на ультразвуковом аппарате Aloka SSD – 1700 (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 7,5–10 мГц. Измерение долей щитовидной железы проводили при продольном и поперечном сканировании. При эхографическом исследовании структуры щитовидной железы оценивали ее расположение, размеры, объём, границы, контуры, форму, эхогенность, эхоструктуру и наличие объёмных образований с чётким контуром, кровеносные сосуды паренхимы щитовидной железы, зоны регионального кровотока. Наличие аутоиммунного тиреоидита подтверждалось ультразвуковыми признаками: наличием участков пониженной и повышенной эхогенности.

Ультразвуковая эхометрия матки и яичников проведена на аппарате «Sono Score 30» немецкой фирмы «Kranzbuhler». При ультразвуковом исследовании определяли положение матки, оценивали характер ее контуров и внутреннюю структуру. Затем определяли размеры матки: длину и толщину измеряли при продольном, а ширину – при поперечном сканировании. Особое внимание уделяли исследованию срединного маточного эха (М - эхо). Размер яичников оценивали с учетом их возрастной нормы, обращая внимание на их внутреннее строение и характер контуров.

Гормональное исследование проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и радиоиммунологического анализа (РИА). Количественное определение содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т), эстрадиола (Э2), прогестерона (Пг) в сыворотке крови проводили методом РИА с помощью стандартных тест-наборов фирмы IMMUNONECH (Чехия).

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории молекулярной генетики в НИИ Гематологии и переливания крови. В работе были исследованы аллельные полиморфизмы генов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метионин-синтазы (МТР) и метионин-синтаза редуктазы (МТРР). Амплификацию изученных в работе переменных участков геномной ДНК, осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Детекция результатов амплификации для инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма в генах выполнялась методом электрофореза 10 мкл ПЦР продукта в 7% полиакриламидном геле (ПАГ).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи методов математической статистики – методов вариационной статистики, дисперсионного корреляционного анализа, с использованием программного пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 5,5). Для обработки данных полученных результатов использовалась программа Microsoft Excell 7.0. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя количественные показатели в виде средних значений (M)±стандартная ошибка от среднего значения (m). Сравнение средних значений количественных показателей проводилось с использованием непараметрических методов (критерия Манна – Уитни, Вилкоксона, корреляции Спирмена). Расчеты генетических показателей проводили с помощью частотного анализа (ROC, PBX, AUS). Выводы базировались только на статистически значимых различиях. Критерием статистической значимости получаемых методов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Женщинам основной группы была рекомендована МГТ с целью купирования климактерических симптомов. Через 6 месяцев был проведен мониторинг, во время которого выполняли клиническое, лабораторное исследования (липидный спектр, показатели коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, гормональный профиль, тиреоидный статус), осмотр гинеколога, цитологическое исследование, УЗИ малого таза и щитовидной железы, маммографию.

Характеристика препаратов, применяемых в исследовании.

Фемостон 1/5 – микродозированный монофазный эстроген-гестагенный препарат, содержащий 1 мг 17β -эстрадиола + 5 мг дидрогестерона. Дидрогестерон является истинным агонистом прогестерона. обладает минимальной метаболической активностью в отношении печени.

Анжелик – микродозированный монофазный эстроген-гестагенный препарат, содержащий 1 мг эстрадиола гемигидрата + 2 мг дроспиренона, для

непрерывного приема. Гестаген дроспиренон является производным спиронолактона. В результате, обладая в полной мере свойствами прогестерона, дроспиренон одновременно оказывает сопутствующий антиминералокортикоидный и антиадрогенный эффект. Препараты применялись по общепринятой схеме, в течение 28 дней непрерывно. Длительность приема – 6 месяцев.

В комплекс лечения были включены сенсбилизаторы инсулиновых рецепторов. Метформин назначали в дозе 850 мг/сут. Мио-Инозитол назначали в дозе 2000 мг/сут в течение 24 недель (6 месяцев).

В третьей главе **«Результаты проспективного анализа течения климактерического периода у обследованных женщин»** представлены особенности течения постменопаузы у обследованных женщин. Подавляющее большинство пациенток обратились с жалобами на такие проявления климактерического синдрома (КС), как повышенная потливость, сердцебиение в покое, приливы жара, нарушение сна. Приливы жара, сердцебиение в покое, нарушение сна встречались у 62% пациенток, жалобы на повышенную потливость отмечались чаще – у 79 % пациенток. Психоэмоциональные проявления в виде повышенной возбудимости, плаксивости, утомляемости наблюдались у 70–80% пациенток. Степень выраженности отдельных симптомов патологического климактерия оценивалась в баллах, по которым проводился расчёт модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Результаты проведенного скрининга показали, что у обследованных женщин наблюдались симптомы климактерического синдрома умеренной степени выраженности – у 254 (47,6%) женщин. Климактерические расстройства тяжелой степени выраженности отмечались у 86 (16,1%) женщин. У 194 (36,3%) женщин наблюдалась симптоматика легкой степени выраженности. В группе женщин с тяжелыми и умеренно-выраженными симптомами климактерического синдрома наиболее часто фиксировались артериальная гипертензия у 42,1%, избыток веса – у 51,2%, изменение функции щитовидной железы – у 48,8%, нарушения углеводного обмена – у 37,9%, вагинальная сухость – у 50% обследованных женщин. Изучение анамнестических данных у 340 обследованных женщин показал высокую частоту осложнений соматического и эндокринного статуса. Более половины женщин, прошедших скрининг жаловались на повышение АД – 183 (53,8%). У подавляющего большинства опрошенных женщин были жалобы на мастодию (82%). 218 женщин из 340 (64,1%) жаловались на варикозные расширения вен различной локализации, в большей степени вен нижних конечностей. Из общего числа обследованных больных у 272 (80,0%) отмечено диффузное увеличение щитовидной железы I-II степени. У 103 (30,3 %) отмечен гирсутный синдром; у 82 (79,6%) женщин – средней степени выраженности, у 95 (27,9 %) пациенток диагностирована угревая болезнь, сочетающаяся с жирной себореей. Галакторея I-II степени была диагностирована у 31 (9,1%) женщины.

Результаты анализа характера нарушений репродуктивной функции у обследованных женщин показали, что у 254 (74,7 %) наблюдались нарушения менструального цикла в виде гипоменструального синдрома (олигоменореи, аменореи), дисменореи и дисфункциональных маточных кровотечений. На бесплодие в анамнезе, как первичное так и вторичное жаловались 127 (37,4%) женщин. Отмечалось осложненное течение беременности у 258 (75,9%) женщин. 65% женщин (221) отметили патологическое течение родов.

В четвертой главе диссертации «**Результаты проспективного изучения особенностей течения климактерического периода у женщин с синдромом поликистозных яичников в анамнезе**» были изучены особенности течения менопаузы у 174 женщин климактерического возраста с установленным диагнозом СПКЯ в анамнезе. Средний возраст пациентов составил $52,5 \pm 1,06$ года. Средний возраст наступления менопаузы составил $50,6 \pm 0,6$ лет, что достоверно позже показателей контрольной группы – $48,6 \pm 0,8$ лет ($p < 0,05$). Отмечено более неблагоприятное течение климактерического синдрома. У обследованных пациенток с СПКЯ преобладали климактерические расстройства средней тяжести – 85 (48,9 %) женщин. У 26 женщин (14,9 %) отмечалось легкое течение климактерического синдрома. У 63 (36,2%) женщин вегетососудистые, психоэмоциональные и метаболические симптомы оказались тяжелыми, показатель демонстрирует достоверную разницу по отношению к контролю ($p < 0,001$). В группе женщин менопаузального возраста с СПКЯ в анамнезе среднее значение ММИ было достоверно выше, по сравнению с контролем и составило $56,3 \pm 0,4$ балла против $40,2 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,001$). При изучении характера соматической заболеваемости у женщин группы СПКЯ отмечен высокий уровень впервые выявленной АГ у 135 (77,6%) женщин, ИБС у 58 (33,3%) женщин, данные параметры в контрольной группе регистрировались у 21 (26,3%) и 16 (20,0%) случаев, соответственно. Следует отметить, что у 117 (67,2%) женщин основной группы было впервые выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа – у 23 (13,2%) женщин. Обращает на себя внимание длительное и стабильное гипертензивное состояние у женщин основной группы, в среднем, в течение $9,0 \pm 3,57$ лет, у женщин группы контроля длительность гипертензии составила $2,5 \pm 2,89$ года.

Росто-весовой индекс, распределение жировой ткани, гликемические индикаторы отличались от показателей, полученных в контроле. Так, индекс массы тела (ИМТ) в основной группе женщин в менопаузе с СПКЯ в анамнезе был достоверно выше, чем в группе контроля – $29,7 \pm 0,3$ кг/м² и $26,9 \pm 0,4$ кг/м² соответственно ($p < 0,001$). В основной группе индекс ОТ/ОБ составил $1,11 \pm 0,0$, что достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе – $1,01 \pm 0,0$ ($p < 0,001$).

Показатели гликозилированного гемоглобина в основной группе составили $7,89 \pm 0,1\%$, в контрольной группе – $5,4 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$). Что касается концентрации глюкозы, измеренной натощак, то в группе женщин с СПКЯ показатель составил $5,6 \pm 0,1$ моль/л, тогда как в контроле аналогичный

показатель был достоверно ниже и составил $4,6 \pm 0,07$ моль/л. Такая же тенденция прослеживается в показателях С-реактивного белка. Содержание данного индикатора у женщин основной группы составило $4,8 \pm 0,1$ мг/л против $3,6 \pm 0,06$ мг/л ($p < 0,001$).

Уровни гонадотропных гормонов имели разнонаправленный характер по сравнению с группой контроля. Показатель ФСГ в основной группе составил $47,7 \pm 0,8$ МЕ/л против $59,8 \pm 1,5$ МЕ/л ($p < 0,01$). Уровень ЛГ в основной группе составил $65,1 \pm 1,0$ МЕ/л и был достоверно выше контроля – $35,9 \pm 0,8$ МЕ/л ($p < 0,001$). Значения эстрадиола в основной группе были достоверно более высокими $52,6 \pm 0,8$ пг/мл против $42,6 \pm 1,0$ пг/мл в контроле ($p < 0,001$). Кроме того, отмечены достоверные различия в уровнях пролактина и тестостерона. Так, уровень пролактина в контрольной группе регистрировался в $218,1 \pm 4,8$ мМЕ/л, тогда как в основной группе этот показатель был достоверно повышенным и составил $345,7 \pm 5,3$ мМЕ/л ($p < 0,001$). Уровень свободного тестостерона в основной группе составил $2,8 \pm 0,0$ нмоль/л, что достоверно выше показателя в контрольной группе – $1,0 \pm 0,0$ нмоль/л ($p < 0,001$). Показатели свободных Т3 и Т4 в основной группе, соответственно, $4,6 \pm 0,1$ пмоль/л и $12,4 \pm 0,2$ пмоль/л, а также показатель ТТГ – $3,0 \pm 0,0$ мМЕ/л ($p < 0,001$) демонстрировали незначимое статистическое различие при сравнении с группой контроля, где показатели тиреоидных гормонов были $5,2 \pm 0,1$ пмоль/л для Т3 и $15,3 \pm 0,4$ пмоль/л для Т4, уровень ТТГ в контрольной группе составлял – $2,7 \pm 0,1$ мМЕ/л. В основной группе ГСПГ составил $35,7 \pm 0,9$ нмоль/л, что достоверно ниже уровня ГСПГ в контроле – $38,4 \pm 0,8$ нмоль/л ($p < 0,001$). Результаты исследования показателей углеводного обмена у женщин основной группы с СПКЯ (в анамнезе) демонстрируют достоверно высокие показатели иммунореактивного инсулина и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Так показатель инсулина в основной группе был достоверно выше – $11,9 \pm 0,1$ пмоль/л по сравнению с контролем – $10,3 \pm 0,1$ пмоль/л ($p < 0,001$). Показатель индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) также продемонстрировал достоверные различия между группами. У женщин с осложненной менопаузой и СПКЯ в анамнезе НОМА-IR составил $1,6 \pm 0,0$, что достоверно выше показателя НОМА-IR в контрольной группе – $1,4 \pm 0,0$ ($p < 0,001$).

В основной группе при анализе по Т-критерию в поясничном отделе выявлено, что показатели МПКТ у 47 женщин (58,8%) находились в пределах нормы до -1 SD, у 21 (26,3%) пациенток Т-показатели отмечены от -1 до $-2,5$ SD, что соответствует остеопении и у 12 (15,0%) обследованных был диагностирован остеопороз, то есть значения Т-критерия были от $-2,5$ стандартного отклонения и ниже. В проксимальном отделе бедра по Т-критерию 9 (11,3%) пациенток соответствовали остеопорозу, 17 (21,3%) пациенток – остеопении и 54 (67,5%) женщин имели нормальные показатели. В группе контроля в поясничном отделе по Т-критерию норма – у 48 (60,0%) женщин, остеопения – у 18 (22,5%) пациенток, у 14 (17,5%) обследованных выявлен остеопороз. В проксимальном отделе бедра контрольные показатели

Т-критерия соответствовали норме у 56 (70,0%) женщин, остеопения отмечалась у 12 (15%) пациенток, у 12 (15,0%) женщин значения Т-критерия были от $-2,5$ стандартного отклонения и ниже. В основной группе при анализе по Т-критерию шейки бедра нормальные показатели МПКТ отмечены у 47 (58,8%) женщин, остеопения – у 20 (28,8%) пациенток, у 6 (7,5%) обследованных выявлен остеопороз. В группе контроля в шейке бедра по Т-критерию норма – у 46 (57,5%) женщин, остеопения – у 24 (30,0%) пациенток, у 9 (11,3%) обследованных выявлен остеопороз. В основной группе при анализе по Т-критерию кости предплечья нормальные показатели МПКТ отмечены у 44 (55,0%) женщин, остеопения – у 30 (37,5%) пациенток, у 6 (7,5%) обследованных выявлен остеопороз. В группе контроля в кости предплечья по Т-критерию норма – у 46 (57,5%) женщин, остеопения – у 28 (35,0%) пациенток, у 6 (7,5%) обследованных выявлен остеопороз.

В пятой главе «**Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями щитовидной железы**» были изучены особенности течения менопаузы у 166 женщин климактерического возраста с заболеваниями щитовидной железы. На основании повышенных уровней ТТГ и сниженных значений свободных фракций Т3 и Т4, повышенных уровней антитиреоидных аутоантител, а также наличие жалоб на раздражительность, чувство кома в горле, выпадение волос, запоры было сделано заключение об аутоиммунном тиреоидите у 60 женщин из основной группы. Данные доплерографического исследования свидетельствовали о повышенной эхогенности щитовидной железы, усилении сосудистого рисунка и наличии небольших узлов размерами $13,4 \times 2,7$ мм³, в среднем. Средний объем ЩЖ составил 16,7 мм³. У женщин с АИТ возраст наступления менопаузы находился в интервале от 42 до 52 лет. Средний возраст наступления менопаузы составил $46,2 \pm 0,5$ лет в группе женщин с АИТ, что достоверно ниже показателя в контрольной группе – $48,6 \pm 0,9$ лет.

Результаты изучения особенностей течения менопаузального периода у женщин с аутоиммунным тиреоидитом свидетельствуют об осложненном течении климактерического периода у данной группы женщин. У всех женщин с АИТ были выявлены ранние климактерические расстройства, у женщин с аутоиммунным тиреоидитом наблюдались проявления патологического климактерического синдрома преимущественно умеренной и тяжелой степени выраженности. При сравнительном анализе величины ММИ у пациенток обследованных групп наблюдалось достоверное повышение величины ММИ за счёт повышения нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов.

При анализе таких параметров, как ИМТ и соотношение ОТ/ОБ, то у пациенток, страдающих АИТ отмечены сниженные показатели ИМТ $26,0 \pm 0,8$ кг/м² по сравнению с контрольной группой – $26,9 \pm 0,4$ кг/м². У обследуемых пациенток основной группы с АИТ соотношение окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ) в среднем составило $0,9 \pm 0,0$ в группе, в

контрольной группе женщин показатель ОТ/ОБ составил $1,01 \pm 0,0$. Значимой статистической разницы по сравнению с контролем не выявлено.

Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) у женщин с заболеваниями щитовидной железы было достоверно выше по отношению к контролю – $4,4 \pm 0,1$ мМЕ/л, что более чем в 1,5 раза выше контрольных показателей – $2,7 \pm 0,1$ мМЕ/л. Показатели Т3 и Т4 составили $4,5 \pm 0,1$ нмоль/л и $12,2 \pm 0,2$ нмоль/л, соответственно, в основной группе, что достоверно ниже значений контрольной группы ($5,2 \pm 0,1$ нмоль/л и $15,3 \pm 0,4$ нмоль/л). Антитиреоидные антитела были достоверно выше в группе женщин с патологией щитовидной железы. Так, показатель АТ-ТГ составил $76,0 \pm 1,2$ Ед/мл, в контрольной группе – $12,0 \pm 0,2$ Ед/мл, антитела к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) в основной группе женщин – $11,8 \pm 0,2$ Ед/мл, в контроле – $2,1 \pm 0,0$ Ед/мл ($p < 0,001$).

Параметры липидного профиля сыворотки крови женщин с АИТ свидетельствуют, что уровень ЛПВП был достоверно выше у женщин с АИТ и составил $1,3 \pm 0,03$ ммоль/л, в группе контроля этот показатель составил $1,11 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,001$). Содержание общего холестерина (ОХС) в группе обследуемых женщин с АИТ было повышенным по отношению к контролю. Показатель составил $6,0 \pm 0,1$ ммоль/л, против контрольного значения – $5,6 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень триглицеридов в основной группе женщин с АИТ был достоверно ниже контрольных показателей и составил $1,1 \pm 0,0$ ммоль/л ($p < 0,001$). Что касается содержания ЛПНП и ЛПОНП, то их статистические различия между основной группой пациенток с АИТ и контрольной группой были не достоверными.

При анализе данных ДХА у женщин с АИТ отмечалось также достоверное снижение МПКТ в проксимальном отделе бедра и в шейке бедренной кости по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,001$).

У женщин с АИТ отмечено снижение МПКТ по стандартному отклонению (SD) Т-критерия. Так в поясничном отделе позвоночника L₂–L₄ показатель составил $-1,5 \pm 0,01$, что соответствует остеопении и достоверно ниже данных, полученных в контрольной группе $-0,7 \pm 0,0$ ($p < 0,001$). В проксимальном отделе бедра и в шейке бедренной кости показатели МПКТ также демонстрируют достоверное снижение по стандартному отклонению (SD) Т-критерия ниже -1 и составляет $-1,6 \pm 0,1$ и $-1,1 \pm 0,11$, соответственно. В контрольной группе данный показатель соответствует нормальной МПКТ и составляет $-0,3 \pm 0,0$ и $-0,49 \pm 0,04$, соответственно. Получены достоверные различия в МПКТ костей предплечья между основной и контрольной группой. У женщин основной группы стандартное отклонение (SD) Т-критерия ниже -1 и составляет $-1,5 \pm 0,1$, что свидетельствует об остеопении.

В шестой главе **«Результаты молекулярно-генетического исследования женщин с осложненным течением постменопаузы на фоне эндокринопатий»** была поставлена задача выявить взаимосвязь полиморфизма генов фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы

(MTHFR), метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) и метионин-синтазы (MTR) со степенью осложненного течения менопаузального периода у женщин с исходной эндокринопатией. В обеих подгруппах основной группы женщин в менопаузе с сопутствующими эндокринопатиями (СПКЯ в анамнезе и АИТ) частоты генотипов гена rs1801133 МТГФР (MTHFR) находились в равновесии, согласно распределению Харди-Вайнберга: в подгруппе А (менопауза и СПКЯ) составили – С/С 45,7 %, С/Т 51,4 %, Т/Т 2,9 %; в подгруппе В – С/С 51,7 %, С/Т 41,4 %, Т/Т 6,9 %. Таким образом, в исследованных группах пациентов и контроля наблюдаемое распределение частот генотипов по данному полиморфизму не отклонялось от РХВ, т.е. соответствовало рассчитанной ожидаемой величине ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$). При анализе ожидаемых и наблюдаемых частот аллелей в основной группе значение χ^2 составило 1,63. В контрольной группе показатель χ^2 фиксировался на уровне 0,70. В обеих выборках отмечался $p > 0.05$ – в основной – 0,20, в контрольной 0,70. В исследованных группах пациентов с менопаузальными осложнениями на фоне эндокринопатий и контроля наблюдаемая частота гомозигот и по дикому, и по функционально неблагоприятному аллелям оказались недостоверно выше ($P > 0.05$), т.е. в обеих выборках прослеживается избыток гомозигот. Обращает на себя внимание значение показателя соотношения шансов $OR > 1$. Риск развития осложнений у носителей “Т” аллеля был в 1,32 раза выше, чем у носителей аллеля “С” ($\chi^2 = 1,051$; $P = 0.3053$; $OR = 1.3181$; 95% CI 0,7768- 2,2365). Также определены высокие показатели OR при гетерезиготном генотипе С/Т и гомозиготы Т/Т ($OR = 1,4063$ и $OR = 1,3115$).

Результаты изучения полиморфизма rs1805087 гена метионин-синтазы (MTR), с заменой аденина (А) в позиции 2756 на гуанин (G) (генетический маркер A2756G) показали, что в обеих подгруппах основной группы женщин в менопаузе с сопутствующими эндокринопатиями (СПКЯ в анамнезе и АИТ) частоты генотипов находились в равновесии, согласно распределению Харди-Вайнберга: в подгруппе А (менопауза и СПКЯ) составили – А/А 60,0%, А/Г 34,3%, G/G 5,3%; в подгруппе В (менопауза и АИТ) – А/А 62,1%, А/Г 31,0%, G/G 6,9%. Распределение ожидаемых и фактических частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1805087 гена метионин-синтазы (MTR) в исследованных выборках пациентов и группы контроля находились в равновесии Харди-Вайнберга (РХВ). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития ССЗ у носителей минорного “G” аллеля был в 1,06 раза выше, чем у носителей аллеля “А” ($\chi^2 = 0,04$; $P = 0.55$; $OR = 1.06$; 95% CI 0,61-1,85). Показатель OR составил 1,32 для генотипа G/G, что делает его маркером повышенного риска развития атеросклероза и тромбоза, особенно при воздействии эпигенетических факторов ($\chi^2 = 0,14$; $P = 0,43$; $OR = 1,32$; 95% CI 0,32-5,47).

Результаты изучения полиморфизма rs1805087 гена метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) показали, что в группе женщин с синдромом

поликистозных яичников (в анамнезе) достоверно чаще регистрировалось наличие аллеля А, G и генотипа G/G.

Таблица 1.

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G66 гена MTRR в подгруппе пациенток с СПКЯ и контрольной выборке

Аллеллы и генотипы	Количество проверенных аллелл и генотипов				χ^2	P	RR	-	+	OR	-	+
	Подгруппа СПКЯ		Контроль									
	n	%	n	%								
A	40	57.1	117	70.5	3,93	0.04	1.4	0,38	1,74	0,56	0,31	0,99
G	30	42.9	49	29.5	3,93	0.04	1.2	0,84	1,81	1,8	1,01	3,19
A/A	12	34.3	43	51.8	3,04	0.08	0.7	0,21	2,13	0,49	0,22	1,09
A/G	16	45.7	31	37.3	3,72	0.03	1.2	0,41	3,62	1,41	0,64	3,14
G/G	7	20.0	9	10.8	3,81	0.02	1.8	0,53	6,45	2,1	0,71	5,96

Частота встречаемости “А” и “G” аллелей в группе пациенток с СПКЯ составляла 57,1% и 42,9%, что демонстрирует значимую разницу. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития тромботических осложнений у носителей “G” аллеля был достоверно в 1,8 раз выше, чем у носителей аллеля “А” ($\chi^2=3,93$; P=0.04; OR=1.8; 95% CI 1,01-3,19). Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1805087 гена MTRR в изученных выборках, статистически достоверно различается ($\chi^2>3.8$; P<0.05) (табл.1). Генотипы содержащие неблагоприятный аллель “G” (A/G и G/G генотипы соответственно) являются самостоятельными генетическими маркерами прогнозирования повышенного риска тромбофилических состояний у женщин. Полиморфизм rs1805087 гена MTRR, может быть одним из факторов прогнозирования вероятности развития тромбозов и ССЗ у женщин с осложненной менопаузой на фоне исходной эндокринопатии и использоваться в скрининговой и преморбидной диагностике с целью раннего выявления предрасположенности к развитию ССЗ и принятия профилактических и коррекционных мер.

В седьмой главе «**Результаты изучения клинической и гормональной эффективности медикаментозной коррекции климактерических расстройств у женщин с эндокринопатиями**» показаны результаты вариантов патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от исходной эндокринопатии. У пациенток с СПКЯ в анамнезе в зависимости от вида назначаемой терапии, были сформированы группы пациенток, имевшие гипергликемию и нарушение

толерантности к глюкозе, таковых оказалось 86 женщин. В 1-ю группу вошли 40 женщин, которым проводилось комбинированное лечение препаратом Метформин в дозе 850 мг/сут в сочетании с МГТ в монофазном режиме с содержанием дроспиренона (Анжелик). Во 2-ю группу вошли 46 женщин. Все женщины данной группы принимали комбинированное лечение препаратом, содержащим Мио-Инозитол (Инотир) в дозе 2000 мг/сут в сочетании с МГТ (Анжелик). Во II группе женщин на фоне комплексного приема МГТ (Анжелик) и Мио-Инозитола (Инотир) отмечено достоверное снижение ИМТ до $27,6 \pm 0,71$ ($p < 0,05$). Были выявлены статистически достоверные изменения в показателе ОТ/ОБ в обеих группах, однако более значимые изменения имели место во II группе женщин $0,9 \pm 0,03$ ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ липидного обмена выявил следующее. Более выраженная динамика снижения уровня общего холестерина в сыворотке крови отмечалась во II группе пациенток, где показатель снизился с $6,5 \pm 0,1$ ммоль/л до $5,8 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,001$). Показатели триглицеридов снизились в обеих обследуемых группах, однако оно было более значимым – $3,0 \pm 0,1$ ммоль/л во II группе, что достоверно ниже по сравнению с исходной величиной $3,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,001$). Выраженная динамика выявлена в изменении фракции ЛПНОП, показатель во II группе лечения снизился с $4,7 \pm 0,1$ ммоль/л до $4,0 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$). Достоверное повышение уровня фракции ЛПВП отмечено в обеих группах: исходно $0,6 \pm 0,0$ ммоль/л, через 24 недели лечения – $1,1 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,2 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$). Индекс атерогенности снизился до $3,4 \pm 0,1$ во II группе, по сравнению с исходной величиной $8,3 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) (рис.1).

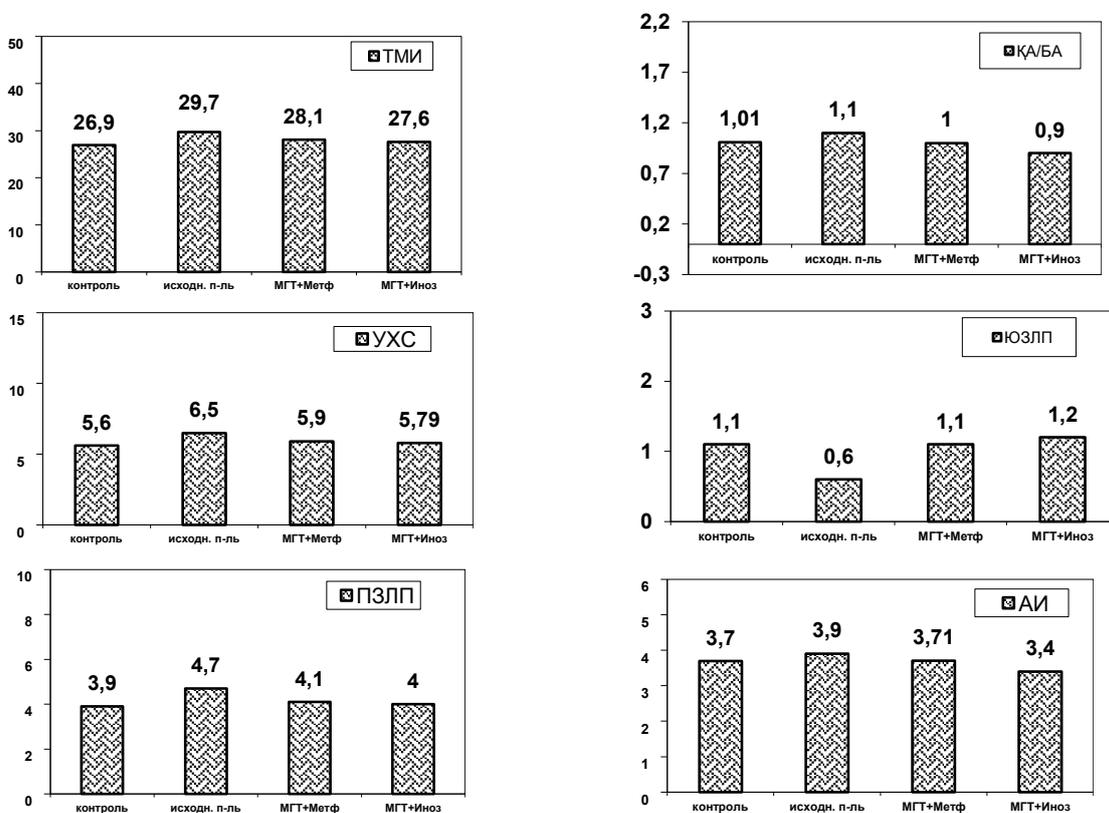


Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена у пациенток с СПКЯ (в анамнезе) на фоне проводимой медикаментозной коррекции.

В динамике лечения отмечено снижение всех показателей углеводного обмена. Во II группе выявлено достоверное снижение показателей глюкозы, измеренной натощак: $5,1 \pm 0,15$ ммоль/л с исходной величины $5,6 \pm 0,1$ ммоль/л и через 2 часа: с исходной величины $7,1 \pm 0,1$ ммоль/л до $7,0 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$). Также в данной группе отмечено достоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) с исходного уровня $7,9 \pm 0,1$ % до $5,9 \pm 0,1$ % ($p < 0,05$). Также снизился уровень инсулина с исходного $11,89 \pm 0,2$ пмоль/л до $10,8 \pm 0,29$ пмоль/л ($p < 0,01$). Значимое достоверное различие демонстрирует индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), который достоверно снизился с $1,6 \pm 0,02$ до $1,4 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) (рис.2).

В группе обследуемых женщин исходный уровень свободного тестостерона превышал верхнюю границу возрастной нормы на фоне низких показателей эстрадиола и тиреотропного гормона. В динамике лечения отмечено значимое снижение уровня тестостерона в обеих группах – до $2,61 \pm 0,1$ нмоль/л при лечении МГТ+Метформин ($p < 0,05$) и до $2,2 \pm 0,06$ нмоль/л в группе МГТ+Мио-Инозитол по сравнению с исходным показателем $T - 2,8 \pm 0,1$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Отмечено достоверное повышение уровня ТТГ: $2,1 \pm 0,07$ мМЕ/л ($p < 0,05$) и $2,2 \pm 0,07$ мМЕ/л ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с исходным показателем $1,9 \pm 0,0$ мМЕ/л. Обращает на себя внимание динамика уровня глобулина, связывающего половой гормон (ГСПГ), показатель которого повысился более значимо в группе МГТ+Инозитол, составив $38,2 \pm 1,1$ нмоль/л, по сравнению с исходным показателем $36,71 \pm 0,5$ нмоль/л. Отмечено достоверное повышение уровня Э2 в группе МГТ+Инозитол до $54,80 \pm 1,83$ нмоль/л ($p < 0,001$) (рис.3).

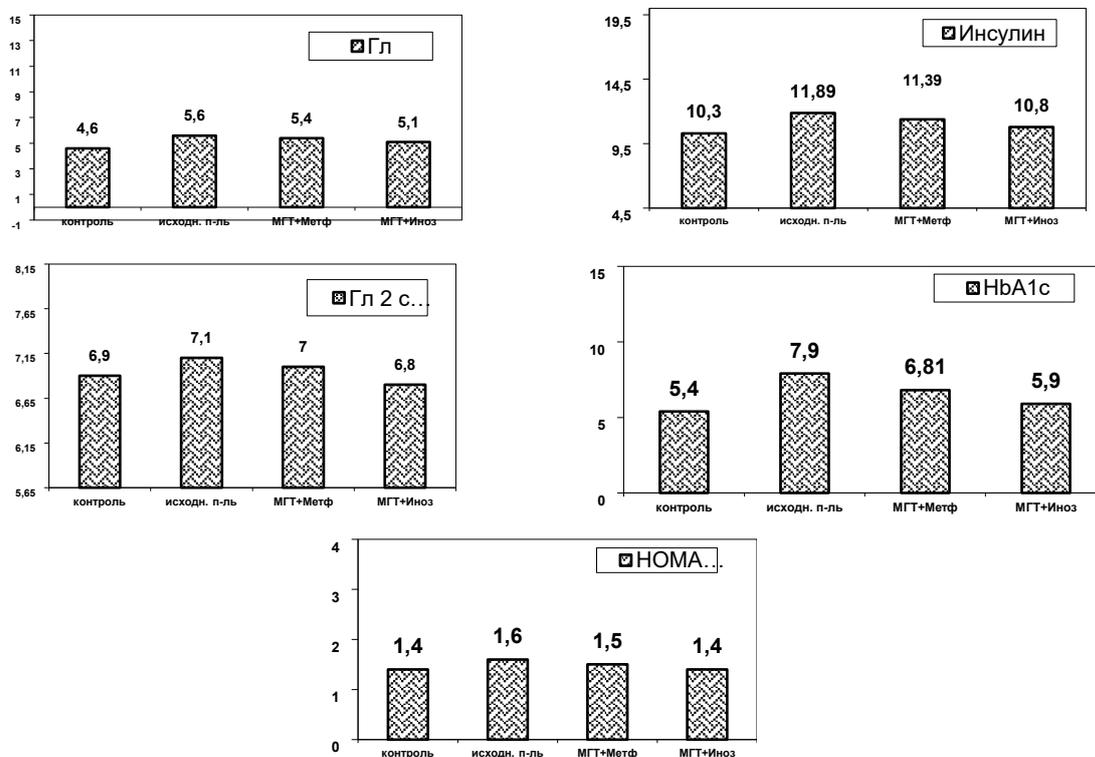


Рис. 2. Динамика показателей углеводного обмена у пациенток с СПКЯ (в анамнезе) на фоне проводимой медикаментозной коррекции.

Протромбогенные нарушения в системе гемостаза (увеличение ПТ, укорочение АЧТВ, гиперфибриногемия, увеличение концентрации D-димера, снижение активности антитромбина III), которые были выявлены в исходных показателях обследованной группы женщин менопаузального возраста с СПКЯ в анамнезе, на фоне проводимой комплексной терапии отмечалась достоверно положительная динамика. На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение уровня протромбина до $103,4 \pm 2,1\%$ во II группе по сравнению с исходным показателем. Значимое удлинение АЧТВ наблюдается в обеих группах после лечения. Так, АЧТВ в группе лечения МГТ+Мио-Инозитол составило – $30,8 \pm 0,87$ сек, что достоверно отличается от исходного показателя АЧТВ $29,6 \pm 0,4$ сек. Что касается активности антикоагулянтной системы, активность антитромбина III и протеина С, то в динамике лечения отмечен позитивный клинический эффект. Так, в динамике лечения отмечено повышение активности Антитромбина III по сравнению с исходными показателями в обеих группах, однако статистически достоверное повышение активности Антитромбина III отмечено во II группе (МГТ+Мио-Инозитол), где исследуемый показатель повысился до $116,2 \pm 3,18\%$ ($p < 0,001$), по сравнению с исходными показателями – $110,2 \pm 2,1\%$. Отмечена положительная динамика при изучении активности протеина С. Во II группе лечения протеин С повысился до $106,1 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$), что достоверно отличается от исходных данных – $104,1 \pm 2,1\%$.

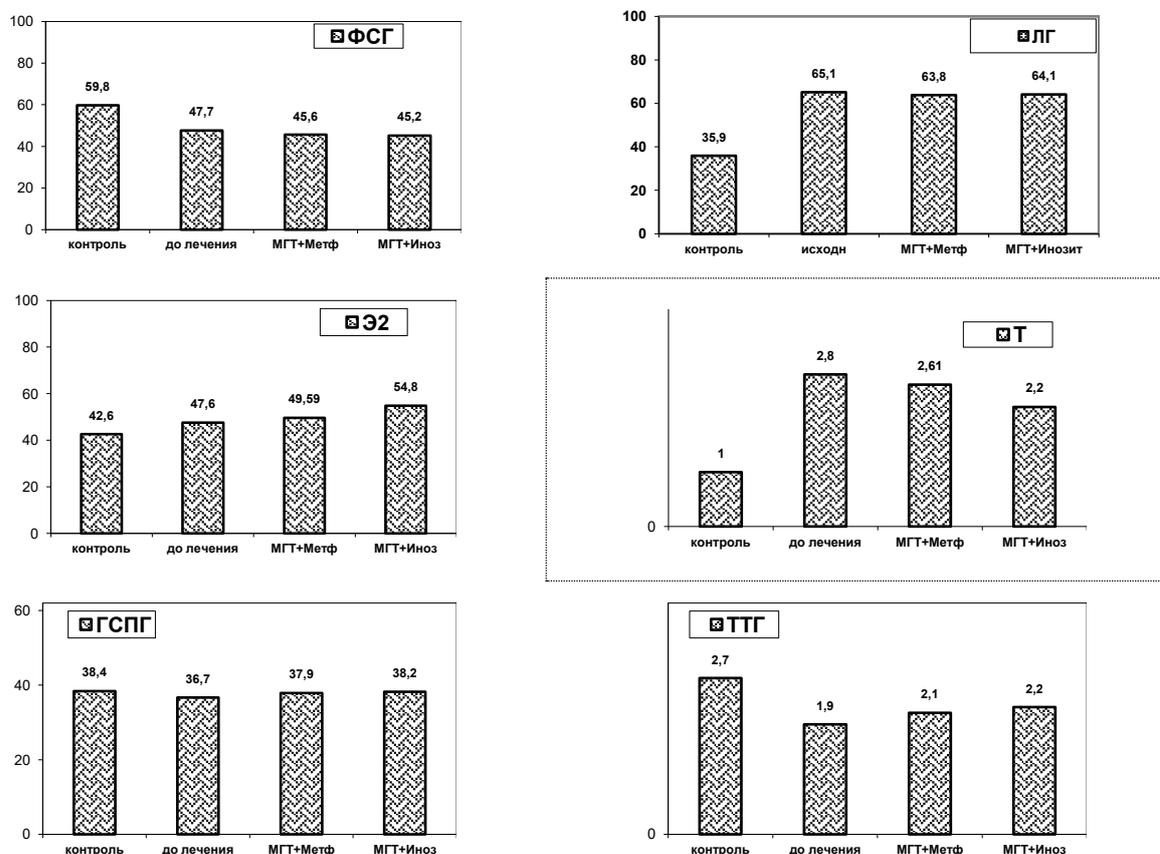


Рис. 3 Динамика гормональных показателей у пациенток с СПКЯ (в анамнезе) на фоне проводимой медикаментозной коррекции.

Изучение влияния комбинированного лечения МГТ (Анжелик) и препаратов Метформина и Мио-Инозитола (Инотир) на показатели костного метаболизма у женщин постменопаузального возраста с СПКЯ в анамнезе демонстрирует, что изучаемые параметры в ходе лечения оставались в пределах нормальных величин. Отмечено достоверное повышение МПКТ обеих группах лечения в поясничном отделе и шейке бедра. Так, в динамике лечения отмечено достоверное повышение МПКТ в указанных отделах в I группе до $-0,69 \pm 0,02$ и $-0,51 \pm 0,02$, во II группе до $-0,71 \pm 0,02$ и $-0,49 \pm 0,01$, соответственно ($p < 0,001$). МГТ с содержанием дроспиренона (Анжелик), благодаря антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектам, является более предпочтительным видом МГТ в коррекции показателей метаболического синдрома у женщин с СПКЯ (в анамнезе). Применение в качестве инсулиносенситайзера Мио-Инозитола (в составе Инотир) демонстрирует более выраженный эффект, чем у Метформина, благодаря синергическому действию компонентов препарата Инотир.

Пациентки с менопаузальными осложнениями и аутоиммунным тиреоидитом были разделены на 2 группы. I-ю группу составили 30 женщин, которым проводилась МГТ в монофазном режиме с содержанием дидрогестерона (Фемостон 1/5). II-ю группу составили женщины, которые принимали комбинированное лечение препаратом с содержанием Мио-Инозитола (Инотир) в сочетании с МГТ в монофазном режиме с содержанием дидрогестерона (Фемостон 1/5).

В динамике лечения у женщин выявлено уменьшение нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений патологического климактерия, что способствовало достоверному снижению величины ММИ по сравнению с исходными данными. Во II-группе сумма баллов ММИ значительно снизилась до $20,8 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Также во II-группе уменьшились нейровегетативные симптомы с $34,7 \pm 0,9$ баллов до $11,5 \pm 0,41$ баллов, метаболические симптомы – с $8,38 \pm 0,2$ до $5,23 \pm 0,14$ баллов, психоэмоциональные симптомы – с $10,32 \pm 0,2$ до $5,33 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,001$).

В динамике лечения во II группе пациенток отмечалось достоверное повышение свободного T_3 – $6,1 \pm 0,27$ нмоль/л по сравнению с исходной величиной – $5,2 \pm 0,1$ нмоль/л ($p < 0,01$). В показателях свободного тироксина также отмечается значимое повышение – $17,29 \pm 0,49$ нмоль/л по сравнению с исходной величиной $15,2 \pm 0,4$ нмоль/л ($p < 0,01$). Что касается показателя тиреотропного гормона, то отмечено достоверное его снижение в динамике лечения – с $3,2 \pm 0,1$ мМЕ/л до $2,69 \pm 0,1$ мМЕ/л ($p < 0,001$). Достоверно значимая разница в титрах антитиреоидных аутоантител отмечена во II группе женщин. Снижение титра анти-ТГ составило $22,79 \pm 0,78$ Ед/мл по сравнению с исходным показателем $76,0 \pm 1,7$ Ед/мл, для антиТПО достоверное снижение титра составило $4,69 \pm 0,19$ Ед/мл по сравнению с исходным показателем $11,8 \pm 0,3$ Ед/мл ($p < 0,001$).

В результате лечения у женщин обеих группы отмечалось значительное снижение содержания гонадотропинов в сыворотке крови. ФСГ во II группе женщин снизился до $37,41 \pm 1,15$ мМЕ/л с исходной величины – $58,6 \pm 1,6$ мМЕ/л ($p < 0,001$). Показатель ЛГ также снизился и составил $24,7 \pm 1,0$ мМЕ/л по сравнению с исходной величиной – $25,99 \pm 0,8$ мМЕ/л, однако статистической разницы не выявлено. Одновременно со снижением уровня гонадотропинов выявлено достоверное увеличение в 2-3 раза уровня Э2, который составил $62,29 \pm 2,06$ пг/мл, по сравнению с исходными данными – $24,1 \pm 0,7$ пг/мл ($p < 0,001$). Также было отмечено достоверное повышение уровня прогестерона (Пг), через 24 недели приема МГТ+Инотир данный показатель составил – $1,19 \pm 0,05$ нмоль/л ($p < 0,001$). Достоверное снижение в динамике лечения отмечено и для тестостерона. У женщин II группы уровень Т снизился с $1,1 \pm 0,04$ нмоль/л до $0,8 \pm 0,03$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Показатели системы гемостаза у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в постменопаузе оценивались в зависимости от вида проводимого лечения. Для оценки состояния свертывающей системы крови в динамике лечения у женщин с АИТ проводилось определение в плазме крови протромбинового индекса (ПТИ), активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ), содержание фибриногена, антитромбина III и протеина С.

В динамике лечения отмечено повышение активности антикоагулянтного звена гемостаза: фиксировалось умеренное повышение показателей уровней протеина С и антитромбина III, причем во II группе пациенток различие было значимым ($p < 0,05$). Так, показатели протеина С в динамике лечения составили $110,8 \pm 3,83\%$ ($p < 0,05$). Также отмечено повышение активности антитромбина III – до $113,1 \pm 3,85\%$ ($p < 0,01$), по сравнению с исходными данными – $112,5 \pm 2,7\%$. Что касается показателей ПТИ, то через 24 недели лечения отмечалось повышение средней величины с $97,4 \pm 2,7\%$ до $99,2 \pm 2,0\%$ во II группе ($p < 0,05$).

У пациенток с АИТ в обеих группах к концу лечения был выявлен прирост уровня МПКТ в области поясничного отдела позвоночника на 9%, в проксимальном отделе бедра – на 2,7% и в костях предплечья на – 2,1% по сравнению с исходными данными. Достоверные различия Т-критерия получены в области позвоночника (L2–L4). Так, в I группе женщин с АИТ через 24 недели лечения Т-критерий повысился с $-1,5 \pm 0,01$ до $-1,4 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), во II группе до $-1,29 \pm 0,05$ ($p < 0,01$). В области бедренной кости в I группе женщин через 24 недели лечения Т-критерий повысился с $-0,61 \pm 0,0$ до $-0,5 \pm 0,02$, во II группе до $-0,4 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Различия Т-критерия в остальных областях, особенно в области шейки бедренной кости отмечены не были. Изучение клинической эффективности комплексной медикаментозной коррекции менопаузальных осложнений демонстрируют необходимость назначения МГТ женщинам при осложнениях климакса с наличием патологии щитовидной железы, в том числе, с аутоиммунным тиреоидитом. Добавление в комплексную терапию многокомпонентного препарата Инотир позволяет добиться значительного повышения

эффективности проводимой терапии за счёт значимых достоверных различий в уровнях исследуемых параметров в динамике лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук (DSc) на тему: «Клинико-патогенетическое обоснование принципов коррекции климактерических расстройств у женщин с некоторыми эндокринопатиями» могут быть сделаны следующие выводы:

1. У женщин климактерического возраста с осложненным течением постменопаузы отмечается высокая частота соматической патологии и репродуктивных нарушений в фертильном возрасте, а также изменения эндокринного статуса.

2. Риск развития осложнений постменопаузы и климактерических расстройств, характер их течения и выраженности у женщин со средне-тяжелой степенью и тяжелой степенью климактерических расстройств обусловлен наличием эндокринопатий: заболеваниями щитовидной железы в 48,8% и СПКЯ (в анамнезе) – в 51,2 %. Оценка тяжести климактерических расстройств по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) показала, что в основном они проявляются в средне-тяжелой (47,6%) и в легкой форме (36,3%), тяжелые климактерические расстройства отмечались реже – 16,1%.

3. Особенности течения менопаузы и характер постменопаузальных осложнений у пациенток с СПКЯ в анамнезе проявляются развитием обменных нарушений (67,2%), артериальной гипертензии (77,6%), ИБС (33,3%), сахарного диабета 2 типа (13,2 %), гиперпластических процессов эндометрия – у 112 (64 %).

4. Особенности течения менопаузы и постменопаузальные осложнения у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом характеризуются преобладанием вегето-сосудистых расстройств, генитоуринарного менопаузального синдрома, постменопаузального остеопороза.

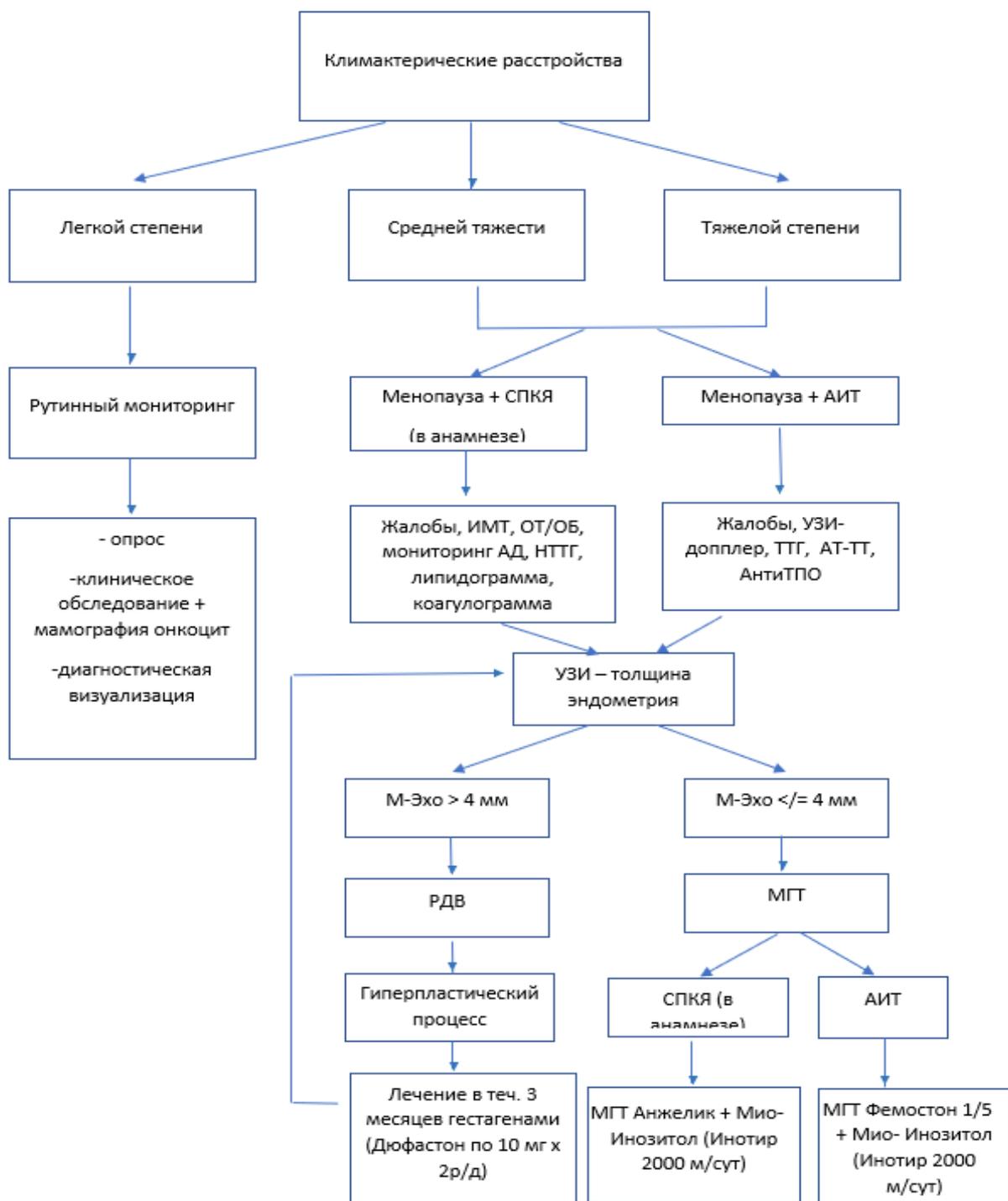
5. При изучении роли полиморфизма генов МТГФР, МТРР и МТР в развитии поздних обменных осложнений постменопаузы у женщин с эндокринопатиями доказана достоверная ассоциация с носительством полиморфного варианта rs1805087 гена метионин-синтаза-редуктазы (MTRR). Установлено, что в группе женщин с СПКЯ достоверно чаще регистрировалось наличие аллеля А, G и генотипа G/G. Частота встречаемости “А” и “G” аллелей в группе пациенток с СПКЯ составляла 57,1% и 42,9%, что демонстрирует значимую разницу. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития тромботических осложнений у носителей “G” аллеля был достоверно в 1,8 раз выше, чем у носителей аллеля “А” ($\chi^2=3,93$; $P=0.04$; $OR=1.8$; 95% CI 1,01-3,19). Генотипы A/G и G/G гена метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) ассоциируются с формированием тромбозов и являются маркерами

повышенного риска развития ССЗ у женщин с менопаузальными осложнениями на фоне эндокринопатий .

6. Включение в менопаузальную гормональную терапию препарата, содержащего дроспиренон в качестве гестагенного компонента повышает эффективность лечения у женщин менопаузального возраста с СПКЯ (в анамнезе). При наличии аутоиммунного тиреоидита целесообразно проводить менопаузальную гормональную терапию препаратом, содержащим дидрогестерон в качестве гестагенного компонента.

7. Сравнительное изучение эффективности Метформина и Мио-Инозитола в коррекции инсулинорезистентности показало, что добавление Мио-Инозитола демонстрировало, наряду с его эффективностью, отсутствие побочных эффектов.

8. Внедрение алгоритма ведения женщин с осложненным течением постменопаузы на фоне эндокринопатий способствовало своевременной диагностике и рациональной медикаментозной коррекции, что привело к снижению экономических затрат на обследование и лечение женщин с СПКЯ в 2,6 раза, с заболеваниями щитовидной железы – в 3,1 раз. Дифференцированный выбор терапии на основании внедренной инновационной программы позволил повысить эффективность лечения и прогнозировать развитие жизнеопасных осложнений у женщин в постменопаузе.



Алгоритм дифференцированной коррекции климактерических расстройств у женщин с некоторыми эндокринопатиями.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATIONS OF MEDICAL WORKERS**

**GAFUROVA FERUZA AKHROROVNA
CLINICAL AND PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF THE
PRINCIPLES OF CORRECTION OF MENOPAUSAL DISORDERS IN
WOMEN WITH CERTAIN ENDOCRINOPATHIES**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF DOCTOR (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2021

The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2019.4.DSc/Tib355.

The dissertation has been prepared at the Center for the development of professional qualifications of medical workers.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	Asatova Munira Mirusupovna Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Rasul-Zade Yulduz Gulyamovna Doctor of Medicine, Professor Khaydarova Feruza Alimovna Doctor of Medicine, Professor Xadjimetov Abdugafur Ahatov. Doctor of Medicine, Professor
Leading organization	Tashkent Medical Academy

The defense of the dissertation will take place on «___» _____ 2021 year, at ___ he meeting of the scientific council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute. (Address: 100174, Tashkent city, Yunus-Abad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: 99871- 262-33-14. ,e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Centre of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered for №___). (Address: 100140, Tashkent city, Yunus-Abad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: 99871- 262-33-14).

Abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2021 year.
(Mailing report ___ on «___» _____ 2021 year).

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

Objects of research: women of menopausal age with a complicated course of postmenopause and concomitant endocrinopathies – PCOS and thyroid diseases (340), women of menopausal age without endocrinopathies (80).

Purpose of work: development of principles of pathogenetically justified correction of menopausal disorders and algorithms for differentiated choice of therapy in women with polycystic ovary syndrome and thyroid diseases.

Methods of research: all the examined women were studied: metabolic and lipid profile, hemostasis system, bone mineral density, hormonal status; a genetic study of women of menopausal age with a complicated course of postmenopause and concomitant endocrinopathies of the Uzbek population was conducted.

Results obtained and their novelty: a comprehensive comparative study of the effectiveness of MHT preparations containing various combinations of estradiol analogues and gestagens in the correction of postmenopausal complications was carried out. A differentiated approach to MHT in women with menopausal disorders and endocrinopathies has been developed. The role of myo-inositol in the correction of menopausal disorders and prevention of fatal menopausal complications has been studied and substantiated.

Practical value: methodological approaches to the assessment and interpretation of the results of the study of the metabolic status, hemostasis parameters in women with menopausal disorders against the background of endocrinopathies have been developed. The relationship between the features of changes in the metabolic status, in the hemostatic system and the nature of the development of fatal complications in postmenopausal women with PCOS and autoimmune thyroiditis was studied. A differentiated approach to menopausal hormone therapy in menopausal women has been developed, taking into account the nature of endocrinopathies. Methodological approaches to the development of protocols for the correction of menopausal disorders are improved, taking into account the nature of concomitant endocrine pathology. The effectiveness of complex therapy in the treatment of menopausal disorders in women with endocrinopathies was studied.

Introduction in practice and economical efficacy: The results obtained will help gynecologists in carrying out effective correction of postmenopausal complications using a pathogenetic approach, which will significantly reduce morbidity and mortality rates, state and personal material costs. The developed protocols of comprehensive examination of menopausal women allowed to develop an algorithm for examination and dynamic control of women of menopausal age with endocrinopathies in the process of combined menopausal hormone therapy of menopausal disorders and are used in the medical and educational process at the Department of AGPM.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references, the main text is 207 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I булим (I часть; part I)

1. Гафурова Ф.А., Иноятова Н.М. Оценка клинической эффективности и лабораторных показателей при назначении ЗГТ с антиминералокортикоидным эффектом // Ж. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2013. - №3-В. С.82-84. (14.00.01, № 14)
2. Гафурова Ф.А., Иноятова Н.М. Особенности течения климактерического синдрома у женщин с гипофункцией щитовидной железы // Ж. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2013. - №3-В. С.76-78. (14.00.01, № 14)
3. Асатова М.М., Гафурова Ф.А. Дифференцированный подход к диагностике нарушений менструального цикла у женщин в переходном периоде // Ж. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2017.- №1, С.75-77. (14.00.01, № 14)
4. Гафурова Ф.А., Асатова М.М. Применение препарата для менопаузальной гормонотерапии с дроспиреноном в лечении климактерических расстройств у женщин // Ж. Теоретической и клинической медицины 2017. - №4. С.81-83. (14.00.01, № 3)
5. Гафурова Ф.А., Оценка клинической эффективности МГТ при назначении менопаузальной гормонотерапии в перименопаузальном периоде // Ж. Теоретической и клинической медицины 2017. - №4. С.78-81. (14.00.01, № 3)
6. Gafurova F. A. Clinical Manifestations of the Polycystic Ovary Syndrome at Menopausal Age // American Journal of Medicine and Medical Sciences p-ISSN: 2165-901X e-ISSN: 2165-9036 2019; 9(1): 35-39 doi:10.5923/j.ajmms.20190901.06. (14.00.01, № 2)
7. Гафурова Ф.А., Асатова М.М. Анализ динамики показателей при назначении менопаузальной гормонотерапии // Ж. Теоретической и клинической медицины 2019. - №1. С.101-104. (14.00.01, № 3)
8. Гафурова Ф.А., Асатова М.М. Клиническая эффективность и приемлемость менопаузальной гормонотерапии в монофазном режиме у женщин в постменопаузе // Ж. Теоретической и клинической медицины 2019. - №1. С.105-108. (14.00.01, № 3)
9. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Изучение особенностей осложненного течения менопаузы у женщин с метаболическими нарушениями // Ж. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана 2019. - №2. С.47-52. (14.00.01, № 17)

10. Gafurova F. A. Possibilities of Menopausal Hormone Therapy in the Correction of Menopausal Disorders in Women with Thyroid Diseases in Postmenopause // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, 10(1): 25-30 DOI: 10.5923/j.ajmms.20201001.06. (14.00.01, № 2)
11. Гафурова Ф.А. Изучение характера клинических и гормональных проявлений климактерических осложнений у женщин в постменопаузе с СПКЯ в анамнезе // Ж. Теоретической и клинической медицины 2020. - №1. С.96-99. (14.00.01, № 3)
12. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Новые возможности патогенетической коррекции климактерического синдрома у женщин в переходном периоде // Ж. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана 2020. - №1. С.67-72. (14.00.01, № 17)
13. Gafurova F. A. Assessment of the severity of postmenopausal complications and clinical and laboratory parameters in the dynamics of treatment of women with a history of PCOS // British Medical Journal, 2021, Volume-1, №2, P:100-109.(14.00.01, № 6)

II булим (II часть; part II)

14. Программа «Экспресс-оценка степени тяжести климактерических расстройств у женщин с эндокринопатиями». Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. Свидетельство № DGU 20211821. 26.05.2021 г.
15. Программа «Прогнозирование осложнений при лечении климактерических расстройств у женщин с некоторыми эндокринопатиями». Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. Свидетельство № DGU 20211779. 25.05.2021 г.
16. Гафурова Ф.А. Алгоритм дифференцированной коррекции осложнений менопаузы у женщин с синдромом поликистозных яичников в анамнезе // Методические рекомендации Ташкент 2019 г. – 26 с.
17. Гафурова Ф.А. Ведение женщин с аутоимунным тиреоидитом в постменопаузальном периоде. Лечебно-диагностический алгоритм. // Методические рекомендации Ташкент 2019 г. – 26 с.
18. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Лечебно-диагностический алгоритм выявления климактерического синдрома.// Методические рекомендации Ташкент 2019 г. – 24 с.
19. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Оптимизация тактики ведения менопаузальных осложнений у женщин климактерического возраста // Методические рекомендации Ташкент 2019 г. – 26 с.
20. Асатова М.М., Гафурова Ф.А. Differential approach to the diagnosis of menstrual disorders in women at the premenopausal age.// 11 Congress of the European Society of Gynecology Prague 21-24 Oct 2015 11 Европейский Конгресс Акушер-Гинекологов

21. Асатова М.М., Гафурова Ф.А. Effect of expressions of the metabolic syndrome on the menopause.// 11 Congress of the European Society of Gynecology Prague 21-24 Oct 2015 11 Европейский Конгресс Акушер-Гинекологов
22. Гафурова Ф.А., Асатова М.М. Особенности коррекции климактерических расстройств у женщин с гипотиреозом // Материалы Республиканской научно-практической конференции “Актуальные вопросы акушерства и гинекологии” 2011 18-19 ноября. С. 36-37
23. Гафурова Ф.А. Принципы дифференцированной коррекции климактерического синдрома в перименопаузе // Материалы Республиканской научно-практической конференции “Актуальные вопросы акушерства и гинекологии” 2011 18-19 ноября. С. 34-35
24. Гафурова Ф.А., Асатова М.М. Коррекция гормональных нарушений, обусловленных гипогонадотропной яичниковой недостаточностью // Ж. Вестник врача 2009. - №3. С.293-294.
25. Асатова М.М., Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Клинико-патогенетическое обоснование применения эстроген-гестагенного препарата Фемостон (2/10) в коррекции гипогонадотропной яичниковой недостаточности.// Вестник врача общей практики. 2009 г. №1, С.11-13.
26. Асатова М.М., Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Принципы коррекции нарушений менструального цикла, обусловленных гипогонадотропной яичниковой недостаточностью. // Ж. Вестник врача 2009. - №1. С.13-14.
27. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Влияние гормонального гомеостаза на микробиоценоз влагалища при вульвовагинальной атрофии // Ж. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2013. - №3-А. С.110-111
28. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Принципы коррекции дисбиотических процессов // Ж. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2013. - №3-А. С.75-76
29. Гафурова Ф.А. Современная классификация аномальных маточных кровотечений. Этапы ведения женщин с АМК.// Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием по актуальным вопросам эндокринологии «Репродуктивная эндокринология» 2017 9-10 ноября.
30. Гафурова Ф.А. Особенности течения климактерического синдрома у женщин с гипофункцией щитовидной железы // Сборник статей Международной научно-практической конференции “Анализ современных тенденций развития науки” 2017. Ч-1, С. 252-256 Волгоград, РФ
31. Гафурова Ф.А. Особенности менопаузальной гормональной терапии у женщин с заболеваниями щитовидной железы в постменопаузе // Сборник статей XVII Международной научно-практической

- конференции “Проблемы и перспективы современной науки” 2017. - №17. С.134-138 Москва, РФ
32. Гафурова Ф.А. Возможности терапии урогенитальной атрофии у женщин в постменопаузе // Материалы IX Съезда акушер-гинекологов Узбекистана, 28-29 ноября, 2017 г. С.44 Ташкент
 33. Гафурова Ф.А. Гормональные и метаболические особенности течения менопаузального периода у женщин с избытком веса. // Материалы IX Съезда акушер-гинекологов Узбекистана, 28-29 ноября, 2017 г. С.44 Ташкент
 34. Гафурова Ф.А. Clinical efficiency of the treatment of post-menopausal women with thyroid disorders // 12 Congress of the European Society of Gynecology Barselona 18-21 Oct 2017 12 Европейский Конгресс Акушер-гинекологов
 35. Гафурова Ф.А. Menopause and the metabolic syndrome: clinical efficiency of the hormone replacement therapy. // 12 Congress of the European Society of Gynecology Barselona 18-21 Oct 2017 12 Европейский Конгресс Акушер-гинекологов.
 36. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш., Насирова Г.У. The impacts of the thyroid gland diseases on a current of menopause. // 12 Congress of the European Society of Gynecology Barselona 18-21 Oct 2017 12 Европейский Конгресс Акушер-гинекологов.
 37. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. The hormonal disturbances, physical characteristics and metabolic differences in premenopausal and postmenopausal women with an excess weight. // 12 Congress of the European Society of Gynecology Barselona 18-21 Oct 2017 12 Европейский Конгресс Акушер-гинекологов.
 38. Гафурова Ф.А., Асатова М.М. Factors affecting cardiovascular mortality risk in postmenopausal age women with stable arterial hypertension // 12 Congress of the European Society of Gynecology Barselona 18-21 Oct 2017 12 Европейский Конгресс Акушер-гинекологов.
 39. Гафурова Ф.А., Асатова М.М. Effects of the menopausal hormonal therapy on insulin sensitivity in menopausal women with thyroid dysfunction // 12 Congress of the European Society of Gynecology Barselona 18-21 Oct 2017 12 Европейский Конгресс Акушер-гинекологов.
 40. Гафурова Ф.А. Менопаузальная гормональная терапия. Что важно знать при консультировании женщин. // Материалы Международной научно-практической конференции «Сахарный диабет 21 века. Глобальные проблемы. Локальное решение» 2019 17-18 октября.
 41. Gafurova F. A. Study of carbohydrate and lipid profile in postmenopausal women with PCOS history// Journal of Critical Reviews Vol 7, Issue 5, 2020 ISSN- 2394-5125 (H-index 6, SCOPUS).
 42. Gafurova F. A. Comparative Study of Clinical and Laboratory Parameters When Prescribing Complex Therapy to Postmenopausal Women with a History of PCOS // International Journal of Trend in Scientific Research and

