

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АСКАРОВА ЗЕБО ЗАФАРЖОНОВНА

**ПЕРИМЕНОПАУЗА ДАВРИДА КЎКРАК БЕЗИ КАСАЛЛИКЛАРИ
БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДО- ВА МИОМЕТРИЙЛАРНИНГ
ГИПЕРПЛАСТИК ЖАРАЁНЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ ВА
ДАВОЛАШНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

УЎК: 618.145+618.141+618.19-006.55+616-08-035

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

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

Аскарова Зебо Зафаржоновна

Перименопауза даврида кўкрак беги касалликлари бўлган беморларда
эндо - ва миометрийларнинг гиперпластик жараёнларини башорат
қилиш ва даволашнинг молекуляр-генетик жиҳатлари..... 3

Аскарова Зебо Зафаржоновна

Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования и лечения
гиперпластических процессов эндо-и миометрия у пациенток с
доброкачественными заболеваниями молочных желёз в перименопаузе 27

Askarova Zebo Zafarjonovna

Molecular genetic aspects of prediction and treatment of endo- and
myometrial hyperplastic processes in patients with benign breast diseases in
perimenopause 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 56

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АСКАРОВА ЗЕБО ЗАФАРЖОНОВНА

**ПЕРИМЕНОПАУЗА ДАВРИДА КЎКРАК БЕЗИ КАСАЛЛИКЛАРИ
БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДО- ВА МИОМЕТРИЙЛАРНИНГ
ГИПЕРПЛАСТИК ЖАРАЁНЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ ВА
ДАВОЛАШНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

**Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фан доктори (DcS) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3.DScTib886 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «Ziynet» Ахборот-таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Алиева Дильфуза Абдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Тўқсанова Дилбар Исмаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Қаюмова Дилрабо Толмасовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

И.М.Сеченов номидаги биринчи Москва давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Гиждувоний кўчаси, 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Гиждувоний кўчаси, 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилган.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Д.Т.Ходжиева

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

Н.Ш. Ахмедова

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

Г.А. Ихтиярова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, бутун дунёда сўнгги йилларда гинекологик патологияси бўлган аёлларда кўкрак безларининг яхши сифатли дисплазияси (КБЯСД) ҳолатлари кўпайганлиги эътиборни тортмоқда. Маълумки, бу патология турли ёшдаги ҳар 4-5-аёлда ташхисланмоқда. Адабиётлардаги маълумотларга кўра, бачадондаги гиперпластик жараёнлар (БГПЖ) аёлларда 20-30 ёшда, баъзан эса ундан ҳам эрта ёшда аниқланиши мумкин. Бироқ, 40 ёшдан кейин БГПЖ нинг ривожланиш хавфи 76-80% гача ошади ва касаллик перименопаузал аёлларда кенг тарқалган патология бўлиб қолмоқда. Халқаро акушерлар ва гинекологлар федерацияси (FIGO) маълумотларига кўра, “..бачадоннинг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларнинг 70% ида у перименопаузал даврда содир бўлади”¹. Бугунги кунда перименопауза даврида бачадон ва кўкрак безларининг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларда ген полиморфизмини ўрганиш, ушбу патологияга эга бўлган аёлларни олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш катта аҳамиятга эга.

Жаҳонда перименопауза даврида бачадоннинг гиперпластик жараёнлари ривожланишининг олдини олиш, эрта ташхис қўйиш, даволашни оптималлаштириш бўйича илмий тадқиқотлар амалга оширилган. Бачадоннинг гиперпластик жараёнлари ривожланишининг клиник хавф омилларини аниқлаш ва кўкрак безларининг яхши сифатли касалликларини ушбу патология билан биргаликда келиши, бачадонда ва кўкрак безида гиперпластик жараёнлар ривожланишини башорат қилишда генлар полиморфизмининг аҳамиятини ўрганиш, ушбу патологияга эга бўлган аёлларни олиб бориш алгоритмини тузиш мутахассислар олдидаги долзарб муаммолардан биридир.

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш соҳасида перименопауза давридаги аёлларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва кўламни сезиларли даражада кенгайтириш, хусусан, бачадон ва кўкрак безлари касалликлари бўлган аёлларга ташхис қўйиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича кенг кўламли мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан “...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, оналар ва болаларга юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатишни кенгайтириш, уларга малакали ва юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш ва шу орқали болалар касалланиши ва ўлимни камайтириш”² Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг стратегик йўналиши ҳисобланади. Шунга мувофиқ, генетик детерминантларни аниқлаш орқали перименопауза даврида

¹С.О.Дубровина, Л.В. Киревнина, М.Н. Лесной. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение. Акушерство и Гинекология №1, 2021, С. 170-177

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

бачадонва кўкрак безларининг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларни олиб боришни оптималлаштириш тадқиқотнинг долзарб йўналишларидан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон, 2018 йил 7 декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” ги ПФ-5590-сон фармонлари, 2021 йил 28 июлдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-5199-сон, 2024 йил 22 ноябрдаги “Аёллар орасида онкологик касалликларни назорат қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-402-сон, 2020 йил 12 ноябрдаги “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-4891-сон қарорлари ҳамда мазкур соҳага доир бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий тадқиқотлар шарҳи. Халқаро адабиётлар натижалари шуни кўрсатадики, бачадон гиперпластик жараёнларининг тарқалиши бутун дунёда тахминан 5-6% ни, шу билан бирга, АКШда – 10%, Англияда – 6%, Францияда – 6%, Германияда – 7%, Венгрияда – 7%, Норвегияда – 5% Россияда – 5%, Африкада 16% ни ташкил қилади.

Касаллик ривожланишининг патогенетик, молекуляр- генетик ва клиник хусусиятларини баҳолаш, профилактика ҳамда даволашни оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва университетларида, жумладан: University of Cincinnati Medical Center (АКШ), Copenhagen Center for Research, Charite University (Германия), University of Alberta (Канада), Cairo University (Миср), University of Oxford, University of Leeds (Буюк Британия), Queensland University of Technology (Австралия), University Medical Center, Université de Versailles (Франция), University of Padua, University of Modena & RE (Италия), La Paz University Hospital (Испания), Universidade Nova de Lisboa (Португалия), University Hospitals Leuven (Белгия), University of Amsterdam (Нидерландия), University of Thessaly (Греция), University Faculty of Medicine (Туркия), Anhui Medical University (Хитой), Сеченев университети (Россия), Самарқанд давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида: БГПЖ ривожланишининг патогенетик механизмлари, гиперпластик жараёнлар ривожланишининг молекуляр-генетик жиҳатлари ва аденоматозли эндометрий гиперплазияси ва эндометрий саратони ривожланишининг

олдини олиш принциплари ўрганилди. Сўнгги йилларда гинекологик патологияси бўлган беморларда кўкрак безларининг яхши сифатли дисплазиясини аниқлаш ҳолатлари кўпайиб бораётганига эътибор қаратилмоқда. Бачадон ва кўкрак безларининг гиперпластик жараёнлари ўртасидаги патогенетик боғлиқлик Ю.В.Гарифуллова, Л.И. Мальцеваларнинг (2018) тадқиқотларида тасвирланган. Ҳозирги вақтда кўпгина тадқиқотлар ёмон сифатли касалликларнинг ривожланишининг генетик хавфини баҳолашга қаратилган бўлиб, репродуктив тизимнинг пролифератив касалликларининг генетик жиҳатлари тўғрисида маълумотлар кам. Шу сабабли, гиперплазия шаклланишининг молекуляр-генетик жиҳатдан башоратлашга, унинг ривожланиши, такрорланиши ва малигнизациясини башорат қилиш учун интеграциялашган ёндашувларни яратишга бағишланган тадқиқотлар доирасини чуқурлаштириш ва кенгайтириш зарурати долзарб муаммо ҳисобланади. Детоксикация ва ксенобиотик генлар, хусусан, CYP1A1 ва GSTP1 полиморфизмининг бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнлар ривожланиши хавфидаги аҳамияти М.В. Панышина ва К.А. Хадарцева (2018) томонидан ўрганилган.

Жаҳонда БГПЖ ва КБЯСД ни эрта аниқлаш ва профилактикаси бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. ЖССТ муайян мамлакатлар ва минтақаларда БГПЖнинг тарқалишига оид маълумотлар бўйича қарорлар қабул қилиш учун зарур бўлган таҳлиллар йиғишни тарғиб этган ҳолда тегишли манфаатдор томонлар билан ўзаро муносабатларни амалага оширмоқда. Америка акушер ва гинекологлари коллегияси морфометрик параметрларга асосланган ЭИН таснифини клиник қўллашни кўпроқ объективроқ деб тавсия этади. 2014 йилдан бери ЭИН (эндометрийнинг интраэпителиал неоплазияси) атамаси ЖССТ таснифлаш тизимида киритилган бўлиб, уни АЭГ (аденоматозли эндометрий гиперплазияси) атамаси билан биргаликда битта гистологик код билан қўллашни тавсия қилади. ЖССТ/ЮНИСЕФнинг эндометрий ва кўкрак саратони бўйича глобал ташаббуси ҳар йили бачадон ва кўкрак саратонидан глобал ўлимни 2,5 фоизга камайтиришга ва шу орқали 2020-2040 йиллар оралиғида кўкрак безлари саратонидан дунё бўйлаб 2,5 миллион ўлимнинг олдини олишга қаратилган. Кўп йиллар давомида Халқаро акушер-гинекологлар федерацияси (FIGO) БГПЖ ва КБЯСД муаммолари билан шуғулланадиган ишчи гуруҳга эга. Бачадон гиперпластик жараёнларини ва кўкрак безлари касалликларини эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олишдаги бирламчи тиббий ёрдам оила шифокорларининг вазифаси ҳисобланади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Репродуктив тизим органларининг пролифератив касалликлари ривожланишининг патогенетик механизмлари ноаниқ: ўтган асрнинг 90-йилларидан бошлаб, гиперпластик жараёнларнинг ривожланишида етакчи роль эстрогенларнинг мутлоқ ёки нисбий концентрациясининг ортиши билан боғлиқ - гиперэстрогения, эстроген гидроксиметаболитларининг номуносивблиги билан боғланган эди, аммо айни пайтда нормал, икки фазали ҳайз даври ва гормонлар нисбати нормада бўлган аёлларда бачадон ва кўкрак безларининг гиперпластик касалликлари аниқланган (Bland. K.I 2018).

Сўнги йилларда ксенобиотик биотрансформация генларининг (CYP1A1, GSTP1) функционал жиҳатдан паст аллелларига эга бўлган шахслар зарарли омиллар таъсирига нисбатан сезгир бўлиши мумкинлиги исботланган. Натижада, эндометрий ва кўкрак безларининг гиперпластик касалликларининг маркерлари сифатида ксенобиотик детоксификациянинг I ва II фазалари ферментлари учун генларнинг полиморфизмини баҳолаш тавсия этилади (Чернуха, Г.Е., Иванов И.А., Думановская М.Р. Г.Е Заварыкина Т.М.2020). Ушбу кўп омилли касалликларнинг патогенези жиҳатларини аниқлашда эстроген гидроксиметаболитлари ва экзоген агентларнинг аҳамияти ҳозирда ўрганилмоқда (Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. 2021).

Мамлакатимизда бачадонининг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларни ташхислаш ва даволашга бағишланган илмий ишлар мавжуд (Назирова З.М., Асранкулова Д.Б. 2023). Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ҳозирги вақтда БГПЖ ва КБЯСД профилактикаси, даволаш ва диагностика тактикаси замонавий гинекология ва маммологиянинг долзарб ва ҳал қилинмаган муаммоларидан биридир (Юлдашева Д. Ю., Каримов Х. Я., Бобоев А. Т., Комилова И. А., Садиқова Д. Р.2015). Касаллик қайталанишининг сезиларли фоизи, клиник ва морфо- генетик тадқиқотларни ҳисобга олган ҳолда оптимал даволаш усулини танламаслик ушбу йўналишдаги кейинги тадқиқотларнинг долзарблигини кўрсатади. Юқорида айтилганлар ушбу кўшма патологияни прогноз қилиш, ташхислаш ва даволаш учун оптимал ёндашувларни ишлаб чиқиш ҳамда гинекологик амалиётга жорий этиш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, 01980006703-сонли “Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш” (2019-2024) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади перименопаузал ёшда бачадон ва кўкрак безларининг комбинацияланган гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларни олиб бориш бўйича даволаш ва профилактика чоралари режасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

прогностик коэффициентни ҳисобга олган ҳолда, перименопауза давридаги аёлларда бачадон ва сут безларида гиперпластик жараёнлар пайдо бўлишининг клиник ва анамнестик хавф омилларини ўрганиш;

эндо- ва / ёки миометрийнинг гиперпластик жараёнлари даражаси ва турига қараб, перименопауза давридаги аёлларда кўкрак безларининг яхши сифатли дисплазия турларининг частотасини аниқлаш;

перименопауза давридаги аёлларда бачадон ва сут безларининг гиперпластик жараёнлари ўртасидаги патогенетик ва генетик боғлиқликни аниқлаш;

детоксификация гени GSTP1 ҳамда ITGB3 генининг аллел ва генотипик полиморфизмини аниқлаш частотасига асосланиб, эндомиометрий ва кўкрак

безининг гиперпластик касалликлари ривожланишида генетик детерминантларнинг аҳамиятини аниқлаш;

бачадондан қон кетиши билан хасталанган беморларда ITGB3 генининг генотипик полиморфизмининг аҳамиятини аниқлаш ва баҳолаш;

кенг қамровли текширувларни ҳисобга олган ҳолда, эндо-ва\ёки миометрий ва сут безларининг гиперпластик жараёнлари бўлган перименопаузал даврдаги аёлларни даволаш режасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти.Тадқиқот 310 та перименопаузал даврдаги аёлларда ўтказилди. Текширувдаги аёллар учта гуруҳга ажратилган ва СамДТУ кўп тармоқли клиникасининг гинекология бўлимида 2022-2024 йиллар оралиғида текширувдан ўтказилган ва даволанган.

Тадқиқотнинг предметини веноз қон, генетик тадқиқотлар учун қон зардоби, эндометрий қириндиси ва гистологик текшириш учун олинган тўқималар ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун қуйидаги усуллар қўлланилди: клиник, инструментал (ультратовуш), гистероскопия, бачадон бўшлиғини қириш ва кейинги гистологик текшириш, лаборатор, умумий клиник, ПЦР диагностикаси, GSTP1 ва ITGB3 генлари ген полиморфизмини аниқлаш, статистик тадқиқот усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

касалликнинг прогнози ва унинг кўкрак безлари яхши сифатли дисплазия билан комбинациясини баҳолаш ва онкологик хушёрлик нуқтаи назаридан баҳолаш GSTP1 генидаги ноқулай Val аллели ва Val/ Val генотипини перименопаузадаги бўлган аёлларда аниқлаш орқали амалга оширилган;

ITGB3 гени T/C полиморф локусининг ноқулай генотипик вариантлари бачадон ва сут безларида гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига таъсир қилмаслиги ва шунга мос равишда бу полиморфизм шаклланиши билан бачадон гиперпластик жараёнлари ва кўкрак безлари яхши сифатли дисплазияси мустақил боғлиқ эмаслиги аниқланди, аммо ушбу генотипни ташувчанлик бачадондан қайталанувчи қон кетишлар ҳақида прогностик омил эканлиги исботланган;

GSTP1 генининг Ala/Val полиморф локусининг ноқулай генотипик вариантлари бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига таъсир қилмаслиги ва шунга мос равишда бу полиморфизмнинг пайдо бўлиши бачадон гиперпластик жараёнлари ва кўкрак безлари яхши сифатли дисплазияси билан мустақил боғлиқ эмаслиги аниқланган;

беморларнинг I ва II гуруҳлари ўртасида GSTP1 (Ile/Val) генида rs1138272 полиморфизмнинг аллель частоталари ва генотиплари тақсимоотидаги фарқларни таҳлил қилишда ҳеч қандай фарқ кўрсатилмаган, бу бачадон ва кўкрак безлари гиперпластик жараёнлар ўртасидаги генетик боғлиқлик кўрсатилган;

перименопауза даврида БГПЖ ва КБЯСД бўлган аёлларда GSTP1 ва ITGB3 генларида нокулай аллеллар ва генотипларни аниқлаш қайталанишлар ва онкологик хушёрлик нуқтаи назаридан касалликнинг прогнозини баҳолаш амалга оширилди, шуни ҳисобга олган ҳолда, перименопауза даврида ушбу комбинацияланган патологияси бўлган аёлларни олиб бориш мезони ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

перименопауза даврида бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнлар ривожланишининг энг муҳим клиник хавф омиллари: ортиқча тана вазни, қалқонсимон без касалликлари, қандли диабет, эрта бошланган ҳайз кўриш, яқин қариндошлардаги саратон касаллиги, анамнезида кўкрак безларининг яхши сифатли касалликлари, туғруқдан кейинги лактация муддати 1 йилдан ортиқлиги, тухумдон кисталари эканлиги аниқланган;

мастопатиянинг диффуз шакллари сезиларли даражада кўпроқ бачадон миомаси билан бирга келади ($r = 0,6$), кўкрак беzi кисталари ва кистали мастопатиялар сезиларли даражада кўпроқ аденомиоз билан бирга келади ($r = 0,51$);

ITGB3 генининг полиморф локуси T/C нинг нокулай генотипик вариантлари бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига таъсир қилмайди ва шунга мос равишда, бу полиморфизм БГПЖ ва КБЯСД шаклланиши билан мустақил боғлиқ эмас;

GSTP1 генининг полиморф локуси Ala/Val нинг нокулай генотипик вариантлари бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига таъсир қилмайди ва шунга мос равишда, бу полиморфизм БГПЖ ва КБЯСД шаклланиши билан мустақил равишда боғлиқ эмас;

Val аллели ва Ile/Val генотипи GSTP1 локусунинг мумкин бўлган аллел ва генотипик вариантлари орасида ўрганилаётган гуруҳларда бачадон гиперпластик жараёнлари ва яхши сифатли сут безлари дисплазияси ривожланиш хавфини аниқлаш учун энг катта ишончлилиқка эга.

GSTP1 генининг Ile/Val генотипик вариантыга эга бўлиш бачадон эндова \ёки миометрий гиперпластик жараёнлари билан хасталанган беморлар гуруҳида 4,2 баробар сезиларли даражада ошади, айниқса, ушбу патология ва кўкрак безлари яхши сифатли дисплазияси билан бирга келишида 5,8 марта ошади;

беморларнинг асосий ва солиштирма гуруҳлари ўртасида GSTP1 генида (Ile/Val) rs1138272 полиморфизмининг аллел ва генотипларини тақсимлашдаги фарқларни таҳлил қилиш ҳеч қандай фарқни кўрсатмади, бу бачадон ва кўкрак безларининг гиперпластик жараёнлари ўртасидаги генетик боғлиқликни кўрсатади;

бачадонда гиперпластик жараёнлари бўлган, бачадондан аномал қон кетиш шикоятлари билан муружаат қилган беморлар текширилганда, ITGB3 генидаги T\C гетерозигота генотипи қон кетиши билан хасталанган беморларда 2 баробар кўп учраган, ушбу генотипик локузда T\C генотипни ташиш БГПЖ билан хасталанган беморларда қон кетиш ва қон кетиш рецидивлари учраш хавфини кўрсатади;

ўрганилган клиник, морфологик ва генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда, перименопауза даврида бачадон ва кўкрак безларининг гиперпластик жараёнлари бўлган беморларни олиб бориш учун ишлаб чиқилган мезонларидан фойдаланиш бачадон шиллик қавати эндо- ва / ёки миометрийнинг трансформацияси ва уларнинг перименопаузада яхши сифатли кўкрак безлари дисплазияси билан комбинацияси ривожланишининг олдини олишга қаратилган табақалаштирилган бошқарув тактикасини танлаш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий, бир - бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор-инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилгани, шунингдек, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, олинган натижаларнинг назарий ва амалий ҳисоб-китобларга мувофиқлиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулосалар, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундаки, илмий натижалар перименопауза даврида БГПЖ ва КБЯСД ривожланиши учун хавф омилларини текшириш бўйича қўшимча маълумотларни тақдим этишга имкон берди. Ишнинг баъзи натижалари перименопауза даврида БГПЖ ва КБЯСД билан касалланган аёлларнинг патогенези, клиник кўриниши, диагностикаси ва даволаш усулларини такомиллаштиришга хизмат қилди.

Натижаларнинг амалий аҳамияти ушбу натижалар бачадон ва сут безларининг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларни олиб бориш бўйича ишлаб чиқилган алгоритм генетик текширувларни ҳисобга олган ҳолда нафақат асосий патологияни оптимал олиб бориш ва даволаш имконини беради, балки қайталаниш ва неоплазия ривожланишининг олдини олиш, ҳаёт сифатини яхшилаш, иқтисодий харажатларни камайтириш учун энг самарали усулни танлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Перименопауза даврида БГПЖ ва КБЯСД ривожланиши учун хавф омилларини текшириш бўйича қўшимча маълумотларни тақдим этишга имкон берувчи ва даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган, “Ведение и ранняя диагностика гиперпластических процессов матки и молочных желёз в период перименопаузы” услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Самарканд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 29 майдаги 10- сон Илмий кенгаш қарори). Тадқиқот натижаси эндо- ва/ёки миометрийнинг гиперпластик жараёнларини ривожланиш хавфини эрта ташхислаш, шунингдек, мумкин бўлган қайталаниш ва ёмон сифатли ўсмаларнинг олдини олишга имкон берган;

Бачадоннинг гиперпластик жараёнлари бўлган беморларда касаллик кечишини башоратлаш ва олиб бориш, ушбу патологиянинг кўкрак безлари касалликлари билан бирга келганида генетик текширув усулларидан фойдаланишнинг аҳамиятига қаратилган “Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования гиперпластических процессов матки и молочных

желез в период перименопаузы” услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Самарканд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 29 майдаги 10- сон Илмий кенгаш қарори). Тадқиқот натижаси бачадоннинг гиперпластик жараёнлари ва сут безларининг яхши сифатли дисплазияси бўлган беморларда касалликнинг эрта ташхиси учун GSTP1 (Ile/Val) генида rs1138272 ген ва аллелларнинг тарқалишини таҳлил қилиш уларнинг генетик мойиллигини ўрганиш имконини берган;

Ўтказилган тадқиқотлар натижаси Самарқанд шаҳар 1-сон, 3-сон туғруқ мажмуаларига ва Урганч шаҳар 2-сон оилавий поликлиниканинг амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий-техника кенгашининг 2024-йил 13-ноябрдаги 8-сонли хулосаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши касалликнинг ривожланиш даражасини ва кечишини ўз вақтида аниқлашга, шунингдек, мумкин бўлган қайталаниш ва ёмон сифатли ўсмаларнинг олдини олишга имкон яратган.

Бачадоннинг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларни башорат қилиш ва даволаш ҳамда бу патологияни кўкрак касалликлари билан генетик текшириш усулларидан фойдаланган ҳолда, қон зардобида GSTP1 ва ITGB3 генларида ноқулай генотипнинг ташилишини аниқлаш, қўшимча текшириш усулларисиз, моддий харажатларни 15% га камайтиришга имкон берди. Шунингдек, бачадон ва кўкрак безлари касалликлари кузатилган беморнинг эрта ташхислаш ва бачадондан қон кетишларнинг қайталанишини олдини олиш, беморни шифохонада ётиш кунларини қисқаришига, беморлар саломатлиги тикланиши тезлашишига ҳамда бемор шифохонага қайта ётқизилишини камайтириш ва шифохонада қолиш муддатини 6 кундан 3 кунгача қисқаришига олиб келади ва шифохонада қолиш учун тўлов миқдори 750 225 сўм иқтисод қилинди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 4 та республика миқёсидаги конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 28 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 13 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Матн материалининг ҳажми 188 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқ этилаётган муаммонинг ўрганилганлик даражаси, диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети, усуллари, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижаси, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги, илмий ва амалий аҳамияти, жорий қилиниши, апробацияси, эълон қилинганлиги ҳамда диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумот берилган.

Диссертациянинг «**Перименопауза давридаги эндо-миотрий ва кўкрак безлари гиперпластик касалликларининг патогенетик жиҳатлари ҳақидаги замонавий ғоялар**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлар манбалари мисолида адабиёт маълумотларининг шарҳи, ушбу патология патогенези, диагностикаси, бачадон ва кўкрак безлари гиперпластик жараёнларини ривожланишидаги генетик детерминантларнинг аҳамияти ва гормонал даволашга бағишланган замонавий тушунчалар таҳлили келтирилган. Ушбу патологияга эга бўлган аёлларнинг сони адабиётларни ўрганиш асосида амалга оширилди ва бу муаммонинг ҳал этилмаган ёки аниқлаштиришни талаб этадиган жиҳатлар аниқланди. Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирувчи хулосалар билан яқунланади.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида 2022 йилдан 2024 йилгача Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникасининг Гинекология бўлимида даволанган перименопаузал давридаги 310 нафар аёллар ва улардан 210 нафари эндо- ва/ёки миотрийнинг гиперпластик жараёнлари бўлган беморларнинг клиник ва лаборатория текшируви асосида таҳлил этилган тадқиқот материаллари ва усуллари келтирилган

Текширувдан ўтган аёллар уч гуруҳга бўлинган:

1-асосий гуруҳ: эндо- ва/ёки миотрий гиперплазияси ва яхши сифатли кўкрак безлари касалликлари ташхиси қўйилган 100 нафар перименопауза даврдаги бемор. 2-таққослаш гуруҳи: перименопауза давридаги эндоотрий ва/ёки миотрий гиперплазияси аниқланган ташхиси бўлган ва кўкрак безлари тўлиқ текширувдан ўтказилган, уларда патология аниқланмаган 120 нафар бемор. 3-гуруҳ: гинекологик касалликлари бўлмаган 90 нафар перименопауза ёшдаги аёллар. Беморларнинг ёши 49 ёшдан 52 ёшгача бўлиб, ўртача $49,9 \pm 1,6$ ёшни ташкил қилди.

Беморларни қабул қилиш ва даволаниш вақтида кичик чанок аъзоларининг ультратовуш текшируви ва кўкрак безлари эластографияси, гистероскопия, гистологик текшириш усули ва молекуляр-генетик текшириш усуллари ўтказилди. Молекуляр-генетик усулда GSTP1 генида (Ple/Val) rs1138272 полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари, GSTP1

генидаги rs1138272 полиморфизмлари (Ala/Val) ва rs5918 полиморфизмлари ITGB3 генида (T/C) тарқалиш частотасини бачадон гиперпластик жараёнлари бўлган беморларда ва назорат гуруҳи аёлларида ўрганилди. Тадқиқот маълумотлари шахсий компютерида статистик қайта ишланди.

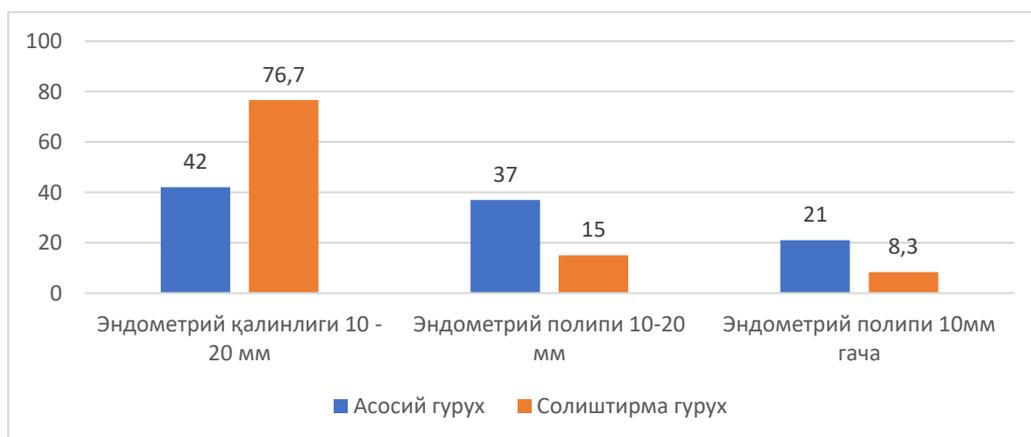
Диссертациянинг «Перименопауза давридаги беморларда бачадон ва сут безларининг гиперпластик жараёнларининг клиник ва морфологик тавсифи» номли учинчи бобда асосий гуруҳдаги 100 нафар, таққосланадиган гуруҳдаги 120 нафар ва назорат гуруҳидаги 90 нафар аёлларнинг клиник ва морфологик текширувлари натижалари келтирилган.

Гуруҳларда беморларнинг клиник ва анамнестик кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили ўтказилди. Иккала асосий ва таққослаш гуруҳидаги беморларнинг шикоятлари таҳлил қилиниб, клиникага ётқизилганида, кўпчилик текширилган беморлар томонидан –асосий гуруҳдаги 70 (70 ± 4,6%) ва таққослаш гуруҳдаги 78 (65 ± 4,3%) турли интенсивликдаги бачадондан қон кетиш қайд этилган. Касалхонага ётқизилишдан олдин қон кетишининг ўртача давомийлиги асосий гуруҳда – 22,6 ± 3,6 кун, таққослаш гуруҳида 35,1 ± 3,6 кунни ташкил қилган.

Кўкрак безларида ҳайздан олдин ва / ёки вақти-вақти билан пайдо бўладиган оғриқлар, асосан, асосий гуруҳ беморларида қайд этилган - 73 (73 ± 4,4%).

Эндо- ва миометрий ҳолатини баҳолаш учун барча беморлар ультратовуш текширувидан ўтказилди. Қон кетиши билан мурожаат қилган беморларда М-эхо 10 дан 20 мм гача ўзгариб турди, асосий гуруҳда ўртача 13,96 ± 5,6 мм, таққослаш гуруҳида эса - 12,7 ± 4,5 мм.

Гуруҳ бўйича эндометрий патологиясининг ультратовуш белгиларини (1-расм) кўриб чиқишда қуйидагилар аниқланди: эндометрий қалинлиги 10дан 20 мм гача бўлган беморларнинг сони бўйича асосий ва таққослаш гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар мавжуд эди - мос равишда, 42 (42,0 ± 4,9%) ва 92 (76,7 ± 3,9%) нафар (p < 0,01).



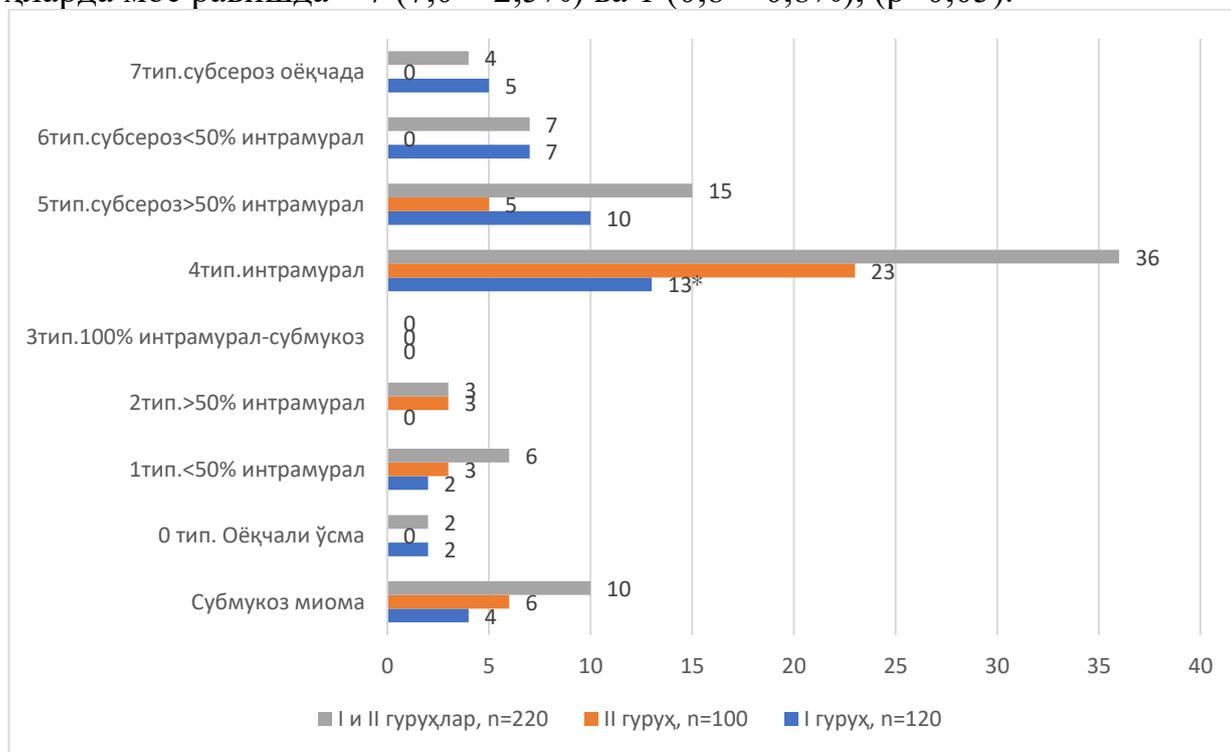
1- расм.Эндометрий патологиясининг ультратовуш белгилари

Бачадон эндо-миометрий гиперпластик жараёнлари бўлган беморларнинг ҳар учдан бирида таққослаш гуруҳида –39 (32,5 ± 4,3%) ва асосий гуруҳ беморларининг 40(40±4,9%) тасида ультратовуш текширувида

бачадон миомасининг турли хил вариантлари аниқланган. Бачадон миомасининг аниқланган вариантлари FIGO таснифига кўра тақсимланган (2-расм). Гуруҳларда миомалар частотаси сезиларли фарққа эга эмас эди. Фақат миоманинг интрамурал шакли статистик жиҳатдан сезиларли даражада асосий гуруҳда кўп эди, асосий ва таққослаш гуруҳларида, мос равишда, 23 ($23 \pm 4,2\%$) ва 13 ($10,8 \pm 2,8\%$), $p < 0,05$.

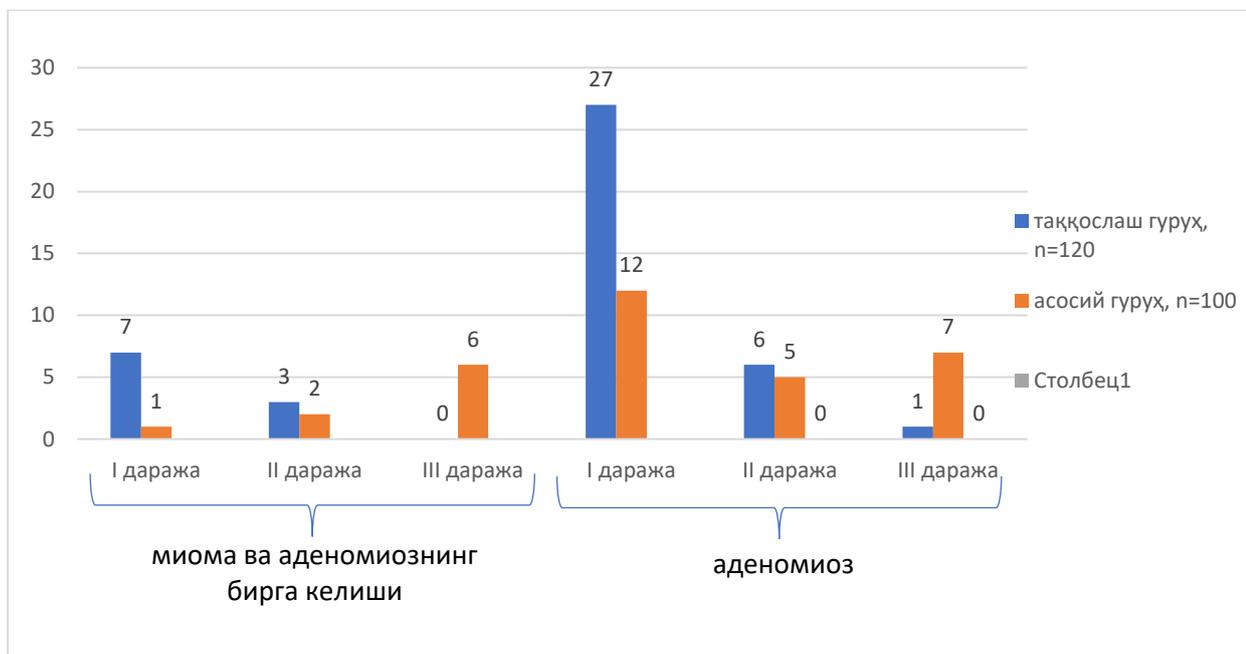
Частотасига кўра кўп аниқланган иккинчи патология аденомиоз эди - 26 ($26,0 \pm 4,4\%$) ва 34 ($28,3 \pm 4,1\%$) нафар асосий ва таққослаш гуруҳидаги беморларида. 19 нафар беморда бачадон миомаси ва аденомиознинг комбинацияси мавжуд эди.

Асосий ва таққослаш гуруҳларидаги беморларда аденомиоз даражасини аниқлашда ҳам фарқ бор эди (3-расм). Шундай қилиб, кўкрак безлари яхши сифатли дисплазияси бор бўлган, асосий гуруҳ беморларда аденомиознинг III даражаси сезиларли даражада кўпроқ аниқланган, асосий ва таққослаш гуруҳларида мос равишда – 7 ($7,0 \pm 2,5\%$) ва 1 ($0,8 \pm 0,8\%$), ($p < 0,05$).



2-расм. Миомаси бор беморларнинг FIGO таснифи бўйича тақсимланиши.

Тромбоцитлар агрегацияси клиникага бачадондан аномал қон кетиш шикоятлари билан мурожаат қилган беморларда қўлланилди -70($70 \pm 4,6\%$) нафар бемор асосий гуруҳ ва 78($65 \pm 4,3\%$) нафар таққослаш гуруҳи беморларида. 70 нафар асосий гуруҳ беморларидан 35(35%) тасида ва 78 нафар таққослаш гуруҳи беморларининг 25(20,8%) нафарида бачадондан қон кетиш рецидивлари бор эканлиги аниқланган.

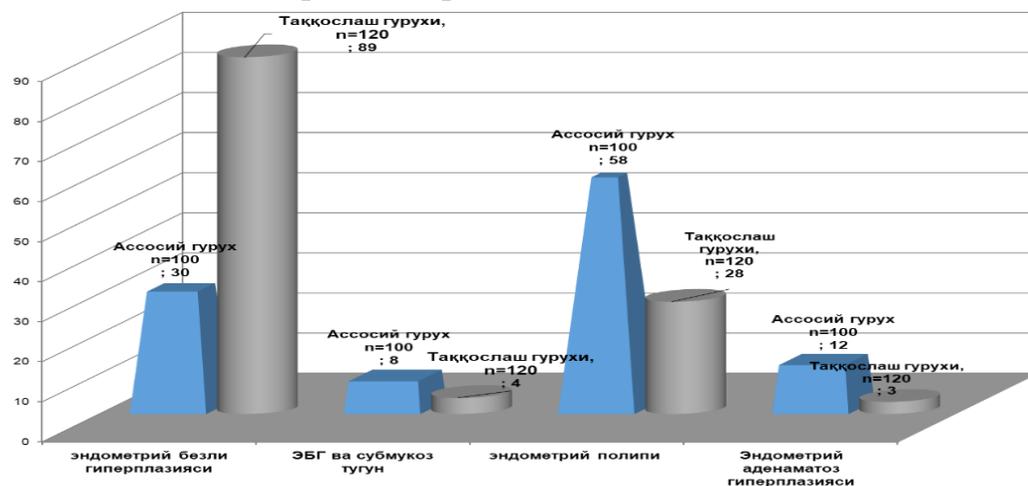


3-расм. Аденомиознинг даражаси

Тромбоцитлар агрегацияси биринчи бор ва рецидивланувчи бачадондан қон кетиши бўлган беморларда кескин фарқ қилди. Бунинг натижаларига қараб, асосий гуруҳ беморларнинг ITGB3 генидаги (Т/С) rs5918 полиморфизмларининг аҳамияти ўрганилди ва гендаги Т\С генотипини ташувчанлик 68 % ҳолатда бачадондан аномал қон кетиш рецидивлари бор аёлларда аниқланди.

Бачадон бўшлиғининг алоҳида қириш билан гистероскопия 220 нафар беморларда ўтказилди.

Биз эндометрий гипертрофияси бўлган барча беморларга қириндиларнинг морфологик текширувини ўтказдик (4-расм). Асосий гуруҳнинг гистологик текширувига кўра, 30(30±4,6%) нафарда эндометрий безли гиперплазияси аниқланди, шуларнинг 8(8±2,7%) нафарда эндометрий безли гиперплазияси субмукоз тугун билан бирга учраган эди, эндометрий полиплари 58(58±4,9%) нафар беморда ва 12(12±3,2%) нафарда аденоматозли эндометрий гиперплазияси аниқланган.



4-расм. Перименопауза даврида гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларда эндометрийнинг гистологик тузилиши

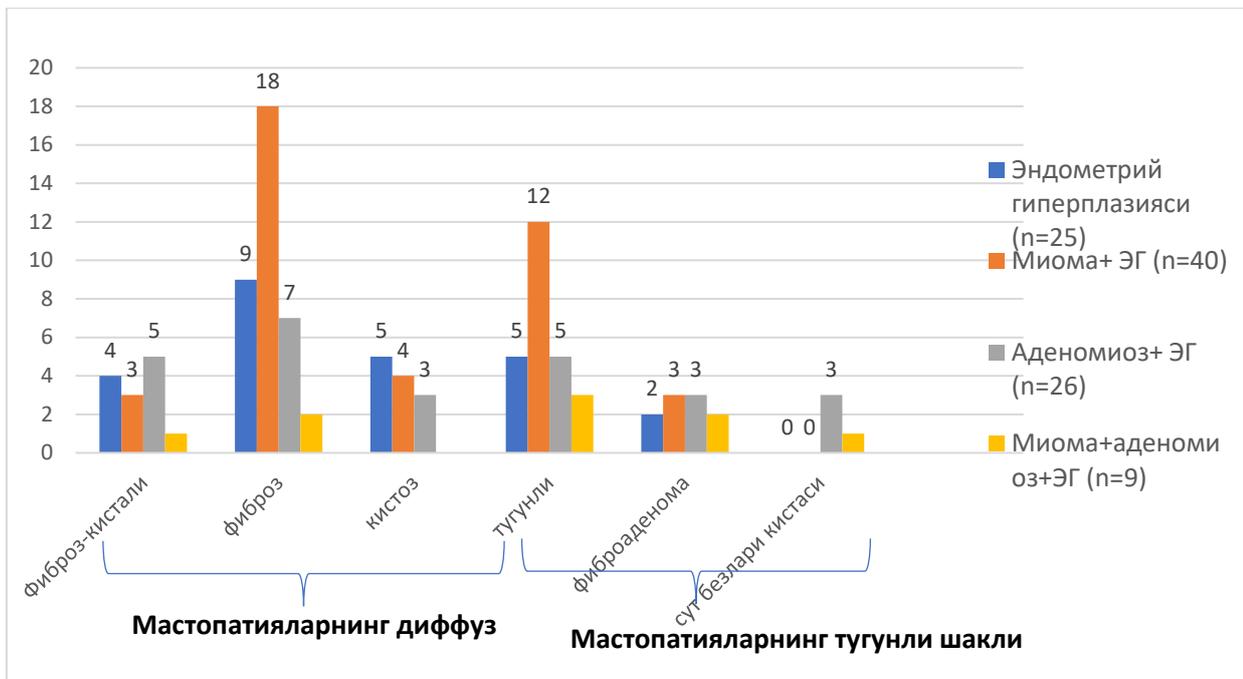
Таққослаш гуруҳнинг гистологик текширувига кўра, 89(74,2±4%) нафарда эндометрий безли гиперплазияси аниқланди, шуларнинг 4(3,3±1,6%) нафарда эндометрий безли гиперплазияси субмукоз тугун билан бирга учраган эди, эндометрий полиплари 28(23,3±3,9%) нафар беморда ва 3(2,5±1,4%) нафарда аденоматозли эндометрий гиперплазияси аниқланган.

Шундай қилиб, эндометрий қириндиларини гистологик текширишда асосий ва таққослаш гуруҳ беморлари орасида қуйидаги статистик тафовут аниқланди; асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳларида АЭГ сининг учрашида иккала гуруҳда мос равишда 12(12±3,2%) ва 3(2,5±1,4%) ($p<0,05$), эндометрий полиплари асосий ва таққослаш гуруҳларида мос равишда 58(58±4,9%) ва 28(23,3±3,9%) статистик тафовут борлиги аниқланди ($p<0,001$).

Тадқиқотнинг **“Перименопауза давридаги эндо-ва\ёки миометрий гиперпластик жараёнлари бўлган беморларни кўкрак безларини текшириш натижалари”** номли тўртинчи бобда бачадонида гиперпластик жараён бўлган 100 нафар аёлнинг кўкрак безлари кўрик натижалари тақдим этилган. Сўровномада бирорта аёл кўкрак безини ўзи текширтиргани ёки кўкрак безларини ўзи текширишни билишини кўрсатмаган. Кўрик кўкрак безларини мануал текшируви, рентгенмаммография ва комплекс УЗИ текширувини ўз ичига олади. Ультратовушли баҳолаш Aplio 500 ультратовуш аппарати ёрдамида 7,5 МГц частотали чизикли сенсор ёрдамида амалга оширилди. Кўкрак безлари тўқималарининг тузилиши сонографик жиҳатдан баҳоланди - ёғли, безли ва толали компонентларнинг нисбати баҳоланди. Текширув қўлтиқ ости, ўмров ости ва парастернал соҳаларда лимфа дренажининг минтақавий зоналарини ўрганиш билан яқунланди, лимфа тугунларининг ҳажми, тузилиши ва локализацияси баҳоланди. Маммография натижалари BI-RADS тоифасига кўра баҳоланди.

Маммологик патологиянинг корреляция боғлиқлиги эндо- ва\ёки миометрийнинг гиперпластик жараёнларининг турларига қараб ўрганилди. Маълум бўлишича, бачадон миомаси мастопатиянинг диффуз шакллари ($r=0,6$), аденомиоз сут безлари кисталари билан бевосита корреляцион тўғри боғлиқлик борлиги аниқланди ($r=0,51$) (5-расм).

Ушбу усулдан фойдаланиб аниқланган ўзгаришларнинг табиатини ишончли тарзда ҳукм қилиш, васкуляризацияни аниқлаш ва қон оқимини баҳолаш мумкин. Биз асосий гуруҳдаги барча беморларда кўкрак безлари ультратовуш эластографиясини ўтказдик. Биринчи тип – 18(18,0%) нафар беморда, иккинчи тип – 46(46,0%) нафар, учинчи тип - 32(32%) олтинчи тип – 4(4,0%) нафар беморда аниқланган. Бу типлар яхши сифатли типлардир. 4- ва 5-хавфли типлар тадқиқотимиздаги беморларда аниқланмади.

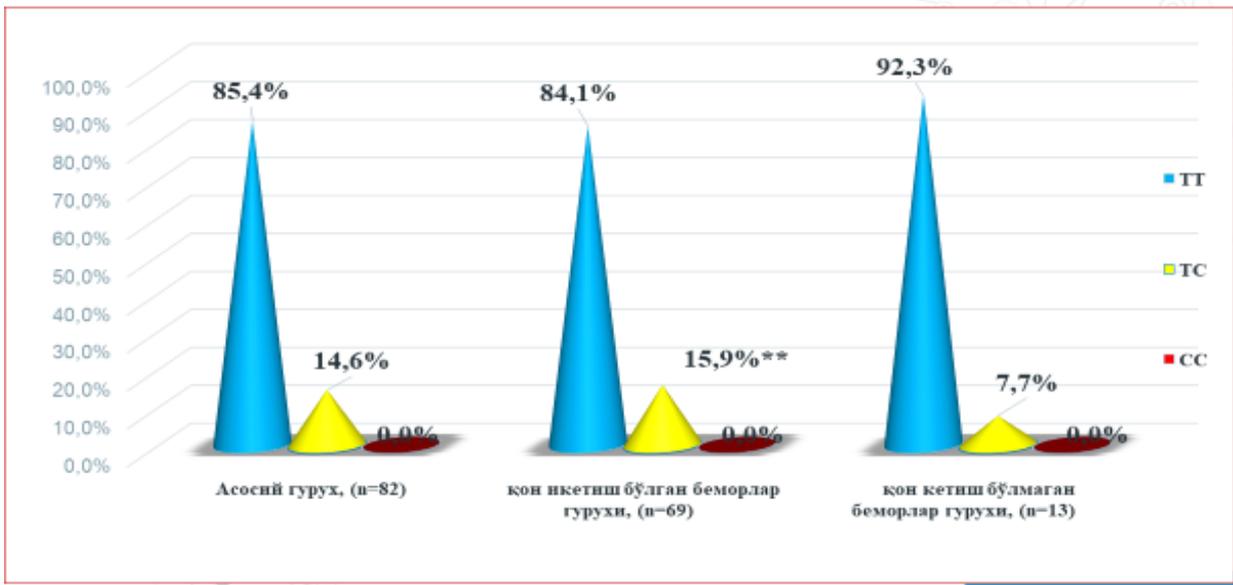


5-расм. Аниқланган маммологик патологияга мувофиқ эндо ва / ёки миометрийнинг гиперпластик жараёнлари бўлган беморларнинг тақсимланиши

Диссертациянинг «Перименопауза даврида бачадон ва сут безларининг гиперпластик жараёнлари бўлган беморларнинг молекуляр- генетик хусусиятлари» номли бешинчи боби перименопауза давридаги аёлларда бачадон ва сут безларининг гиперпластик жараёнлари шаклланишида GSTP1 генидаги (Ile/Val) rs1138272 полиморфизмлари, GSTP1 генидаги rs1138272 полиморфизмлари (Ala/Val) ва ITGB3 генидаги (T/C) rs5918 полиморфизмларининг аҳамиятини ўрганишга бағишланган.

ITGB3 (T/C) генидаги rs 5918 полиморфизмларини ўрганиш орқали олинган натижалар T ва C аллелларини ташиш, шунингдек, T\T, T\C генотиплари БГПЖ ва КБЯСД ривожланиши билан ITGB3 (T/C) генида rs 5918 полиморфизми ўртасида сезиларли даражада боғлиқлик йўқлиги тасдиқланди. Бундан ташқари, ушбу ракурста ўрганилган асосий гуруҳдаги беморларда полиформизм ва ушбу патологиянинг сут безлари касалликлари билан боғлиқлиги аниқланмади.

ITGB3 гени тромбоцитлар фибриноген рецепторлари оксил молекуласининг аминокислоталар кетма-кетлигини кодлашини ҳисобга олиб, биз қон кетиш шикоятлари билан текширувга ётқизилган беморларда аллеллар ва генотипларнинг тарқалишини аниқлаш учун тадқиқот ўтказдик (6-расм). Тадқиқот натижаси шуни кўрсатдики, ITGB3 (T/C) генида T\C генотипини ташувчанлик бачадонда гиперпластик касалликлари бор беморларда аномал қон кетиш ёки бачадондан аномал қон кетишлар рецидивлари ҳақида башорат қилиш мумкин.



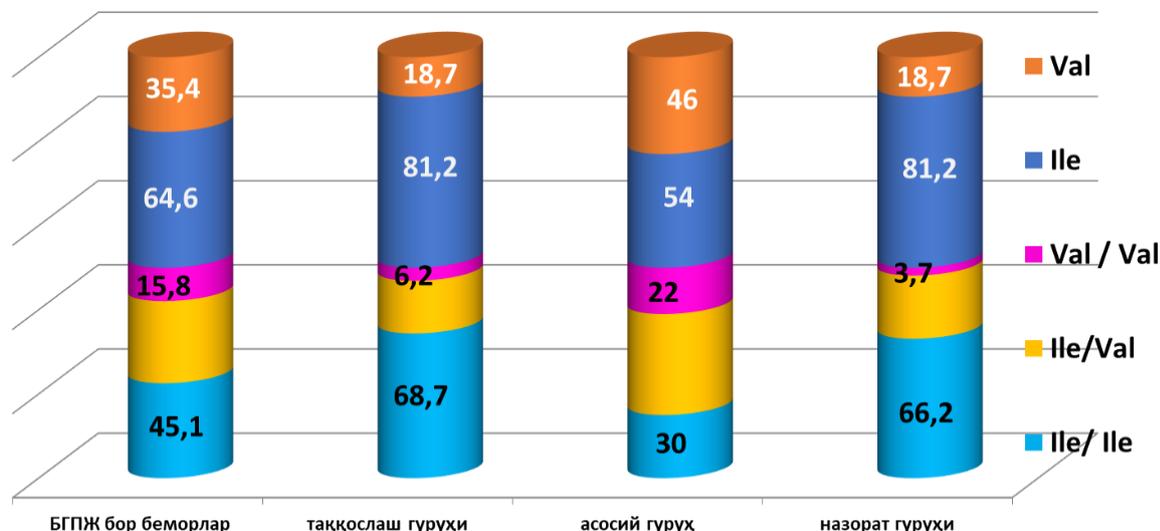
6-расм. Қон кетиш шикоятлари билан текширувга ётқизилган беморларда аллеллар ва rs 5918 полиморфизмининг ITGB3 (T/C) генида тақсимланиши

GSTP1 (Ala/Val) генидаги rs1138272 полиморфизмининг олинган натижалари Ala ва Val аллеллари, шунингдек, rs1138272 полиморфизмининг Ala/Ala, ўртасида Ala\Val генотиплари GSTP1 (Ala/Val) генида бачадоннинг гиперпластик жараёнлари ва кўкрак безлари касалликлари ривожланиши билан сезиларли даражада боғлиқлик йўқлигини тасдиқлайди. Бундан ташқари, БГПЖ билан хасталанган беморларнинг асосий гуруҳини худди шундай нуқтаи назардан ўрганаётганда, биз ушбу полиморфизм бачадон ва сут безидаги гиперпластик жараёнларнинг ривожланиши билан ҳеч қандай боғлиқлик йўқлигини аниқладик.

GSTP1 (Ile/Val) генидаги rs1138272 полиморфизмининг аллел частоталари ва генотиплари тақсимолига нисбатан биров бошқача тасвир кузатилди. Улар БГПЖ билан хасталанган беморларнинг қўшма гуруҳида Ile ва Val аллелларининг улушида шартли соғлом донорлар гуруҳидаги кўрсаткичлардан сезиларли фарқ (назорат) борлигини кўрсатади ($\chi^2=11,3$; $p=0,01$; $RR=0,8$; $95\%CI: 0,68-2,32$ $OR=2,4$; $95\%CI: 1,43-3,92$) (7-расм). Генотипларнинг тарқалишига келсак, шунга ўхшаш тасвир ҳам кузатилди, яъни Ile/Ile генотибида сезиларли фарқ кузатилди ($\chi^2=7,3$; $p=0,01$; $RR=0,7$; $95\%CI:0,37-1,24$ $OR=0,4$; $95\%CI:0,22-0,79$) ва Ile/Val генотибида назорат гуруҳига ўхшаш тасвирга эга эди ($\chi^2 = 1,5$; $p = 0,3$; $RR=1,3$; $95\%CI:0,72-2,36$ $OR = 1,5$; $95\% CI: 0,78-2,86$). Val / Val мутант генотипининг пайдо бўлишини баҳолаш натижасида асосий гуруҳлар ва назорат гуруҳи ўртасида қиёсий фарқ бор эди ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,01$; $RR=4,2$; $95\%CI:2,39-7,48$ $OR = 4,8$; $95\% CI:1,46-16$). Ушбу маълумотлар GSTP1 (Ile/Val) генида rs1138272 полиморфизмининг аллел частоталари ва генотипларини тақсимлашда сезиларли фарқ борлигини кўрсатади(1-жадвал).

GSTP1 генида (Ile/Val) rs1138272 полиморфизми учун AUC ни аниқлаш AUC аллелининг асосий гуруҳидаги переменопаузадаги аёлларда БГПЖ

ривожланиш хавфи Val AUC = 0,58, I гуруҳда AUC = 0,5 ва II гуруҳда AUC = 0,64 ни ташкил қилди. Ile/Ile гомозигота генотипининг AUC кўрсаткичи асосий гуруҳда 0,4 ни, бачадоннинг фақат гиперпластик жараёнлари бўлган гуруҳда 0,52 ни, сут безлари патологияси билан қўшилган бачадон патологияси бўлган беморлар гуруҳида 0,32 ни ташкил этди ҳамда асосий ва таққослаш гуруҳларни солиштирганда, AUC =0,7 га тенг эди.



7-расм. БГПЖ бўлган беморлар ва назорат гуруҳи орасида rs1138272 GSTP1 (Ile/Val) генидаги аллеллар ва генотиплар тарқалиш частотаси

Гетерозиготли Ile/Val генотипидаги перименопаузадаги аёлларда БГПЖ ва КБЯСД ривожланиш хавфида GSTP1 генида (Ile/Val) rs1138272 полиморфизми учун AUC ни аниқлаш шуни кўрсатдики, қўшма гуруҳда у – 0,55, асосий гуруҳда – 0,6, таққослаш гуруҳида 0,48 ни ташкил қилди.

1-жадвал

БГПЖ ва КБЯСД билан хасталанган гуруҳ беморларида GSTP1 (Ile/Val) генидаги rs1138272 полиморфизминингдиагностик ва прогностик Ile/Val генотипи бўйича самарадорлиги кўрсаткичлари

Ўрганилган гуруҳлар	генотип	Прогностик кўрсаткичлар					
		Se	Sp	AUC	OR	95%CI	P
Гиперпластик жараёнлар бўлган умумий гуруҳ, (n=82)\назорат гуруҳи	Ile\ Val	0,39	0,7	0,55	1,49	0,78-2,85	0,47
Асосийгуруҳ, (n=50)\назорат гуруҳи	Ile\ Val	0,25	0,7	0,48	0,78	0,31-1,96	0,3
Таққослаш гуруҳи, (n=32)\назорат гуруҳи	Ile\ Val	0,48	0,7	0,6	2,15	0,04-4,44	0,32
Асосий гуруҳ\таққослаш гуруҳи	Ile\ Val	0,25	0,52	0,39	0,36	0,14-0,94	0,48

Тадқиқот натижасида биз қуйидаги хусусиятларни аниқладик:

Бачадоннинг гиперпластик жараёнлари ва кўкрак безларининг яхши сифатли дисплазияларининг турли шакллари бўлган беморлар "сезувчанлик" генларининг сезиларли аллел хилма-хиллиги билан ажралиб туради. БГПЖ ва КБЯСД бўлган аёллар генотипида GSTP1 генининг мутант Val аллелининг мавжудлиги КБЯСД турли шакллариининг шаклланиши ва ривожланишини билдиради. GSTP1 генидаги rs1138272 полиморфизми (Ple/Val) аёлларда перименопауза даврида БГПЖ ва КБЯСД ривожланиш хавфининг мустақил генетик белгиси сифатида прогностик аҳамиятга эга.

Шундай қилиб, тадқиқот натижасида генетик детерминантларнинг хавф омиллари ва уларнинг БГПЖ ва КБЯСД генезидаги муҳим аҳамияти аниқланган.

Диссертациянинг «**Перименопауза даврида бачадонда гиперпластик жараён ва кўкрак безлари яхши сифатли дисплазияси бўлган беморларни олиб бориш усулини танлаш**» деб номланган олтинчи бобида, турли кўрсаткичлар - соматик ва генитал патология, яқин қариндошлардаги саратон ҳақида маълумотлар, ҳайз кўриш фаолияти ва GSTP1 генида ноқулай генотипни ҳисобга олган ҳолда прогностик коэффициент ҳисоблаб чиқилган (2-жадвал).

Эндо метрий ва миометрий патологиясининг аниқланган турини, кўкрак безларининг яхши сифатли касалликларининг мавжудлиги ёки йўқлигини, GSTP1(Ple\Val) генида мутант Val\Val салбий генотипининг мавжудлиги ёки йўқлигини ҳисобга олган ҳолда, текширилган перименопауза давридаги беморларга қуйидаги даволаш усуллари буюрилди: гормонал терапия, гистероскопик жарроҳлик, гистерэктомия. Гормонал терапия ўз ичига қуйидагиларни олади: 10 мг дидрогестеронни 6 ой давомида доимий равишда, БИВ-ЛНГ, диеногест 6 ой давомида кунига 2мгдан ва аГТРгни 6 ой давомида олиш.

Диффуз мастопатия билан оғриган 61 (61%) беморга даволаш сифатида прогестин-прожестожель буюрилган. Прожестожель – бу табиий прогестерони (100 г гелда 1 г прогестерон) бўлган гел. Препарат диффуз мастопатия билан оғриган беморларга эндо- ва миометрий гиперпластик жараёнларини гормонал даволашга қўшимча сифатида буюрилган. Препарат доимий равишда, ҳар бир кўкрак терисига 2,5 г гелдан кунига 2 марта 3 ой давомида суриш буюрилган.

Тугунларни олиб ташлангандан кейин тугунли мастопатия билан оғриган беморларни олиб бориш, тугунлар олиб ташлангандан кейин, тактикаси диффуз мастопатия билан оғриган беморларни бошқариш тактикасидан фарқ қилмади.

БГПЖ ва КБЯСД билан касалланган беморларни даволаш кенг қамровли текширув натижаларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди.

Асосий гуруҳ беморларининг гормонал давоси –64% ва гистерэктомия - 36% ни ташкил қилди.Тадқиқот натижаларига кўра, GSTP1 генотипидаги Ple \ Val салбий генотипи 35% ҳолатда асосий гуруҳ аёлларида учраганлиги учун радикал жарроҳлик амалиёти – гистерэктомия 36% ни ташкил қилди.

**Бачадон гиперпластик жараёнлари ва кўкрак беи яхши сифатли диспласияси
ривожланиш хавфининг прогностик коэффициентлари (ПК)**

Прогностик омиллар	Асосий гуруҳ (n=100)	Назорат гуруҳ(n=90)	F	OR	RR	ПК
1	2	3	4	5	6	7
I.Соматик патология						
Юрак-қон томир тизими касалликлари	80,0	22,2	6,6	14,0	3,6	5,6
Сийдик ажратиш тизими касалликлари	97,0	25,5	9,3	94,5	3,8	5,8
Ортиқча вазн	55,0	27,7	3,0	3,2	2,0	3,0
Семизлик	25,0	2,2	4,0	14,8	11,4	10,6
Қалқонсимон без касалликлари	43,0	8,9	4,4	7,7	4,8	6,8
Қандли диабет	14,0	2,2	2,5	7,2	6,4	8,0
II. Яқин қариндошларда жинсий аъзолар саратони						
Яқин қариндошларда жинсий аъзолар саратони	20,0	1,1	3,8	22,5	18,2	12,6
III. Гинекологик патологиялар						
Бачадон бўйни касалликлари	48	17,5	3,6	4,4	2,7	4,4
Жинсий органларнинг яллиғланиш касалликлари	35,0	10,0	3,3	4,8	3,5	5,4
Тухумдон кисталари	19,0	2,2	3,2	10,4	8,6	9,4
Анамнезда сут безларининг яхши сифатли касалликлари	25,0	1,1	4,5	30,0	22,7	13,6
IV Гинекологик ва акушерлик анамнези						
Эрта менархе	32,0	4,4	4,2	10,2	7,3	8,6
Ҳомиладорлик сони 5 ёки ундан кўп	28,0	8,8	2,7	4,0	3,2	5,0
1 йилдан ортиқ туғруқдан кейинги лактация	25,0	1,1	4,5	30,0	22,7	13,6
V Молекуляр-генетик ўрганишлар						
GSTP1 (Ile \ Val) генидаги салбий Val аллели	46	18,7	3,2	3,7	2,5	3,9
Салбий Ile \ Val геноми GSTP1 (Ile \ Val) генида	22,0	3,7	3,1	7,3	5,9	7,7
Омиллар комбинацияси	47	17	3,1	3,6	2,6	4,1

Таққослаш гуруҳидаги аёлларда гормонал даво 90,8% ташкил этди. Бу гуруҳда салбий геном 10(8,3%) нафар беморда аниқланган, шунингдек, эндоетрийнинг гистологик таркибида аденоматоз гиперплазия 3 (2,5%) та бемордагина аниқланган. Гистерэктомия эса, 9,2% ни ташкил қилди.

Даволаш натижаларининг иккинчи назорати 6 ойдан кейин асосий гуруҳнинг 64 (64%) нафар беморида ва таққослаш гуруҳининг 89 (74,2%) нафар беморида ўтказилди. Шу билан бирга, қайталаниш ҳолатлари аниқланди, БИВ-ЛНГ қўлланилган бир ҳолатда асосий гуруҳдаги беморда

эндометрий гиперплазияси шаклида ва мастодиния ҳам кузатилган, беморга гистерэктомия қилишга қарор қилинган. Шунингдек, дидрогестеронни доимий равишда қабул қилган, эндометрий гиперплазиянинг қайталаниши бўлган таққослаш гуруҳидаги иккита беморга ҳам гистерэктомия қилинди. Таққослаш гуруҳидаги ва асосий гуруҳидаги қолган беморларда эндометрий қалинлиги $3,3 \pm 0,5$ мм ни ташкил этди.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот давомида олинган маълумотлар сут безларининг ҳолатини ҳисобга олган ҳолда буюрилган эндо- ва / ёки миометрийнинг гиперпластик жараёнлари учун гормонал терапия буюриш, кўкрак безларининг бирга келадиган яхши сифатли касалликларини даволаш учун кўшимча дори-дармонларни талаб қилмайди ва касалланиш ҳолатларини камайтиришга ёрдам беради деган хулосага келишимизга имкон берди.

Терапиядан 6 ой ўтгач, икки гуруҳидаги беморларни даволаш натижалари таҳлил қилинганда, асосий гуруҳда ҳам, таққослаш гуруҳида ҳам даволаш самарали бўлиб, мос равишда 98,4% ва 97,7% натижани кўрсатди.

Хулоса қилиб айтганда, БГПЖ ва кўкрак беги яхши сифатли дисплазияси билан билан хасталанган беморларни ҳар томонлама текшириш, генетик детерминантларнинг касалликнинг кечишига таъсирини ва унинг КБЯСД билан комбинациясини аниқлаш, диагностика масалалар бўйича кўшимча маълумотларни кўшди ҳамда касалликнинг қайталаниши, малигнизациясининг олдини олиш ва органларни сақлаб қолувчи даволашда дифференциал ёндашув зарурлигини асослади.



8-расм. Эндо-ва\ёки миометрий гиперпластик жараёни ва кўкрак безлари яхши сифатли касалликлари бор аёлларни даволаш мезлари

ХУЛОСА

“Перименопауза даврида кўкрак беги касалликлари бўлган беморларда эндо- ва миометрийларнинг гиперпластик жараёнларини башорат қилиш ва даволашнинг молекуляр-генетик жиҳатлари” мавзуси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар шакиллантирилди:

1. Перименопауза даврида бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнлар ривожланишидаги энг муҳим клиник хавф омиллари қуйидагилар ҳисобланди: ёғ алмашинувининг бузилиши (ПК = 10,6), қалқонсимон без касалликлари (ПК= 6,8), қандли диабет (ПК = 8) ва эрта менархе (ПК = 8,6), яқин қариндошлардаги саратон (ПК= 12,6), анамнезида кўкрак безларининг яхши сифатли касалликлари (ПК= 13,6), туғруқдан кейинги лактация муддати 1 йилдан ортиқ (ПК = 13,6), тухумдон кисталари (ПК=9.4).

2. Эндо- ва миометрийларнинг гиперпластик жараёнлари бўлган беморларда кўкрак безларининг яхши сифатли дисплазияси частотаси 58%ни ташкил этди. Мастопатиянинг диффуз шакллари сезиларли даражада кўпроқ бачадон миомаси билан ($r = 0,6$), кўкрак беги кисталари сезиларли даражада кўпроқ аденомиоз билан бевосита корреляцион боғлиқлиги аниқланди ($r = 0,51$).

3. ITGB3 генининг T/C полиморф локусининг ноқулай генотипик вариантлари бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига таъсир қилмайди ва шунга мос равишда, бу полиморфизм БГПЖ ва КБЯСД ($OR=,7$; $\chi^2=0,7$; $p=0,4$) шаклланиши билан мустақил боғлиқ эмас.

4. GSTP1 генининг полиморф локуси Ala\Val ноқулай генотипик вариантлари бачадон ва кўкрак безларида гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига таъсир қилмайди ва шунга мос равишда, бу полиморфизм БГПЖ ва КБЯСД ($OR=2$; $\chi^2=1,3$; $p=0,3$) шаклланиши билан мустақил боғлиқ эмас.

5. Ўрганилаётган гуруҳларда бачадон гиперпластик жараёнлари ва яхши сифатли кўкрак безлари дисплазияси ривожланиш хавфини аниқлаш учун Pe/Val GSTP1 локусининг мумкин бўлган аллел ва генотипик вариантлари орасида Val аллели ва Pe/Val генотиби энг катта ишончлиликка эга. GSTP1 генининг Pe/Val генотипик вариантынинг ташувчанлиги БГПЖ билан хасталанган беморлар гуруҳида 4,2 баробар ($OR=4,8$; $\chi^2=6,7$; $p=0,01$) ва айниқса, бачадон ва кўкрак безлари гиперпластик жараёнлари биргаликда учраган беморларда 5,8 баробар ($OR=7,2$; $\chi^2=10,7$; $p=0,01$) ошади.

6. Беморларнинг асосий ва таққослаш гуруҳлари ўртасида GSTP1 (Pe/Val) генида rs1138272 полиморфизмининг аллел частоталари ва генотипларини тақсимлашдаги фарқлар таҳлили ҳеч қандай фарқни кўрсатмади, бу эса кўкрак безлари ва бачадоннинг гиперпластик жараёнлари ўртасидаги генетик боғлиқликни кўрсатади ($OR=0,2$; $\chi^2=3,6$; $p=0,1$).

7. Бачадондан қон кетиш шикоятлари билан келган беморлар текширилганда, ITGB3 генида T\C гетерозигот генотиби 2 баробар кўп

учраган ($p < 0,001$), бу эса, ўз навбатида, бачадонда гиперпластик жараёнлар бўлган беморларда ITGB3 генидаги T\C генотипини ташувчанлик бачадондан қон кетиш ёки қон кетишлар рецидивлари кузатилиши мумкинлигидан дарак беради;

8. Перименопауза даврида бачадон ва кўкрак безларининг гиперпластик жараёнлари бўлган беморларда клиник-морфологик-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган мезонлар, бачадон ва/ёки миометрийнинг ва кўкрак безлари гиперпластик касалликлари ривожланишининг олдини олишга қаратилган дифференциаллашган олиб бориш тактикасини танлаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04.30.04. 2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АСКАРОВА ЗЕБО ЗАФАРЖОНОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ ЭНДО -И МИОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ
ЖЕЛЁЗ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Бухара – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2023.3.DScTib886.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

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

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

Официальные оппоненты: **Туксанова Дилбар Исмаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Ешимбетова Гулсара Закировна
доктор медицинских наук, профессор

Каюмова Дилрабо Талмасовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/.30.04.2022.Tib.93. при Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждувоний. 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50), e-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино (зарегистрирована за № ____). Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждувоний. 23, Тел./факс: (+99865) 223-00-50).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.

(Реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года).

Д.Т.Ходжиева

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

Н.Ш.Ахмедова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Г.А.Ихтиярова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всём мире последние годы обращает на себя внимание учащение случаев выявления доброкачественных дисплазий молочных желёз (ДДМЖ) у пациенток с гинекологической патологией. Известно, что данная патология диагностируется в различных возрастных группах у каждой 4-5-й женщины. Согласно данным литературы, гиперпластические процессы матки (ГППМ) могут быть выявлены у женщин в 20-30-летнем, а иногда и в более раннем возрасте. Тем не менее, после 40 лет риск возникновения ГППМ возрастает до 76-80%, и заболевание продолжает оставаться достаточно частой патологией у женщин периода перименопаузы. По данным международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), «...70% женщин с гиперпластическими процессами матки приходится в перименопаузальный период...»¹. На сегодняшний день изучение полиморфизма генов у женщин с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз в периоде перименопаузы, разработка алгоритма ведения женщин с данной патологией имеет большое значение.

В мире осуществлены научные исследования по профилактике развития, ранней диагностики, оптимизации лечения женщин с гиперпластическими процессами матки в период перименопаузы. Такие научные исследования, как определение клинических факторов риска развития гиперпластических процессов матки и сочетания с данной патологией доброкачественных заболеваний молочных желёз, определение встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов у женщин с ГППМ и при сочетании ГППМ с ДДМЖ в период перименопаузы, также изучение значения этих генов в прогнозировании заболевания, в зависимости от клинико-морфогенетических исследований, составление алгоритма ведения женщин с данной сочетанной патологией, являются одним из актуальных проблем, поставленных перед специалистами.

В здравоохранении Республики Узбекистан предприняты масштабные целевые меры по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой медицинской помощи женщинам перименопаузального возраста, в частности, в совершенствовании методов диагностики и лечения женщин с заболеваниями матки и молочных желёз. В связи с этим «...оздоровление семьи, охрана здоровья матери и ребёнка, расширение оказания качественной медицинской помощи матери и ребёнку, оказание им квалифицированной и высокотехнологической медицинской помощи и тем самым уменьшение детской заболеваемости и смертности»² являются одним из стратегических направлений дальнейшего

¹С.О.Дубровина, Л.В. Киревнина, М.Н. Лесной. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение. Акушерство и Гинекология №1, 2021, С. 170-177

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

развития Республики Узбекистан. В соответствии с этим, оптимизация ведения женщин с гиперпластическими процессами матки в период перименопаузы путем определения генетических детерминантов является одним из актуальных направлений для исследования.

Диссертационное исследование способствует реализации целей, изложенных в Указах и постановлениях Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», №ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», № ПП-402 от 22 ноября 2024 года «О мерах по совершенствованию системы контроля онкологических заболеваний среди женщин», № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации. Анализ международной литературы показал, что распространённость ГППМ составляет примерно 5-6%, в то же время 10% - в США, 6% - в Англии, 6% - во Франции, 7% - в Германии, 7% - в Венгрии, 5 % - в Норвегии, 5% - в России, 16% - в Африке.

Научные исследования, направленные на оценку патогенетических, молекулярно-генетических особенностей развития заболевания и оптимизации профилактики и лечения, проводятся в ведущих мировых научных центрах и университетах, в том числе в University of Cincinnati Medical Center (США), Copenhagen Center for Research, Charite University (Германия), University of Alberta (Канада), Cairo University (Египет), University of Oxford, University of Leeds (Великобритания), Queensland University of Technology (Австралия), University Medical Center, Université de Versailles (Франция), University of Padua, University of Modena & RE (Италия), La Paz University Hospital (Испания), Universidade Nova de Lisboa (Португалия), University Hospitals Leuven (Бельгия), University of Amsterdam (Нидерландия), University of Thessaly (Греция), University Faculty of Medicine (Турция), Anhui Medical University (Китай), Сеченовский университет (Россия), Самаркандский государственный медицинский университет (Узбекистан).

По результатам научных исследований изучены патогенетические механизмы развития ГППМ, молекулярно - генетические аспекты развития гиперпластических процессов и принципы профилактики развития АГЭ (аденоматозная гиперплазия эндометрия) и рака эндометрия. Однако оценить терапевтическую тактику и профилактику по этим данным сложно, так как они

представляются индивидуальными и субъективными (Гарифуллова Ю.В., Мальцева Л.И. 2018). Как известно, гиперплазия эндометрия может быть причиной аномальных маточных кровотечений (АМК) и малигнизации. Cipora E., Konieczny M., Sobieszczanski J., (2018) в своих исследованиях выделяют полипы эндометрия как основной причины возникновения АМК. В настоящее время большинство работ направлено на оценку генетического риска развития злокачественных заболеваний, данные по генетическим аспектам пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы немногочисленны. Поэтому сейчас назрела проблема необходимости углубления и расширения спектра исследований, посвященных поиску информативных молекулярно-генетических предикторов формирования гиперплазии, создания адекватных комплексных подходов прогнозирования ее развития, рецидивирования и малигнизации. Значение полиморфизма генов детоксикации и ксенобиотиков, в частности CYP1A1 и GSTP1, в риске развития гиперпластических процессов матки и молочных желёз изучали М.В. Панышина и К.А. Хадарцева (2018).

В мире проводится ряд научных исследований по ранней диагностике и профилактике ГППМ и ДДМЖ. ВОЗ осуществляет взаимодействие с соответствующими заинтересованными сторонами, способствуя сбору и анализу необходимых для принятия решений данных о распространенности ГППМ в конкретных странах и регионах. Американская коллегия акушеров и гинекологов (2015) рекомендует клиническое применение классификации ЭИН, как более объективной, основанной на морфометрических параметрах. С 2014 г. термин эндометриальная интраэпителиальная неоплазия инкорпорирован в классификационную систему ВОЗ, которая рекомендует его использование, наравне с термином АГЭ, с единым гистологическим кодом. Цель глобальной инициативы ВОЗ и ЮНИСЕФ по борьбе с раком эндометрия и молочной железы заключается в ежегодном сокращении глобальной смертности от этих заболеваний на 2,5%, благодаря чему с 2020 по 2040г. во всем мире предполагается предотвратить 2,5 миллиона случаев смерти от рака молочной железы. Тремя основными компонентами, необходимыми для достижения этих целей, являются: меры по укреплению здоровья, способствующие раннему выявлению заболевания и перекрёстному обследованию женщин с ГППМ и ДДМЖ. Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) много лет в своём составе имеет рабочую группу, которая занимается проблемами ГППМ и ДДМЖ: выделяет факторы риска, разрабатывает критерии диагностики и тактики профилактики рецидивов и малигнизации гиперпластических процессов. Уделяется внимание совершенствованию ранней диагностики лечения и профилактики гинекологических заболеваний и сочленения их с заболеваниями молочных желёз семейными врачами первичного звена.

Степень изученности проблемы. Патогенетические механизмы развития пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы не однозначны: еще с 90-х годов прошлого века ведущую роль в развитии гиперпластических процессов отводят повышенной концентрации эстрогенов -

абсолютной или относительной гиперэстрогении, нарушению баланса гидроксиметаболитов эстрогенов, но в то же время у пациенток с нормальным, двухфазным менструальным циклом и гормональным профилем в пределах референтных значений выявляют гиперпластические заболевания матки и молочных желез (Bland, K.I. 2018).

В последние годы доказано, что индивидуумы, имеющие функционально неполноценные аллели генов биотрансформации ксенобиотиков (CYP1A1, GSTP1), могут оказаться более чувствительными к действию повреждающих факторов. Вследствие этого целесообразно оценить полиморфизм генов ферментов I и II фазы детоксикации ксенобиотиков в качестве маркеров гиперпластических заболеваний эндометрия и молочных желез (Чернуха, Г.Е., Иванов И.А., Думановская М.Р. Заварыкина Т.М.2020). Перспективность данных исследований для уточнения аспектов патогенеза указанных многофакторных заболеваний обусловлена отсутствием достоверных данных в отношении гидроксиметаболитов эстрогенов в генезе пролиферативных заболеваний эндометрия и молочных желез, также неоднозначна роль и агентов экзогенного происхождения (Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. 2021).

В нашей стране имеются научные работы, посвященные диагностике, лечению женщин с гиперпластическими процессами матки (Назирова З.М., Асранкулова Д.Б., 2023). Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что в настоящий период профилактика и лечебно-диагностическая тактика ГППМ и ДДМЖ относится к одной из актуальных и до конца нерешённых проблем современной гинекологии и маммологии (Юлдашева Д. Ю., Каримов Х. Я., Бобоев А. Т., Комилова И. А., Садикова Д. Р.2015). Значительный процент рецидивов заболевания, отсутствие выбора оптимального способа лечения с учётом клинико-морфо-генетических исследований указывают на актуальность дальнейших исследований в данном направлении. Вышеизложенное диктует необходимость разработки и внедрения в гинекологическую практику оптимальных подходов к прогнозированию, диагностике и лечению этой сочетанной патологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование было выполнено в рамках научно-исследовательских планов Самаркандского государственного медицинского университета в соответствии с темой №01980006703 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2019–2024 годы).

Целью исследования является разработать план лечебных и профилактических мероприятий по ведению женщин с сочетанными гиперпластическими процессами матки и молочных желез в перименопаузе, путём определения генетических детерминант.

Задачи исследования:

провести изучение клинико-анамнестических факторов риска развития и разработать прогностический коэффициент риска развития гиперпластических заболеваний эндо-и миометрия и молочных желез;

провести изучение состояния молочных желез у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период перименопаузы;

определить роль некоторых генетических детерминант в риске развития гинекологических и маммологических заболеваний у пациенток перименопаузального возраста;

изучить влияние полиморфизма генов ксенобиотиков (GSTP1 (Phe/Val), GSTP1 (Ala/Val)) у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и заболеваниями молочных желез;

оценить информативность генотипического полиморфизма гена агрегации тромбоцитов (ITGB3) у пациенток с аномальными маточными кровотечениями и гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе;

на основе изучения полиморфизмов некоторых генов разработать тактику ведения пациенток с гиперпластическими заболеваниями эндометрия и молочных желез.

Объектом исследования явились 310 женщин в перименопаузальном периоде. Обследуемые женщины были разделены на три группы которые обследованы и получали лечение в гинекологическом отделении многопрофильной клиники СамГосМУ в период с 2022 по 2024 годы.

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

Методы исследований. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: клинические, инструментальные (УЗИ), гистероскопия, выскабливание полости матки с последующей гистологией, лабораторные, общеклинические, ПЦР диагностика, определения полиморфизма генов в генах GSTP1 и гена ITGB3, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующих:

проведена оценка прогноза течения гиперпластических процессов эндометрия и сочетания её с доброкачественными дисплазиями молочных желез, оценка в плане онкологической настороженности путем определения неблагоприятного аллеля Val и генотипа Val /Val в гене GSTP1 в период перименопаузы;

определено, что неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса T/C гена ITGB3 не оказывают влияния на развитие гиперпластических процессов матки и молочных желез и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием гиперпластических процессов эндометрия и доброкачественных дисплазий молочных желез, также при обследовании пациенток с кровотечениями гетерозиготный генотип T/C в гене ITGB3 2 раза чаще встречался у пациенток с кровотечениями, носительство данного генотипа говорит о возможных кровотечениях или рецидивах кровотечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

выявлено, что неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса Ala/Val гена GSTP1 не оказывают влияния на развитие

гиперпластических процессов матки и молочных желёз и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием гиперпластических процессов эндо-и миометрия и сочетания её с доброкачественными дисплазиями молочных желёз;

определено, что анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между основной группой и группой сравнения показал отсутствие различий, что говорит о генетической связи гиперпластических процессов матки и молочных желёз;

проведена оценка прогноза течения заболевания в плане рецидивов и онкологической настороженности путем определения неблагоприятных аллелей и генотипов в генах GSTP1 и ITGB3 у женщин с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия и доброкачественными дисплазиями молочных желёз в период перименопаузы и с учётом этого разработаны алгоритмы ведения и лечения женщин с данной сочетанной патологией в период перименопаузы.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

наиболее значимыми клиническими факторами риска развития гиперпластических процессов матки и молочных желёз в период перименопаузы являются нарушение жирового обмена, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ранее наступление менархе, онкологические заболевания у близких родственниц, доброкачественные заболевания молочных желёз в анамнеза и кисты яичников;

частота доброкачественных дисплазий молочных желёз составило 58% у пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия. Диффузные формы мастопатии достоверно чаще сочетаются с миомами матки ($r=0,5$), кисты и кистозная мастопатия достоверно чаще сочетается с аденомиозом ($r=0,61$);

неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса T/C гена ITGB3 не оказывает влияния на развитие гиперпластических процессов матки и молочных желёз и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием гиперпластических процессов эндо-и миометрия и сочетания её с доброкачественными дисплазиями молочных желёз;

неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса Ala/Val гена GSTP1 также не оказывает влияния на развитие гиперпластических процессов матки и молочных желёз и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием гиперпластических процессов эндо-и миометрия и доброкачественными дисплазиями молочных желёз;

наибольшей достоверностью среди возможных аллельных и генотипических вариантов локуса Ile/Val GSTP1 для детерминации риска развития гиперпластических процессов матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз в исследованных группах обладают аллель Val и генотип Val /Val. Риск развития при носительстве генотипического варианта Val /Val гена GSTP1 значимо увеличивается на 4,2 раза у пациентов в группе сравнения и

особенно в группе пациентов с сочетанием данной патологии с доброкачественными дисплазиями молочных желёз на 5,8 раза;

анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между основной группой и группой сравнения показал отсутствие различий, что говорит о генетической связи гиперпластических процессов матки и молочных желёз;

при обследовании пациенток с кровотечениями гетерозиготный генотип T\C в гене ITGB3 2 раза чаще встречался у пациенток с рецидивами кровотечения, носительство данного генотипа говорит о возможных кровотечениях или рецидивах кровотечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия;

применение разработанного плана ведения пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз в период перименопаузы, с учётом изученных клинико-морфо-генетических показателей, дает возможность избрать дифференцированную тактику ведения, направленную на предотвращение развития гиперпластической трансформации слизистой оболочки матки эндо-и миометрия и сочетания их с доброкачественной дисплазией молочных желёз в перименопаузе.

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

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что они позволяют внести дополнительные данные по верификации факторов риска развития гиперпластических процессов эндо-и миометрия и сочетания их с доброкачественными дисплазиями молочных желёз в период перименопаузы. Отдельные результаты работы дадут возможность совершенствовать методы патогенеза, клиники, диагностики и лечения женщин с ГППМ и ДДМЖ в период перименопаузы.

Практическая значимость результатов заключается в том, что разработанный алгоритм ведения женщин с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз с учетом генетических обследований позволит не только оптимально вести и лечить основную патологию, но и выбрать наиболее эффективный метод профилактики развития рецидивов и неоплазий, повысить качество жизни, снизить экономические затраты.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов об дополнительной информации по обследованию факторов риска развития ГППМ и ДДМЖ в период перименопаузы и на совершенствование методов лечения были утверждены методические рекомендации «Введение и ранняя диагностика гиперпластических процессов матки и молочных желёз в период перименопаузы» (Самаркандский государственный медицинский университет протокол научного совета №10 от 29 мая 2024). Результаты

научного исследования позволили обеспечить раннюю диагностику риска развития гиперпластических процессов эндо-и\или миометрия, а также предотвратить возможные рецидивы и развитие злокачественных опухолей;

На основании полученных результатов использования методов генетического тестирования для прогнозирования течения заболевания у пациенток с гиперпластическими процессами матки, были утверждены методические рекомендации «Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования гиперпластических процессов матки и молочных желёз в период перименопаузы» (Самаркандский государственный медицинский университет протокол научного совета №10 от 29 мая 2024). Результаты научного исследования позволили провести анализ распределения гена rs1138272 и аллелей в гене GSTP1 (Ile/Val) для ранней диагностики заболевания у пациенток с гиперпластическими процессами матки и доброкачественной дисплазией молочных желез и их генетическую предрасположенность;

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность родильных домов №1 и №3 г.Самарканда, семейную поликлинику №2 г.Ургенча (заключение №8 от 13 ноября 2024 года Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения). Внедрение полученных результатов в практику позволило вовремя определить степень развития и течение заболевания, а также предотвратить возможные рецидивы и малигнизации.

Прогнозирование и ведение женщин с гиперпластическими процессами матки и сочетание данной патологии с заболеваниями молочных с применением генетических методов обследования, выявления в сыворотки крови носительство неблагоприятного генотипа в генах GSTP1 и ITGB3, без дополнительных методов обследования позволил сократить материальные затраты на 15 %. Ранняя диагностика больных с заболеваниями матки и молочной железы, а также профилактика рецидивов маточных кровотечений, сокращение сроков пребывания в стационаре, ускорение выздоровления больных, сокращение повторных госпитализаций, сокращение сроков пребывания в стационаре с 6 дней до 3 дней, госпитализации на пребывании сэкономлено 750 225 сумов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 4 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 28 научных работ, в том числе 23 журнальных статей, 10 из которых в республиканских и 3 в зарубежном изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, списка использованной цитированной литературы и приложений. Объем текстового материала составляет 188 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные представления о патогенетических аспектах гиперпластических заболеваний эндо-и миометрия и молочных желез в периоде перименопаузы»** представлен обзор литературных данных на примере источников зарубежной и отечественной литературы, проведен анализ современных представлений, посвященные патогенезу, диагностике, значению генетических детерминант в развитии гиперпластических процессов матки и молочных желез и гормональному лечению женщин с данными патологиями, на основе литературного обзора также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** описаны материалы и методы исследований, основанные на клинко-лабораторном обследовании 310 женщин перименопаузального периода, из них 210 пациенток периода перименопаузы с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия, проходившие обследование и лечение в гинекологическом отделении многопрофильной клиники СамГосМУ в период с 2022 по 2024гг.

Обследуемые женщины были разделены на три группы: основная группа 100 пациенток, у которых выявлена гиперплазия эндо-и миометрия и доброкачественные заболевания молочной железы. Группа сравнения 120 пациенток в периоде перименопаузы с верифицированным диагнозом гиперплазия эндометрия и /или миометрия в период перименопаузы, у которых произведено тщательное обследование молочных желез, при котором патологии не выявлено. Контрольная группа 90 женщин в периоде перименопаузы без гинекологических заболеваний. Возраст обследованных варьировал от 49 до 52 года, в среднем составил $49,9 \pm 1,6$ года.

Пациенткам в обследуемых группах проводились УЗИ органов малого таза, эластография молочных желез, гистероскопия, гистологические методы исследования, молекулярно-генетические методы исследования. Молекулярно-генетический метод включал в себя изучение частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизмов rs1138272 в гене GSTP1 (Pе/Val), полиморфизмов rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) и полиморфизмов rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) у пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия и у женщин контрольной группы. Полученные

результаты статистически обработаны на персональном компьютере.

В третьей главе диссертации «Клинико-морфологическая характеристика гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в периоде перименопаузы» представлены результаты клинико-морфологических обследований 100 пациенток основной группы и 120 пациенток группы сравнения и 90 пациенток контрольной группы.

В группах проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических показателей пациенток. При анализе жалоб пациенток обеих основных групп установлено, что при поступлении в клинику кровянистые выделения различной интенсивности отмечали большинство обследованных 70(70±4,6%) пациенток основной группы и 78(65±4,3%) группы сравнения. Средняя продолжительность кровянистых выделений до поступления в стационар составила в основной группе 22,6 ± 3,6 дней, в группе сравнения - 35,1 ± 3,6 дней.

Предменструальные и/или периодически появляющиеся боли в области молочных желёз отмечали, в основном, пациентки основной группы - 73(73±4,4%).

Всем пациенткам произведено УЗИ с целью оценки состояния эндо-и миометрия. М-эхо у пациенток на фоне кровотечения варьировало от 10 до 20 мм, в среднем составила в основной группе 13,96 ± 5,6 мм, в группе сравнения - 12,7 ± 4,5 мм.

При рассмотрении ультразвуковых признаков патологии эндометрия (рис.1.) по группам выявлено следующее: достоверных различий между основной группой и группой сравнения имело количество пациенток с толщиной эндометрия от 10 до 20 мм-42(42,0±4,9%) и 92(76,7±3,9%) соответственно, ($p < 0,001$)

Среди пациенток основной группы у 40(40±4,9%) и у каждой третьей пациентки группы сравнения- 39(32,5±4,3%) на УЗИ выявлены различные варианты миомы матки. Выявленные варианты миомы матки распределили по классификации FIGO (рис.2.).

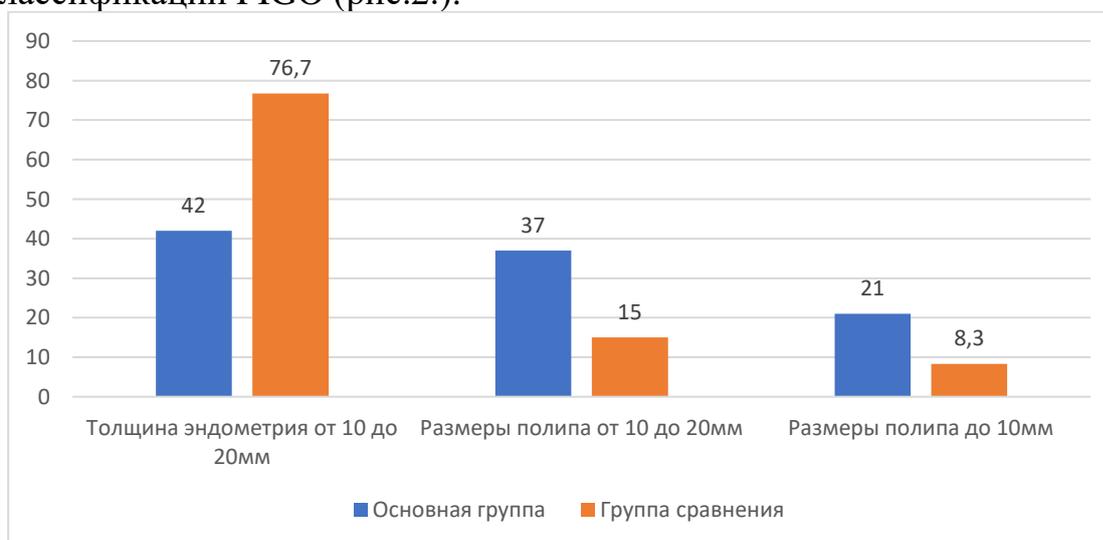


Рис.1. Ультразвуковые признаки патологии эндометрия

По группам частота миом не отличалась, кроме того, что интрамуральный вариант миомы достоверно чаще диагностирован на УЗИ у пациенток основной группы - 23(23±4,2%) против 13(10,8±2,8%) в группе сравнения, $p < 0,05$.

Выявленной патологией по частоте был аденомиоз - 26(26,0±4,4%) и 34(28,3±4,1%) среди пациенток основной группы и группы сравнения, в группе контроля аденомиоз не выявлен. У 19 пациенток имело место сочетание миомы матки и аденомиоза.

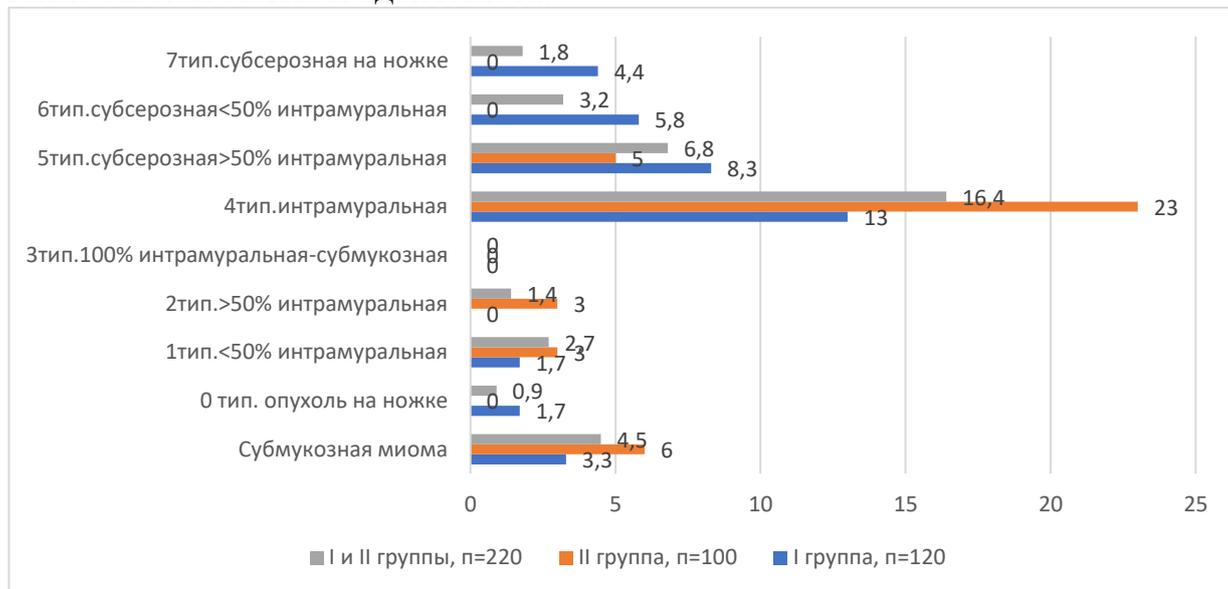


Рис.2. Распределение больных с миомами по классификации FIGO

При определении степени аденомиоза у пациенток основной группы и группы сравнения также была разница (рис3). Так в группе пациенток, у которых аденомиоз сочетался с заболеваниями молочных желёз, достоверно чаще обнаружена III степень аденомиоза- 7(7,0±2,5%) ($p < 0,05$).

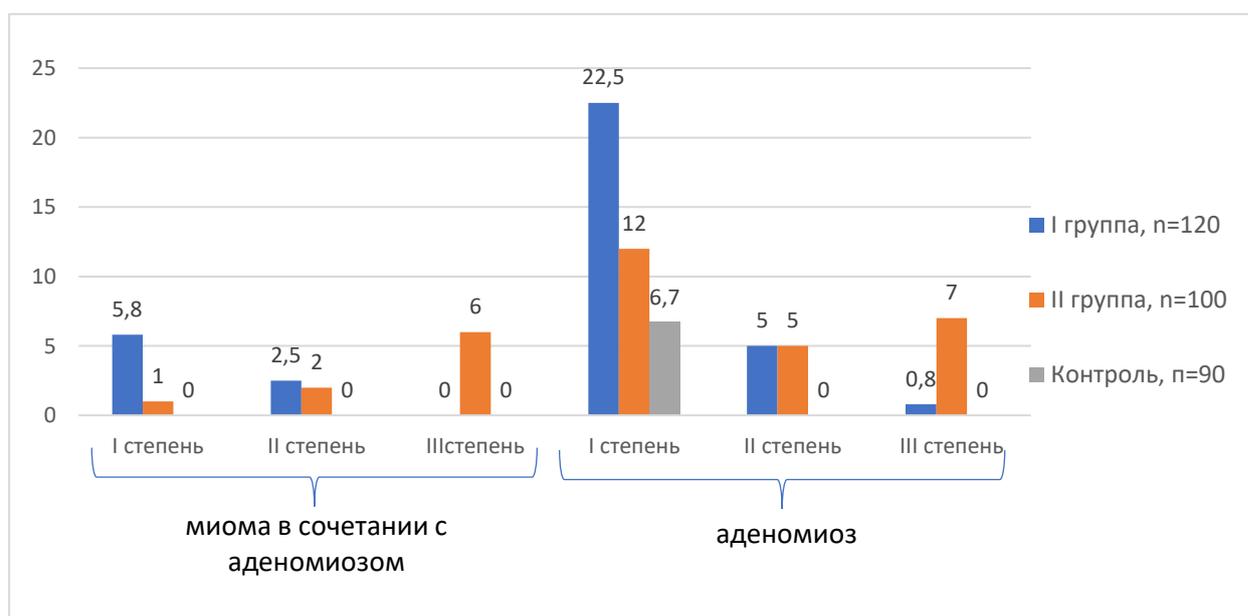


Рис.3. Эхографические степени аденомиоза

Лабораторно определяли агрегацию тромбоцитов у пациенток с жалобами на аномальные маточные кровотечения -70(70±4,6%) пациенток основной группы и 78(65±4,3%) пациенток группы сравнения. У 35(35%) пациенток основной группы отмечались рецидивы кровотечения, из 78 пациенток группы сравнения, поступивших с жалобами на кровотечения, у 25(20,8%) отмечались рецидивы аномальных маточных кровотечений.

Гистероскопия с отдельным выскабливанием полости матки произведено 220 пациенткам основной группы и группы сравнения.

Утолщение и отечность слизистой бледно-розового цвета в виде многочисленных складок различной высоты, в виде полиповидных разрастаний, наличие большого количества протоков желез, феномен «подводных растений» — выявлены только у 72(32,7±3,2%) пациенток.

По данным гистологического исследования основной группы пациенток у 30(30±4,6%) диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, у 8(8±2,7%) из которых железистая гиперплазия эндометрия сочеталась с субмукозным миоматозным узлом, полипы эндометрия у 58(58±4,9%) пациенток и аденоматозная гиперплазия у 12(12±3,2%) (рис.4).

По данным гистологического исследования соскоба группы сравнения у 89(74,2±4%) пациенток диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, полипы - у 28(23,3±3,9%), у 4(3,3±1,6%) пациентки на фоне железистой гиперплазии эндометрия обнаружен субмукозный миоматозный узел, аденоматозная гиперплазия - у 3(2,5±1,4%) пациентки.



Рис. 4. Гистологическая структура эндометрия у женщин с гиперпластическими процессами матки

Таким образом при гистологическом исследовании соскоба эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения имелись достоверные

различия. Аденоматозная гиперплазия эндометрия верифицирована у 12(12±3,2%) и 3(2,5±1,4%) пациенток в основной группе и группе сравнения соответственно ($p<0,05$), полипы эндометрия 58(58±4,9%) и 28(23,3±3,9%) в основной группе и группе сравнения соответственно ($p<0,001$).

В четвёртой главе «**Результаты обследования молочных желёз у пациенток с гиперпластическими процессами матки в период перименопаузы**» представлены результаты обследования молочных желёз у 100 пациенток с гиперпластическими процессами матки. При опросе ни одна из пациенток не указали на самообследование молочных желёз, никто из обследованных не владел техникой самообследования молочных желёз. Обследование включало мануальное исследование молочных желез, рентгенмаммографию, комплексное ультразвуковое исследование. Ультразвуковая оценка состояния молочных желез проводилась при помощи ультразвукового аппарата “Mindray Consona 9” с использованием линейного датчика, с частотой 7-12 МГц. Заключение маммографии оценивались по категории оценки BI-RADS.

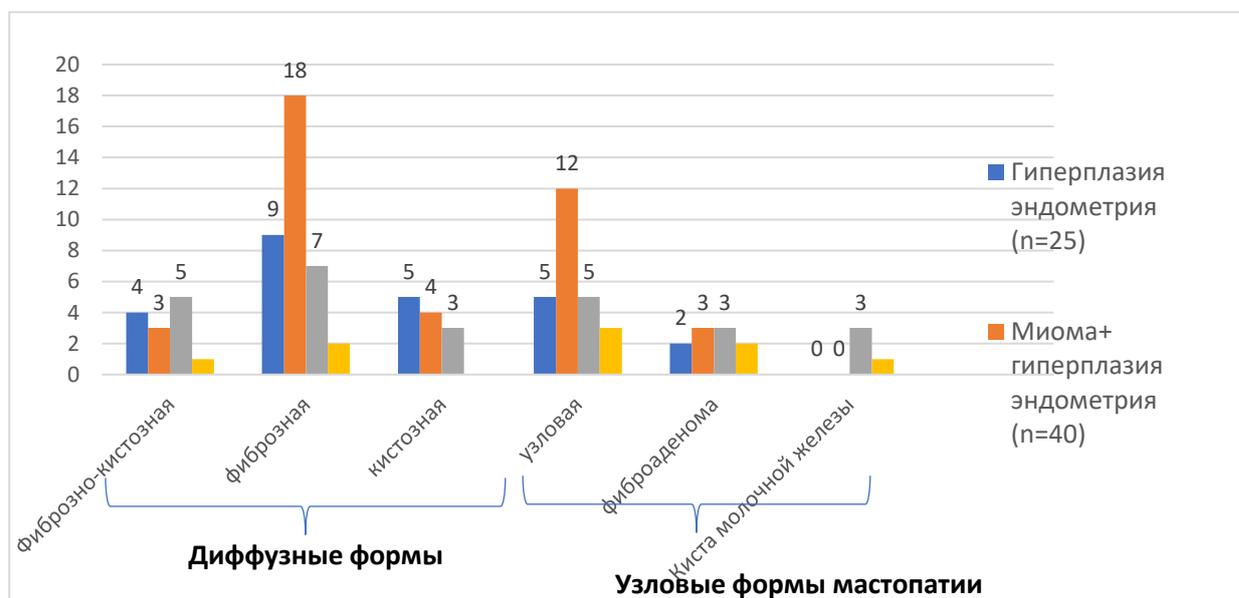


Рис.5. Распределение пациенток с гиперпластическими процессами эндо- и миометрия в соответствии с выявленной маммологической патологией

Изучалась корреляционная зависимость маммологической патологии в зависимости от видов гиперпластических процессов эндо-и миометрия (рис.5). Оказалось что, миома матки имеет прямую корреляцию с диффузными формами мастопатии ($r=0,6$), аденомиоз имеет прямую корреляцию с кистами молочных желёз($r = 0,51$).

Для убеждения в точности постановки диагноза патологий молочных желёз нами использован метод ультразвуковой эластографии. Как видно из рисунка 7 первый тип обнаружен у 18(18,0%) пациенток, второй тип у 46(46,0%), третий тип у -32(32%) шестой тип у 4(4,0%) пациентки. Данные типы являются доброкачественными типами, 4 и 5 злокачественные типы не обнаружены.

Пятая глава диссертации «Молекулярно-генетические особенности у пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз в период перименопаузы» посвящена изучению значимости полиморфизмов rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val), полиморфизмов rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) и полиморфизмов rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) в механизмах формирования и взаимосвязи гиперпластических процессов матки и молочных желёз у женщин в периоде перименопаузы.

Полученные результаты при изучении полиморфизмов rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) (рис.7) подтверждают отсутствие достоверно значимой ассоциации между носительством аллелей T и C, а также генотипов T/T, T/C ($\chi^2=0,2$; $p=0,7$; OR=0,8; 95%CI:0.35-2,0) полиморфизма rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) с развитием ГППМ. Данные факты можно объяснить тем, что полиморфизм rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) не являются драйверными мутациями развития гиперпластических заболеваний матки и молочных желёз. Кроме того, при изучении основной группы пациенток в подобном ракурсе нами не было выявлено взаимосвязь данного полиморфизма с сочетанием данной патологии с заболеваниями молочных желёз.

Учитывая, что ген ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена, нами было проведено исследование определения распределения аллелей и генотипа у пациенток, поступивших на обследование с жалобами на кровотечения (рис.6). Выявлено статистическая разница носительства T/C генотипа в гене ITGB3 (T/C) у пациенток с маточными кровотечениями. Таким образом носительство T/C генотипа в гене ITGB3 прогнозирует о риске развития кровотечения или рецидивов кровотечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия.

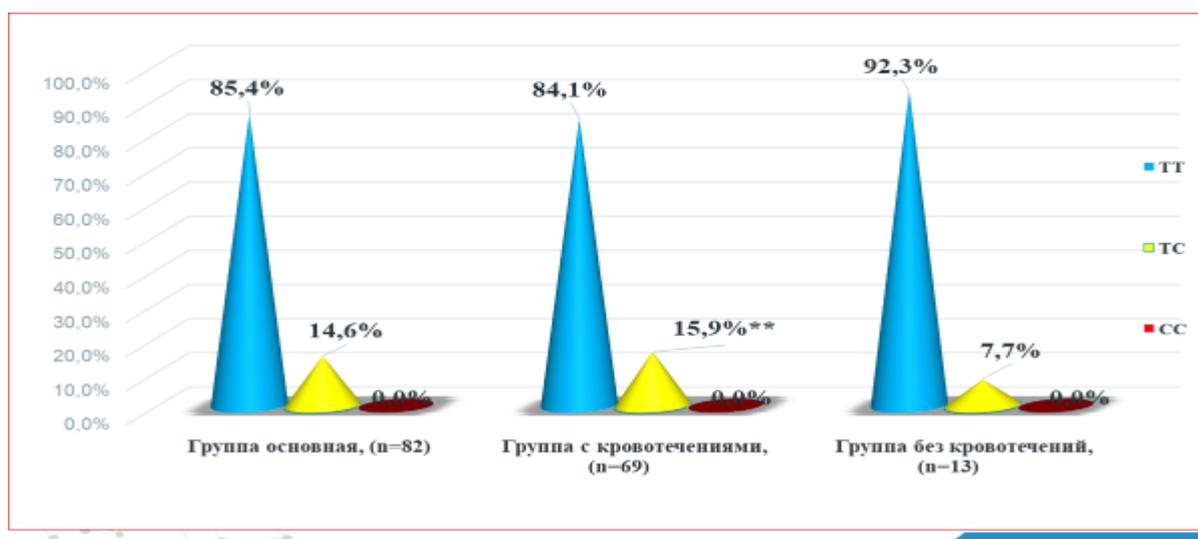


Рис.6. Распределения аллелей и генотипа полиморфизма rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) у пациенток, поступивших на обследование с жалобами на кровотечения

Полученные результаты полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) подтверждают отсутствие достоверно значимой ассоциации

между носительством аллелей Ala и Val, а также генотипов Ala/Ala, Ala\Val ($\chi^2=0.5$; $p=0.5$; OR=1.4; 95%CI:0.59-3,04) полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) с развитием гиперпластических процессов матки и заболеваний молочных желёз. Данные факты можно объяснить тем, что полиморфизм rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) не являются драйверными мутациями развития гиперпластических процессов эндометрия. Кроме того, при изучении группы сравнения в подобном ракурсе нами было выявлено отсутствие взаимосвязи данного полиморфизма с развитием заболеваний молочных желёз.

Несколько иная картина прослеживалась в отношении распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val), которые показывают, что в сводной группе пациенток с ГППМ доля аллелей Ile и Val имело значимое различие от показателей в группе контроля ($\chi^2=11,3$; $p=0,01$; RR=0,8; 95%CI:0,68-2,32 OR=2,4; 95%CI: 1,43-3,92) (рис.7). В отношении распределения генотипов также прослеживалась схожая картина, т.е имелось значимое различие по генотипу Ile/ Ile ($\chi^2=7,3$; $p=0,01$; RR=0,7; 95%CI:0,37-1,24OR=0,4; 95%CI:0,22-0,79), а по генотипу Ile/Val была схожая картина с группой контроля ($\chi^2 = 1,5$; $p = 0,3$; RR=1,3; 95%CI:0,72-2,36OR = 1,5; 95% CI: 0,78-2,86). Результат оценки встречаемости мутантного генотипа Val /Val имел сравнительное различие между основной группой, группой сравнения и группой контроля ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,01$; RR=4,2; 95%CI:2,39-7,48 OR = 4,8; 95% CI:1,46-16). Эти данные свидетельствуют о достоверной разнице в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val). (табл.1).

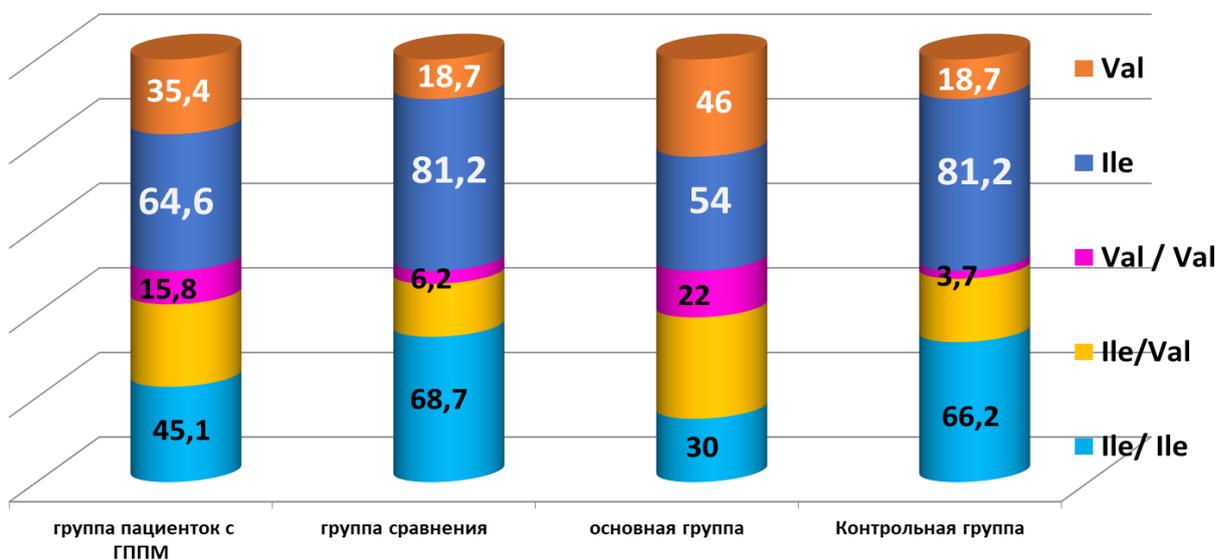


Рис.7. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в группе условно-здоровых доноров и у больных с гиперпластическими процессами

Определение AUC для полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в риске развития ГППМ у женщин в перименопаузе в основной группе AUC аллеля Val AUC=0.58, в сводной группе - AUC=0.64 и в группе сравнения - AUC=0.5. AUC гомозиготного генотипа Ile/Ile был равен в сводной группе

0,4, группе сравнения - 0,52, в группе пациенток, у кого патология матки сочеталась с патологией молочных желёз - 0,32, а при сравнении основной группы и группы сравнения пациенток - AUC=0.7.

Определение AUC для полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в риске развития ГППМ и ДДМЖ у женщин в перименопаузе гетерозиготного генотипа Ile/Val показало, что в основной группе он был равен 0,6, в группе сравнения - 0,55 (табл1).

В результате исследования нами были выявлены следующие особенности: пациентки с гиперпластическими процессами матки и различными формами ДДМЖ не отличаются значительным аллельным разнообразием генов «предрасположенности»; присутствие в генотипе женщин с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия мутантного аллеля Val гена GSTP1 обуславливает формирование и развитие различных форм доброкачественных дисплазий молочных желёз; в качестве самостоятельного генетического маркера в риске развития гиперпластических процессов эндо миометрия у женщин в период перименопаузы прогностическую ценность имеет полиморфизм rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val).

Таблица 1

Показатели диагностической и прогностической эффективности полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в группе пациенток основной группы по встречаемости генотипа Ile/Val

Исследуемые группы	генотип	Прогностические показатели					
		Se	Sp	AUC	OR	95%CI	P
Пациенты с гиперпластическими состояниями эндо-и миометрия, (n=82)\контрольная группа	Ile\ Val	0,39	0,7	0,55	1,49	0,78-2,85	0,47
Основная группа, (n=50) \ контрольная группа	Ile\ Val	0,48	0,7	0,6	2,15	0,04-4,44	0,32
Группа сравнения, (n=32) \ контрольная группа	Ile\ Val	0,25	0,7	0,48	0,78	0,31-1,96	0,3
I группа и II группа	Ile\ Val	0,25	0,52	0,39	0,36	0,14-0,94	0,48

Таким образом, в результате проведенного нами исследования была установлена существенная роль генетических детерминант как факторов риска и инициального звена в генезе, как изолированных гиперпластических процессов эндо-и миометрия, так и их сочетания с доброкачественными дисплазиями молочных желёз.

В шестой главе «**Выбор тактики ведения женщин с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз в период перименопаузы**» проведено вычисление прогностического коэффициента (табл.2) соответственно различных показателей; соматическая и генитальная патология, данные об онкологических заболеваниях у близких родственников, менструальной функции и выявления неблагоприятного генотипа в гене GSTP1. Лечение пациенток с ГППМ и ДДМЖ проводили с учетом результатов комплексного обследования. При выборе тактики

лечения учитывались морфология эндометрия, состояние миометрия, диффузное или узловое поражение молочных желёз, наличие соматических заболеваний, а также особенности полиморфизма генов.

Таблица 2

Прогностические коэффициенты (ПК) риска развития гиперпластических процессов матки и молочных желёз

Прогностические факторы	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=90)	F	OR	RR		ПК
1	2	3	4	5	6		7
I. Соматическая патология							
Заболевания сердечно-сосудистой системы	80,0	22,2	6,6	14,0	3,6		5,6
Заболевания мочевыделительной функции	97,0	25,5	9,3	94,5	3,8		5,8
Избыточный вес	55,0	27,7	3,0	3,2	2,0		3,0
Ожирение	25,0	2,2	4,0	14,8	11,4		10,6
Заболевания щитовидной железы	43,0	8,9	4,4	7,7	4,8		6,8
Сахарный диабет	14,0	2,2	2,5	7,2	6,4		8,0
II Онкологические заболевания гениталий у близких родственников							
Онкологические заболевания гениталий у близких родственников	20,0	1,1	3,8	22,5	18,2		12,6
III. Гинекологическая патология							
Заболевания шейки матки	48	17,5	3,6	4,4	2,7		4,4
Воспалительные заболевания гениталий	35,0	10,0	3,3	4,8	3,5		5,4
Кисты яичников	19,0	2,2	3,2	10,4	8,6		9,4
Доброкачественные заболевания молочных желёз в анамнезе	25,0	1,1	4,5	30,0	22,7		13,6
IV Гинекологический и акушерский анамнез							
Раннее менархе	32,0	4,4	4,2	10,2	7,3		8,6
Количество беременностей 5 и более	28,0	8,8	2,7	4,0	3,2		5,0
Послеродовая лактация более 1 года	25,0	1,1	4,5	30,0	22,7		13,6
V Молекулярно-генетическое обследование							
Неблагоприятный аллель Val в гене GSTP1(Ile\Val)	46	18,7	3,2	3,7	2,5		3,9
Неблагоприятный генотип Val\Val в гене GSTP1(Ile\Val)	22,0	3,7	3,1	7,3	5,9		7,7
Сочетание факторов	47	17	3,1	3,6	2,6		4,1

С учетом выявленного вида патологии эндометрия и миометрия, наличия или отсутствия доброкачественных заболеваний молочных желёз, наличия или отсутствия неблагоприятного генотипа Val\Val в гене GSTP1(He\Val) обследованным пациенткам в периоде перименопаузы были назначены следующие методы лечения: гормональная терапия, гистероскопические операции, гистерэктомия.

Гормональная терапия включала в себя назначение дидрогестерона по 10мг непрерывно в течение 6 месяцев, ВМС-ЛНГ, диеногест по 2мг в сутки 6 месяцев, аГТРг на 6 месяцев. Пациенткам с диффузной мастопатией - 61(61%) назначили в качестве лечения прогестин- прожестожель. Прожестожель - это гель, содержащий натуральный прогестерон (1 г прогестерона в 100 г геля). Препарат местного действия для перкутанного применения на область МЖ. Препарат был назначен пациенткам с диффузной мастопатией как дополнение к гормональному лечению гиперпластических процессов эндо-и миометрия. Назначали препарат в непрерывном режиме по 2,5 г геля на кожу каждой МЖ 2 раза в сутки ежедневно в течение 3 мес.

Пациенткам с узловой формой мастопатии-39(39%) лечение гиперпластических процессов эндо-и миометрия проводилось после консультации маммолога и удаления узлов, ни у одной пациентки с узловой мастопатией гистологически не выявлена малигнизация. Тактика ведения пациенток с узловой мастопатией после удаления узлов не отличалось от тактики ведения пациенток с диффузной мастопатией.

Таким образом, гормональное лечение пациенток основной группы составило- 64% и гистерэктомия -36%. Из исследования следует, что изучение полиморфизма гена GSTP1 позволило значительно расширить показания к проведению радикальных оперативных вмешательств, так как мутантный неблагоприятный генотип He\Val в гене GSTP1 выявлен у 35(35%) пациенток основной группы.

Гормональное лечение пациенток группы сравнения составило-90,8%. Так, в этой группе пациенток неблагоприятный геном выявлен только у 10(8,3%) пациенток, а также в гистологической структуре эндометрия аденоматозная гиперплазия эндометрия выявлено только у 3(2,5%) пациентки. Гистерэктомия в группе сравнения составило- 9,2%.

Контроль результатов лечения проведён через 6 месяцев у 64(64%) пациенток основной группы и 89(74,2%) пациенткам группы сравнения. При этом обнаружен рецидив, в одном случае у пациентки основной группы, которой был вставлен ВМС-ЛНГ в виде гиперплазии эндометрия, а также наблюдалась мастодиния, которой было решено произвести гистерэктомию. Также у двух пациенток группы сравнения, которые принимали дидрогестерон непрерывно, у которых был рецидив гиперплазии эндометрия, у остальных пациенток и в группе сравнения и в основной группе эндометрий был $3,3 \pm 0,5$ мм.

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего исследования, позволили прийти к выводу, что гормональная терапия гиперпластических

процессов эндо-и миометрия, назначенная с учетом состояния молочных желез, способствует снижению заболеваемости молочных желез и не требуют дополнительных медикаментозных средств с целью лечения сопутствующих доброкачественных заболеваний молочных желёз. Анализ результатов лечения пациенток в двух группах через 6 месяцев после проведенной терапии свидетельствует об эффективности проведенного лечения основной группе и группе сравнения, 98,4% и 97,7% соответственно.

Заключая, мы полагаем, что комплексное обследование пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия и доброкачественными дисплазиями молочных желёз, определение влияния генетических детерминант на течение сочетанного заболевания внесло дополнение по диагностическим вопросам и обосновало необходимость дифференцированного подхода к профилактике малигнизации, развитию рецидивов и проведению органосохраняющего лечения.



8-рисунок. Алгоритм лечения женщин с гиперпластическими процессами эндо-и\или миометрия и доброкачественными заболеваниями молочных

ВЫВОД

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора наук (DSc) по медицинским наукам на тему: **«Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования и лечения гиперпластических процессов эндо- и миометрия у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желёз в перименопаузе»**, сформулированы следующие выводы:

1. Наиболее значимыми клиническими факторами риска развития гиперпластических процессов матки и молочных желёз в период перименопаузы являются нарушение жирового обмена (ПК=10,6), заболевания щитовидной железы (ПК=6,8), сахарный диабет (ПК=8), раннее наступление менархе (ПК=8,6), онкологические заболевания у близких родственниц (ПК=12,6), доброкачественные заболевания молочных желёз в анамнеза (ПК=13,6), кисты яичников (ПК=9,4).

2. Частота доброкачественных дисплазий молочных желёз составило 58% у пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия. Узловые формы мастопатии достоверно чаще сочетаются с миомами матки ($r=0,6$), кисты и кистозная мастопатия достоверно чаще сочетается с аденомиозом ($r=0,51$).

3. Неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса T/C гена ITGB3 не оказывают влияния на развитие гиперпластических процессов матки и молочных желёз и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием гиперпластических процессов эндо-и миометрия и доброкачественных заболеваний молочных желёз ($OR=1,7$; $\chi^2=0,7$; $p=0,4$).

4. Неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса Ala/Val гена GSTP1 не оказывает влияния на развитие гиперпластических процессов матки и молочных желёз и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием гиперпластических процессов эндо-и миометрия и доброкачественных заболеваний молочных желёз ($OR=2,1$; $\chi^2=1,3$; $p=0,3$).

5. Наибольшей достоверностью среди возможных аллельных и генотипических вариантов локуса Ile/Val GSTP1 для детерминации риска развития гиперпластических процессов матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз в исследованных группах обладают аллель Val и генотип Val /Val. Риск развития при носительстве генотипического варианта Val /Val гена GSTP1 значимо увеличивается на 4,2 раза ($OR=4,8$; $\chi^2=6,7$; $p=0,01$) в группе пациентов с гиперпластическими процессами матки и особенно в основной группе пациентов, у которых имелись и доброкачественные дисплазии молочных желёз на 5,8 раза ($OR=7,2$; $\chi^2=10,7$; $p=0,01$).

6. Анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между основной группой и группой сравнения показал отсутствие различий, что говорит о генетической

связи гиперпластических процессов матки и молочных желёз (OR=0.2; $\chi^2=3,6$; p=0.1).

7. При обследовании пациенток с кровотечениями гетерозиготный генотип T\C в гене ITGB3 2 раза чаще встречался у пациенток с кровотечениями (p<0,001), носительство данного генотипа говорит о возможных кровотечениях или рецидивах кровотечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и миометрия.

8. Применение разработанного алгоритма ведения пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз в период перименопаузы, с учётом изученных клинико-морфо-генетических показателей, дает возможность избрать дифференцированную тактику ведения, направленную на предотвращение развития гиперпластической трансформации слизистой оболочки матки и миометрия и сочетания их с доброкачественной дисплазией молочных желёз в перименопаузе.

**SCIENCE COUNCIL DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 ON AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

ASKAROVA ZEBO ZAFARJONOVNA

**MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF PREDICTION AND
TREATMENT OF ENDO- AND MYOMETRIAL HYPERPLASTIC
PROCESSES IN PATIENTS WITH BENIGN BREAST DISEASES IN
PERIMENOPAUSE**

14.00.01-Obstetrics and Gynecology

**ABSTRACT of the dissertation
the degree of Doctor of Science (DSc) in medical sciences**

The Doctor of Science (DcS) dissertation topic is registered with the Higher attestation commission under the Ministry of Higher education , science and innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2023.3.DScTib886.

The dissertation was carried out at Samarkand State Medical University. The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council (www.rscs.uz) and the Information and Educational Portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Aliyeva Dilfuza Abdullayevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official Opponents:

Tuksanova Dilbar Ismatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Eshimbetova Gulsara Zakirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Kayumova Dilrabo Talmasovna
doctor of medical sciences, docent

Lead organization:

First Moscow medical university named after I.M. Sechenov

The defense of the doctoral dissertation will be held on «__» _____ 2025, at _____ at the meeting of the Science Council DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 at Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Address: 23, Gijduvaniy street, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50. email: buhme@mail.ru).

The dissertation can be found in the information resource center of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (registered under No.____). (Address: 23, Gijduvaniy street, 200118, Bukhara. Tel, fax: (+99865) 2230050) e-mail:buhme@mail.ru).

The abstract of the dissertation was distributed on «__» _____ 2025.

(Registry record No. _____ dated «__» _____ 2025).

D.T. Khodzhieva

Chairman of the Scientific Council
for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

N.Sh. Akhmedova

Scientific Secretary of the Scientific
Council for Awarding Academic
Degrees, Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor

G.A. Ixtiyarova

Chairman of the scientific seminar
at the Scientific Council for the Awarding
of Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (DSc dissertation abstract)

The researcher's work aims to develop a plan of therapeutic and preventive measures for the management of women with combined uterine and breast hyperplastic processes in perimenopausal women.

The object of the scientific research: 220 perimenopausal women with uterine hyperplastic processes and 90 women without uterine and breast hyperplastic processes in the perimenopausal period examined and treated in the gynecological department of the multidisciplinary clinic of SamSMU for the period from 2022 to 2024.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, the prognosis of the course of the disease and its combination hyperplastic processes of the uterus with benign mammary dysplasia was evaluated and assessed in terms of oncological vigilance by determining the unfavorable Val allele and Val / Val genotype in the GSTP1 gene in perimenopausal women with GSTP;

it was determined for the first time that unfavorable genotypic variants of the polymorphic locus T/C of the ITGB3 gene have no influence on the development of uterine and breast hyperplastic processes and, accordingly, this polymorphism is not independently associated with the formation of Hyperplastic processes of the uterus (HPPU) and benign mammary dysplasia (BMD).

It was determined for the first time that unfavorable genotypic variants of the Ala/Val polymorphic locus of the GSTP1 gene have no influence on the development of hyperplastic processes of the uterus and mammary glands and, accordingly, this polymorphism is not independently associated with the formation of HPPU and BMD;

it was determined for the first time, when analyzing the difference in the distribution of allele and genotype frequencies of polymorphism rs1138272 in GSTP1 gene (Ile/Val) between I and II groups of patients showed the absence of differences, which indicates the genetic connection of hyperplastic processes of the uterus and mammary glands;

the prognosis of the disease course in terms of recurrences and oncological alertness was assessed by determining unfavorable alleles and genotypes in the GSTP1 and ITGB3 genes in women with HPPU and BMD in the perimenopausal period, and an algorithm for the management of women with this combined pathology in the perimenopausal period was developed with this in mind.

Implementation of the research results.

Based on the results obtained on additional information on the examination of risk factors for the development of HPU and BBD during perimenopause and on improving treatment methods, methodological recommendations "Introduction and early diagnosis of hyperplastic processes of the uterus and mammary glands during perimenopause" were approved (Samarkand State Medical University protocol of the scientific council No. 10 dated May 29, 2024). The results of the scientific

study made it possible to ensure early diagnosis of the risk of developing hyperplastic processes of the endo- and/or myometrium, as well as to prevent possible relapses and the development of malignant tumors;

Based on the results obtained using genetic testing methods to predict the course of the disease in patients with hyperplastic processes of the uterus, the methodological recommendations “Molecular genetic aspects of predicting hyperplastic processes of the uterus and mammary glands during perimenopause” were approved (Samarkand State Medical University protocol of the scientific council No. 10 dated May 29, 2024). The results of the scientific study made it possible to analyze the distribution of the rs1138272 gene and alleles in the GSTP1 gene (Ile/Val) for early diagnosis of the disease in patients with uterine hyperplastic processes and benign mammary dysplasia and their genetic predisposition;

The results obtained were introduced into the practical activities of maternity hospitals No. 1 and No. 3 in Samarkand, family clinic No. 2 in Urgench (conclusion No. 8 of November 13, 2024 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). The implementation of the results obtained in practice made it possible to timely determine the degree of development and course of the disease, as well as prevent possible relapses and malignancy.

Prediction and management of women with hyperplastic processes of the uterus and the combination of this pathology with breast diseases using genetic examination methods, identifying in the blood serum the carriage of an unfavorable genotype in the GSTP1 and ITGB3 genes, without additional examination methods, allowed to reduce material costs by 15%. Early diagnosis of patients with diseases of the uterus and mammary gland, as well as prevention of recurrence of uterine bleeding, reducing the length of hospital stay, accelerating the recovery of patients, reducing re-hospitalizations, reducing the length of hospital stay from 6 days to 3 days, 750,225 soums saved on hospitalization.

The structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, six chapters, conclusions, a list of cited literature used, and appendices. The volume of textual material is 188 pages.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Курбаниязова М.З., Аскарлова З.З., Курбаниязова Ф.З. Значение полиморфизма гена ММР 9 в развитии и течении аномальных маточных кровотечений у женщин в период перименопаузы // Проблемы биологии и медицины, Самарканд 2022.-№2 (135). -С.65-69. (14.00.00. №19).

2. Курбаниязова М.З., Аскарлова З.З. Эндометрий гиперплазияси бўлган перименопаузал даврдаги аёлларда сут безларининг касалликлари // Тиббиётда янги кун, Бухоро 2023 -№2 (52) – С 69-72. (14.00.00. №22).

3. Аскарлова З. З., Алиева Д. А. Заболевания молочных желёз у женщин с гиперплазией эндометрия в период перименопаузы //Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. Самарканд 2023. – Т. 4. – №. 3-С.64-69.

4. Аскарлова З.З. Прогнозирование развития доброкачественных заболеваний молочных желёз у женщин с гиперпластическими процессами матки с помощью генетических обследований // Проблемы биологии и медицины, Самарканд 2024.-№4 (155).-С.26-29. (14.00.00 №19).

5. Аскарлова З.З., Файзуллаева Н.А. Значимость эхографии в диагностике аденомиоза // Проблемы биологии и медицины, Самарканд 2024.-№2 (152). -С.9-12.(14.00.00. №19).

6. Аскарлова З.З. Доброкачественные заболевания молочных желёз у женщин с гиперпластическими процессами матки // Тиббиётда янги кун.Бухоро 2024 -№8 (70) – С 471-477. (14.00.00. №22).

7. Askarova Z.Z., Kurbaniyazova M.Z. The Importance of Ultrasound Diagnostics and Elastography in the Diagnosis and Management of Women with Hyperplastic Processes of the Endo and/or Myometrium in Combination with Diseases of the Mammary Glands // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2024, №14(7): p. 1885-1891. (14.00.00. №2).

8. Askarova Z.Z., Kurbaniyazova M.Z. Program for Predicting the Development of Benign Breast Diseases in Women with Hyperplastic Processes of the Uterus // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2024.- №14(9).- p. 2303-2306. (14.00.00. №2).

9. Аскарлова З. З., Алиева Д. А. Гиперпластические процессы эндо-и\или миометрия в сочетании с заболеваниями молочных желёз, возможности диагностики //Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. Самарканд – 2024. – Т. 5. – № 2. С. 56-64.

10. Аскарлова З.З., Алиева Д.А., Аметова А.С. Значение эхографии в диагностике и ведении женщин с гиперпластическими процессами эндо-и\или миометрия в сочетании с заболеваниями молочных желёз//Тошкент

тиббийёт академияси ахборотномаси. - 2024-№10(1): С. 82-89. (14.00.00. №13).

11. Askarova Z.Z., Fayzullayeva N.A., Rakhimova A.O. The importance of genetic research methods in evaluation of the immune system of women with endometrial hyperplasia and adenomyosis. // Cahiers magellanes-NS , 2025.-№ 1(7).-p.1358-1363.(Web of Science)

II бўлим (ЧастьII; PartII)

12. Аскарова З.З. Эндометрий гиперплазияси бор аёллар иммун тизимини баҳолашда эмбриотропик аутоантитаналарнинг аҳамияти Проблемы биологии и медицины, Самарканд 2023.-№1 (142).-С.8-10. (14.00.00. №19)

13. Аскарова З. Частота соматических заболеваний у женщин с гиперпластическими заболеваниями матки и молочных желёз в период перименопаузы //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – № 2. – С. 180-185.

14. Askarova Z.Z., Rakhimova A.O. Incidence of somatic diseases in women with uterine and breast hyperplastic diseases in the perimenopause //American journal of Interdisciplinary Research and Development. – 2023. – Т. 14. – p. 81-84.

15. Askarova Z. Z., Aliyeva D. A., Kurbaniyazova M. Z. Breast condition in women with endometrial hyperplasia during the perimenopause //World Bulletin of Public Health. – 2023. – Т. 18. – p. 15-17.

16. Asqarova Z., Rahimova A. O. Endometriy giperplaziyasining qaytalanishi xavfini baholashda qon zardobida qirrali degidratsiya usulining o'rni //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – № 4. – С. 120-123.

17. Askarova Z., Rakhimova A., Shopulotova Z. The importance of studying the structure of blood serum in gynecology //Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – № D12. – p. 713-717.

18. Askarova Z., Rakhimova A., Shopulotova Z. Morphological structure of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding //Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – №. D12. – p. 699-702.

19. Аскарова З.З. Патогенетическая и клиническая связь доброкачественных заболеваний молочных желёз и гиперпластических заболеваний матки // Проблемы биологии и медицины, Самарканд 2024.-№4 (155). - С.30-34. (14.00.00 №19).

20. Askarova Z. Z., Kurbaniyazova M.Z., Fayzullayeva N.A. The importance of embryotropic autoantibods in the assessment of the immune system of women with adenomyosis //World Bulletin of Public Health. – 2024. – Т. 30. – p. 101-104.

21. Askarova Z. Z., Faizullaeva N. A., Kurbaniyazova M. Z. Importance of echography in the diagnosis of adenomyosis //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2024. – Т. 5. – № 1. – p. 415-420.

22. Аскарова З.З., Рахимова А.О. Ведение женщин с гиперплазией эндометрия в зависимости от гистологической структуры//Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2024. – Т. 4. – № 10. – С. 216-220.

23. Аскарова З.З., Рахимова А.О. Соматические заболевания у женщин с заболеваниями эндометрия//Евразийский журнал академических исследований. -2024.- 4(10), с. 175–179.

24. Askarova Z.Z., Aliyeva D.A., Kurbaniyazova M.Z. Perimenopauza davrida bachadon va sut bezlari giperplastik jarayonlarini olib borish taktikasini aniqlash uchun dastur DGU №24535 O‘zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrída 01.05.2023 y. ro‘yxatdan o‘tkazilgan

25. Askarova Z.Z., Kurbaniyazova M.Z. Bachadondagi giperplastik jarayonlari bolgan ayollarda sut bezlari kasalliklarini rivojlanishini bashoratlash uchun dastur DGU №42271 O‘zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrída 08.09.2024 y. ro‘yxatdan o‘tkazilgan

26. Raximova A.O., Askaqova Z.Z. Bachadonda giperplastik jarayonlari residivlarini rivojlanishini bashoratlash uchun dastur DGU №44992 O‘zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrída 04.12.2024 y. ro‘yxatdan o‘tkazilgan

27. Аскарова З. З., Алиева Д.А. «Ведение и ранняя диагностика гиперпластических процессов матки и молочных желез в период перименопаузы». Методические рекомендации. Самарканд 2024.

28. Аскарова З. З., Алиева Д.А. «Молекулярно-генетические аспекты прогнозирование гиперпластических процессов матки и молочных желез в период перименопаузы». Методические рекомендации. Самарканд 2024.