

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ  
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04.30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ**

**АШУРОВА НИГОРА ГАФУРОВНА**

**ЎСМИР ҚИЗЛАРДА ҲАЙЗ ЦИКЛИ БУЗИЛИШЛАРИ КЕЛИБ  
ЧИҚИШИНING ПРОГНОСТИК МЕЗОНЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ  
ВА КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**Бухоро – 2025**

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси автореферати  
мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Science (DSc)**

**Ашурова Нигора Гафуровна**

Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишлари келиб чиқишининг прогностик мезонларини ишлаб чиқиш ва коррекциялаш усуллари.....3

**Ашурова Нигора Гафуровна**

Разработка прогностических критериев развития нарушения менструального цикла у девочек-подростков и методы их коррекции.....35

**Ashurova Nigora Gafurovna**

Development of prognostic criteria for the development of menstrual disorders in adolescent girls and methods for their correction.....63

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works.....67

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ  
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04.30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ**

**АШУРОВА НИГОРА ГАФУРОВНА**

**ЎСМИР ҚИЗЛАРДА ҲАЙЗ ЦИКЛИ БУЗИЛИШЛАРИ КЕЛИБ  
ЧИҚИШИНING ПРОГНОСТИК МЕЗОНЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ  
ВА КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**Бухоро – 2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим фан ва инновациялар Вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.3.DSc /Tib.587 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчи:** **Зуфарова Шахноза Алимджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Иргашева Севара Уткуровна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Иванова Оксана Юрьевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Россия Федерацияси)

**Етакчи ташкилот:** **Тошкент давлат стоматология институти**

Диссертация ҳимояси 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 Гиждувон кўчаси, 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Гиждувон кўчаси 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кун тарқатилди.  
(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 автореферати

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. ЖССТнинг таъкидлашича, ўсмир қизлар ва эрта репродуктив ёшдаги қизларнинг саломатлигини яхшилаш давлатнинг ижтимоий-иқтисодий ривожланиши учун энг муҳим ва истикболли инвестициядир. Ҳозирги даврда ўсмир қизларнинг репродуктив саломатлиги ҳақида қайғуриш, уларнинг умумий соматик саломатлигини тиклаш, репродуктив патологияларни башоратлаш, эрта аниқлаш ва ўз вақтида коррекциялаш орқали генератив потенциални яхшилаш мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимининг устувор йўналишларидан бири саналади. Бутун дунё бўйича ўсмирлар соғлигини баҳолашни такомиллаштириш мақсадида ЖССТ, ЮНЭЙДС, ЮНЕСКО, ЮНФПА, ЮНИСЕФ, “БМТ-аёллар”, Жаҳон банки гуруҳи ва бошқа ташкилотлар ҳамкорлигида The Global Action for Measurement of Adolescent health (GAMA)<sup>1</sup> ўсмирлар соғлигини баҳолаш Глобал ҳаракати Консултантив гуруҳи ташкил этилган.

Жаҳонда охириги ўн йилликда ўсмир қизлар орасида гинекологик касалликлар (ҳайз цикли бузилишлари, жинсий аъзолар яллиғланиши ва б.қ) салмоғининг ортиб бораётганлиги статистик ҳисоботларда ўз аксини топмоқда. Ўсмир «...қизлар саломатлигининг ижтимоий аҳамиятлилиги шундаки, улар жамиятнинг яқин келажакдаги репродуктив, интеллектуал, ижтимоий-иқтисодий, маданий ва сиёсий резервидирлар...»<sup>2</sup>. Ўсмирлик даврида келажакдаги соғлиқ учун тамал тоши қўйилиши нуқтаи назаридан бу давр инсон ривожланишининг беқиёс ва муҳим давридир. Ўсмирлар юқори тезликдаги жисмоний, тиббий, когнитив ва руҳий-ижтимоий ривожланиш жараёнини бошдан кечириб, шахс сифатида шаклланадилар. Бу даврнинг патологик кечиши кейинчалик инсон репродуктив фаолиятига салбий таъсир кўрсатиши кўплаб мисолларда исботланган.

Мамлакатимиз ҳукумати томонидан ўсмир қизлар репродуктив саломатлигини сақлаш ва мустаҳкамлашга алоҳида эътибор берилаяпти. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ- 4513- сонли «...Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида...»<sup>3</sup> ги қарорига мувофиқ Ўзбекистон Республикасининг соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг 2019-2025 йилларга мўлжалланган Концепциясида репродуктив ёшдаги аёллар саломатлигини сақлаш борасида бир қанча вазифалар кўзда тутилган.

<sup>1</sup> <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/advisory-groups/gama>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 08.09.2023 йилдаги ПҚ-296-сон “Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарори

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПФ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги Қарори // [www.lex.uz](http://www.lex.uz).

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга маълум даражада хизмат қилган.

Юқоридаги вазифалар ўсмир қизлар ўртасида ҳайз цикли бузилишлари (ХЦБ)ни камайтириш бўйича профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқишда замонавий технологияларидан фойдаланишни оптималлаштиришни кўзда тутади. Айнан шундай ёндашув орқали ҳайз цикли бузилишлари хавф омилларини бартараф этиш, уларнинг асоратларини камайтириш ҳамда генератив потенциални ошириш имкони кенгайтирилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ амалга оширилган.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** Дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув марказларида Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишлари ривожланишини башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш ва уларни коррекциялаш усуллари бўйича илмий тадқиқот ишлари дунёнинг етакчи илмий марказларида ва олий ўқув марказларида жумладан: Оксфорд университети (Англия), Каролинска институти (Швеция), Шимолий Каролина университети (АҚШ), Токио университети (Япония), Оттава университети (Канада), New South Wales университети (Австралия), University Medical Center Utrecht, University of Groningen (Голландия), University of Korea (Корея), National Yang-Ming University (Таиланд), Universidade Estadual Paulista, Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия); University of Nottingham (Буюк Британия), Medical University of Warsaw (Польша); Medizinische University Wien (Австрия); Institute of Medical Microbiology and Hospital Epidemiology (Германия); University of Tokyo (Япония); Instituto de Salud Carlos III (Испания); University of Perugia (Италия); Qingdao University (Хитой); National University of Ireland (Ирландия); Skane University, University of Lund (Швеция); Академик В.И. Кулаков номидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази, РФ) да олиб борилмоқда.

Дунёни ривожланган мамлакатларининг илмий-тадқиқот маълумотлари бўйича ўтказилган таҳлили мазкур муаммонинг долзарблиги ва иқтисодий аҳамиятининг юқори даражасини намоён қилди. Ўсмир қизлар ўртасида ҳайз цикли бузилишларининг кенг тарқалганлиги репродуктив потенциални камайиши бу муаммонинг долзарблиги ва аҳамияти ҳақида гувоҳлик қилади.

---

<sup>4</sup> Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.acog.org](http://www.acog.org), [www.aafp.org](http://www.aafp.org), [www.jhsph.edu](http://www.jhsph.edu), [www.cpc.unc.edu](http://www.cpc.unc.edu), [www.unc.edu](http://www.unc.edu), [obsgyn.mcmaster.ca](http://obsgyn.mcmaster.ca), [www.figo.org](http://www.figo.org), [www.studylab.ru](http://www.studylab.ru), [www.ottawahospital.on.ca](http://www.ottawahospital.on.ca), [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca), [www.unsw.edu.au](http://www.unsw.edu.au), [www.fadergs.edu.br](http://www.fadergs.edu.br), [pushpagiri.in](http://pushpagiri.in), [ncagp.ru](http://ncagp.ru), [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru), [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳайз кўришнинг бузилиши деярли ҳар учинчи қизда учрайдиган ва ўсмирлар гинекологиясида салмоқли ўринга эга патологиядир. Қатор муаллифларнинг хулосаларига кўра, ўсмир қизларда ҳайз даврининг бузилиши таркибида бирламчи дисменорея 58-72% ни, иккиламчи дисменорея 6-9,5% ни, олигоменорея 4-8,5% ни ташкил этади. Ўсмирлик даврида 4-6% қизларда меноррагия, 1-5,5% ҳолларда бирламчи ва иккиламчи аменорея билан кузатилиши аниқланган (Chevrier L. 2018; Guimiot F., de Roux N.2020; Lidaka L., Bekere L. 2021; Chauvin S, Cohen-Tannoudji J. 2022)

Кам сонли тадқиқотлар менструал функция патологиясининг шаклланиши ва ривожланишида перинатал ва постнатал хавф омилларининг ролини ўрганишга бағишланган (Кудинова Э.Г. 2017; Башмакова Н.В. ва бошқалар 2019; Ушакова Г.А., Елгина С.И. 2020). Маълумки, замонавий қизларнинг репродуктив саломатлиги ҳолати аҳолининг кўпайиши ва демографик вазиятни белгиловчи муҳим омил ҳисобланади (Хамошина М.Б., Лебедева М.И. 2018; Куликов А.М.2020; Кротин П.Н. 2021). Тухумдон фаолиятига генетик омилларнинг таъсири ҳақида кам сонли маълумотларга эгамиз (Тимофеева Е.М., Мишарина Е.В. 2022).

Ўзбекистонда сўнгги 10 йил ичида 11 ёшдан 18 ёшгача бўлган қизларда ҳайз даври патологиясига боғлиқ ҳолатлар 3,4 баробарга ошди. Мутлақ ёки нисбий бепуштлик хавфи остида бўлган қизлар сони кўпайди (Аюпова Ф.М., Иргашева С.У. 2018). Афсуски, соғлиқни сақлаш амалиётида балоғатга етиш даврида ҳайз кўришнинг бузилиши фақат оғир клиник кўринишлар билан намоён бўлгандагина ташхисланади ва шунинг учун эрта даволаш, айниқса олдини олиш чоралари оқсамокда (Негматуллаева М.Н. 2019; Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В. 2020). Бироқ, ушбу муаммолар анча серқирра ўрганилгандек кўринганига қарамасдан, ҳайз цикли бузилишларининг келиб чиқишида инсон ирсияти ва мойиллик туғдирувчи генетик омиллар, микроэлементлар ҳамда ва Д витамини танқислигининг роли ва уларнинг тухумдонлар гормонал функцияси билан ўзаро боғлиқлиги кам ўрганилган бўлиб, бу ўзбек популяцияси ўсмир қизларида менструал дисфункция ривожланишини башорат қилишга доир қўшимча изланишларни тақозо этади.

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

Ушбу диссертация иши Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида (01.2022DSc.152) “COVID 19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳоли саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш (2022–2026 йй.)” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилиши патогенетик механизмларини ўрганиш йўли билан унинг келиб чиқиши прогностик мезонларини аниқлаш ҳамда даволашда дифференциал ёндашувни ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишининг турлари, частотаси ва келиб чиқиш омилларини ўрганиш йўли билан энг аҳамиятли сабаб омилларининг диагностик аҳамиятини баҳолаш;

Ўсмир қизларда гормонал статуснинг ҳайз фаолияти бузилишидаги ролини ўрганиш ва уларни башоратлашда гормонал маркёрларни аниқлаш;

D витамини ва микроэлементлар танқислиги шароитида ўсмир қизларнинг гормонал ҳолати шаклланишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва уларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлигини ўрганиш;

Ўсмир қизларда аниқланган генлар полиморфизми мутант вариантларининг касаллик келиб чиқишидаги прогностик самарадорлигини аниқлаш;

аниқланган патологияларни инобатга олган ҳолда этиопатогенетик, комплекс ва дифференциал ёндашувга асосланган давони танлаш ҳамда унинг самарадорлигини баҳолаш;

олинган натижалар асосида ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишини башоратлаш, эрта аниқлаш ва даволаш мезонларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти:** Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ проспектив текширувлар учун Бухоро шаҳри ва Бухоро вилоятидаги мактаб ўқувчилари сафидаги 272 нафар ўсмир (11-17) ёшдаги қизлар жалб этилган. Бунда асосий гуруҳни ҳайз цикли бузилишлари билан азият чекадиган 192 нафар, назорат гуруҳини эса айнан шу ёшдаги 80 нафар соғлом, мунтазам ҳайз кўрадиган ўсмир қизлар ташкил этган. Устунлик қилувчи клиник белгиларга кўра текширилувчиларнинг асосий таркиби 2 гуруҳга ажратилган: 1- гуруҳга қисқа муддат (1-2 кун), ахён-ахёнда (36-52 кунда такрорланадиган) ва кам миқдорда (10-40 мл) ҳайз кўриш ҳамда 6 ой давомида ҳайз кўрмаслик билан намоён бўладиган турига мансуб 105 нафар қизлар киритилган. 2- гуруҳга эса ҳайзи узоқ (7 кундан ортиқ) муддат давом этадиган, тез-тез (20 кундан кам оралиғида) такрорланадиган ва кўп (80 мл дан ортиқ) миқдорда қон йўқотиш билан намоён бўладиган 87 нафар ўсмир қизлар киритилган.

**Тадқиқотнинг предмети.** Ўсмир қизлардан таҳлил учун олинган қон намуналари ва ультратовуш текшируви (кичик чаноқ ва генитал аъзолар) натижаларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумий кўрув, антропометрик, клиник-лаборатор, функционал-инструментал, гормонал, молекуляр-генетик, статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

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

**Тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

CYP19A1 гени rs 726547 полиморфизми СТ гетерозигот генотиби ва ўсмир қизларда ҳайз бузилиши пайдо бўлиши ўртасида статистик ишончли мусбат боғланиш аниқланиб, унда T мутант аллелнинг учраши ҳайз бузилишини келтириб чиқариш эҳтимолини потенциал оширувчи омил эканлиги асосланган;

GNRHR гени rs104893837 полиморфизмида мутант вариантли минор А аллелининг учраши касаллик ривожланиш хавфини 42% га ошириши ҳамда ушбу генлар полиморфизмининг ўсмир қизларнинг гормонал функциясига таъсири ва уларнинг касаллик келтириб чиқаришдаги прогностик аҳамияти ROC таҳлиliga кўра асосланган;

Бухоро вилоятида истиқомат қилувчи ўзбек популяцияси қизларида CYP19A1, GNRHR генларида учраган полиморф вариантларнинг ҳамда D витамини ва микроэлементлар (Ca,Zn,Fe,Mg)нинг ўсмирлик даври гормонал статусининг шаклланишидаги роли аниқланган;

гонадотроп (ФСГ, ЛГ, Пролактин, тестостерон) ва тиреотроп (ТТГ, Т3,Т4) гормонларнинг ўзаро боғлиқлиги ва уларнинг ўсмир қизлар стероид статуси балансидаги аҳамиятини ўрганиш орқали касаллик ривожланиш хавфини потенциал оширувчи клиник-анамнестик, биохимиявий ва молекуляр-генетик маркёрлар асосида ҳайз цикли бузилиш хавфини аниқловчи “Интеграллашган шкала” ишлаб чиқилган;

ҳайз цикли бузилишларини даволаш мажмуасини танлашда ўсмир қизларнинг ёш хусусиятларини, ҳайз цикли бузилишлари тури ва шакллари, оғирлик даражаси ва мавжуд соматик ва генитал касалликларни инобатга олиб, унинг этиопатогенетик, комплекс профилактик терапиясига асосланган даво алгоритми яратилган ва уни қўллаш динамикасида касаллик клиник-лаборатор ижобий самарадорлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ўсмирлик даврига келиб, ҳайз цикли бузилиши эҳтимоли бўлган, яъни хавф гуруҳига мансуб қизлар тоифаси аниқланган. Амалий тиббиётда ушбу гуруҳга мансуб қизларда пубертат даврни ювениологлар томонидан профилактик кузатув ва кўрув чора-тадбирларини қўллаган ҳолда олиб боришни тақозо этади;

гонадотроп (ФСГ, ЛГ, Пролактин, тестостерон) ва тиреотроп (ТТГ, Т3,Т4) гормонларнинг ўзаро боғлиқлиги ва уларнинг ўсмир қизлар стероид статуси балансидаги аҳамиятини ўрганиш орқали ҳайз цикли бузилиши ривожланиш хавфини потенциал оширувчи маркёрлар аниқланган ва амалиётга тадбиқ этилган;

D витамини ҳамда баъзи микроэлементлар (Ca,Zn,Fe,Mg) танқислигининг ўсмир қизларда ХЦБ ривожланишидаги роли ўрганилган ва ушбу синдром диагностикасида қон зардобиди 25(OH) D ва зарур МЭ лар миқдорини аниқлашни текширув босқичларига киритиш бўйича услубий тавсиялар ишлаб чиқилган;

ХЦБ ривожланиш генезида CYP19A1 ва GNRHR генлар полиморфизмининг ўсмир қизларнинг гормонал функциясига таъсири ва уларнинг касаллик келтириб чиқаришдаги прогностик аҳамияти исботлангани асосида ушбу тоифага мансуб қизларни кўрсатмага мувофиқ молекуляр-генетик таҳлил ўтказиш амалиётга тадбиқ этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва замонавий усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, танланган материалнинг ҳажми, умумклиник, биокимёвий ва статистик тадқиқот

усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги ва натижаларнинг ишончлилиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг **илмий аҳамияти** ҳайз цикли бузилишининг патогенетик манбаларини маъсул гормонлар ва молекуляр генетик омиллар текширувини қўллаш орқали дифференциал ташхислаш даво самарадорлигини ошириши ва репродуктив дисфункцияни эрта ташхислаш ва прогнозлаш, шунингдек комплекс даво чораларини ишлаб чиқишда ва ўсмирлар организмни ўрганишга доир акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга салмоқли ҳисса қўшади. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг **амалий аҳамияти** шундан иборатки, олинган натижалар, ишлаб чиқилган илмий хулосалар ўсмир ёшда ХҚБ билан азият чекадиган қизларда ушбу ҳолат ва унинг асоратларини комплекс даволаш чораларини амалга оширишда, шунингдек, репродуктив функция бузилишларининг хавfli омилларини эрта ташхислаш, биокимёвий ва генетик маркёрлар аниқланган қизларда предгравидар тайёргарлик ўтказиш, ҳайз дисфункциясига боғлиқ ўзгаришларни бартараф этишни такомиллаштирилган алгоритм бўйича олиб бориш, ўз вақтида комплекс даво чораларини ўтказиш даволаш самарадорлигини ошириши ва ҳаёт сифатини яхшилаши билан изоҳланган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилиши ривожланишида асосий сабаб омиллари, D витамини, микроэлементларнинг танқислиги роли ва гормонал, генетик маркёрларнинг диагностик ва прогностик қийматига ҳамда даволаш натижаларига доир олинган илмий натижалар асосида:

**биринчи илмий янгилик:** CYP19A1 гени rs 726547 полиморфизми СТ гетерозигот генотиби ва ўсмир қизларда ҳайз бузилиши пайдо бўлиши ўртасида статистик ишончли мусбат боғланиш аниқланиб, унда Т мутант аллелнинг учраши ҳайз бузилишини келтириб чиқариш эҳтимолини потенциал оширувчи омил эканлиги асосланган. **Ижтимоий самарадорлиги:** ўсмир қизларда ҳайз циклининг бузилишлари келиб чиқишида перинатал ва соматик омилларнинг роли етакчи эканлигини инобатга олган ҳолда уларнинг сабаб омилларини эрта аниқлашга йўналтирилган ҳамда мақсадли даволаш усулларини қўллаш ҳисобига ўсмир қизларда касалликлар учрашини камайтиришга эришилган. **Иқтисодий самарадорлиги:** ўсмир қизларда ҳайз циклининг бузилишларини прогнозлаш ва диагностика ҳамда даволаш усулларини такомиллаштирилган усули билан даволаш натижасида ҳар 1 бемор учун 250025 сўм бюджет ва бюджетдан ташқари маблағлар иқтисод қилинди. **Хулоса:** ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини олдини олишда соматик ва генитал омилларни эрта бартараф этиш муҳим аҳамият касб этди.

**иккинчи илмий янгилик:** GNRHR гени rs104893837 полиморфизмида мутант вариантли минор А аллелининг учраши касаллик ривожланиш хавфини

42% га ошириши ҳамда ушбу генлар полиморфизмининг ўсмир қизларнинг гормонал функциясига таъсири ва уларнинг касаллик келтириб чиқаришдаги прогностик аҳамияти ROC таҳлилига кўра асосланган. **Ижтимоий самарадорлиги:** ўсмир қизлар гинекологик касалликлари орасида ҳайз фаолиятининг издан чиқиши билан боғлиқ ҳолатлар энг кенг тарқалганлиги ва касаллик келиб чиқиши билан CYP19A1 гени rs 726547 полиморфизмида Т мутант аллелининг учраши орасида корреляцион боғлиқлик аниқланган. **Иқтисодий самарадорлиги:** ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини молекуляр-генетик башоратлаш орқали хавф гуруҳлар аниқланди. Ушбу хавф гуруҳларда олиб борилган комплекс даволаш тадбирлари орқали келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни олди олинди ҳамда асоратларни даволашда кетадиган сарф-харажатлар ҳисобига 950525 сўм иқтисод қилинди. **Хулоса:** CYP19A1 гени rs 726547 полиморфизмида Т мутант аллелининг учраши, ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини башорат қилишда муҳим аҳамият касб этди.

**учинчи илмий янгилик:** Бухоро вилоятида истиқомат қилувчи ўзбек популяцияси қизларида CYP19A1, GNRHR генларида учраган полиморф вариантларнинг ҳамда D витамини ва микроэлементлар (Ca,Zn,Fe,Mg)нинг ўсмирлик даври гормонал статусининг шаклланишидаги роли аниқланган, шунингдек, D витамини етишмовчилик ҳолатларида аномал қон кетиш эҳтимолини 8,43 мартага, ҳайзнинг кам келиши турдаги бузилиш эҳтимолини эса 12,36 мартага ошириши аниқланган. **Ижтимоий самарадорлиги:** ўсмир қизларда ҳайз циклининг издан чиқиши ва унга боғлиқ репродуктив бузилишларни прогнозловчи клиник-лаборатор, генетик маркёрларнинг аҳамиятини ўрганиш асосида кейинчалик ривожланиш эҳтимолини бўлган асоратларнинг олдини олиш имкониятини берган ва эрта ташхислаш натижасида ногиронлик кузатилиши мумкин бўлган беморлар сонини камайтиришга эришилган. **Иқтисодий самарадорлиги:** қизларда ҳайз цикли бузилишларини прогнозлаш учун генетик таҳлиллар олиб бориш, касалликни ривожланиши ва кечишини олдиндан башорат қилишга эришиш, асоратларни учраш частотасини камайтириши билан изоҳланади. Бунинг натижасида беморларни амбулатор мурожаатлари сонини камайтиришга, 1 кунлик катнов учун 50000 сўм сарфланса, 10 нафар беморларга катнов учун стационарга хизмат кўрсатиш умумий 500000 сўмни бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларининг хавф омилларини эрта аниқлаш, ўз вақтида даволаш бўлажак оналар репродуктив потенциалини оширишда муҳим аҳамият касб этди.

**тўртинчи илмий янгилик:** гонадотроп (ФСГ, ЛГ, Пролактин, тестостерон) ва тиреотроп (ТТГ, Т3,Т4) гормонларнинг ўзаро боғлиқлиги ва уларнинг ўсмир қизлар стероид статуси балансидаги аҳамиятини ўрганиш орқали касаллик ривожланиш хавфини потенциал оширувчи клиник-анамнестик, биохимиявий ва молекуляр-генетик маркёрлар асосида ҳайз цикли бузилиш хавфини аниқловчи “Интеграллашган шкала” ишлаб чиқилган. **Ижтимоий самарадорлиги:** клиник-анамнестик, биохимиявий ва молекуляр-генетик маркёрлар асосида яратилган “Интеграллашган шкала”

Ўсмир қизлар ҳайз цикли бузилиши ривожланишини башоратлаш, эрта ташҳислаш, олдини олиш орқали касалликни камайтириш имкони кенгайди. **Иқтисодий самарадорлиги:** олинган натижалар асосида беморларни амбулатор муурожаатлари сонини камайтиришга, оилавий поликлиникага 1 кунлик қатнов учун 50000 сўм сарфланади, қизларда ҳайз цикли бузилиши ва унинг асорати кузатилган беморларда қатнов учун оилавий поликлиникада хизмат кўрсатиш ҳисобидан бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** олинган натижалар асосида яратилган “Интеграллашган шкала” ўсмир қизлар ҳайз цикли бузилиши ривожланишини башоратлаш, эрта ташҳислашда муҳим аҳамият касб этди.

**бешинчи илмий янгилик:** ҳайз цикли бузилишларини даволаш мажмуасини танлашда ўсмир қизларнинг ёш хусусиятларини, ҳайз цикли бузилишлари тури ва шаклларини, оғирлик даражаси ва мавжуд соматик ва генитал касалликларни инобатга олиб, унинг этиопатогенетик, комплекс профилактик терапиясига асосланган даво алгоритми яратилган ва уни қўллаш динамикасида касаллик клиник-лаборатор ижобий самарадорлиги исботланган. **Ижтимоий самарадорлиги:** даволаш усулларини янада такомиллаштириш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, жиддий асоратларининг олдини олиш ва камайтириш имконини берган ва репродуктив потенциални сақлашдаги самарадорлиги баҳоланган. **Иқтисодий самарадорлиги:** ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишлари хавф омилларини эрта аниқлаш, коррекция қилиш ва олдини олиш чораларини қўллаш туфайли 76 миллион 140 минг сўм иқтисодий самарадорликка эришиш билан бирга деярли 92% беморларда ижобий натижа кузатилиб, ҳаёт сифати даражаси ошган. **Хулоса:** ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини комплекс даволаш алгоритминини қўллаш орқали даволаш самарадорлигига ҳамда касалликни тақрорланиш хавфини камайтиришга эришилган.

Натижалар «Ўсмир қизларда ҳайз циклининг бузилиши ривожланишининг муҳим омиллари ва уларни олдини олиш усуллари» номли (Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгашининг 2023 йил 6 июлдаги № 23-м/069- сон хулосасига кўра тасдиқланган маълумотнома) ва “Генетик предикторларни ҳисобга олган ҳолда ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини даволаш ва олдини олиш самарадорлигини ошириш усуллари” (Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгашининг 2023 йил 6 июлдаги № 23-м/068 сон хулосасига кўра тасдиқланган маълумотнома) номли услубий тавсияномалар ишлаб чиқилган ва Бухоро шаҳар туғруқ комплекси, РИОваБСИАТМ ДМ Бухоро вилояти филиали ҳамда РИОваБСИАТМ ДМ Самарқанд вилояти филиаллари амалиётига татбиқ этилган (ССВ Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10-сонли йиғилиш баённомаси хулосаси). Амалиётга татбиқ этилган натижалар ўсмир қизларда ҳайз циклининг бузилишини эрта аниқлаш ва даволаш сифатини яхшилаш, касалликнинг асоратлар частотаси ва бепуштликни қисқартириш, даволаш харажатларини камайтириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 36 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 21 та мақола, жумладан 14 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 202 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

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

Диссертациянинг **биринчи бобида** муаммога доир олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шунингдек, ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишлари клиник шакллари ва уларнинг ривожланиш механизми, етакчи диагностика усуллари, замонавий даволаш жиҳатлари, олдини олишга қаратилган чоратadbирларни талқин қилишга бағишланган сўнгги йиллар илмий натижалари маҳаллий ва хорижий муаллифлар тадқиқот натижалари мисолида батафсил шарҳланган. Биринчи боб олиб борилган илмий тадқиқот ишининг муҳимлигини асослаб берувчи хулоса билан яқунланган.

Диссертациянинг «**Текшириш усуллари ва кузатувлар тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида ҳайз цикли бузилиши билан азият чекадиган ўсмир қизларда олиб борилган клиник, лаборатор-инструментал текшириш усуллари, соматик ва генитал статусни баҳоловчи тавсиф, уларнинг диагностик аҳамияти, ўтказилган тадқиқотларнинг тартиб ва шарт-шароитлари ҳамда баҳолаш мезонлари изоҳланган. Барча беморларда анкета сўровномаси, антропометрия, Таннер шкаласига биноан ёшга доир жинсий белгиларнинг ривожланишига баҳо бериш; Ферриман-Голлвея шкаласи бўйича гирсутизмни аниқлаш учун умумий кўриқдан ўтказиш: генитал аъзолари трансабдоминал УТТ (Mindray DC-3); кўрсатмага кўра терапевт, эндокринолог ва бошқа тор мутахассисларнинг консултациялари ташкил этилган. Лаборатор таҳлиллар хемилюминесцент-иммуноанализ (MAGLUMI

800 IHL-Snibe,China) усулида амалга оширилган. Қон зардобида ФСГ, ЛГ, умумий тестостерон, эркин тестостерон, эстрадиол, ДГЭАС, прогестерон, ТТГ,Т4, D витамини ва магний, рух, темир, кальций микроэлементлари концентрациялари текширилган. Молекуляр-генетик таҳлиллар Ўзб.Р ССВ тасарруфидаги ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг "Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологияси" бўлимида профессор, т.ф.д. Бобоев Қ.Т. раҳбарлигида олиб борилган. Тадқиқотлар Real-time PSR режимида "ROTOR-GENE Q" аппаратида (Giagen-GmbH,Германия) амалга оширилган. Ўсмир қизларнинг периферик веноз қонидан ажратилган ДНК намуналари тадқиқот материали бўлиб хизмат қилган. Бемор ва назорат гуруҳларида GNRHR генида Arg262Gln,VDR генидаги A/G ва CYP19A1 генидаги C/T полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси текширилган.

Диссертациянинг **“Менструал бузилиши мавжуд ўсмир қизларда клиник ва биокимёвий ўзгаришлар ва уларнинг ўзаро ассоциацияси”** деб номланган учинчи бобида ХЦБ мавжуд қизларда клиник белгилар хусусияти ва хавф омилларининг биохимиявий кўрсаткичлар билан ўзаро корреляцион боғланиш хусусиятлари батафсил баён этилган.

Анамнестик ва объектив текширув натижаларига кўра, менструал бузилиши ривожланишида аҳамиятга эга потенциал хавф факторларини учраш частотаси асосий таркибнинг 1- ва 2-гуруҳлари ва шартли соғлом ўсмир қизларда ўзаро солиштириб кўрилди (1-жадвал).

#### 1-жадвал

#### Ҳайз цикли бузилишига сабаб бўлувчи аҳамиятли омиллар

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=192		Ҳайзнинг кам келиши n=105		Ҳайзнинг кўп келиши n=87		Назорат гуруҳи n=80	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Онасининг анамнезида бепуштлиқ	30	15,6*	18	17,1*	12	13,7	4	5,0
Ҳомиладорликнинг асоратли ўтиши	116	60,4**	65	61,9**	51	58,6*	9	11,2
Туғруқнинг асоратли ўтганлиги	50	26,0*	26	24,8*	24	27,6*	10	12,5
Онада менструал дисфункция	87	45,3**	51	48,6**	36	41,3**	3	3,7
Беморда ўРВИнинг тез-тез такрорланиши	75	39,0**	45	42,8**	30	34,5**	5	6,2
Қалқонсимон без касалликлари	51	26,5*	29	27,6*	22	25,2*	9	11,2
Жисмоний ривожланишдан орқада қолиш	41	21,3**	25	23,8**	16	18,3**	0	0,0
Акций зуриқиш	34	17,7	18	17,1	16	18,4	7	8,7
Салбий ижтимоий яшаш омиллари	35	18,2*	20	19,0*	15	17,2	6	7,5
Сурункали уйқуга туймаслик	33	17,2	17	16,2	16	18,4	6	7,5
Асабийлик ҳолатларига мойиллик	22	11,45	11	10,5	11	12,6	4	5,0
Нотўғри ва нораціонал овқатланиш	55	28,6*	32	30,5**	23	26,4*	3	3,75

Об-ҳаво ва яшаш жойини тез-тез ўзгартириш	14	7,3	8	7,6	6	6,9	4	5,0
---	----	-----	---	-----	---	-----	---	-----

Изоҳ: назорат гуруҳига нисбатан, \* - статистик ишончлилик < 0,05; \*\* - статистик ишончлилик < 0,01; \*\*\* - статистик ишончлилик < 0,001.

Касаллик келиб чиқиши эҳтимоли статистик ишончли кенг тарқалган факторлар бўйича эҳтимоллар нисбати (**OR**) кўрсаткичи орқали ҳисобланди. 1-жадвалда намоён бўлганидек, ҳайзнинг кам келиши ва кўп келиши туридаги бузилишлари бор гуруҳларда ҳайз бузилиши ривожланиш эҳтимолини сезиларли оширган хавф факторлари сифатида, ҳомиладорликнинг асоратли ўтиши- эҳтимоллар нисбати бўйича 9,2 маротаба (95%CI: 4,44-14,1) ва 8.0 маротаба (95%CI: 3,80-13,90) ошириши, беморда ўРВИнинг тез-тез такрорланиши эса касалликлар ривожланиш эҳтимолини мос равишда, 5,25 марта (95%CI: 2,44-11,3) ва 3,68 марта (95%CI: 1,66-8,17) ошириши, беморларда эутиреодит бўқоқнинг мавжудлиги эса касалликлар ривожланиш эҳтимолини мос равишда, 5,1 марта (95%CI: 2.71-9.57) ва 4,43 марта (95%CI: 2,31-8,50) ошириши аниқланди.

Шунингдек, текширилган гуруҳ ўсмир қизларида гормонал статусни ўрганиш мақсадида қон таркибидаги гонадотроп ва тиреотроп гормонлар концентрациясининг қиёсий кўрсаткичлари ўрганилди (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Ҳайз цикли бузилиши мавжуд ва шартли соғлом ўсмир қизларда баъзи биокимёвий кўрсаткичлар фарқи.

Кўрсаткичлар	Ҳайзнинг кўп ва тез-тез келиши	Ҳайзнинг кам келиши+аменорея	Назорат гуруҳи
ФСГ(мЕд/мл)	10.05±0.73 <sup>^^^</sup>	13.14±0.85 <sup>***</sup>	10.15±0.58
ЛГ (мЕд/мл)	10.66±0.81 <sup>^^^</sup>	27.5±0.95 <sup>***</sup>	9.84±2.2
ЛГ/ФСГ	1.06±0.12 <sup>^^^</sup>	2.09±0.37 <sup>***</sup>	0.95±0.38
T (умум)(нмоль\л)	3.15±0.33 <sup>***</sup>	3.3±0.26 <sup>***</sup>	0.98±0.05
T (эркин) (пг\мл)	2.35±0.13 <sup>^^</sup>	3.66±0.34 <sup>***</sup>	2.13±0.12
Э2 (пг/мл)	93,4±3.89 <sup>^^^***</sup>	25.94±2.16 <sup>***</sup>	46±2.16
УТ/Э2	1.38±1.84 <sup>^^^***</sup>	68.15±10.4 <sup>***</sup>	6.69±0.46
ДГЭАС (мг\дл)	380.7±17.3 <sup>***</sup>	376.7±16.1 <sup>***</sup>	217.67±10.8
Прогестерон (нмоль\л)	5.3±0.38 <sup>^^^***</sup>	12.44±0.56 <sup>***</sup>	2.74±0.38
ТТГ (мЕд/мл)	2.44±0.14 <sup>^^</sup>	3.74±0.31 <sup>*</sup>	2.69±0.11
T4 эркин (нг\мл)	10.99±0.35 <sup>^***</sup>	12.9±0.51	13.2±0.29
Пролактин (мЕд/мл)	287.3±13.9 <sup>^*</sup>	348.5±14.1	329.9±9.7
25 (ОН)Д (нг\мл)	22.87±1.0 <sup>***</sup>	20.77±0.56 <sup>***</sup>	29.71±0.85

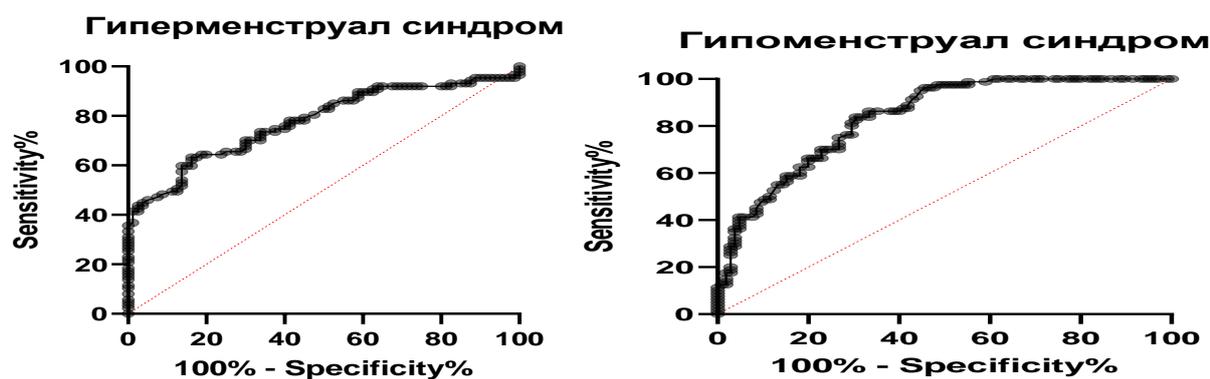
Изоҳ: назорат гуруҳига нисбатан\* – p<0,05; \*\*- p<0,001; \*\*\* – p<0,0001, - ҳайзнинг кам келиши гуруҳига: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^ – p<0,001.

2-жадвалда келтирилганидек, ҳайзнинг кам келиши+аменорея мавжуд қизларда, ФСГ миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,29 бараварга (p>0,05) ошганлиги, ЛГ концентрацияси бемор гуруҳларда назорат гуруҳидан деярли фарқ қилмаганлиги аниқланди (p>0,05). Шунга кўра, ЛГ ва ФСГ нисбати

ҳисобланганида, бу кўрсаткич ҳайзнинг кам келиши+аменорея мавжуд беморларда назорат гуруҳига нисбатан 2,2 марта юқорилиги ( $p < 0,001$ ) билан эътиборни тортади. Шунингдек, андрогенлар концентрацияси хусусан, умумий тестостерон миқдори кўп ва кам ҳайз келиши мавжуд беморларда, мос равишда назорат гуруҳидан 3,21 ва 3,37 марта юқорилиги ( $p < 0,001$ ) тасдиқланган. Эстрадиол миқдори ҳайзнинг кўп келиши билан азият чекадиган қизларда назорат гуруҳига нисбатан 2 марта юқорилиги ( $p < 0,001$ ), бошқа томондан гипоменструал синдром мавжуд беморларда эса назорат гуруҳига нисбатан 1,77 марта камлиги ( $p < 0,001$ ) аниқланган. Айнан шу гуруҳда андроген/эстроген ёки умумий тестостерон/эстрадиол нисбати ҳисобланганида, мос равишда 1,38 марта ( $p < 0,001$ ) ва 10,1 марта ( $p < 0,001$ ) юқорилиги аниқланган.

Ҳайзнинг кам келиши турида аниқланган биокимёвий ўзгаришлар сирасига, ФСГ миқдорини ишончли ортганлиги ва шу сабабли ЛГ/ФСГ нисбатининг абнормал ошиши, ҳамда эркин тестостерон миқдорининг сезиларли ошганлиги ва эстрадиол миқдорининг ишончли камайганлиги, шу сабабли УТ/Э2 нисбатининг абберант равишда ошганлигини киритиш мумкин. Шунингдек, ТТГ миқдори ҳам айнан шу гуруҳда статистик аҳамиятли ошганлиги кузатилган.

D витамини дефицити натижасида ароматаза экспрессияси пасайиши андроген ва эстрогенлар нисбатини ўзгаришига сабаб бўлиши орқали плазмадаги эркин андрогенлар миқдорини ошишига олиб келиши мумкинлигини эътиборга олиб, D витамини дефицитининг ўсмир қизларда турли хилдаги менструал дисфункциялар ривожланишидаги роли ўрганилган. Натижаларга кўра, 25(OH) D дефицити гарчи иккала турдаги ҳайз бузилиши ривожланишида аҳамиятли деб топилган бўлсада, унинг касаллик ривожланишидаги прогностик самарадорлиги гипоменструал турдаги ўзгариш учун юқорироқ эканлиги ROC анализи текшируви орқали ҳам ўз тасдиғини топган (1-расм).



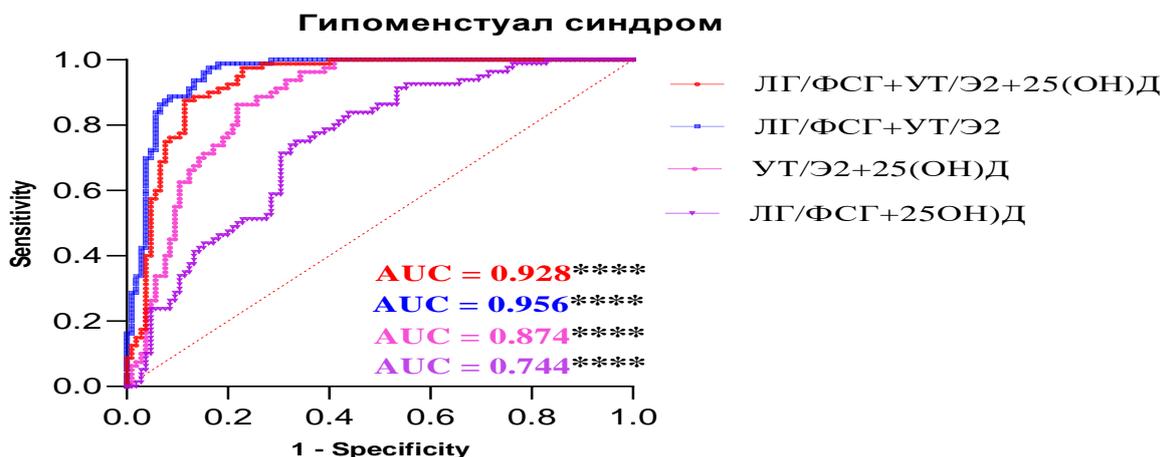
**1-расм. 25(OH) D дефицитининг ҳайз циклининг кўп ва кам келиши турларидаги бузилишлари ривожланишидаги прогностик самарадорлигининг ROC эгри чизиғи орқали ифодаси.**

Шу қаторда, гормонал ўзгаришларнинг касаллик ривожланишидаги прогностик аҳамияти аниқлаш мақсадида, сезгирлик (SE), махсуслик (SP), диагностик самарадорлик (AUC) ва патогенетик аҳамиятини аниқлаш

мақсадида хавф омили (OR) каби кўрсаткичларга текширилган ва диагностик самарадорлик куйидагича баҳоланган: 100-90% ёки 1,0-0,9 – аъло даражада, 90-80% ёки 0,9-0,8 – жуда яхши даражада, 80-70% ёки 0,8-0,7 – яхши даражада, 70-60% ёки 0,7-0,6 – ўртача даражада, 60-50% ёки 0,6-0,5 қоникарсиз даражада).

Жумладан, юқори миқдордаги эстрадиол кўрсаткичининг гиперменструал белгилари устунлигидаги бузилишларни прогнозлашдаги сифати аъло даражада (AUC=0,93) эканлиги, УТ/Э2 нисбатининг абнормал пастлигининг прогностик аҳамияти сифати яхши даражада (AUC=0,74,6) эканлиги маълум бўлган. Гиперменструал белги устунлиги мавжуд қизларда юқори миқдордаги эстрадиол кўрсаткичи айнан шу турдаги ҳайз бузилиши ривожланиш эҳтимолини 121,5 мартага (95%CI: 40,2-366,8;  $p<0,001$ ) ошириши, УТ/Э2 нисбатининг абнормал пастлиги эса 17,34 мартага (95%CI: 6,82-44,1;  $p<0,001$ ) ошириши, пролактин миқдорини камайиши эҳтимолликни 4,15 (95%CI: 1,82-9,45;  $p<0,001$ ) мартага ҳамда эркин тироксин миқдорининг камайиши эса касаллик эҳтимолини 2,79 (95%CI: 1,42-5,49;  $p=0,03$ ) мартага ошириши аниқланган.

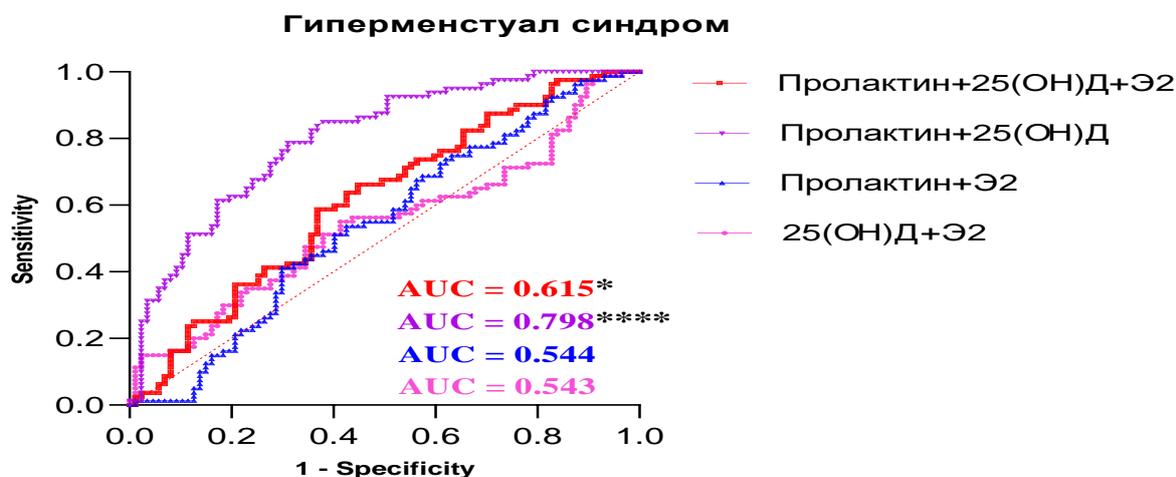
Ҳайзнинг кам келиши гуруҳида гормонал кўрсаткичларнинг прогностик қиймати эҳтимоллар нисбати бўйича таҳлил қилинганда куйидагилар маълум бўлган: абнормал ЛГ/ФСГ нисбати ва УТ/Э2 нисбати юқорилиги айнан шу турдаги касаллик келиб чиқиш эҳтимолини, мос равишда 12,3 мартага (95%CI: 5,55-27,3;  $p<0,001$ ) ва 9,3 мартага (95%CI: 3,89-22,39;  $p<0,001$ ) ошириши аниқланди. Бундан ташқари, юқори миқдордаги эркин тестостерон ва ТТГ кўрсаткичлари келтирилган турдаги бузилиш келиб чиқиши эҳтимолини 3,14 (95%CI: 1,56-6,31;  $p<0,001$ ) марта ва 2,95 (95%CI: 1,42-6,16;  $p=0,004$ ) мартага ошириши аниқланган. Келтирилган факторларнинг ҳайзнинг кам келиши ривожланишидаги уч карра ва икки карралик синтропик таъсири прогностик аҳамияти текширилганида абнормал юқори ЛГ/ФСГ ва УТ/Э2 нисбати прогностик аҳамияти аъло даражали (AUC=0,956;  $p<0,001$ ), юқори ЛГ/ФСГ нисбати ва 25(ОН) D дефицити синтропик таъсирининг прогностик аҳамияти жуда яхши даражали (AUC=0,874;  $p<0,001$ ), ҳамда юқори УТ/Э2 нисбати ва 25(ОН) D дефицити прогностик модел сифатидаги аҳамияти яхши сифатли (AUC=0,744;  $p<0,001$ ) эканлиги аниқланган. Келтириб ўтилган кўрсаткичлар уч карра синтропик таъсири ўсмир қизларда ҳайзнинг кам келиши туридаги ҳайз бузилиш билан, келтирилган кўрсаткичларнинг мустақил намоён бўлганига нисбатан кучли мусбат ассоциацияланиши ва келтирилган кўрсаткичларнинг касаллик ривожланиши прогнозлашда интегратив таъсири аъло сифатлилигини кўрсатган (2-расм).



**2-расм. Ҳайзнинг кам келиши+аменорея туридаги бузилиш ривожланишидаги гормонал кўрсаткичлар синтропик таъсирининг прогностик самарадорлигини аниқлашда ROC эгри чизиғи.**

Изоҳ: Келтирилган кўрсаткичлар учун прогностик самарадорлик кўрсаткичини ҳисоблашдаги бўсаға чегараси –  $(\text{Mean}+2\sigma)_{\text{назорат гуруҳи}}$  бўйича ҳисобланган.

Шунингдек, кўрсаткичларнинг икки карра синтропик таъсири бўйича, юқори пролактин ва 25(OH) D дефицити ўсмир қизларда ҳайзнинг кўп келиши мавжудлигини ташхислашда, мустақил ҳолдаги юқори эстрадиолдан кейинги энг сифатли предиктор аҳамиятига эгалигини кўрсатган (3-расм).



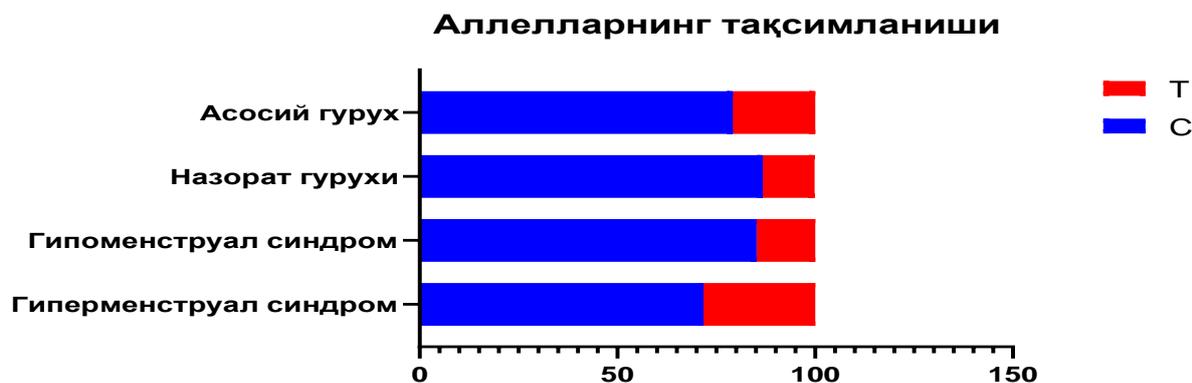
**3-расм. Турли гормонал маркёрларнинг ҳайзнинг кўп ва тез-тез келиши типдаги бузилиш ривожланишидаги синтропик таъсири прогностик самарадорлигини аниқлашда ROC эгри чизиғи.**

Изоҳ: Келтирилган кўрсаткичлар учун прогностик самарадорлик кўрсаткичини ҳисоблашдаги бўсаға чегараси –  $(\text{Mean}+2\sigma)_{\text{назорат гуруҳи}}$  бўйича ҳисобланди.

Ўсмир қизларнинг ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, антропометрик маълумотлар ва ультратовуш натижаларини тақдим этишда улар 2 та: 11-13 ва 14-17 ёш тоифаларига бўлинган. Иккала ёш тоифасида ҳам камдан-кам ҳайз кўрадиган қизларда жисмоний ва жинсий ривожланишнинг кечикиш белгилари тез-тез ҳайз кўрадиган гуруҳга қараганда мос равишда 7 ва 3,6 марта тез-тез кузатилган. Бироқ, бу ҳолат ультратовуш текширувида

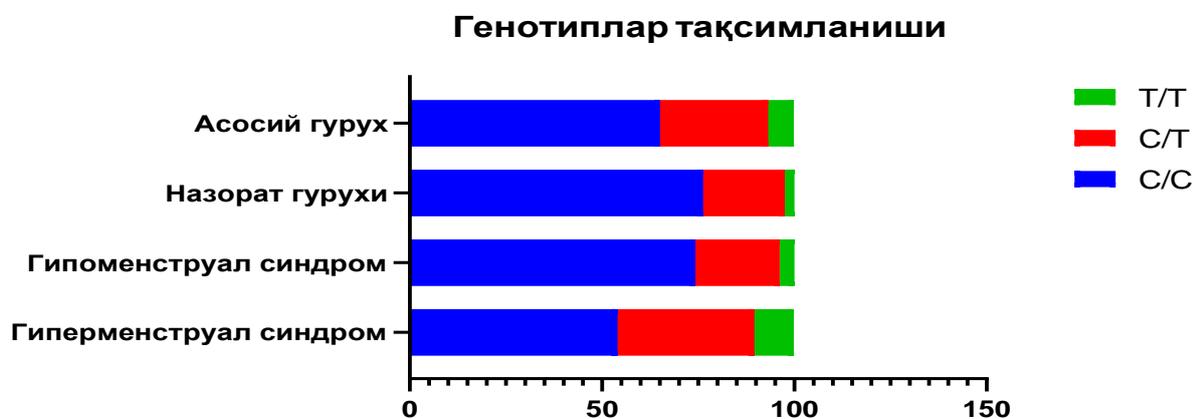
мос равишда фақат 57,1% ва 36,1% ҳолларда тасдиқланган.

Диссертациянинг **IV боби** менструал бузилиш мавжуд ўсмир қизларда молекулар генетик текширув натижаларини изоҳлайди. Тадқиқотда СҮР19А1 генининг rs726547 полиморфизмида минор – Т аллелнинг тақсимланиши асосий гуруҳда кўпроқ (назорат гуруҳида 13,1% ни ва асосий гуруҳда 20,8% ни ташкил этди) учраган. Ёввойи турдаги – С аллелининг улуши эса назорат гуруҳида асосий гуруҳга (мос равишда 79,2% ва 86,8%) нисбатан юқори (4-расм).



**4-расм. Ҳайз цикли бузилиши мавжуд ўсмир қизларда СҮР19А1 гени аллелларининг Ғоизларда тақсимланиши.**

Генотипларнинг тақсимланишига кўра, асосий гуруҳнинг 65,1 % да-гомозигот ёввойи СС генотипли, 28,1% да-гетерозигот генотипли ва 6,7% гомозиготли ТТ генотипли беморлар ташкил этган. Назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар, мос равишда, 76,25%, 21,25% ва 2,5%ни ташкил этган (5-расм). СҮР19А1 генида ўрганилган rs726547 полиморфизмида генотипларнинг тарқалиши Харди-Вайнберг тенгламасига мувофиқ текширилган. Асосий гуруҳда эмпирик – кузатилган ва кутилган - теоретик даражаларда гомозиготали генотиплар - С/С ва Т/Т индикатори мос равишда 0,651/0,626 ва 0,067/0,043 ни ташкил қилиб, гетерозигот генотип даражаси кутилган натижадан бир оз пастроқ эканлиги аниқланган (0,281/0,329;  $D = -0,14$ ).



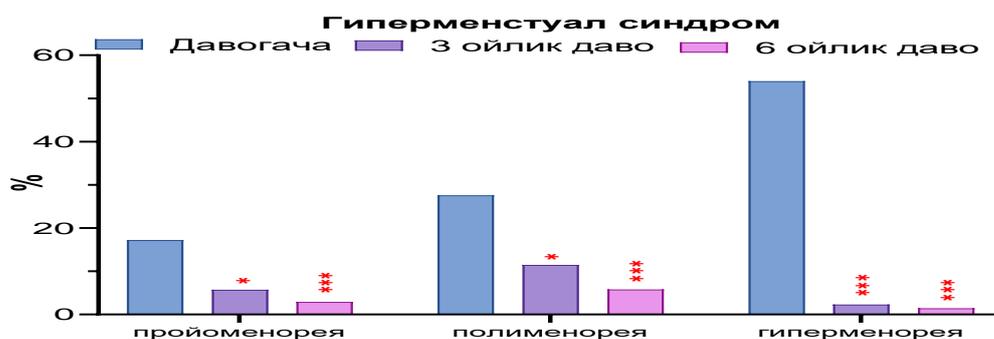
**5-расм. Ҳайз цикли бузилиши мавжуд ўсмир қизларда СҮР19А1 гени rs726547 полиморфизми генотипларининг тақсимланиши.**

Ўсмирларда ҳайз цикли бузилиши ривожланишида СҮР19А1 rs726547

полиморфизмининг патогенетик аҳамияти таҳлил қилинганда, эҳтимоллар нисбати бўйича (OR) ёввойи – С аллели ташувчилари касалликнинг ривожланиш эҳтимолини 0,43% (95% CI: 0,341-0,966) камайтиришини кўрсатган, бу эса С аллели касаллик ривожланишида статистик ишончли ( $\chi^2=4,44$ ;  $p=0,036$ ) протектив аҳамиятга эгаллигини кўрсатган. Бошқа томондан, тадқиқотда CYP19A1 rs726547 полиморфизми минор – Т аллелининг мавжудлиги ҳайз цикли бузилиши ривожланиш эҳтимолини статистик ишончли 74% га оширишини кўрсатган (OR = 1,74; 95% CI: 1,03-2,932;  $\chi^2 = 4,44$ ;  $p=0,036$ ). Шунингдек, CYP19A1 гени rs726547 полиморфизмида генотип ва фенотип орасидаги боғланиши текширилганида, Т/Т генотиби тутувчи беморларда, Э2 концентрацияси статистик ишончли ошганлиги ( $p<0,05$ ) аниқланган.

VDR гени rs1544410 полиморфизми ва ҳайз бузилиши мавжуд ўсмир қизлар аллеллар ва генотиплар тақсимланишига кўра, гарчи статистик ишончли боғланиш аниқланмаган бўлсада, хи-квадрат кўрсаткичи ёввойи G ва минор A аллеллар ҳайз бузилиши ривожланишида сезиларли тенденцияга эгаллиги аниқланган ( $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,13$ ). Шунингдек, GNRHR гени rs104893837 полиморфизмида минор аллел улуши асосий гуруҳда 2,3% тарқалганлиги билан ҳайз бузилиш ривожланиши орасида кучли тенденция мавжудлиги ( $\chi^2=3,8$ ,  $p=0,051$ ) ва генотиплар тақсимланиши бўйича ҳам статистик аҳамиятли ассоциация ( $\chi^2=3,88$ ,  $p=0,049$ ) аниқланган.

Диссертациянинг V боби “**Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини даволашга дифференциал ёндашув**” деб номланган бўлиб, мазкур бобда ҳайз цикли патологияси бор ўсмир қизлар учун даво тактикасини белгилашда, аввало уларнинг ёш хусусияти, жисмоний ва руҳий ҳолатини инобатга олган ҳолда ёндашиш заруриятига урғу берилган. **Ҳайзнинг тез-тез ва кўп бўлиши турида даволашнинг 1-босқичида** номедикаментоз даво (сухбат, рационал кун тартиби, овқатланиш рақиси, дозаланган спорт машқлари, зарарли одатларни бартараф этиш), **2-босқичида--** медикаментоз ногормонал (антифибринолитиклар - тренаксам кислота, этамзилат натрий, НЯҚП, утеротониклар, витаминотерапия, микроэлементлар) ҳамда **3-босқичида** гормонал терапия (аралаш орал контрацептивлар) ларнинг қўлланилиши асосланган. **Реабилитация босқичи** такрор қон кетишларни олдини олишга қаратилган. Даво самарадорлиги натижалари 3 ва 6 ойдан сўнг баҳоланган (6- расм)

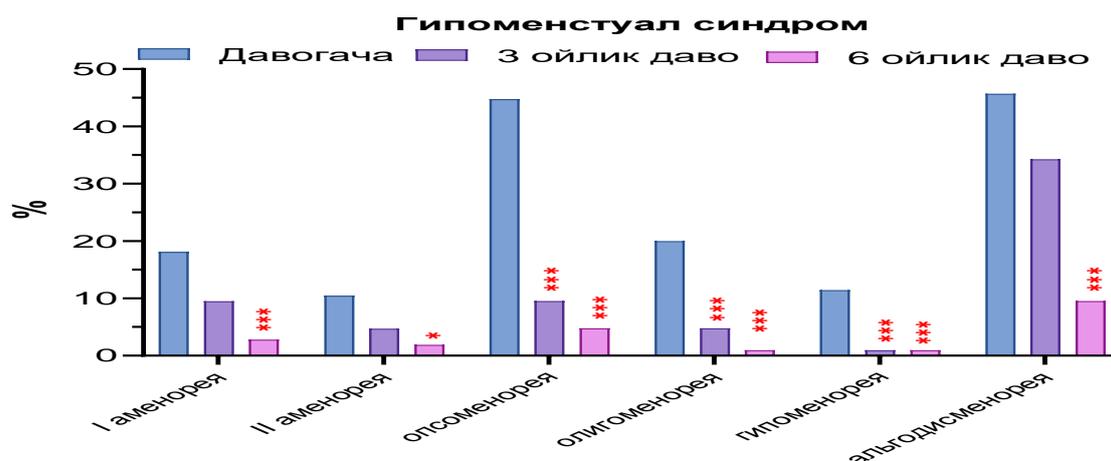


**6-расм. Аномал қон кетиши мавжуд қизларда ҳайз цикли клиник кўринишларининг даволаш динамикасида ўзгариши.**

Изоҳ: Даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан статистик ишонччилик: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Аномал қон кетиши мавжуд ўсмир қизларда даволаш жараёнида сезиларли ва статистик ишончли ўзгаришлар қайд этилган. Жумладан, пройоменорея билан қизлар сони 3 ойдан сўнг 17,2% дан 6,8% гача камайиб, 6 ойдан сўнг бутунлай йўқолган. Шунингдек, гиперменорея кўринишидаги бузилиш билан дастлаб 54 % ўсмир қизлар азият чеккан бўлса, 3 ойдан сўнг уларнинг улуши 20,6% ни, 6 ойдан кейин эса атиги 5,7% ни ташкил этди.

Ҳайзи аҳён-аҳён келадиган қизларда энг салмоқли ўзгаришлар опсоменорея, альгоменорея ва олигоменорея кўрсаткичларида намоён бўлиб, улар мос равишда 3,11; 3, 16; 2,3 бараварга камайган (7-расм).



**7-расм. Ҳайзи аҳён-аҳён келадиган қизларда клиник кўринишларнинг даволашга боғлиқ ўзгариши.**

Изоҳ: Даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан статистик ишонччилик: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Ушбу гуруҳ қизларида альгоменорея 3 ойдан кейин дастлабки кўрсаткичга нисбатан 2,53 бараварга, 6 ойдан сўнг эса 10,7 бараварга камайганлиги эътиборга молик. Шунингдек, эстроген этиш керакки, оғриқли ҳайз кўрувчи ўсмир қизларнинг иккала гуруҳида ҳам, нафақат кўрсаткичлар сони бўйича, балки оғриқ интенсивлигига кўра ҳам ижобий натижалар олинган. Қизларнинг ностероид яллиғланишга қарши препаратларга бўлган эҳтиёжи кескин камайган. Бу уларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичларига тўғридан-тўғри ижобий таъсир этган.

Шунингдек, ўсмир қизлардаги гормонал кўрсаткичлар даволашдан олдинги ҳамда 3 ва 6 ойдан кейинги ўзгаришлари кузатиб борилган. ФСГ миқдори ҳайзнинг кам келиши гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан деярли 1,5 бараварга (49%) га камайган. 3 ой ва 6 ой давомида кузатилганда ЛГ ва ФСГ нисбати, ҳайзнинг кам келиши билан намоён бўладиган турида назорат гуруҳи кўрсаткичларига тобора яқинлашганлиги кўринади. Ҳайзнинг кўп келиши мавжуд қизларда гормонал статусдаги яққол ўзгаришлар эстрадиол, умумий тестостерон ва прогестерон мисолида кўринган. Эстрадиолнинг дастлабки кўрсаткичга нисбатан 3- ва 6-ойларга келиб, мос равишда 1,88 ва 3,17 бараварга камайиши қон тўтатишга қаратилган комплекс чора-

тадбирларнинггина эмас, балки рецидивга қарши чораларнинг ҳам самарадорлигини намоён этган.

D витамин танқислиги ҳар иккала гуруҳда ҳам бартараф этилган ва унинг 3 ойдан сўнг мос равишда 1,4 ва 1,3 бараварга, 6 ойга келиб эса дастлабки кўрсаткичга нисбатан 1,69 ва 1,71 баравар ошишига эришилган.

Ҳайзи кам намоён бўлувчи қизларда 3 ойдан сўнг МЭ дастлабки кўрсаткичларига солиштирилганда: кальций миқдори 1,3 баравар, темир миқдори 1,7, магний миқдори 1,1 ва цинк миқдори 1,6 бараварга ошиб, меъёрнинг пастки чегарасида бўлган. Аномал қон кетиши кузатилган қизларда энг аҳамиятли кўрсаткичлар темир ва цинкда намоён бўлган ва мос равишда 3 ойдан кейин 1,2 ва 1,1 баравар кўтарилган.

**Ҳайз цикли бузилиши хавфини аниқловчи интеграллашган шкаланинг аҳамияти:** шкалага 21 та, аҳамиятли деб топилган анамнестик, клиник, лаборатор кўрсаткичлар киритилган. Шкалага киритиш мезонлари қуйидаги статистик шартларга мос келиши билан ҳисобланди:  $\chi^2 > 3,86$ ,  $P < 0,05$ , OR (шанслар нисбати)  $> 1,0$  ва назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли юқори эканлиги, деб қабул қилинган. Ҳар бир кўрсаткич  $\chi^2$  (ДИ 95%) дан олинган натижага мувофиқ ҳисобланди. Бунда:  $\chi^2$  3,86 дан 5 гача диапазонда бўлганда— кўрсаткичга 1-хавф омили (1 балл),  $\chi^2$  5,01 дан 7 гача 2-хавф омили (2 балл),  $\chi^2$  7,01 дан юқори бўлганда 3-хавф омили (3 балл) берилган (3-жадвал).

**Фойдаланиш тартиби:** шкаладаги баллар йиғиндиси 0-8 баллни ташкил этганда ҳайз циклининг бузилиши хавфи паст, 9-18 баллда хавф ўртача, 19-30 баллда хавфи юқори ҳамда 31 балл ва ундан юқори ҳолларда хавф максимал деб баҳоланган. Тадқиқот натижалари асосида гормонал маркёрларга асосланган дифференциал предикторлар (4-жадвал) ва уларнинг икки ва уч карралик синтропик таъсирига асосланган гормонал предикторлар (5-жадвал) қуйида келтирилган. Ҳайз цикли издан чиққан ўсмир қизларда текшириш ва даволаш алгоритми 8-расмда изоҳланган.

### 3-жадвал

#### Ҳайз цикли бузилиши хавфини аниқловчи интеграллашган прогностик шкала

Кўрсаткичлар	$\chi^2$	P	ХО
Онасининг анамнезида бепуштлик	3,88	0,035	1
Хомиладорлик ва туғруқнинг асоратли ўтиши	6,46	0,006	2
Онада менструал дисфункция	3,90	0,048	1
Беморда сурункали инфекциянинг такрорланиши	6,33	0,006	2
Жисмоний ривожланишдан орқада қолиш	4,46	0,045	1
Эутиреодит буқоқнинг борлиги	3,90	0,048	1
Ортиқча вазн ва семизлик	8,30	0,002	3
Иккиламчи жинсий белгиларнинг кечикиши	7,34	0,002	3
Ориқлик	5,65	0,006	2
Мунтазам ақлий ва жисмоний зўриқишли кун тартиб	5,90	0,006	2
Муддатидан илгари туғилганлик	6,45	0,007	2
Сурункали уйқуга туймаслик	8,48	0,002	3

Эркаклар типда тукланиш	3,86	0,032	1
Нотугри ва нораціонал овқатланиш	8,22	0,002	3
Об-хаво ва яшаш жойини тез-тез ўзгартириш	3,88	0,047	1
Ҳайз цикли барқарорлашувининг кечикиши	6,67	0,006	2
Микроэлементлар танқислиги	8,03	0,002	3
D витамин танқислиги	7,65	0,006	3
CYP19A1 rs 726547 P-да T мутант аллел ва CT генотипнинг учраши	11,4	0,001	3
GNRHR rs 104893 P-да A минор аллел ва GA генотипнинг аниқланиши	4,44	0,001	1
VDR rs 1544410 полиморфизми A аллелининг учраши	3,88	0,038	1

4-жадвал

### Ҳайз цикли бузилишининг дифференциал предикторлари

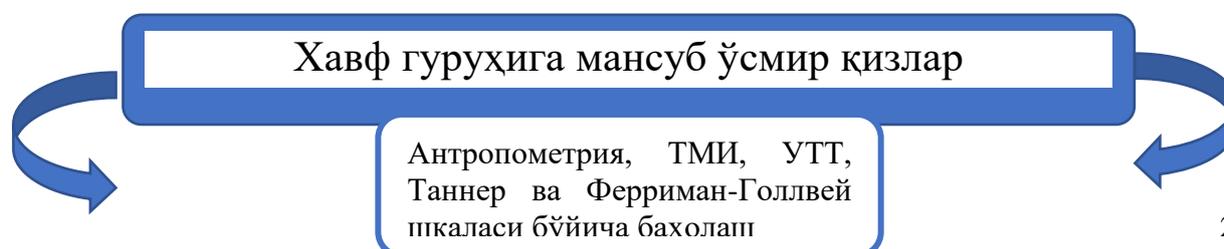
хайзнинг кам келиши+аменорея	Кўрсаткичлар	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
	ЛГ/ФСГ ↑	0.61	0.89	<b>0.73</b>	<b>12.3</b>	5.55-27.3	<0.001
	ЭТ ↑	0.4	0.825	<b>0.58</b>	<b>3.14</b>	1.56-6.31	<0.001
	УТ/Э2 ↑	0.93	0.675	<b>0.82</b>	<b>9.3</b>	3.89-22.39	<0.001
	ТТГ ↑	0.34	0.85	<b>0.56</b>	<b>2.95</b>	1.42-6.16	0.004
	D Витамин ↓	0.69	0.837	<b>0.75</b>	<b>12.36</b>	5.90-25.89	<0.001

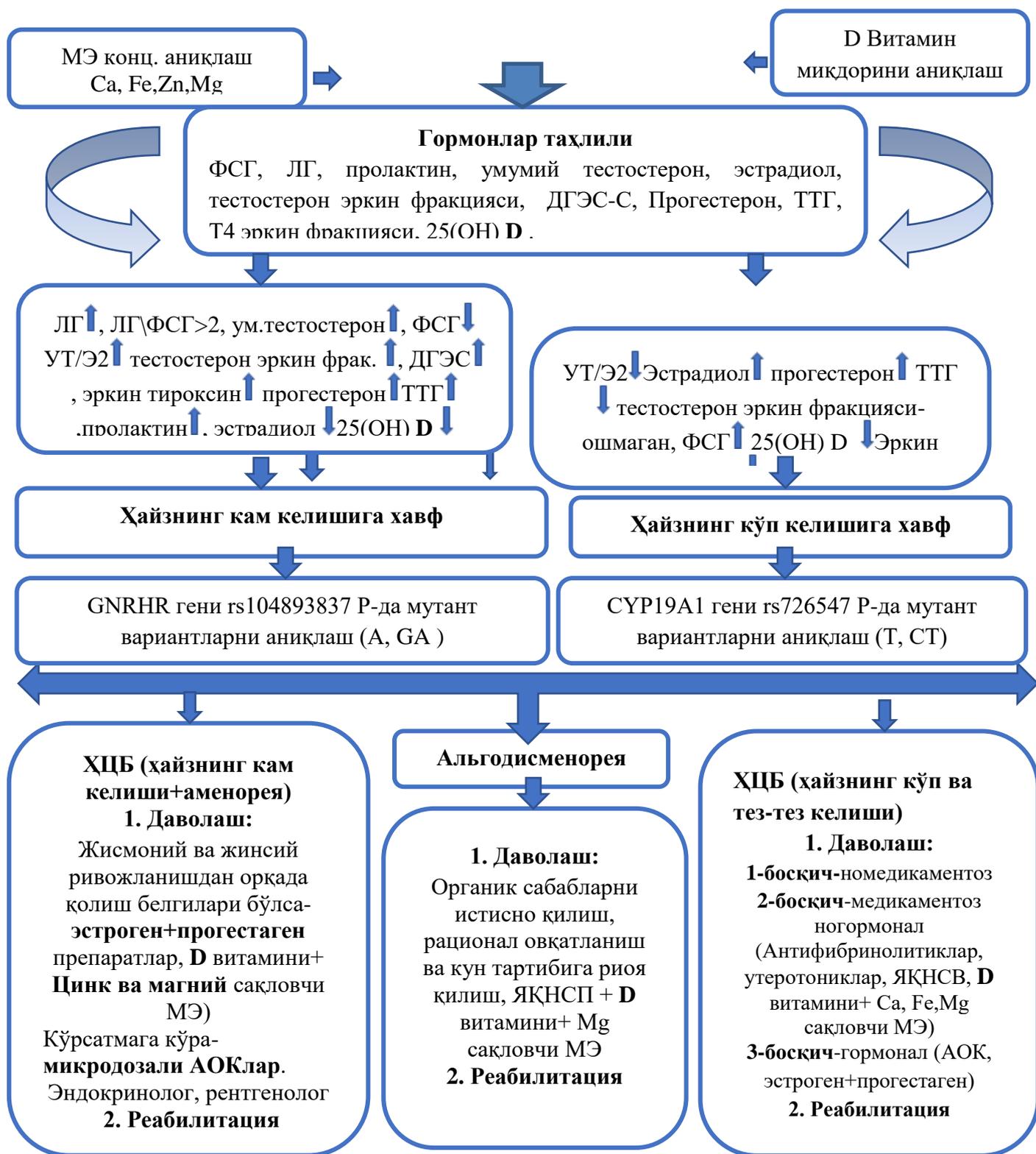
хайзнинг қўп ва тез-тез келиши	Кўрсаткичлар	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
	Э2 ↑	0.94	0.912	<b>0.93</b>	<b>121.5</b>	40.2-366.8	<0.001
	T4 ↓	0.45	0.775	<b>0.60</b>	<b>2.79</b>	1.42-5.49	0.03
	УТ/Э2 ↓	0.943	0.487	<b>0.746</b>	<b>17.34</b>	6.82-44.1	<0.001
	Пролактин ↓	0.34	0.89	<b>0.60</b>	<b>4.15</b>	1.82-9.45	<0.001
	D Витамин ↓	0.62	0.837	<b>0.72</b>	<b>8.43</b>	4.04-17.59	<0.001

5-жадвал

### Ҳайз цикли бузилишининг дифференциал синтропик предикторлари

хайзнинг кам келиши	Кўрсаткичлар	OR	95%CI	P	AUC
	ЛГ/ФСГ + УТ/Э2 + 25(OH) D	53.66	3.21-895.8	<0.0001	0.928
	ЛГ/ФСГ + УТ/Э2	21.61	6.41-72.89	<0.0001	0.956
	ЛГ/ФСГ + 25(OH) D	16.33	3.77-70.69	0.0002	0.874
	УТ/Э + 25(OH) D	29.25	6.82-125.4	<0.0001	0.744
Хайзнинг қўп келиши	Кўрсаткичлар	OR	95%CI	P	AUC
	Э2+ Пролактин + 25(OH) D	8.67	0.459-163.7	0.149	0.615
	25(OH) D +Пролактин	8.0	0.976-65.47	0.053	0.544
	Пролактин + Э2	4.92	1.358-17.83	0.015	0.798
	Э2 + 25(OH) D	6.91	0.831-54.49	0.074	0.543





**8-расм. Ҳайз цикли бузилиши мавжуд қизларни олиб бориш алгоритми**

## ХУЛОСАЛАР:

1. Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишининг опсоменорея (44,7%), альгоменорея (45,6%) ва гиперменорея (54,1%) каби клиник кўринишлари устунлик қилган. Ўсмир қизнинг онасида ҳомиладорликнинг асоратли ўтиши (61,9%), онада менструал дисфункция қайд этилганлиги (48,6%), нотўғри ва нораціонал овқатланиш (30,5%), сурункали соматик касалликларнинг мавжудлиги (42,8%) аҳамиятли сабаб омиллари ичида аксариятни ташкил этган.

2. Аномал қон кетишни прогнозлашда юқори миқдордаги эстрадиол кўрсаткичи сифати аъло даражада ( $AUC=0,93$ ) эканлиги ва унинг ҳайз бузилиши ривожланиш эҳтимолини 121,5 мартага ( $p<0,001$ ) ошириши, УТ/Э2 нисбатининг пастлиги эса прогностик сифат даражаси яхши эканлиги ( $AUC=0,74,6$ ) ва эҳтимоллики 17,34 мартага ( $p<0,001$ ) ошириши аниқланган. ЛГ/ФСГ ва УТ/Э2 нисбатларининг юқорилиги ҳайзнинг кам келиши эҳтимолини, мос равишда 12,3 ва 9,3 мартага ошириши ва синтроптик таъсири ҳолатида энг сифатли предиктор эканлиги аниқланган.

3. D витамин дефицити ҳолатида эстрадиол миқдори унинг нормал концентрацияси ҳолатидагига нисбатан 11,6% га ( $p<0,05$ ) камайганлиги аниқланган. ҲҚБ нинг ҳайзнинг кам келиши билан намоён бўладиган турида D витамин дефицити ҳолатида ФСГ 27,3% га ( $p<0,05$ ) кўплиги, ЛГ/ФСГ нисбатининг 57% га ( $p<0,05$ ), УТ/Э2 нисбатининг эса 75,8% га ( $p<0,05$ ) ошганлиги билан намоён бўлиб, D витамини дефицитининг айнан шу турдаги ҲҚБ ривожланишидаги прогностик самарадорлиги юқорироқ эканлиги ROC таҳлили орқали исботини топган.

4. Ҳайзнинг кам ва аҳён-аҳёнда келувчи тури мавжуд қизларда айнан Цинкнинг кўп ҳайз келиши билан азият чекувчи қизларга нисбатан 3 баравар камлиги ҳамда ФСГ миқдори билан мусбат корреляцияси унинг тухумдон фаолияти учун троп эканлигига ишора этган. Шу билан бирга қондаги темир миқдорининг ҳайзнинг кўп кетиши тури мавжуд қизларда 1,6 баравар кам эканлиги аниқланган.

5. Тадқиқотга киритилган ўзбек популяцияси қизларида СҮР19А1 гени rs726547 полиморфизмида аниқланган Т мутант аллели назорат гуруҳига нисбатан 2,2 баравар кўп учраган ҳамда у менструал дисфункция эҳтимолини статистик ишончли (74% га) ошириши аниқланган ( $\chi^2=11,4$ ,  $p<0,001$ ). Шунингдек, GNRHR гени rs104893837 ёки Arg262Gln полиморфизми минор А аллели ва ҳайзнинг кам келиши орасида статистик ишончли мусбат боғланиш аниқланган.

6. Комплекс даво натижасида иккала гуруҳда ҳам клиник- лаборатор кўрсаткичларнинг 3 ойдан сўнг 66,2% га, 6 ойдан сўнг эса 89,6% ( $p<0,05$ ) га яхшиланганлиги кўрсатган. Комплекс даво дастурига рационал кун тартиби, соғлом турмуш тарзи ва овқатланиш режимини қўллаш орқали ижобий динамикага эришилган.

7. Олинган натижалар ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларининг турли кўринишларида диагностик ва прогностик мезонларга асосланган Шкалани ишлаб чиқишга асос бўлган.

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

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**АШУРОВА НИГОРА ГАФУРОВНА**

**РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ  
НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-  
ПОДРОСТКОВ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации доктора (DSc) медицинских наук

**Бухара – 2025**

**Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за № B2021.3.DSc /Tib.587**

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный консультант**

**Зуфарова Шахноза Алимджановна**  
доктор медицинских наук (DSc), профессор

**Официальные оппоненты**

**Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна**  
доктор медицинских наук (DSc), профессор

**Иргашева Севара Уткуровна**  
доктор медицинских наук (DSc), профессор

**Иванова Оксана Юрьевна**  
доктор медицинских наук (DSc), профессор  
(Российская Федерация)

**Ведущая организация**

**Ташкентский государственный  
стоматологический институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте. (Адрес: 200118, г. Бухара, улица Гиждуванская, 23, Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru).)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована на № \_\_\_\_). Адрес: 200118, г. Бухара, улица Гиждуванская, 23, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года).

**Д.Т. Ходжаева**

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

**Н.Ш. Ахмедова**

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc)

**Г.А. Ихтиярова**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Согласно утверждению ВОЗ, улучшение здоровья девочек-подростков и девушек раннего репродуктивного возраста является наиболее важной и перспективной инвестицией в социально-экономическое развитие государства. В настоящее время забота о репродуктивном здоровье девочек-подростков, восстановление их общего соматического здоровья, улучшение генеративного потенциала путем прогнозирования, раннего выявления и своевременной коррекции репродуктивных патологий является одним из приоритетных направлений системы здравоохранения нашей страны. С целью совершенствования оценки здоровья подростков во всем мире совместно с ВОЗ, ЮНЭЙДС, ЮНЕСКО, ЮНФПА, ЮНИСЕФ, "ООН-женщины" Группой Всемирного банка и другими организациями создана Консультативная группа Глобального движения по оценке здоровья подростков (The Global Action for Measurement of Adolescent Health, GAMA)<sup>5</sup>.

В последнее десятилетие статистические отчеты отражают увеличение доли гинекологических заболеваний (нарушения менструального цикла, воспаления половых органов и др.) среди девочек-подростков во всем мире. "Социальная значимость здоровья девочек-подростков заключается в том, что они являются репродуктивным, интеллектуальным, социально-экономическим, культурным и политическим резервом общества на ближайшее будущее..."<sup>6</sup> Подростковый период является уникальным и важным этапом человеческого развития с точки зрения закладывания фундамента для будущего здоровья. Подростки формируются как личности, проходя через интенсивный процесс физического, медицинского, когнитивного и психосоциального развития. Подростки формируются как личности, проходя через интенсивный процесс физического, медицинского, когнитивного и психосоциального развития. На многочисленных примерах доказано, что патологическое течение этого периода в дальнейшем оказывает негативное влияние на репродуктивную деятельность человека.

Правительство нашей страны уделяет особое внимание сохранению и укреплению репродуктивного здоровья девочек-подростков. В соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № УП-6110 "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ" Постановлением Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 "О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям..."<sup>7</sup> в Концепции

<sup>5</sup> <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/advisory-groups/gama>

<sup>2</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения» от 08.09.2023 г. № ПП-296

<sup>3</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № УП-4513 "О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям" // [www.lex.uz](http://www.lex.uz).

развития системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2019-2025 годы предусмотрен ряд задач по охране здоровья женщин репродуктивного возраста.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан No ПП-216 от 25 апреля 2022 года "Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах," No ПП-4891 от 12 ноября 2020 года "О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики" а также в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной сфере деятельности.

Вышеуказанные задачи позволят устранить факторы риска нарушений менструального цикла путем оптимизации использования современных технологий при разработке профилактических мер по снижению развития нарушений менструального цикла среди девочек-подростков, снизить такие показатели, как нарушения репродуктивного здоровья, которые имеют высокий риск развития в результате их осложнений.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением "Медицина и фармакология". **Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>8</sup>.** Научно-исследовательские работы по разработке критериев прогнозирования развития нарушений менструального цикла у девочек-подростков и методов их коррекции проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Оксфордский университет (Англия), Каролинский институт (Швеция), Университет Северной Каролины (США), Токийский университет (Япония), Университет Оттавы (Канада), Университет Нового Южного Уэльса (Австралия), Утрехтский медицинский центр, Университет Гронингена (Нидерланды), Университет Кореи (Корея), Национальный университет Ян-Мин (Таиланд), Государственный университет Паулиста, Федеральный университет Минас-Жерайс (Бразилия); Ноттингемский университет (Великобритания), Варшавский медицинский университет (Польша); Венский медицинский университет (Австрия); Институт медицинской микробиологии и больничной эпидемиологии (Германия); Токийский университет (Япония); Институт здоровья Карлоса III (Испания); Университет Перуджи (Италия); Университет Циндао (Китай); Национальный университет Ирландии (Ирландия); Университет Сконе, Лундский университет (Швеция); Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (РФ).

Проведенный анализ данных научных исследований развитых стран мира показал высокий уровень актуальности и экономической значимости данной проблемы. Широкая распространенность нарушений менструального

---

<sup>8</sup> Обзор международных научных исследований по теме диссертации осуществлён по: [www.acog.org](http://www.acog.org), [www.aafp.org](http://www.aafp.org), [www.jhsph.edu](http://www.jhsph.edu), [www.cpc.unc.edu](http://www.cpc.unc.edu), [www.unc.edu](http://www.unc.edu), [obsgyn.mcmaster.ca](http://obsgyn.mcmaster.ca), [www.figo.org](http://www.figo.org), [www.studylab.ru](http://www.studylab.ru), [www.ottawahospital.on.ca](http://www.ottawahospital.on.ca), [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca), [www.unsw.edu.au](http://www.unsw.edu.au), [www.fadergs.edu.br](http://www.fadergs.edu.br), [pushpagiri.in](http://pushpagiri.in), [ncagp.ru](http://ncagp.ru), [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru), [www.bsml.uz](http://www.bsml.uz) и других источников.

цикла среди девочек-подростков свидетельствует об актуальности и значимости проблемы снижения репродуктивного потенциала.

**Степень изученности проблемы.** Расстройства менструального цикла, согласно статистическим данным, встречаются почти у каждой третьей девочки и являются одной из наиболее частых патологий в подростковой гинекологии. В структуре нарушений менструального цикла частота первичной дисменореи составляет 58-72%, вторичной дисменореи – 6-9,5% и олигоменореи – 4-8,5%. По данным ряда авторов, у девочек в подростковом возрасте меноррагии наблюдались в 4-6% случаев, а первичная и вторичная аменорея диагностированы в 1-5,5% случаев (Chevrier L.2018; Guimiot F., de Roux N. 2020; Lidaka L., Bekere L. 2021; Chauvin S, Cohen-Tannoudji J. 2022).

Немногочисленные исследования посвящены изучению роли перинатальных и постнатальных факторов риска в формировании и развитии менструальной дисфункции (Кудинова Э.Г. 2017; Башмакова Н.В. и др. 2019; Ушакова Г.А., Ельгина С.И. 2020). Известно, что состояние репродуктивного здоровья современных девушек является важным фактором, определяющим воспроизводство населения и демографическую ситуацию (Хамошина М.Б., Лебедева М.И. 2018; Куликов А.М. 2020; Кротин П.Н. 2021). Мы располагаем ограниченными данными о влиянии генетических факторов на функцию яичников (Тимофеева Е.М., Мишарина Е.В. 2022).

За последние 10 лет в Узбекистане количество случаев, связанных с патологией менструального цикла у девочек в возрасте от 11 до 18 лет, увеличилось в 3,4 раза. Увеличилось число девочек, находящихся под угрозой абсолютного или относительного бесплодия (Аюпова Ф.М., Иргашева С.У. 2018). К сожалению, в практике здравоохранения нарушения менструального цикла в период полового созревания диагностируются только при проявлении тяжелых клинических симптомов, вследствие чего раннее лечение, и особенно профилактические меры, оказываются недостаточными (Негматуллаева М.Н. 2019; Хайдарова Ф.А.,Ходжаева Н.В.2020). Несмотря на то, что эти проблемы кажутся достаточно многогранно изученными, роль наследственности человека и предрасполагающих генетических факторов, дефицита микроэлементов и витамина D в возникновении нарушений менструального цикла, а также их взаимосвязь с гормональной функцией яичников остаются малоизученными. Это требует проведения дополнительных исследований для прогнозирования развития менструальной дисфункции у девочек-подростков узбекской популяции.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Данная диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино (01.2022DSc.152) на тему "Раннее выявление и диагностика, разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарской области в пост-COVID-19 периоде (2022-2026 гг.) ."

**Целью исследования** является выявление прогностических критериев развития нарушений менструального цикла у девочек-подростков путём изучения патогенетических механизмов его развития и разработка дифференцированного подхода к лечению.

**Задачи исследования:**

оценка диагностической значимости наиболее существенных причинных факторов путем изучения видов, частоты и факторов возникновения нарушений менструального цикла у девочек-подростков;

изучение роли гормонального статуса в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков и определение гормональных маркеров для их прогнозирования;

выявление особенности формирования гормонального статуса девочек-подростков в условиях дефицита витамина D и микроэлементов и изучение их корреляционные взаимосвязи;

определение прогностической эффективности мутантных вариантов полиморфизма генов, выявленных у девочек-подростков, в возникновении заболевания;

выбор и оценка эффективности лечения, основанного на этиопатогенетическом, комплексном и дифференцированном подходах с учетом выявленных патологий;

разработка критериев прогнозирования, раннего выявления и лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков на основе полученных результатов.

**Объект исследования:** В соответствии с целями и задачами работы для проспективного обследования были привлечены 272 девочек-подростков (11-17 лет) из числа школьников города Бухары и Бухарской области. Основную группу составили 192 девочки с нарушениями менструального цикла, а контрольную группу составили 80 здоровых девочек-подростков того же возраста с регулярными менструациями. По клиническим признакам, основной состав обследованных был разделен на 2 группы. В 1-ю группу вошли 105 девочек с кратковременными (1-2 дня), редкими (36-52 дня) и скудными (10-40 мл) менструациями, также те, у кого отсутствуют менструации в течение 6 месяцев. Во 2-ю группу вошли 87 девочек-подростков с длительными (более 7 дней), частыми (цикл менее 20 дней) менструациями и значительной кровопотерей (более 80 мл).

**Предмет исследования.** Использовались образцы крови, взятые у девочек-подростков для анализа, и результаты ультразвукового исследования (органов малого таза и половых органов).

**Методы исследования.** В исследовании применялись общие клинические, антропометрические, клиничко-лабораторные, функционально-инструментальные, гормональные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна** исследования заключается в следующем:

Выявлена статистически достоверная положительная связь между гетерозиготным генотипом СТ в полиморфизме rs 726547 гена CYP19A1 и возникновением нарушений менструального цикла у девочек-подростков,

при этом обосновано, что встречаемость мутантного аллеля T является потенциальным фактором, повышающим вероятность развития нарушений менструального цикла;

Установлено, что наличие минорного аллеля A с мутантным вариантом в полиморфизме rs104893837 гена GNRHR увеличивает риск развития заболевания на 42%, а также на основе ROC-анализа обосновано влияние полиморфизма генов на гормональную функцию девочек-подростков и их прогностическое значение в возникновении заболевания;

Определена роль полиморфных вариантов генов CYP19A1, GNRHR, а также дефицита витамина D и микроэлементов (Ca,Zn,Fe,Mg) в формировании гормонального статуса в подростковом возрасте у девочек узбекской популяции, проживающих в Бухарской области;

На основе изучения взаимосвязи гонадотропных (ФСГ, ЛГ, Пролактин, тестостерон) и тиреотропных (ТТГ, Т3, Т4) гормонов и их значения в балансе стероидного статуса девочек-подростков разработана "Интегрированная шкала" для определения риска нарушения менструального цикла, основанной на клинико-anamnestических, биохимических и молекулярно-генетических маркеров, потенциально повышающих риск развития заболевания;

разработан алгоритм лечения нарушений менструального цикла, основанный на этиопатогенетической, комплексной профилактической терапии, с учетом возрастных особенностей девочек-подростков, видов и форм нарушений менструального цикла, степени тяжести и имеющихся соматических и генитальных заболеваний, и доказана положительная клинико-лабораторная эффективность лечения в динамике его применения.

#### **Практические результаты исследования:**

Определена категория девочек с наибольшей вероятностью возникновения нарушений менструального цикла в подростковом периоде, что дала возможность применения соответствующих профилактических мер и улучшения результативности профилактических осмотров у девочек, относящихся к группе риска.

путем изучения взаимосвязи гонадотропных (ФСГ, ЛГ, Пролактин, тестостерон) и тиреотропных (ТТГ, Т3,Т4) гормонов и их значения в балансе стероидного статуса у девочек-подростков были выявлены и внедрены в практику маркёры, потенциально повышающие риск развития нарушений менструального цикла;

изучена роль дефицита витамина D и некоторых микроэлементов (Ca,Zn,Fe,Mg) в развитии нарушений менструального цикла у девочек-подростков и разработаны методические рекомендации по включению в этапы обследования определения уровня 25 (ОН) D и необходимых микроэлементов в сыворотке крови при диагностике данной патологии;

на основании доказательства влияния полиморфизма генов CYP19A1 и GNRHR на гормональную функцию девочек-подростков и их прогностической значимости в генезе развития нарушений менструального цикла внедрено в практику проведение молекулярно-генетического анализа у девочек данной категории в соответствии с показаниями.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования подтверждена теоретическим подходом и современными методами, использованными в исследовании, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством больных, достаточным количеством выбранного материала, обоснованностью общеклиническими, биохимическими и статистическими методами исследования, сопоставлением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов компетентными органами.

**Научная значимость результатов** исследования заключается в том, что дифференциальная диагностика патогенетических источников нарушений менструального цикла с использованием исследования ответственных гормонов и молекулярно-генетических факторов повышает эффективность лечения, ранней диагностики и прогнозирования репродуктивной дисфункции, а также служит основой для разработки комплексных лечебных мероприятий и совершенствованию научных исследований в области ювенильной гинекологии. Полученные результаты позволяют выявить новые аспекты в теоретической и практической медицине.

**Практическая значимость результатов** исследования заключается в том, что полученные результаты и научные выводы могут быть использованы при осуществлении комплексных мер лечения НМЦ и его осложнений у девочек в подростковом возрасте. Выявленные маркёры служат для ранней диагностики факторов риска нарушений репродуктивной функции и способствуют улучшению репродуктивного потенциала.

#### **Внедрение результатов исследования.**

На основании полученных научных результатов, касающихся выявления основных причинных факторов развития нарушений менструального цикла у девочек-подростков, роли дефицита витамина D, микроэлементов и диагностической и прогностической ценности гормональных, генетических маркеров, а также результатов лечения:

**Первая научная новизна:** выявлена статистически достоверная положительная связь между гетерозиготным генотипом СТ полиморфизма rs 726547 гена CYP19A1 и возникновением нарушений менструального цикла у девочек-подростков, при этом обоснован факт, что наличие мутантного аллеля T является потенциальным фактором, повышающим вероятность возникновения нарушений менструального цикла. **Социальная эффективность:** учитывая ведущую роль перинатальных и соматических факторов в возникновении нарушений менструального цикла у девочек-подростков, достигнуто снижение заболеваемости у девочек-подростков за счет раннего выявления причинных факторов и применения целенаправленных методов лечения. **Экономическая эффективность:** в результате прогнозирования и лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков с использованием усовершенствованных методов диагностики и лечения сэкономлено 250025 сумов бюджетных и внебюджетных средств на 1 пациента. **Заключение:** раннее устранение

соматических и генитальных факторов имеет важное значение в профилактике нарушений менструального цикла у девочек-подростков.

**Вторая научная новизна:** в полиморфизме rs104893837 гена GNRHR встречаемость минорного аллеля А с мутантным вариантом увеличивает риск развития заболевания на 42%, а также ROC-анализом обосновано влияние полиморфизма генов на гормональную функцию девочек-подростков и их прогностическое значение в развитии заболевания. **Социальная эффективность:** установлено, что среди гинекологических заболеваний девочек-подростков наиболее распространены состояния, связанные с нарушением менструальной функции, и выявлена корреляционная связь между возникновением заболевания и встречаемостью мутантного аллеля Т в полиморфизме rs 726547 гена CYP19A1. **Экономическая эффективность:** определены группы риска путем молекулярно-генетических маркёров прогнозирования нарушений менструального цикла у девочек-подростков, на основе которых разработаны комплексные лечебные мероприятия, способствующие предотвращению возможных осложнений и сэкономлены 950 525 сумов за счет затрат на лечение осложнений. **Заключение:** наличие мутантного аллеля Т в полиморфизме rs 726547 гена CYP19A1 играет важную роль в прогнозировании нарушений менструального цикла у девочек-подростков.

**Третья научная новизна:** установлена роль полиморфных вариантов генов CYP19A1, GNRHR, а также витамина D и микроэлементов (Ca, Zn, Fe, Mg) в формировании гормонального статуса у девушек-подростков узбекской популяции, проживающих в Бухарской области. Также выявлено, что дефицит витамина D повышает вероятность аномального маточного кровотечения в 8,43 раза, а вероятность нарушений менструального цикла по типу олигоменореи - в 12,36 раза. **Социальная эффективность:** на основе изучения клиничко-лабораторных и генетических маркеров прогноза НМЦ у девочек-подростков удалось предотвратить осложнения и уменьшить количество пациенток, у которых в результате репродуктивных нарушений может развиваться инвалидность в будущем. **Экономическая эффективность:** проведение генетических анализов для прогнозирования нарушений менструального цикла у девочек, достижение раннего прогнозирования развития и течения заболевания, снижение частоты осложнений. В результате было достигнуто снижение количества амбулаторных обращений пациентов, если на 1 дневный проезд расходуется 50 000 сумов, то на оказание стационарных услуг для 10 пациентов удалось сэкономить в общей сложности 500 000 сумов бюджетных средств. **Заключение:** раннее выявление факторов риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков, своевременное лечение имеют важное значение в повышении репродуктивного потенциала будущих матерей.

**четвертая научная новизна:** путем изучения взаимосвязи гонадотропных (ФСГ, ЛГ, Пролактин, тестостерон) и тиреотропных (ТТГ, Т3,Т4) гормонов и их значения в балансе стероидного статуса девочек-подростков, разработана "Интегрированная шкала" для определения риска нарушения менструального цикла на основе клиничко-анамнестических,

биохимических и молекулярно-генетических маркеров, потенциально повышающих риск развития заболевания. **Социальная эффективность:** "Интегрированная шкала" расширила возможности прогнозирования, ранней диагностики и профилактики развития нарушений менструального цикла у девочек-подростков. **Экономическая эффективность:** на основании полученных результатов удалось снизить количество амбулаторных обращений пациенток, трату 50 000 сумов на 1 дневный визит в семейную поликлинику, сэкономить бюджетные средства за счет оказания услуг в семейной поликлинике для пациенток с нарушениями менструального цикла и его осложнениями. **Заключение:** "Интегрированная шкала," созданная на основе полученных результатов, играет важную роль в прогнозировании и ранней диагностике развития нарушений менструального цикла у девочек-подростков.

**пятая научная новизна:** с учетом возрастных особенностей девочек-подростков, видов и форм нарушений менструального цикла, степени тяжести и имеющихся соматических и генитальных заболеваний, разработан алгоритм лечения, основанный на этиопатогенетической, комплексной профилактической терапии и доказана положительная клинико-лабораторная эффективность в динамике его применения. **Социальная эффективность:** совершенствование методов диагностики и лечения позволило улучшить качество жизни пациентов, предотвратить и снизить серьезные осложнения, которые способствуют улучшению репродуктивного потенциала. **Экономическая эффективность:** благодаря раннему выявлению, коррекции и предотвращению факторов риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков, достигнута экономическая эффективность в размере 76 миллионов 140 тысяч сумов, положительный результат наблюдался почти у 92% пациенток, повысился уровень качества жизни. **Вывод:** применение комплексного алгоритма лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков позволило повысить эффективность лечения и снизить риск рецидива заболевания.

Результаты исследования внедрены в практику Бухарского городского родильного комплекса, Бухарского и Самаркандского областных филиалов РСНПМЦЗ МиР (Заключение протокола заседания Научно-технического совета МЗ РУз № 10 от 10 декабря 2024 г.). Разработаны методические рекомендации "Значимые факторы развития нарушений менструального цикла у девочек-подростков и методы их профилактики" (справка Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23-м/069 от 6 июля 2023 г.) и "Методы повышения эффективности лечения и профилактики нарушений менструального цикла у девочек-подростков с учетом генетических предикторов". Результаты, внедренные в практику послужили раннему выявлению нарушений менструального цикла у девочек-подростков и улучшению качества лечения, снижению частоты осложнений и бесплодия, снижению затрат на лечение и улучшению качества жизни пациенток.

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

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано в общей сложности 35 научных работ, из которых 21 статья опубликована в научных изданиях, в том числе 14 в республиканских и 7 в зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов докторских диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 202 страниц.

**Соответствие исследования приоритетам развития республиканской науки и технологий.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетом VI. "Медицина и фармакология" программы развития науки и технологий Республики Узбекистан.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и необходимость научно-исследовательской работы, описываются цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов исследования, научный потенциал. Приведены данные о внедрении полученных результатов в практическую деятельность лечебных учреждений, публикации и структуре диссертации.

Результаты анализа обзора зарубежной и отечественной литературы были подробно освещены в первой главе диссертации, озаглавленной **«Факторы, влияющие на формирование репродуктивной системы у девочек-подростков, эпидемиология и этиопатогенез нарушений менструального цикла, современные взгляды на проблемы их профилактики и коррекции»**. Также говорится о том, что проблемы, связанные с репродуктивной системой девочек-подростков, составляют значительную долю в структуре гинекологических заболеваний, в том числе нарушение менструального цикла является одним из серьезных нарушений системы гипоталамус-гипофиз-яичники-матка, в большинстве случаев это осложняется бесплодием, аномальными маточными кровотечениями, гирсутизмом, репродуктивными потерями. Подробно прокомментированы научные результаты последних лет, посвященные интерпретации клинических форм нарушений менструального цикла у девочек-подростков и механизму их развития, современным методам диагностики, современным аспектам лечения, мерам, направленным на профилактику, на примере результатов исследований отечественных и зарубежных авторов. Первая

глава завершается выводом, обосновывающим важность проведенной научно-исследовательской работы.

Во второй главе диссертации "**Методы обследования и характеристика наблюдений**" описаны клинические, лабораторно-инструментальные методы обследования девочек-подростков, страдающих нарушениями менструального цикла, описание оценки соматического и генитального статуса, их диагностическая значимость, порядок и условия проведенных исследований, а также критерии оценки. Всем больным были проведены следующие обследования: сбор анамнеза путем анкетирования и опроса; оценка физического развития по показателям антропометрии (рост, вес); расчет индекса массы тела по формуле Кеттле (кг/м<sup>2</sup>); оценка развития возрастных половых признаков по шкале Таннера; общий осмотр для выявления гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея; трансабдоминальное УЗИ генитальных органов (Mindray DC-3); по показаниям были организованы консультации терапевта, эндокринолога и других узких специалистов.

Лабораторные анализы проводились методом хемилюминесцентно-иммунологического анализа (MAGLUMI 800 IHL-Snibe, China) в лаборатории ООО "Стандарт диагностика" в г. Бухара. В сыворотке крови исследовали концентрации ФСГ - фолликулостимулирующего гормона, ЛГ - лютеинизирующего гормона, УТ - общего тестостерона, ЭТ - свободного тестостерона, Е2 - эстрадиола, ДГЭАС - дегидроэпиандростеронсульфата, П-прогестерона, ТТГ - тиреотропного гормона, Т4 эр - свободного тироксина, 25 (ОН) Д - 25-гидроксикальциферола и микроэлементов (магния, цинка, железа, кальция). Молекулярно-генетические анализы проводились на аппарате "ROTOR-GENE Q" (Giagen-GmbH, Германия) в режиме Real-time ПЦР в отделении "Молекулярная медицина и клеточная технология" специализированного научно-практического медицинского центра Гематологии при МЗ РУз под руководством профессора, д.м.н. Бабаева К.Т. Материалом исследования служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови девочек-подростков.

В третьей главе диссертации "**Клинико-биохимические изменения у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла и их взаимосвязь**" подробно описаны особенности клинических проявлений и корреляционной взаимосвязи факторов риска с биохимическими показателями у девочек с НМЦ. По результатам анамнестического и объективного обследования частота встречаемости потенциальных факторов риска, имеющих значение в развитии менструальных расстройств, была сопоставлена между 1-й и 2-й группами основного состава и условно здоровыми девочками-подростками (табл.1)

Таблица 1

**Значимые факторы в развитии нарушения менструального цикла у девочек-подростков**

Факторы	Основная группа	С редкими месячными	С частыми месячными	Контроль ная
---------	-----------------	---------------------	---------------------	--------------

	n=192		n=105		n=87		группа n=80	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Бесплодие в анамнезе матери	30	15,6*	18	17,1*	12	13,7	4	5,0
Осложнённая беременность	116	60,4**	65	61,9**	51	58,6*	9	11,2
Осложнённые роды	50	26,0*	26	24,8*	24	27,6*	10	12,5
Менструальная дисфункция у матери	87	45,3**	51	48,6**	36	41,3**	3	3,7
Частые ОРВИ	75	39,0**	45	42,8**	30	34,5**	5	6,2
Заболевания щитовидной железы	51	26,5*	29	27,6*	22	25,2*	9	11,2
Физическое отставание	41	21,3**	25	23,8**	16	18,3**	0	0,0
Умственное перенапряжение	34	17,7	18	17,1	16	18,4	7	8,7
Неблагоприятные социально-бытовые условия	35	18,2*	20	19,0*	15	17,2	6	7,5
Хроническое недосыпание	33	17,2	17	16,2	16	18,4	6	7,5
Склонность к стрессам	22	11,45	11	10,5	11	12,6	4	5,0
Неправильное и нерациональное питание	55	28,6*	32	30,5**	23	26,4*	3	3,75
Перемена климата и местожительства	14	7,3	8	7,6	6	6,9	4	5,0

Примечание: относительно контрольной группы \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ;

Вероятность возникновения заболевания рассчитывалась по показателю отношения вероятностей (OR) по статистически достоверным распространенным факторам. Как видно из таблицы 1, в группах с нарушениями редких и частых менструаций, как факторы риска, значительно увеличивающие вероятность развития нарушений менструального цикла являются: осложненное течение беременности, которое увеличивает вероятность в 9,2 раза (95%CI: 4,44-14,1) и в 8,0 раза (95%CI: 3,80-13,90) соответственно, частое повторение ОРВИ у пациентки, которое увеличивает вероятность развития заболевания в 5,25 раза (95%CI: 2,44-11,3) и в 3,68 раза (95%CI: 1,66-8,17) соответственно, и наличие эутиреоидного зоба увеличивает вероятность развития заболевания в 5,1 раза (95%CI: 2,71-9,57) и в 4,43 раза (95%CI: 2,31-8,50) соответственно.

С целью ознакомления гормонального статуса у девочек-подростков были изучены сравнительные показатели концентрации гонадотропных и тиреотропных гормонов в крови (табл.2)

**Таблица 2.**

**Некоторые биохимические показатели девочек-подростков с нарушениями менструального цикла и условно здоровых девочек**

Показатели	С частыми менструациями	С редкими менструациями	Контрольная группа
ФСГ(мЕд/мл)	10.05±0.73 <sup>^^^</sup>	13.14±0.85 <sup>***</sup>	10.15±0.58
ЛГ (мЕд/мл)	10.66±0.81 <sup>^^^</sup>	27.5±0.95 <sup>***</sup>	9.84±2.2
ЛГ/ФСГ	1.06±0.12 <sup>^^^</sup>	2.09±0.37 <sup>***</sup>	0.95±0.38
T (общ)(нмоль\л)	3.15±0.33 <sup>***</sup>	3.3±0.26 <sup>***</sup>	0.98±0.05

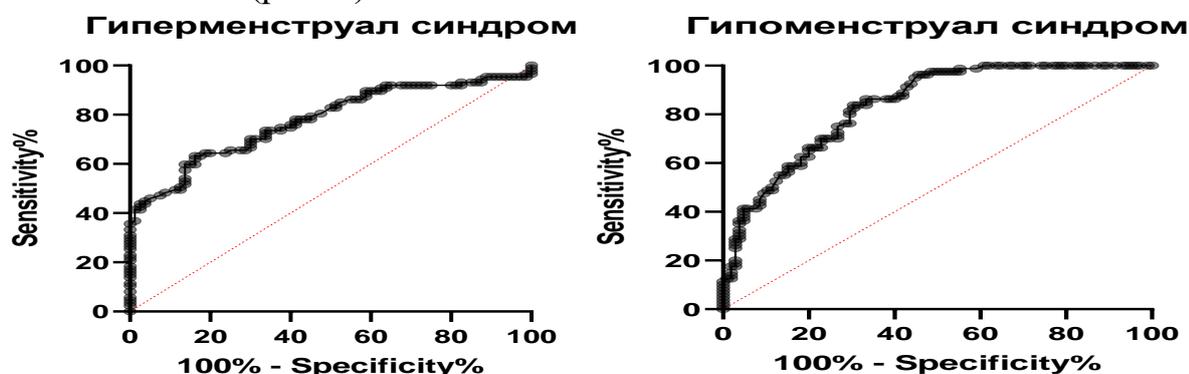
Т (своб) (пг\мл)	2.35±0.13 <sup>^^</sup>	3.66±0.34 <sup>***</sup>	2.13±0.12
Э2 (пг\мл)	93,4±3.89 <sup>^^^***</sup>	25.94±2.16 <sup>***</sup>	46±2.16
ОТ/Э2	1.38±1.84 <sup>^^^***</sup>	68.15±10.4 <sup>***</sup>	6.69±0.46
ДГЭАС (мг\дл)	380.7±17.3 <sup>***</sup>	376.7±16.1 <sup>***</sup>	217.67±10.8
Прогестерон (нмоль\л)	5.3±0.38 <sup>^^^***</sup>	12.44±0.56 <sup>***</sup>	2.74±0.38
ТТГ (мЕд\мл)	2.44±0.14 <sup>^^</sup>	3.74±0.31 <sup>*</sup>	2.69±0.11
Т4 своб (нг\мл)	10.99±0.35 <sup>^***</sup>	12.9±0.51	13.2±0.29
Пролактин (мЕд\мл)	287.3±13.9 <sup>^*</sup>	348.5±14.1	329.9±9.7
25 (ОН)Д (нг\мл)	22.87±1.0 <sup>***</sup>	20.77±0.56 <sup>***</sup>	29.71±0.85

Примечание: \* - относительно контрольной группы -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; ^ - относительно пациентов с редкими менструациями -  $p < 0,05$ ; ^^ -  $p < 0,01$ ; ^^ -  $p < 0,001$ .

Содержание эстрадиола было в 2 раза выше у пациенток с частыми менструациями по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), с другой стороны, у пациенток с редкими менструациями оно было в 1,77 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Соответственно, при расчете соотношения андроген/эстроген или общий тестостерон/эстрадиол было выявлено, что они были выше в 1,38 раза ( $p < 0,001$ ) и 10,1 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

К биохимическим изменениям, выявленным у девочек-подростков с редкими менструациями, можно отнести достоверное снижение уровня ФСГ и, в связи с этим, аномальное повышение соотношения ЛГ/ФСГ, а также значительное повышение уровня свободного тестостерона и достоверное снижение уровня эстрадиола, вследствие чего наблюдается aberrантное повышение соотношения ОТ/Е2. Также отмечено статистически значимое повышение уровня ТТГ именно в этой группе.

Учитывая, что снижение экспрессии ароматазы в результате дефицита витамина D может привести к увеличению количества свободных андрогенов в плазме за счет изменения соотношения андрогенов и эстрогенов, была изучена роль дефицита витамина D в развитии различных менструальных дисфункций у девочек-подростков. Согласно результатам, дефицит 25 (ОН) D был признан значимым в развитии обоих типов менструальных нарушений, его прогностическая эффективность в развитии заболевания была выше для редких менструаций, чем частых, что было подтверждено ROC-анализом (рис. 1).



**Рисунок 1. Исследование дефицита 25 (ОН)Д прогностической эффективности при развитии гиперменструального и гипоменструального синдрома с помощью ROC-кривой.**

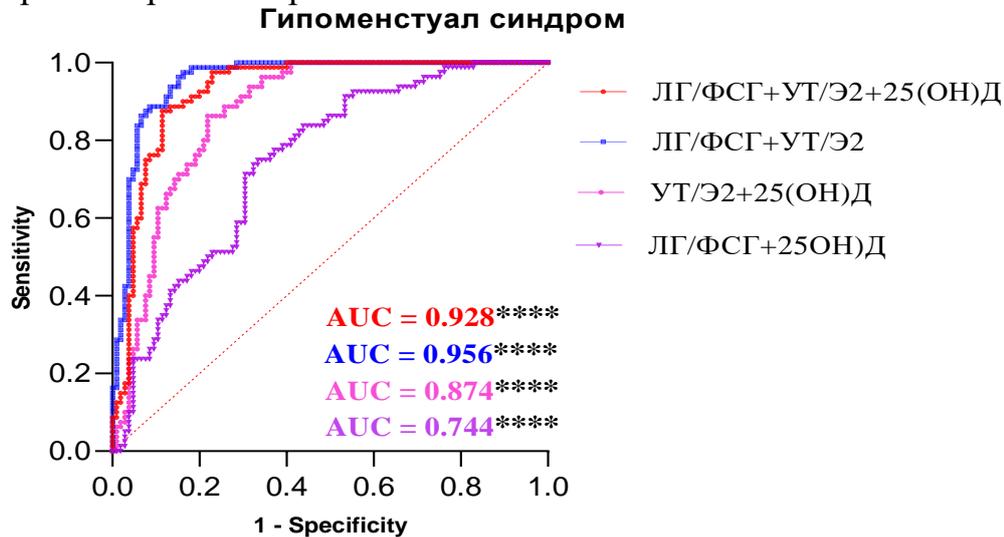
Кроме того, с целью определения прогностической значимости гормональных изменений в развитии заболевания, а также для определения чувствительности (SE), специфичности (SP), диагностической эффективности (AUC) и патогенетической значимости были исследованы такие показатели, как фактор риска (OR), и диагностическая эффективность оценивалась следующим образом: 100-90% или 1,0-0,9 - отличная степень, 90-80% или 0,9-0,8 - очень хорошая степень, 80-70% или 0,8-0,7 - хорошая степень, 70-60% или 0,7-0,6 - средняя степень, 60-50% или 0,6-0,5 - неудовлетворительная степень.

В частности, было обнаружено, что высокий уровень эстрадиола имеет отличное качество в прогнозировании нарушений с преобладанием гиперменструальных симптомов (AUC=0,93), а прогностическая значимость аномально низкого соотношения ОТ/Е2 имеет хорошее качество (AUC=0,74,6). Установлено, что высокий уровень эстрадиола у девочек с преобладанием обильных менструаций увеличивает вероятность развития именно этого вида нарушений менструального цикла в 121,5 раза (95%CI: 40,2-366,8;  $p < 0,001$ ), а аномально низкое соотношение ОТ/Е2 увеличивает вероятность в 17,34 раза (95%CI: 6,82-44,1;  $p < 0,001$ ). Также выявлено, что снижение уровня пролактина повышает вероятность патологии в 4,15 раза (95%CI: 1,82-9,45;  $p < 0,001$ ), а снижение уровня свободного тироксина увеличивает вероятность заболевания в 2,79 раза (95%CI: 1,42-5,49;  $p = 0,03$ ).

Анализ результатов гормональных показателей в группе девочек-подростков с преобладанием редких менструаций по соотношению вероятностей выявил следующее: аномальное соотношение ЛГ/ФСГ и соотношение ОТ/Е2 (аномально высокое) увеличивают вероятность возникновения именно этого вида заболевания в 12,3 раза (95%CI: 5,55-27,3;  $p < 0,001$ ) и 9,3 раза (95%CI: 3,89-22,39;  $p < 0,001$ ) соответственно. Кроме того, установлено, что высокие показатели свободного тестостерона и ТТГ увеличивают вероятность возникновения нарушений указанного типа в 3,14 (95%CI: 1,56-6,31;  $p < 0,001$ ) и в 2,95 (95%CI: 1,42-6,16;  $p = 0,004$ ) раза. Также при изучении прогностической значимости тройного и двойного синтропического влияния указанных факторов на развитие редких менструаций установлено, что прогностическая значимость этого влияния имеет отличный уровень (AUC = 0,928;  $p < 0,001$ ), прогностическая значимость аномально высокого соотношения ЛГ/ФСГ и ОТ/Е2 - отличный уровень (AUC = 0,956;  $p < 0,001$ ), прогностическая значимость аномально высокого соотношения ЛГ/ФСГ и дефицита 25 (ОН) D - очень хороший уровень (AUC = 0,874;  $p < 0,001$ ), а прогностическая значимость аномально высокого соотношения ОТ/Е2 и дефицита 25 (ОН) D как прогностические модели - хороший уровень (AUC = 0,744;  $p < 0,001$ ).

Трехкратный синтропный эффект указанных показателей у девочек-подростков с редкими менструациями, по сравнению с самостоятельным проявлением указанных показателей, показал сильную положительную ассоциацию, и интегративный эффект указанных показателей в прогнозировании развития заболевания продемонстрировал отличное

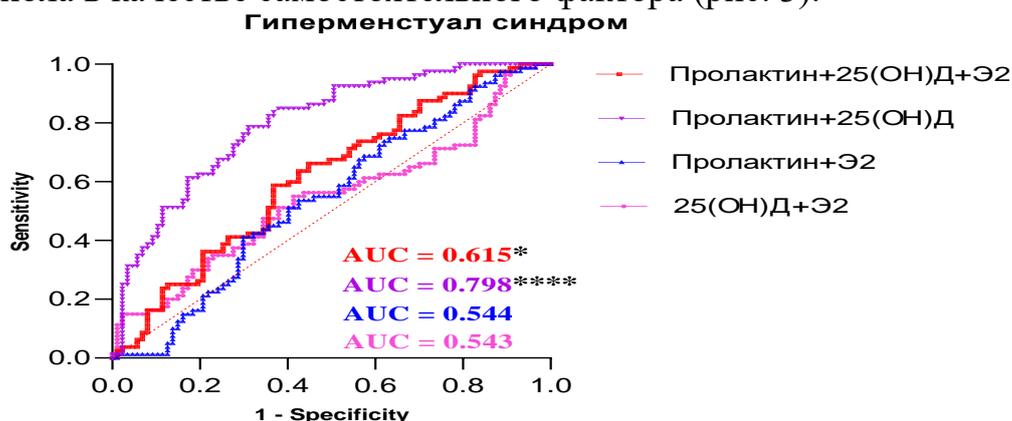
качество (рис.2). Выявленные результаты показали, что тройной синтропный эффект указанных показателей слабо ассоциируется с нарушением менструального цикла гиперменструального типа у девочек-подростков по сравнению с самостоятельным проявлением указанных показателей, и указанные показатели являются относительно слабым предиктором в прогнозировании развития заболевания.



**Рисунок 2. Взаимосвязанное влияние различных факторов риска на развитие редких менструаций при определении прогностической эффективности ROC-кривой.**

Примечание: был рассчитан по пределу погрешности при расчете показателя прогностической эффективности для приведенных показателей – (Mean+2σ) контрольной группа.

Кроме того, анализ двукратного синтропного влияния показателей выявил, что аномально высокий уровень пролактина и дефицит 25 (ОН) Д являются наиболее качественными предикторами в диагностике частых менструаций у девочек-подростков после аномально высокого уровня эстрадиола в качестве самостоятельного фактора (рис. 3).



**Рисунок 3. Взаимосвязанное влияние различных гормональных маркеров на развитие обильных и частых менструаций при определении прогностической эффективности кривой ROC.**

Примечание: был рассчитан по пределу погрешности при расчете показателя прогностической эффективности для приведенных показателей – (Mean+2σ) контрольной группа.

Поскольку ультразвуковое исследование является одним из ведущих методов морфологического анализа внутренних половых органов девочек-подростков, у всех обследованных проводилась ультразвуковая эхография органов малого таза с помощью ультразвукового диагностического устройства "Mindray DC-3" с трансабдоминальным датчиком. Изучены размеры матки и яичников у девочек-подростков обеих групп. Учитывая возрастные особенности девочек-подростков, при представлении антропометрических данных и результатов УЗИ, их разделили на 2 возрастные категории: 11-13 лет и 14-17 лет. У девочек с редкими менструациями в обеих возрастных категориях признаки отставания физического и полового развития встречались в 7 и 3,6 раза чаще, чем в группе с частыми менструациями соответственно. Однако по данным УЗИ эта разница была меньше - в 4 и 1,3 раза соответственно. Это свидетельствует о том, что у девочек с антропометрическими показателями роста и массы тела ниже нормы малые размеры матки и яичников на УЗИ были подтверждены только в 57,1% и 36,1% случаев соответственно.

Четвертая глава диссертации под названием **"Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов CYP19A1 (rs726547), VDR (rs1544410) и GNRHR (rs104893837) у девочек-подростков с менструальными нарушениями"** посвящена результатам изучения полиморфизмов генов, ответственных за развитие менструальных нарушений у девочек-подростков.

В исследовании был изучен и молекулярно-генетически проанализирован полиморфизм rs726547 гена CYP19A1 у 192 пациенток с нарушениями менструального цикла. Анализ распределения аллелей показал, что доля аллеля дикого типа С в контрольной группе была выше, чем в основной группе (86,8% и 79,2% соответственно), в то время как минорный аллель Т чаще встречался в основной группе (20,8% в основной группе по сравнению с 13,1% в контрольной группе) (рис. 4).

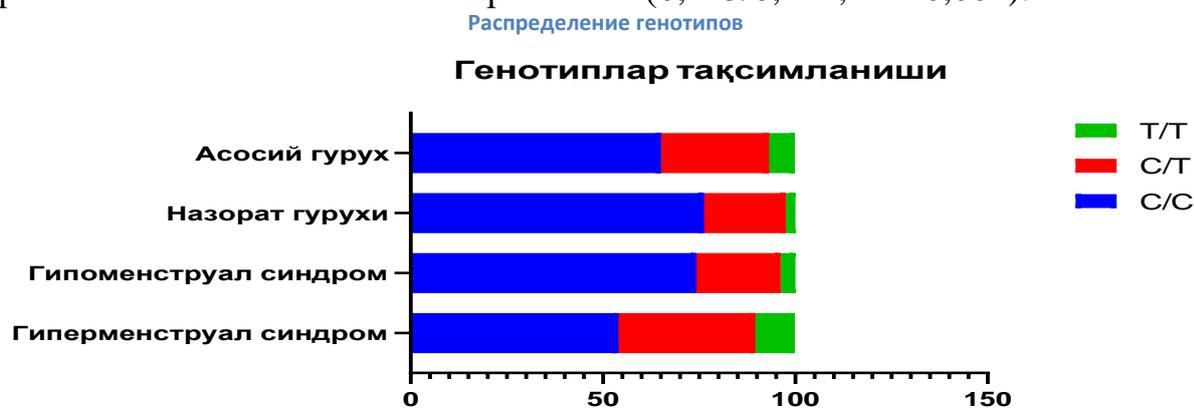


**Рисунок 4. Процентное распределение аллелей гена CYP19A1 у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла**

Согласно распределению генотипов, в основной группе 65,1% пациентов имели гомозиготный дикий генотип СС, 28,1% пациентов - гетерозиготный генотип, и 6,7% пациентов - гомозиготный генотип ТТ. В контрольной группе эти показатели составили 76,25%, 21,25% и 2,5% соответственно. У пациенток с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи частота встречаемости генотипов СС, СТ и ТТ составила

74,3%, 21,9% и 3,8% соответственно, тогда как у девочек-подростков с частыми менструациями эти показатели составили 54,0%, 35,6% и 10,3% соответственно (рис. 5).

Распределение генотипов полиморфизма rs726547 гена CYP19A1 было проверено в соответствии уравнения Харди-Вайнберга. В основной группе на эмпирическом (наблюдаемом) и ожидаемом (теоретическом) уровнях показатели гомозиготных генотипов C/C и T/T составили 0,651/0,626 и 0,067/0,043 соответственно. В контрольной группе частота этих генотипов составила 0,7625/0,76 и 0,025/0,016 соответственно. Также было обнаружено, что уровень гетерозиготного генотипа у пациентов основной группы для исследуемого полиморфизма несколько ниже ожидаемого результата (0,281/0,329;  $D = -0,14$ ), в то время как в контрольной группе между ожидаемыми и наблюдаемыми результатами по гетерозиготному генотипу практически не было выявлено различий (0,225/0,224;  $D = 0,004$ ).



**Рисунок 5. Распределение полиморфизма rs726547 гена CYP19A1 у девочек-подростков с нарушением менструального цикла**

Несмотря на то, что результаты, наблюдаемые в основной группе, отклонялись от теоретических результатов, рассчитанных по закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2 > 3,84$ ;  $p < 0,05$ ), был сделан вывод, что причина этого связана с тем, что пациенты основной группы представляли собой девочек-подростков с менструальными нарушениями различного генеза. С другой стороны, показатели, наблюдаемые в контрольной группе, соответствовали закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $p > 0,05$ ).

Также с помощью результатов, полученных в ходе исследования, была проанализирована патогенетическая значимость полиморфизма CYP19A1 rs726547 в развитии нарушений менструального цикла у подростков. Выявлено, что согласно результату отношения шансов (OR), носители дикого аллеля С снижают вероятность развития заболевания на 0,43% (95% CI: 0,341-0,966), что указывает на статистически достоверную ( $\chi^2 = 4,44$ ;  $p = 0,036$ ) протективную значимость аллеля С в развитии заболевания. С другой стороны, в исследовании было показано, что наличие минорного аллеля Т полиморфизма CYP19A1 rs726547 статистически достоверно увеличивает вероятность развития нарушений менструального цикла на 74% (OR = 1,74; 95% CI: 1,03-2,932;  $\chi^2 = 4,44$ ;  $p = 0,036$ ).

Также при изучении взаимосвязи между генотипом и фенотипом полиморфизма rs726547 гена CYP19A1 у пациентов с генотипом T/T выявлено статистически достоверное повышение концентрации E2 ( $p < 0,05$ ).

Согласно распределению аллелей и генотипов у девочек-подростков с полиморфизмом rs1544410 гена VDR и нарушениями менструации, хотя статистически достоверной связи не выявлено, показатель хи-квадрат указывает на то, что дикий аллель G и минорный аллель A имеют заметную тенденцию к развитию нарушений менструации ( $\chi^2 = 2,24$ ,  $p = 0,13$ ). Интересно, что эта тенденция сохранялась у пациенток с редкими менструациями ( $\chi^2 = 2,32$ ,  $p = 0,13$ ), тогда как у пациенток с частыми менструациями такая тенденция не выявлялась ( $\chi^2 = 1,3$ ,  $p = 0,25$ ).

Также при исследовании полиморфизма rs104893837 гена GNRHR в основной и контрольной группах, доля минорного аллеля в основной группе составила 2,3%. Выявлена сильная тенденция между распределением аллелей полиморфизма rs104893837 гена GNRHR и развитием менструальных нарушений ( $\chi^2 = 3,8$ ,  $p = 0,051$ ), с другой стороны, обнаружена статистически значимая ассоциация по распределению генотипов ( $\chi^2 = 3,88$ ,  $p = 0,049$ ).

Пятая глава диссертации, озаглавленная **"Дифференцированный подход к лечению нарушений менструального цикла у девочек-подростков"** подчеркивает принципы определения тактики лечения девочек-подростков с патологией менструального цикла, с учетом их возрастной физиологии, физического и психического состояния.

При частых и обильных менструациях была применена следующая этапность лечения: **1-й этап - немедикаментозное лечение** (беседа, рациональный режим дня, рацион питания, дозированные физические упражнения, устранение вредных привычек); **2-й этап - медикаментозная негормональная терапия** (антифибринолитики - транексамовая кислота, этамзилат натрия, НПВП, утеротоники, витаминотерапия, микроэлементы). В комплекс лечения добавляли витамин D и препараты, содержащие микронутриенты. **3-й этап - гормональная терапия** низкодозированные КОК (применялась при неэффективности негормональной терапии или сильных кровотечениях). **Реабилитационный этап** – проведена для профилактики повторных кровотечений.

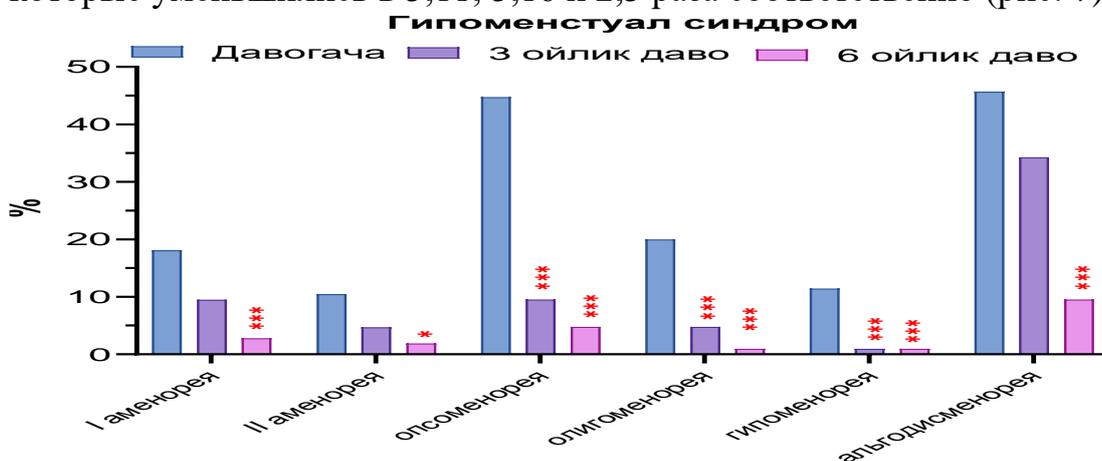


**Рисунок 6. Динамика клинических проявлений менструального цикла у девочек с частыми менструациями.**

Примечание: статистическая достоверность по сравнению с показателями до лечения: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

У девочек-подростков, включенных в исследование, показаний к кариотипированию хромосом не выявлено. Результаты эффективности лечения оценивались через 3 и 6 месяцев.

У девочек-подростков с частыми менструациями также были отмечены значительные и статистически достоверные изменения в процессе наблюдения и лечения (рис. 6). В частности, количество девочек с пройоменореей, то есть частыми менструациями, уменьшилось с 17,2% до 6,8% уже через 3 месяца. Значительный положительный результат также наблюдался при нарушении в виде гиперменореи. Если первоначально 54% девочек-подростков страдали этим видом нарушения менструального цикла, то через 3 месяца их доля составила 20,6%, а через 6 месяцев - всего 5,7%. Наиболее выраженные изменения у девочек с редкими менструациями наблюдались в показателях опсоменореи, альгоменореи и олигоменореи, которые уменьшились в 3,11; 3,16 и 2,3 раза соответственно (рис. 7).



**Рисунок 7. Изменение клинических симптомов менструального цикла у девочек с редкими менструациями в динамике лечения.**

Примечание: статистическая достоверность по сравнению с показателями до лечения: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Согласно наблюдениям, заметно уменьшилось количество девочек, у которых менструации сопровождались болью. Примечательно, что альгоменорея у девочек этой группы через 3 месяца снизилась в 2,5 раза по сравнению с исходным показателем, а через 6 месяцев - в 10,7 раза.

Следует отметить, что в обеих группах девочек-подростков с болезненными менструациями были получены положительные результаты не только по количеству показателей, но и по интенсивности боли. Потребность девочек в нестероидных противовоспалительных препаратах значительно снизилась. Также в динамике лечения наблюдалось изменение гормональных показателей у девочек-подростков. В таблице 3 приведены изменения уровня гормонов у девочек-подростков с редкими менструациями до лечения и в динамике лечения через 3 и 6 месяцев.

**Таблица 3**

## Изменения в динамике гормональных показателей у девочек с редкими менструациями

Показатели	Девочки-подростки с редкими менструациями			Контрольная группа
	До лечения	После лечения		
		После 3 месяца	После 6 месяцев	
<b>ФСГ (мЕд/мл)</b>	13.14±0.85**	8.42±0.67**^	8.24±0.54^	10.35±0.58
<b>ЛГ (мЕд/мл)</b>	27.5±0.95***	10.94±0.40^^	10.31±0.36^^	9.84±2.2
<b>ЛГ/ФСГ</b>	2.09±0.37***	1,29±0.51*^	1.25±0.47^^^	0.95±0.38
<b>Т общ.(нмоль\л)</b>	3.3±0.26***	2.01±0.051***^^	1.03±0.051^^^	0.98±0.05
<b>Т своб.(пг\мл)</b>	3.66±0.34***	2.60±0.24^	2.25±0.13^^	2.13±0.12
<b>Э2 (пг/мл)</b>	25.94±2.22	30.56±2.26	28.64±2.26	26±2.16
<b>ОТ/Э2</b>	34.66±5.29***	17.98±3.46*^	9.94±1.74^^^	10.27±0.46
<b>ДГЭАС (мг\дл)</b>	376.7±16.1***	287.17±8.54***^^^	211.98±7.48^^^	217.67±10.8
<b>Прог-н (нмоль\л)</b>	12.44±0.56***	7.13±0.48***^^^	4.14±0.72^^^	2.74±0.38
<b>ТТГ (мЕд/мл)</b>	3.74±0.31*	3.12±0.26	2.62±0.140^	2.69±0.11
<b>Т4 своб (нг\мл)</b>	12.9±0.51	11.25±0.43**^	12.25±0.52	13.2±0.29
<b>Прл (мЕд/мл)</b>	348.5±14.1	342.6±13.31	322.6±9.41	329.9±9.7
<b>25 (ОН)Д (нг\мл)</b>	20.77±0.56***	32.6±0.52*^^^	35.2±0.72***^^^	29.71±0.85

Примечания: \* – относительно контрольной группы -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; относительно показателей до лечения- ^ -  $p < 0,05$ ; ^ -  $p < 0,01$ ; ^^ -  $p < 0,001$ .

Как видно, количество ФСГ в группе девочек с редкими менструациями снизилось почти в 1,5 раза (на 49%) по сравнению с контрольной группой, а у девочек, страдающих с частыми менструациями почти не изменилось, соответственно, снижение концентрации ЛГ в динамике лечения особенно заметно в группе девочек с редкими менструациями. Наблюдаемое в течение 3 месяцев и 6 месяцев соотношение ЛГ и ФСГ все больше приближается к показателям контрольной группы. В таблице 4 представлены результаты гормональных показателей девочек-подростков с частыми менструациями до и после лечения в сравнительном аспекте.

Таблица 4

**Изменения в динамике гормональных показателей у девочек с частыми менструациями**

Показатели	Девочки-подростки с частыми менструациями			Контрольн ая группа
	До лечения	После лечения		
		После 3 месяца	После 6 мес.	
<b>ФСГ (мЕд/мл)</b>	10.05±0.73	9.57±0.362	10.56±0.41	10.35±0.58
<b>ЛГ (мЕд/мл)</b>	10.66±0.81	9.07±0.495	9.66±0.59	9.84±2.2
<b>ЛГ/ФСГ</b>	1.06±0.12	0.94±0.096	0.91±0.11	0.95±0.38
<b>Т общ (нмоль\л)</b>	3.15±0.33***	2.10±0.11	1.27±0.26	0.98±0.05
<b>Т своб (пг\мл)</b>	2.35±0.13	2.51±0.15	2.17±0.168	2.13±0.12
<b>Э2 (пг/мл)</b>	102.4±3.89***	54.39±3.10^^^	32.24±3.98^^^	26±2.16
<b>ОТ/Э2</b>	8.38±0.79*	10.50±0.97	10.74±1.12	10.27±0.46
<b>ДГЭАС (мг\дл)</b>	380.7±17.3***	271.60±10.64^^^	202.87±7.12^^^	217.67±10.8
<b>Прогестерон (нмоль\л)</b>	5.3±0.38^^^***	4.16±0.47	2.78±0.37	2.74±0.38
<b>ТТГ (мЕд/мл)</b>	2.44±0.14^^	2.49±0.18	2.74±0.13	2.69±0.11
<b>Т4 своб (нг\мл)</b>	10.99±0.35^***	11.87±0.41	14.0±0.29	13.2±0.29
<b>Пролактин (мЕд/мл)</b>	287.3±13.9^*	293.36±11.9	285.36±16.9	329.9±9.7
<b>25 (ОН)Д (нг\мл)</b>	22.87±1.0***	29.14±1.04	31.907±1.15	29.71±0.85

Примечания: \* – относительно контрольной группы -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; относительно показателей до лечения- ^ -  $p < 0,05$ ; ^^ -  $p < 0,01$ ; ^^ ^ -  $p < 0,001$ .

Явные изменения в гормональном статусе девочек с частыми менструациями, можно увидеть на примере эстрадиола, общего тестостерона и прогестерона (таблица 4). Снижение эстрадиола после 3-х и 6-ти месяцев лечения по сравнению с первоначальным показателем в 1,88 и 3,17 раза соответственно показало эффективность комплексных мер, не только направленных на остановки кровотечения, но и противорецидивных тоже.

Учитывая, что дефицит витамина D был статистически достоверно низким в обеих группах, при лечении назначали витамин D в соответствии с уровнями недостаточности и дефицита. Концентрация витамина D через 3 месяца увеличилась в 1,4 и 1,3 раза соответственно, а к 6 месяцам - в 1,69 и 1,71 раза по сравнению с исходным показателем.

При наблюдении за динамикой микроэлементов у девочек с редкими менструациями через 3 месяца по сравнению с исходными показателями содержание кальция увеличилось в 1,3 раза, железа - в 1,7 раза, магния - в 1,1 раза, цинка - в 1,6 раза и достигло нижней границы нормы. Через 6 месяцев значительное изменение наблюдалось только в уровне цинка, который увеличился в 2,2 раза. Наиболее значимые показатели наблюдались у девочек с частыми менструациями. Они отмечены для железа и цинка: через 3 месяца эти показатели увеличились в 1,2 и 1,1 раза, а через 6 месяцев - в 2,2 и 1,3 раза соответственно.

**Интегрированная шкала оценки риска нарушений менструального цикла**

**Значение:** Интегрированная шкала оценивает степень вероятности нарушений менструального цикла. В шкалу включен 21 анамнестический, клинический и лабораторный показатель, признанный значимым. Критерии: Критериями включения в шкалу считалось соответствие показателей девочек-подростков основной и контрольной групп следующим

статистическим условиям, выявленным при сравнительном анализе:  $\chi^2 > 3,86$ ,  $P < 0,05$ , а также дополнительным необходимым критерием считалось OR (отношение шансов)  $> 1,0$  и нижний предел ДИ в диапазоне от 1,01 до 95%, или достоверно выше, чем у девочек контрольной группы. Показатели, удовлетворяющие таким условиям, были включены в таблицу. Каждый показатель, включенный в таблицу, был ранжирован по результату  $\chi^2$  (ДИ 95%). При этом: при  $\chi^2$  в диапазоне от 3,86 до 5 показателю присваивался 1-й фактор риска (1 балл), при  $\chi^2$  в диапазоне от 5,01 до 7 - 2-й фактор риска (2 балла), при  $\chi^2$  выше 7,01 - 3-й фактор риска (3 балла).

**Порядок использования:** для использования шкалы необходимо суммировать баллы каждого показателя, приведенного в таблице, и определить уровень риска на основе суммы полученных результатов. При этом при сумме баллов 0-8 риск нарушения менструального цикла оценивался как низкий, при 9-18 баллах - как средний, при 19-30 баллах - как высокий, а при 31 балле и выше - как максимальный.

#### **Интегрированная шкала риска нарушения менструального цикла**

Показатели	$\chi^2$	P	ОР
Бесплодие в анамнезе матери	3,88	0,035	1
Осложнения беременности и родов	6,46	0,006	2
Нарушение менструального цикла у матери	3,90	0,048	1
Частые рецидивы ОРВИ у больного, хроническая инфекция	6,33	0,007	2
Отставание в физическом развитии	4,46	0,045	1
Наличие эутиреоидного зоба	3,90	0,048	1
Избыточный вес и ожирение	8,30	0,002	3
Задержка вторичных половых признаков	7,34	0,001	3
Худошавость	5,65	0,006	2
Девочки, регулярно подвергающиеся умственным и физическим нагрузкам	5,90	0,006	2
Преждевременное рождение	6,45	0,005	2
Хроническое недосыпание	8,48	0,002	3
Оволосение по мужскому типу	3,86	0,032	1
Неправильное и нерациональное питание	8,22	0,02	3
Частые изменения климата и местожительства	3,88	0,047	1
Задержка становления менструального цикла	6,67	0,006	2
Дефицит микроэлементов	8,03	0,02	3
Дефицит витамина Д	7,65	0,006	3
Встречаемость мутантного аллеля Т и генотипа С>Т при СYP19A1 rs 726547	11,4	0,001	3
Определение генотипа GA и минорного аллеля А в полиморфизме GNRHR rs 104893837	4,44	0,001	1
Встречаемость аллеля А полиморфизма а VDR rs 1544410	3,88	0,038	1

## Алгоритм ведения девочек-подростков с нарушениями менструального цикла



## ВЫВОДЫ

1. У девочек-подростков преобладают такие клинические проявления менструального цикла, как опсоменорея (44,7%), альгоменорея (45,6%), гиперменорея (54,1%) и полименорея (27,6%). Среди наиболее значимых причин лидируют: осложнения беременности у матери (61,9%), менструальная дисфункция у матери (48,6%), неправильное и нерациональное питание (30,5%), хронические соматические заболевания (42,8%) и сочетание их.

2. Доказано, что качество высокого показателя эстрадиола для прогнозирования аномальных кровотечений “отличное” (AUC = 0,93), при этом этот показатель увеличивает вероятность развития менструального расстройства в 121,5 раза ( $p < 0,001$ ), а низкий показатель соотношения ОТ/Э2 – имеет прогностически “хороший” уровень качества (AUC = 0,74,6) и увеличивает вероятность развития данного вида НМЦ в 17,34 раз ( $p < 0,001$ ). Маркером развития редких менструаций являются абнормальные соотношения ЛГ/ФСГ и УТ/Э2, что увеличивает вероятность развития НМЦ данного клинического типа в 12,3 и 9,3 раза соответственно, и являются самыми качественными предикторами в случае синтропического воздействия.

3. Было обнаружено, что при дефиците витамина D уровень эстрадиола снизился на 11,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормальной концентрацией витамина D. При скудных менструациях, в условиях дефицита витамина D наблюдалось повышение ФСГ на 27,3% ( $p < 0,05$ ), аномальное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ на 57% ( $p < 0,05$ ) и увеличение соотношения ОТ/Е2 на 75,8% ( $p < 0,05$ ). Прогностическая эффективность дефицита витамина D в развитии заболевания оказалась выше для развития редких менструаций, что было подтверждено ROC-анализом.

4. Установлено, что у девочек с редкими и нерегулярными менструациями содержание цинка в сыворотке почти в 3 раза меньше по сравнению с девочками, страдающими обильными менструациями, а также выявлена положительная корреляция цинка с уровнем ФСГ, что указывает на его тропность к яичникам. Также обнаружено, что уровень железа в крови в 1,6 раза ниже у девочек с обильными менструациями.

5. У девушек узбекской популяции, включенных в исследование, мутантный аллель T, выявленный в полиморфизме rs726547 гена CYP19A1, встречался в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе, который вызывая повышение активности фермента ароматазы, кодируемого геном CYP19A1, способствовал увеличению вероятности (на 74%) развития обильных менструаций, тем самым показал высокую статистически значимую прогностическую эффективность ( $\chi^2 = 11,4$ ,  $p < 0,001$ ). Также была выявлена статистически достоверная положительная связь между минорным аллелем (A) полиморфизма rs104893837 или Arg262Gln гена GNRHR и редких менструаций.

6. В результате комплексного лечения клинические проявления менструальной дисфункции, антропометрические, лабораторные и гормональные показатели, данные УЗИ, улучшились на 66,2% через 3 месяца и на 89,6% ( $p < 0,05$ ) через 6 месяцев в обеих группах. Положительная динамика была достигнута за счет применения дифференцированного подхода, включения рационального режима дня, здорового образа жизни и режима питания, а также устранения дефицита микронутриентов и витамина D в программе комплексного лечения.

7. Полученные результаты послужили основой для разработки Шкалы, основанной на диагностических и прогностических критериях различных проявлений нарушений менструального цикла у девочек-подростков.

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI  
IBN SINO  
CURRENT SCIENTIFIC DEGREE GRANDER DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02  
SCIENTIFIC COUNCIL**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI  
IBN SINO**

**ASHUROVA NIGORA GAFUROVNA**

**DEVELOPMENT OF PROGNOSTIC CRITERIA FOR THE  
DEVELOPMENT OF MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN  
ADOLESCENT GIRLS AND METHODS FOR THEIR CORRECTION**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

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

**BUKHARA -2025**

**The subject of the Doctor of Science (DSc) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2024.2.DSc/Tib1085.**

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the information and education portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisers:**

**Zufarova Shakhnoza Alimdzhanovna**  
Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

**Official opponents:**

**Abdullaeva Lagia Mirzatullaevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Irgasheva Sevvara Urkurovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Ivanova Oksana yurevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
(Russian Federation)

**Lead organization:**

**Tashkent State Dental Institute**

The defense of the dissertation will be held at the meeting of the Scientific Council numbered DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 under the Bukhara State Medical Institute on \_\_\_\_\_, 2025 \_\_\_\_ at \_\_\_\_\_. (Address: 200118, Bukhara city, 23 Ghiyduvoni str. Tel./fax: (+99865) 223-00-50; e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

The dissertation can be viewed at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered with number \_\_\_\_\_). Address: Bukhara city, 23 Gijduvani street, 200118 Tel./fax: (+99865) 223-00-50.

The abstract of the dissertation was distributed on "\_\_\_" \_\_\_\_\_, 2025.

(Report of the digital register of \_\_\_\_\_ in 2025 "\_\_\_" \_\_\_\_\_).

**D.T. Khodzhieva**

Chairman of the Academic Council, doctor of medical sciences, professor

**N.N. Karimova**

Scientific secretary of the Academic Council, doctor of medical sciences, associate professor

**G.A. Ikhtiyarova**

Chairman of the scientific seminar under the Academic Council, doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the study** is to identify prognostic criteria for the development of menstrual cycle disorders in adolescent girls by studying the pathogenetic mechanisms of its development and developing a differentiated approach to treatment.

### **Research objectives:**

assessment of the diagnostic significance of the most significant causal factors by studying the types, frequency, and factors of menstrual cycle disorders in adolescent girls;

studying the role of hormonal status in menstrual disorders in adolescent girls and determining hormonal markers for their prediction;

Identifying the peculiarities of the formation of hormonal status in adolescent girls under conditions of vitamin D and microelement deficiency and studying their correlational relationships;

determination of the prognostic effectiveness of mutant variants of gene polymorphism identified in adolescent girls in the occurrence of the disease;

selection and assessment of the effectiveness of treatment based on etiopathogenetic, complex, and differentiated approaches, taking into account the identified pathologies;

development of criteria for predicting, early detection, and treatment of menstrual cycle disorders in adolescent girls based on the obtained results.

**The object of the study was** In order to conduct prospective surveys in accordance with the goals and objectives of the work, 192 (main group) girls suffering from various manifestations of the menstrual cycle in adolescence (11-17 years) were examined. The control group consisted of 80 healthy, regularly menstruating teenage girls from schoolchildren in the city of Bukhara and the Bukhara region of the same age.

### **The scientific novelty of the study is as follows:**

assess the diagnostic significance of the most significant causative factors by studying the types, frequency and factors of origin of menstrual irregularities in adolescent girls;

determine the relationship between gene polymorphism and hormonal function of the body in teenage girls;

to study the role and correlation characteristics of vitamin D deficiency in the formation of the hormonal status of adolescent girls;

assess the diagnostic value and their relationship with the hormonal nature of the body of cases of microelementosis in teenage girls;

determine the role of gonadotropic and thyroid-stimulating hormones in maintaining the balance of the hormonal status of teenage girls;

early detection and prediction of markers of menstrual disorders in adolescent girls;

selection of treatment based on an etiopathogenetic, complex and differentiated approach, taking into account identified pathologies, as well as assessment of its effectiveness;

prediction of menstrual irregularities in adolescent girls based on the results obtained, early detection and development of treatment criteria.

**Implementation of the research results.** According to the conclusions of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-m/068 and No. 23-m/069 dated July 6, 2023 (According to direction letters from the rector of the Bukhara State Medical Institute on the implementation of scientific and methodological developments: 04/8532, 04/8533, 04/8535 dated September 24, 2024)

Based on scientific results obtained for the identification and treatment of menstrual cycle disorder in adolescent girls:

The methodological recommendation "Important factors in the development of menstrual irregularities in teenage girls and methods of their prevention" was approved, developed on the basis of scientific results of a study on the role of the main cause of the development of menstrual irregularities syndrome, as well as vitamin D deficiency (certificate No. 23-m/069 dated 6 July 2023, approved in accordance with the conclusions of the Expert Council)

This recommendation made it possible to diagnose complications of menstrual cycle disorder and its reproductive disorders at an early stage, determine the clinical course, and create optimal laboratory diagnostic options;

The second methodological recommendation is on the topic "Methods for increasing the effectiveness of treatment and prevention of menstrual disorders in adolescent girls, taking into account genetic predictors" (conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-m/068 dated July 6, 2023).

The developments were introduced into the practice of the Bukhara city maternity complex, Bukhara and Samarkand regional branches of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" and the regional branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health."

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of used literature. The thesis consists of 206 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. А  
шурова Н.Г. Ўсмир қизларда ҳайз циклининг барқарорлашуви муаммолари // Биология ва тиббиёт муаммолари, Самарканд- 2020, №4 (120) 178-183-б.(14.00.00, №19)
2. Ashurova N.G. Study of the pathogenetic basis of the development of menstrual cycle disturbances in adolescent girls// Art of medicine. International medical scientific journal. АҚШ-2021, Vol 3. №2 P. 45-51.(14.00.00, №3).
3. Ashurova N.G., Jumaeva M.M. Risk Factors Promoting the Formation of Disorders of the Menstrual Cycle in Teenage Girls. Literature Review. Annals of the Romanian Society for cell biology. Vol 25. Issue 4, 2021, P.1881-1886 (Scopus, Q IV). (14.00.00, №)
4. Ашурова Н.Г., Исматова М.Н. Нарушения менструального цикла у девушек-подростков с инсулинорезистентностью// Тиббиётда янги кун, Бухоро-2022.№ 2(40) С. 378-381.(14.00.00, №22).
5. Ашурова Н.Г. Значимые факторы в развитии нарушений менструального цикла у девочек-подростков с заболеваниями сердечно-сосудистой системы//. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, Ташкент- 2022, № 3-4, с.86-88 (14.00.00, №14).
6. Ашурова Н.Г., Рахматова Д.Б. Современный взгляд лечения девушек-подростков с предменструальным синдромом//. Тиббиётда янги кун-2022, Бухоро, № 5(43) С.135-139.(14.00.00, №22).
7. Ashurova N.G. O`smir qizlar reproductiv tizimining shakllanishida anamnestic va antropometrik ma`lumotlarning diagnostik ahamiyati//. Tibbiyotda yangi kun, Buxoro- 2023.№10 (60), 953-958-b (14.00.00, №22).
8. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Прогнозирование нарушений менструально-овариального цикла у девушек - подростков, обоснованное на генетических маркёрах. Российский вестник акушера-гинеколога. 2024.Том 24. №5.С12-18.(Scopus, Q III).
9. Ашурова Н.Г. Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини башоратлаш маркёрлари//.Тошкент Тиббиёт Академияси ахборотномаси, Тошкент- 2024, №10(1), 112-117-б (14.00.00, №13)
10. Ашурова Н.Г. Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишлари ривожланишида СYP19A1 гени rs726547 полиморфизмининг аҳамияти. Doktor axborotnomasi. 2024, No2 (114). 19-24-б (14.00.00, №20).
11. Ашурова Н.Г. Ўсмир қизларда дисменорея: муаммо адабиётлар талқинида// Тиббиётда янги кун, Бухоро-2024, № 5(67), 841-847-б (14.00.00, № 22).

12. Ашурова Н.Г. Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини башоратлашда гормонал предикторларнинг аҳамияти//. Тошкент Тиббиёт Академияси ахборотномаси, Тошкент- 2025, №1, 78-84-б (14.00.00, № 13)

### **II бўлим (II часть; II part)**

13. Ашурова Н.Г. Жумаева М.М. Ўсмир ёшдаги қизларда оғриқли ҳайз муаммолари. Международный научно-практический журнал «Глобальные науки и инновации. - 2020. - №5 (10). - С. 147-153.

14. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б., Жумаева М.М. Ещё один взгляд на проблему ювенильного возраста. Электронный научный журнал Биология и интегративная медицина. - 2020. - №2 (42). - С. 95-107.

15. Ashurova N.G.. The problem of the formation of the menstrual cycle in teenage girls. International Journal for Innovative Engineering and management Research. Vol.09 Issue 11. Nov 2020 P.176-184.

16. Ashurova N.G. The effect of the thyroid on the function of reproductive system of women. Тиббиетда янги кун.1(29) 2020/ P.155-157

17. Ашурова Н.Г., Тухтаева О.Ф. Структура нарушений менструального цикла у девочек-подростков с заболеваниями сердечно-сосудистой системы// Новый день в медицине, Бухара-2021, №3(35). С.154-157 (14.00.00,№22).

18. Ашурова Н.Г. Зарипова Д.Я. Солиева Н.К., Бобокулова С.Б. Особенности лапароскопического лечения девочек-подростков с апоплексией яичника. Биология и интегративная медицина май-июнь, (50) 2021. 19-26-б

19. The risk factors and features of menstrual cycle disorders in adolescent girls with diseases of the cardiovascular system. Web of scientist; International scientific Research Journal. Vol 2, Issue,11, 2021. P- 336-341.

20. N.G. Ashurova, I.K. Sadulloeva. Clinical and immunological features of congenital heart defects in adolescent girls. Europe's Journal of Psychology, 2021, Vol. 17(3). P. 172-177.

21. Rasulova S.X., Ashurova N.G. Pathogenetic aspects of abnormal uterine bleeding in teenage girls. ACADEMICIA An International Multidisciplinary Research Journal Vol. 11, Issue 10, 2021/1803-1808.

22. Yuldashov F.F, Ashurova N.G. Improving the methods of diagnosis and treatment of enamel caries in schoolchildren and adolescents/ Middle European Scientific Bulletin/ Vol 19 Dec 2021.P.87-89.

23. Ашурова Н.Г. Юрак қон-томир касалликлари бўлган ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларининг ўзига хос кечиши. “Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг замонавий талқини: инновацион ёндашув ва фанлараро интеграцияси” Халқаро иштирокдаги илмий-амалий конференция тезислари тўплами, Бухоро, май, 2021й.124-128-б

24. Ashurova N.G., Razhabova G.Kh. Problems Of Metabolic Syndrome and Its Components in The Modern World. Eurasian Medical Research Periodical Journal. Vol 2. 2021. P.15-18.

25. Ashurova N.G. Ayollar va o'smir qizlarning reproduktiv salomatligi buzilishlarini tashhishlash va davolashning zamonaviy jihatlari. Elektron darslik. № BGU 00473- sonli guvohnoma. 14.10.2021.

26. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Психологическая сфера женщин репродуктивного возраста и девочек-подростков с гиперандрогенным синдромом. Сборник тезисов Научной Всерос-сийской конференции с международным участием «Нейро-науки и современная нейропсихиатрия», Екатеринбург, апрель, 2022г, С.122-127.

27. Nurov S. A., Ashurova N.G. Changes in taste and food intake during the menstrual cycle/Science and Innovation- international scientific journal. 2022. №3 P.251-253.

28. Ashurova N.G. Key aspects of the development of the menstrual and ovarian cycle in adolescent girls. Journal Pharmaceutical negative results. 2022.Vol 13 special issue 9. P. 6718-6721.

29. Ashurova N.G., Diagnostic and prognostic value of anamnesis in adolescent girls with disordered menstrual activity. Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. 2023.Vol 04, Issue 06. P. 69-74.

30. Наврузова Ш. И., Эргашева М. У., Ашурова Н. Г., Мухаммадиева М И. Особенности клинического течения вирусассоциированного гломерулонефрита у детей и подростков. Образование наука и инновационные идеи в мире. 2023, №23. Часть-3. С. 134-139.

31. Ashurova N.G., Integrated Approach to the Treatment of Algodismenorrhea in Adolescent Girls: Views of Avicenna and Modernity. Journal of Natural and Medical Education. 2023.Vol 2. Issue 4. P.263-267.

32. Набиева З.Т., Ашурова Н.Г., Хикматова Ш.У. Частота встречаемости острых респираторных заболеваний у детей и подростков Бухарской области. Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. 3(6), June, 2023. ASI Factor=1.7

33. Ашурова Н.Г., Бобоев Қ.Т., Зуфарова Ш.А. Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилиши диагностикасида генетик маркёрларнинг роли. “Гинекологиянинг долзарб муаммолари” Республика илмий-амалий анжумани тезислари тўплами. Фарғона, 2023, 69-77-б.

34. Ашурова Н.Г., Зуфарова Ш.А. Генетик предикторларни ҳисобга олган ҳолда ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишларини даволаш ва олдини олиш самарадорлигини ошириш усуллари. Услубий тавсиянома. 2023йил, 24 бет.

35. Ашурова Н.Г., Зуфарова Ш.А. Ўсмир қизларда ҳайз цикли бузилишлари ривожланишининг муҳим омиллари ва уларни олдини олиш усуллари Услубий тавсиянома. 2023йил, 22 бет.

36. Ashurova N.G., Asatova N.O'. Semizlik va ortiqcha tana vaznida hayz siklidagi o'zgarishlar. Образование наука и инновационные идеи в мире. 2024, №47. Часть-7. С. 134-139.

37. Ашурова Н.Г., Жумаева М.М. Коррекция альгодисменореи у девочек-подростков на основе взглядов тандема Авиценны и современности. “Тиббиёт соҳасида тиббий кимё, биокимё ва биофизикада истиқболли

тадқиқотлар” Халқаро илмий-амалий анжумани тезислар тўплами. Бухоро, 2024 йил.

38. Ashurova Nigora Gafurovna. (2024). Clinical Portrait of Menstrual-Ovarian Cycle Disorders in Adolescent Girls. *Best Journal of Innovation in Science, Research and Development*, 3(6), 97–102.

39. Ashurova N.G., Boboqulova S.B., Rajabova D.X. “O‘smir qizlarda hayz sikli buzilishi rivojlanish xavfini Integrallashgan shkala yordamida bashoratlash” elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. № DGU 41382-sonli guvohnoma. 09.07.2024.



