

**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**

**ҲАСАНОВА МАҲФУЗА ТҶЙҚУЛ ҚИЗИ**

**ЭНДОМЕТРИЙ ГИПЕРПЛАЗИЯСИ РИВОЖЛАНИШИДА  
ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРНИНГ ДИАГНОСТИК  
АҲАМИЯТИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Бухоро – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)**

**Ҳасанова Махфуза Тўйкул қизи**

Эндометрий гиперплазияси ривожланишида генетик маркерларнинг  
диагностик аҳамияти .....3

**Хасанова Махфуза Тўйкул қизи**

Диагностическое значение генетических маркеров при развитии гиперплазии  
эндометрия .....19

**Khasanova Makhfuza Toykul kizi**

Diagnostic significance of genetic markers in the development of endometrial  
hyperplasia .....35

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works .....39



**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълими, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.4.PhD/Tib3997 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар**

**Хамдамова Мухаёхон Тухтасиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар**

**Абдуллаева Лағия Мирзатуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Матризаева Гулнара Джуманиёзона**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот**

**Абуали ибни Сино номидаги Тожикистон давлат тиббиёт университети**

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2024.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунини соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувоний кўчаси, 23-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru))

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувоний кўчаси, 23-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50.)

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунини 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 (DSc), профессор

**Г.А. Ихтиярова**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотида кўра дунёда перименопауза давридаги аёллар орасида аномал қон кетишларининг кўпайиб бориши тиббий муаммо билан бир қаторда ижтимоий муаммога ҳам айланиб бормоқда. Эндометрий гиперпластик жараёнлари муаммосининг долзарблиги уларнинг перименопауза даврида кўп учраши (11-45%), қайталаниши ва малигнизацияси билан боғлиқ. Эндометрий гиперпластик жараёнига ўз вақтида ташхис қўймаслик ва даволамаслик эндометрий патологик жараёнининг ривожланишига ва унинг хавфли ўзгаришига олиб келиши мумкин, бу айниқса, бачадон саратони билан касалланишнинг барқарор ўсишини ҳисобга олган ҳолда ташвишга солади. Шунингдек Халқаро акушерлик ва гинекология федерацияси (FIGO) маълумотларига кўра, эндометрий саратони перименопауза давридаги аёллар ўлимининг сабаблари орасида сут бези саратонидан кейин иккинчи ўринни эгалламоқда.<sup>1</sup>

Жаҳон миқёсида молекуляр тиббиётнинг замонавий ривожланиш даражаси эндометрийнинг онкогенез ва патологик жараёнларида иштирок этувчи генлар экспрессияси хусусиятларини ўрганишда сезиларли ютуқларга эришишга имкон берди. Аммо шуни таъкидлаш жоизки, барча яратилган замонавий диагностик мезонларга қарамай, эндометрий саратони билан касалланиш кўрсаткичлари ошиб бормоқда. Эндометрий гиперпластик жараёнлари патогенезида иштирок этадиган янги асосий патогенетик механизмларни тушуниш эндометрий онкопатологиясини башорат қилишнинг самарали моделини яратиш мезонларини шакллантиришга ёрдам беради, шунингдек, қайталаниш ва онкологик трансформациянинг олдини олиш учун патологик ўзгарган ҳужайраларга мақсадли фармакологик таъсир кўрсатиш мақсадларини аниқлашга ёрдам беради.<sup>2</sup>

Ўзбекистонда сўнгги 10 йил ичида эндометрий саратони билан касалланиш 100 минг аҳолига 111 тадан 187 тагача кўпайди ва барча саратон касаллигига чалинганларнинг 6,5%ини ташкил этди. Бироқ, ҳозирги кунга қадар эндометрий гиперплазиясининг хавфли трансформацияси масаласи очик қолмоқда. Эндометрий гиперпластик жараёнлари турли хил шаклларининг малигнизация хавфи даражаси эндометрийнинг морфологик ҳолати билан белгиланади, аммо эндометрий саратонини башорат қилишда атипик ўзгаришлар даражасини баҳолашнинг аниқ мезонлари мавжуд эмас. Ушбу жихатларни ҳисобга олган ҳолда, перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетишларнинг эрта диагностикасини таъминлаш ва уларнинг эндометрий саратонига трансформациясини олдини олишнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш бугунги кунда тиббиётнинг долзарб масалаларидан бири бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–

<sup>1</sup> Travaglino A., Raffone A., Saccone G., et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometriy hyperplasia and early endometriy cancer: A systematic review // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2019. – № 98 (9). – P. 1086–1099.

<sup>2</sup> Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – № 4(2). – С. 26-39.

60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 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 фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги йигирма йил ичида аёлларда эндометрий саратони ҳолатлари сонининг сезиларли ўсиши кузатилмоқда. АҚШ статистика маълумотларига кўра, эндометрий саратони билан касалланиш сўнгги 20 йилда деярли 60% га ошган. АҚШ Миллий саратон институтининг прогнозларига кўра, аёлларнинг 3,1% гачаси ҳаёти давомида ушбу ташхисга дуч келади. Қандли диабет ва семизлик каби хавф омилларининг тарқалиши ортиб бораётганини ҳисобга олсак, эндометрий саратонининг янги ҳолатлари сонининг янада кўпайиши кутилмоқда: 2020 йилда 82 000 тагача ва 2030 йилда 122 000 тагача. Таққослаш учун, 2010 йилда тахминан 52 000 та янги ҳолат қайд этилган. Шунини таъкидлаш муҳимки, эндометрий раки – бу бир хил бўлмаган касалликдир. Эндометрий ўсмалари ўз тузилиши ва ҳужайра таркиби бўйича сезиларли даражада фарқ қилиши мумкин (Passarello K., Kurian S., Villanueva V., 2019).

Россия Федерацияси маълумотларига кўра, ушбу патологиянинг ўсиши 65% ни ташкил этди ва ҳозирда эндометрий саратони кўкрак беши саратонидан кейин 2-ўринни эгаллайди, аммо атипик эндометрий гиперплазияси ривожланиши учун замин бўлиши мумкин бўлган эндометрий гиперплазияси частотаси тўғрисидаги маълумотлар кам. Эндометрий гиперплазияси учраш частотаси 3,4% ни, маҳаллий муаллифларнинг маълумотларига кўра эса 15 дан 50% гачани ташкил этади. Шу билан бирга, бу маълумотлар муаммонинг ҳақиқий кўламини баҳолаш учун жуда қизиқарли ва муҳимдир. Академик В. И. Кулаков номидаги Акушерлик ва гинекология маркази маълумотларига кўра, 5 йиллик давр мобайнида эндометрий гиперплазияси аниқланиш частотаси 3,7% ни, атипик эндометрий гиперплазияси эса 0,6% ни ташкил этди (Адамян Л.В., 2015;., Акуленко М.Н., Афанасиева А.А., Аралова Н.В 2021).

Республикада ўтказилган бир нечта тадқиқотларда эндометрийнинг 1500 дан ортиқ гистологик текширувлари таҳлил қилинган ва кечки репродуктив ёшда эндометрийдаги гиперпластик жараёнларнинг частотаси

67,4%, перименопаузада - 66,5%, постменопаузада - 51,9% эканлиги аниқланган. Эндометрийнинг атипик гиперплазияси ташхиси қўйилган беморларда эндометрий саратони ривожланиш хавфи популяция гуруҳига нисбатан 45 барабар юқори. Эндометрий атипиясиз гиперплазиясида эндометрий саратони ривожланиш хавфи 19 йиллик кузатув даврида 4,6% ни ташкил қилади (А.С. Юлдашева, Г.М. Ахмаджонова, М.Н. Зарипова, Д.И. Туксанова, М.Н. Негматуллаева., 2020).

Мазкур патология бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилганига, уларнинг хавфли (малигнизация) жараён ривожланиш хавфини оширишига таъсири ва уни юритиш тактикаси ўрганилганига қарамай, унинг субклиник шакллари башоратлаш, эрта ташхислаш ва даволаш муаммолари ҳалигача тўлиқ ўрганилмаган ва илмий асосланмаган.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Бухоро Давлат тиббиёт институтида (10.2025.PhD 237) “COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш (2022-2026 й.й.)” мавзусидаги тадқиқот режалари доирасида амалга оширилган.

**Тадқиқот мақсади.** Перименопауза давридаги аёлларда эндометрий гиперплазиясининг патогенезида генетик омилларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

перименопауза давридаги аёлларда комплекс диагностик усуллари қўллаш орқали эндометрий гиперплазияси ривожланишининг башоратловчи хавфларни аниқлаш ва эндометрий гиперплазиясининг қайталаниш частотасини баҳолаш;

эндометрий гиперплазияси бўлган перименопауза давридаги аёлларда Gr Ша гени T1565C полиморфизми аллелларининг ва генотипининг ўрнини аниқлаш;

эндометрий гиперплазияси патогенезида TP53 гени ва унинг Pro47Ser ва TP53\_2 гени C/T полиморфизмининг ролини аниқлаш;

эндометрий гиперплазиясини гистологик турларига асосланган ҳолда генетик таҳлил натижаларини прогнозлаш;

перименопауза ёшдаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини башорат қилишнинг алгоритмини таклиф қилиш.

**Тадқиқот объекти.** 2023-2024- йилларда Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиалига аномал қон кетиши билан мурожаат қилган 91 нафар бемор, назорат гуруҳига Когон туман марказий поликлиника рўйхатидаги перименопаузал даври физиологик кечган 90 нафар аёл ташкил этган.

**Тадқиқот предмети** бўлиб венос қон, қон зардоби, эндометрий қириндиси ва бачадон бўшлиғи аспирати беморларнинг асосий биокимёвий, гормонал, генетик ва гистологик кўрсаткичларини баҳолаш учун хизмат қилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, функционал,

биокимёвий, гормонал, генетик-молекуляр, ультратовуш, гистологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

эндометрий гиперплазиясига олиб келувчи хавф омиллари (камқонлик, семизлик, анамнезида тухумдон кисталари) шакллантирилган ва Gr III а гени T1565C полиморфизми T/C мутант генотипининг учраши эндометрий гиперплазиясининг рецидив кечишини башоратловчи эрта диагностик маркер эканлиги исботланган;

перименопауза даврида эндометрий гиперплазиясида эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ҳамда TP53 гени ва унинг Pro72Arg полиморфизми Про\Про рецессив генотипнинг орасида тўғридан тўғри кореляцион боғлиқлик борлиги аниқланиб, Pro/Pro гомозигота рецессив генотипи эндометрий гиперплазияси ривожланишининг предиктори деб топилган;

перименопауза даврида эндометрий гиперплазиясида гистологик таҳлил натижалари ва Tr 53\_2 гени C/T полиморфизмлари орасида юқори тўғридан тўғри кореляцион боғлиқлик борлиги аниқланган ҳамда эндометрий саратонига олиб келувчи маркер эканлиги исботланган;

олинган натижалар асосида перименопауза давридаги аёлларда эндометрий гистологик ташхисоти асосида гиперплазиясини эрта башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат: аёлларнинг репродуктив тизимининг яхши пролифератив касалликлари ривожланиши билан прогноз қилувчи ген полиморфизмларининг ассоциацияси тўғрисида ҳозирги кунга қадар олинган генетик ва эпидемиологик маълумотлар уларнинг пайдо бўлиш хавфининг атиги 20 фоизини тушунтиради. Шу муносабат билан, тизимли генетика нуқтаи назаридан касалликнинг ривожланишининг патогенетик механизмларини кўриб чиқиш керак - полиморфизмлар ассоциацияси таҳлили натижаларини ген экспрессиясининг хусусиятлари, уларни тартибга солишнинг эпигенетик механизмлари, ген тармоқларидаги ўзаро таъсирлар ва уларнинг маҳсулотларини метаболик йўлларга жалб қилиш билан солиштириш.

Тадқиқотламизда Gr IIIа гени T1565C, Pro47Ser ва TP53\_2 гени C/T полиморфизмларининг аллел ва генотипик вариантлари частоталарида эндометрий гиперплазияси бўлган беморлар ва соғлом аёллар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ аниқланди. Эндометрий гиперплазияси билан оғриган беморларда гетерозигота генотипининг пайдо бўлиш частотасининг назорат билан солиштирганда сезиларли даражада ошиши эндометрий гиперплазияси пайдо бўлиш хавфи юқори бўлган иммун тизимининг онко жараёнларга қарши TP53 гени полиморфизмларининг гомозигота ва гетерозигота генотипи билан боғлиқлигини тасдиқлайди.

Эндометрий гиперплазияси бўлган перименопауза давридаги аёлларда Gr IIIа гени T1565C, TP53 гени Pro47Ser ва TP53\_2 гени C/T полиморфизмларини аниқлаш уларнинг бачадон гиперпластик ўзгаришлари ҳосил болиш хавфини тахмин қилиш, даволаш ва профилактика чораларининг кейинги тактикасини аниқлаш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндашув

ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, лаборатор, функционал, гормонал, иммунологик, гистологик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Олинган тадқиқот натижалари ваколатли ташкилотларнинг натижаларга оид хулосалари олинганлиги ва улар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, анамнестик, биокимёвий кўрсаткичлар, гормонал фон, генетик маркерлар, эндометрийнинг ультратовуш ва гистологик кўрсаткичларини аниқлаш натижасида эндометрий гиперплазиясини эрта ташхислаш ва башоратлашга ёрдам беради. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги жиҳатларни аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади. Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган илмий хулосалар эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларнинг биокимёвий, гормонал ва генетик ҳолатини ўрганишда, шунингдек, эндометрий гиперплазияси хавф омилларини эрта ташхислашда фойдалидир, бундан ташқари, ушбу кўрсаткичларни ўрганиш перименопаузал ўтиш давридаги аёлларда эндометрийдаги жараённинг асоратларини олдини олишга ва малигнизацияга ўтиб кетмасликга ёрдам беради. Олинган натижалар асосида патологик эндометрий гиперплазиясининг (ПЭГ) субклиник шакллари башорат қилиш ва эрта ташхислаш учун ишлаб чиқиш ҳамда онкологик патология ривожланишининг олдини олишда ёрдам беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Перименопауза давридаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини эрта ташхислашда Gr IIIa гени ва TP53 гени ва унинг полиморфизми Pro72Arg ва Pro47Ser генининг ролини аниқлаш ва баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида: Эндометрий гиперплазияси хавфсизлик даражасини гистологик жиҳатдан баҳолаш " услубий тавсияномаси тасдиқланган (Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгашининг 2024 йил 30-ноябрдаги 04/12883-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома перименопауза ёшидаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини ўз вақтида аниқлаш, ушбу контингентдаги беморларда малигнизация ва рецидив даражасини камайтириш имконини берган. Тадқиқот давомида олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази давлат муассасининг Самарқанд вилояти филиали ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази давлат муассасасининг Бухоро вилояти филиали амалиётига татбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июндаги 19/42-сон хулосаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларни ташхислаш ва даволаш сифатини оширишга, асоратлар частотасини, хавфли ўсмаларга ўтиш ва ўлим хавфини камайтиришга, даволаш харажатларини камайтиришга ва кеч

репродуктив даврда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

*биринчи илмий янгилик:* эндометрий гиперплазиясига олиб келувчи хавф омиллари (камқонлик, семизлик, анамнезида тухумдон кисталари) шакллантирилган ва GP IIIa гени T1565C полиморфизми T/C мутант генотипининг учраши эндометрий гиперплазиясининг рецидив кечишини башоратловчи эрта диагностик маркер эканлиги исботланган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: перименопауза даврдаги эндометрий гиперплазиясига олиб келувчи гинекологик, соматик ва метаболик омилларнинг роли етакчи эканлигини инобатга олган ҳолда уларнинг сабаб омилларини эрта аниқлашга йўналтирилган. Эндометрий гиперплазиясини башоратловчи эрта диагностик генетик маркерлар асосида эндометрий гиперплазияси рецидивларининг олдинини олишга эришилди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: мазкур касалликни статсионар шароитида даволаш учун сарфланадиган 9500000 сўм бюджет маблағлари эрта диагностик маркёрларни аниқлаш орқали даволаш ва профилактика усулларини жорий этиш орқали статсионар даволанишига бўлган эҳтиёж 24%га камайишига эришилган. **Хулоса:** перименопаузадаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини эрта босқичларида ташхислаш натижасида бемор учун сарфланадиган амбулатор ва стационар харажатлардан ҳар бир нафар бемор учун бюджет ҳисобидан 391630 сўм, бюджетдан ташқари маблағлардан эса 201760 сўм иқтисод қилиш имконини берган.

*иккинчи илмий янгилик:* перименопауза даврида эндометрий гиперплазиясида эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ҳамда TP 53 гени ва унинг Pro72Arg полиморфизми Pro/Pro рецессив генотипнинг орасида тўғридан тўғри кореляцион боғлиқлик борлиги аниқланиб, Pro/Pro гомозигота рецессив генотиби эндометрий гиперплазияси ривожланишининг предиктори деб топилган; **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: эндометрий гиперплазиясига чалинган перименопаузал даврдаги аёлларда TP 53 гени ва унинг Pro72Arg полиморфизми Pro/Pro рецессив генотипнинг тақсимланишининг қиёсий таҳлили натижаларини баҳолаш орқали тадқиқотда қўлланилган усуллари ёрдамида ушбу патологиянинг хафвли асоратларини 2 бараварга камайтириш, ҳамда эрта диагностика сифатини оширишга эришилган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** беморларда гистологик текширув натижаларига асосан генетик таҳлил ўтказиш орқали олдинги текшириш учун қилинган харажат 1 бемор учун 1524000 сўмни ташкил қилган бўлса, биз таклиф қилган усулда харажатлар 554600 сўмни ташкил қилди, йил давомида ҳар бир бемор учун 969400 сўм тежам қилинди. **Хулоса:** гистологик таҳлилларга асосланиб ташхислаш усулларининг жорий қилиниши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 969400 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

*учинчи илмий янгилик:* перименопауза даврида эндометрий гиперплазиясида гистологик таҳлил натижалари ва Tr 53\_2 гени C/T полиморфизмлари орасида кучли мусбат кореляцион боғлиқлик борлиги

аниқланган ҳамда эндометрий саратонига олиб келувчи маркер эканлиги исботланган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** перименопауза давридаги эндометрий гиперплазиясига чалинган аёлларда эндометрий саратонига ўтиш хавфини башоратловчи Tr 53 гени полиморфизмларини аниқлаш орқали касаллик келиб чиқиш хавфи олдини олиш орқали ёмон сифатли ўсмалар кузатилиши мумкин бўлган беморлар сонини камайтиришга эришилган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** перименопауза ёшидаги эндометрий гиперплазиясига чалинган аёлларда генетик ўзгаришларни башоратлаш орқали хавф гуруҳлари аниқланди. Ушбу хавф гуруҳларда олиб борилган диагностик усуллар орқали келиб чиқиши мумкин бўлган хавфли асоратларини олди олинди, ҳамда асоратларни даволашда кетадиган сарф-харажатлар ҳисобига 2850000 сўм иқтисод қилинди. **Хулоса:** эндометрий гиперплазиясининг саратон хавфини эрта аниқлаш натижасида беморларнинг стационар даволаниш кўрсатмаси ҳисобидан ҳар бир нафар бемор учун сарфланадиган бюджет харажатларини 2850000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

**тўртинчи илмий янгилик:** олинган натижалар асосида перименопауза давридаги аёлларда эндометрий гистологик ташхисоти асосида гиперплазиясини эрта башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** Перименопауза давридаги аёлларда гистологик ҳамда генетик ташхислашни комплекс олиб бориш асосида эндометрий саратони келиб чиқиши мумкин бўлган хавф гуруҳлар аниқланди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** шундаки таклиф этилаётган комплекс диагностика усуллари орқали бошқа текширув усуллари учун кетадиган сарф-харажатлар қисқартирилди ва ҳар бир бемор учун 375000 сўм иқтисод қилинди. **Хулоса:** эндометрий гиперплазияси эрта аниқлаш, ушбу патология билан боғлиқ бўлган асоратларни олдини олиш алгоритмини қўллаш орқали касалликни такрорланиш хавфини камайтиришга эришилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация ишининг асосий натижалари 5 та, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган. Шунингдек 1 та Scopus мақола чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 124 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг 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. Натижалар тавсифланган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижалари амалиётда қўлланилган. Диссертациянинг тузилиши, эълон қилинган ишлар ҳақида маълумот.

Диссертациянинг **“Эндо метрий гиперплазиясининг диагностикаси ва хавф омиллари”** деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиёт манбалари мисолида адабиётлар маълумотлари шарҳи келтирилган, адабиётлар маълумотлари асосида перименопауза даврда эндо метрий гиперплазияси бўлган аёлларни олиб бориш ва даволаш тактикасини прогностлаш ва оптималлаштириш, гиперпластик жараёнларни патогенезига қараб ташхислаш бўйича замонавий қарашлар таҳлил қилинган, шу билан бирга ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки аниқланиши керак бўлган жиҳатлари аниқланган. Биринчи боб таҳлил қилинган материални умумлаштирувчи хулосалар билан якунланади.

Диссертациянинг **“Эндо метрий гиперплазияси бўлган перименопауза давридаги аёлларда текшириш материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида илмий ишда қўлланилган асосий тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган. Тадқиқот материаллари Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали ва Когон туман марказий поликлиникаси базасида тўпланган.

Лаборатор таҳлиллар Gr IIIa гени PL-AI ва PL-AII ягона нуклеотидли полиморфизмлари ва TP53 гени ва унинг Pro47Ser ва Pro72Arg полиморфизмлари бўлган ва эндо метрий патологияси бўлмаган беморларда полимераза занжири реакцияси (ПЗР) ёрдамида реал вақт режимида ТестГенти ёрдамида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказида ўрганилган.

Бачадон ва унинг ортиқлари ультратовуш текшируви Волусион – П8 БТ18 (ГЕ Ултрасоунд Корея Лтд. 2018-08) аппаратида ўтказилган. Олиб борилган илмий тадқиқотлар давомида олинган натижаларни қайта ишлаш Эхсел 2013 электрон жадвали ва СПСС Статистисс 17.0 статистик пакети ёрдамида параметрик ва нопараметрик усуллардан фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Кузатув остида 91 нафар перименопауза давридаги аёл эндо метрий гиперплазияси билан госпитализация қилинган асосий гуруҳни ва 90 нафари перименопауза даврининг физиологик кечиши бўлган назорат гуруҳини ташкил этган.

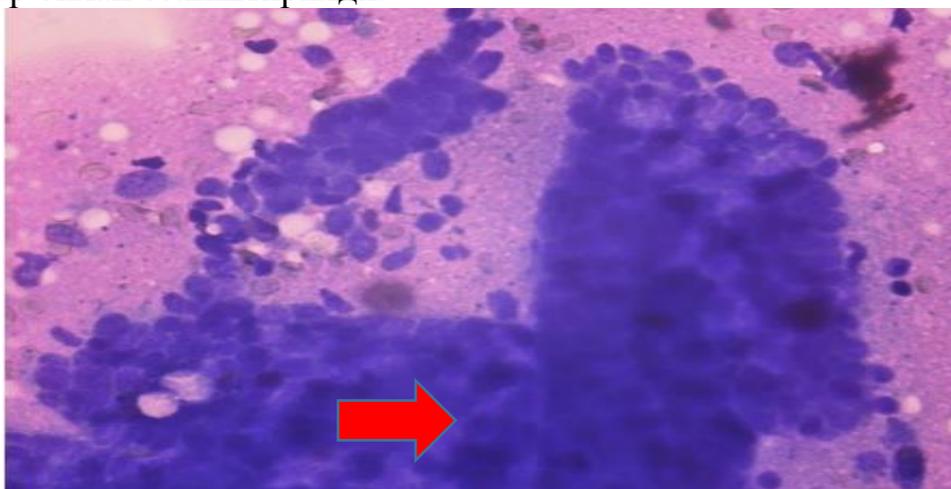
Беморларнинг ёш тоифаси 40 ёшдан 55 ёшгача бўлиб, ўртача  $49 \pm 2$  ёшни ташкил этган. Аёлларнинг бандлик турларини ўрганишда асосий гуруҳда жисмоний меҳнат билан шуғулланувчи аёллар назорат гуруҳига нисбатан деярли 2 баробар кўп эканлиги аниқланган ( $p < 0,001$ ).

Соматик касалликлар маълумотларни таҳлил қилганда, семизлик, эндокрин тизими аъзолари касалликлари, варикоз касаллиги бошқа преморбид ҳолатларга қараганда кўпроқ ташхисланган, аммо биринчи ўринда турли даражадаги анемия бўлганлиги аниқланган. Тадқиқот гуруҳларида тана вазни индекси (ТВИ) ўрганилганда, ортиқча вазн ва семизлик билан оғриган

беморларнинг асосий гуруҳида назорат гуруҳига қараганда икки баробар кўп эканлиги аниқланган, бу кўрсаткич асосий гуруҳда 61,5%, ва назорат гуруҳда 38,1% ни ташкил этган ( $p < 0,001$ ).

Гинекологик анамнезни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, гинекологик патологиялар ва аралашувлар асосий гуруҳда сезиларли даражада кўпроқ учраган. Айниқса, бу борада бачадон миомаси ва аденомиоз ҳамда бу иккала касаллик комбинацияси етакчи ўринни эгаллади - 27,9% ( $p < 0,001$ ).

Диссертациянинг **“Эндометрий гиперплазияси мавжуд бўлган беморларнинг таҳлил натижалари ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги”** деб номланган учинчи бобида 91 нафар аёлнинг клиник-лаборатор ва инструментал-гистологик текширув натижалари келтирилган. Ушбу бўлимда эндометрийдан олинган материалнинг цитологик диагностикаси натижалари берилган. Тадқиқотлар давомида цитологик текширув натижалари гистологик таъхислар билан солиштирилди.



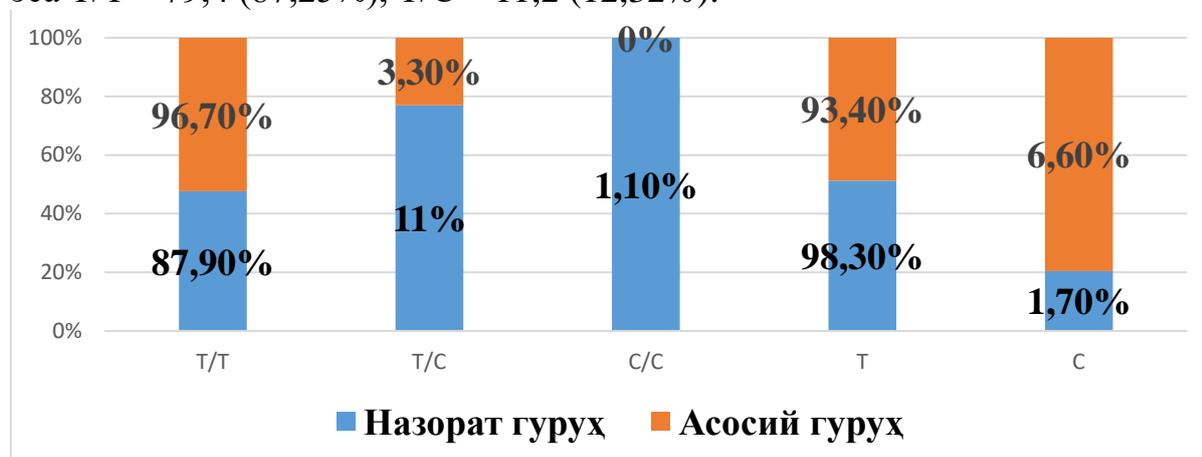
**1-расм. Эндометрий атипиясиз гиперплазияси. Кенг эндометрий эпителий хужайраларининг кўп қатламли пластлари. Романовский-Гимза бўйича бўйаш, (x400).**

Қириндини гистологик текширишда эндометрийнинг оддий безли гиперплазияси 19 (20,9%) беморда, эндометрийнинг фиброз-безли полипи 18 (19,8%) беморда, секреция босқичидаги гиперплазияси 5 (5,5%) та, атипия билан эндометрий оддий гиперплазияси 4 (4,4%) та, эндометрий атрофияси 3 (3,3%) та аёлда аниқланди (1-расм).

Барча ўрганилаётган гуруҳларда функционал усулларида ультратовуш текширув усули фойдаланилган. Эндометрий гиперпластик жараёнлари билан оғриган беморлар ва перименопауза ёшидаги соғлом аёлларда эндометрий қалинлигининг қиёсий кўрсаткичлари ўрганилганда назорат гуруҳида бу кўрсаткич ўртача  $9,6 \pm 0,26$  мм ни ташкил этган бўлса, 2- асосий гуруҳдаги беморларда эса натижалар  $20,3 \pm 0,80$  мм ни ташкил этган, чегаралари текис ва аниқ бўлган. Фарқлар назорат гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли ( $p < 0,001$ ), ^ – фарқлар I-гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (^ –  $p < 0,05$ ).

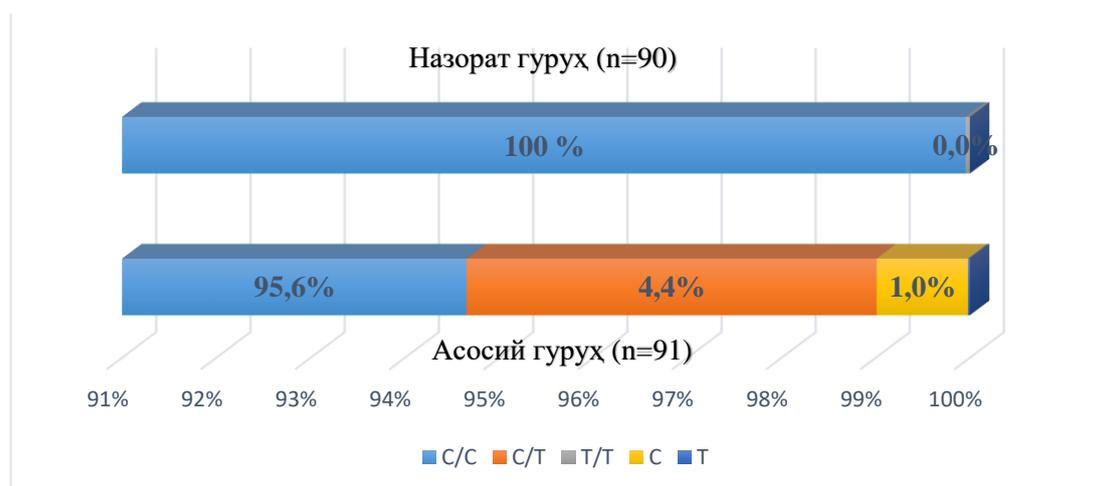
Диссертациянинг **“Эндометрий гиперплазияси аниқланган беморларда ген полиморфизмларининг диагностик ва прогностик аҳамияти”** деб номланган тўртинчи бобида 91 нафар перименопауза ёшдаги аёлда ўтказилган генетик тадқиқот натижалари келтирилган.

Беморлар ва назорат гуруҳидаги Gr IIIa гени T1565C полиморфизмининг полиморфик локус генотипларининг тарқалиши кутилаётган Hardy-Weinberg мувозанатига мос келди ( $p > 0,05$ ). 2-расм таҳлил натижасига кўра асосий гуруҳда Hardy-Weinberg мувозанати ўрганилганда беморларининг Gr IIIa гени T1565C полиморфизмининг генотипини ўрганиш натижасида T/T – 80 (87,9%), T/C – 10 (11%) ва C/C – 1 (1,1%) беморда кузатилган, кутилган натижа эса T/T – 79,4 (87,25%), T/C – 11,2 (12,32%).



**2-расм. Эндометрий гиперплазияси бор бўлган аёлларда Gr-IIIa гени T1565C полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари нисбатининг тақсимланиши**

TP53 гени Pro72Arg полиморфизми имкониятлар муносабатларини (OR) ўрганиш ҳам эндометрий гиперплазияси ривожланишида аллел даражасида (OR=1,62 (0,07-0,87)) мусбат ва генотип даражасида (OR=0,52 (0,29-0,95)) манфий боғлиқлик, яни Arg аллели эндометрий гиперплазиясини 1,9 баробарга камайтиради, Pro аллели эса эндометрий гиперплазияси ривожланиш эҳтимоллигини 1,62 баробарга оширади.



**3-расм. Эндометрий гиперплазияси билан оғриган беморларда ва популяциянинг назорат гуруҳида TP53\_2 гени C/T полиморфизмининг полиморф белгиларининг тақсимланиши.**

Эндометрий гиперплазиясида TP53\_2 гени C/T полиморфизмининг

ўрнини баҳолаш учун тадқиқотлар ўтказилди (3-расм). Эндометрий гиперплазиясида TP53\_2 гени C/T полиморфизмининг таъсирини ўрганиш таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, эндометрий гиперплазияси пайдо бўлишига аллел бўйича TP53\_2 гени C/T (асосий гуруҳда C аллели – 178 (97,8%), назорат гуруҳда – 180 (100%), T аллели – 4 (2,2%) ва 0) ( $\chi^2=4$ ,  $p=0,045$ ) таъсир эҳтимоллиги ишончли даражада юқори эканлигини кўрсатди. Бу ҳолатни генотип даражада ўрганилганда TP53\_2 гени C/T полиморфизмида C/C доминант гомозиготалар (87 (95,5%) ва 90 (100%)) генотипининг таъсири юқори ишончли ( $\chi^2=4,04$ ,  $p=0,044$ ) даражада эканлиги маълум бўлди.

Гр III а гени T1565C полиморфизмини ўрганиш шуни кўрсатадики, эндометрий гиперплазияси атипия белгилари билан беморларда атипия белгиларисиз эндометрий гиперплазияси билан беморларга қараганда кўрсаткичлар юқори эканлигини кўрсатади.

## 2-жадвал

**Тадқиқот ўтказилаётган бемор ва назорат гуруҳларида Gr III а гени T1565C омилининг эндометрий гиперплазияси атипия белгиларига кўра клинко-генетик тавсифи**

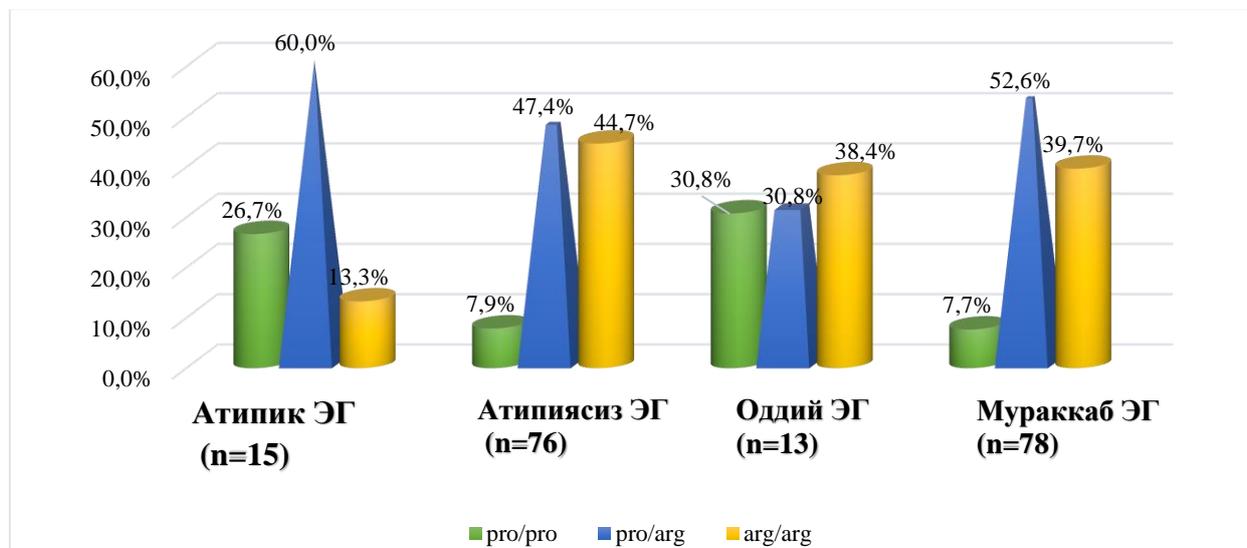
Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		
	T/T	T/C	C/C
Эндометрий гиперплазияси атипия белгилари билан (n=15)	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,6%)
Эндометрий гиперплазияси атипия белгиларисиз (n=76)	70 (92,1%)	6 (7,9%)	0
p	$\chi^2=7,63$ ; $p=0,006$ ; OR=0,17 (0,04-0,67)	$\chi^2=4,51$ ; $p=0,034$ ; OR=4,24 (1,03-17,5)	

2-жадвалдан кўриниб турибдики, эндометрий гиперплазияси атипия белгилари билан беморларда T/T – 10 (66,7%), T/C – 4 (26,7%) ва C/C – 1 (6,6%)ни ташкил етди. Бу кўрсаткичлар эндометрий гиперплазияси атипия белгиларисиз (n=76) гуруҳда T/T – 70 (92,1%) ва T/C – 6 (7,9%), C/C бу гуруҳда аниқланмади. Бунда иккита гуруҳ T/T гомозиготалари билан солиштирилганда ишончли равишда фарқ қилди ( $\chi^2=7,63$ ,  $p=0,006$ ) ва касалликнинг атипик бўлиш эҳтимоллигини пасайтиради (OR=0,17 (0,04-0,67)). Гетерозигота (T/C) генотипда ҳам ишончли натижалар кузатилиб, касаллик атипик бўлиш эҳтимоллигини 4 баробардан (OR=4,24 (1,03-17,5)) ортиқга кўпайтирди.

Кейинги босқичда TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг эндометрий гиперплазияси атипиклик даражаси билан клинко-генетик тавсифи ўрганилди (4-расм).

Тадқиқот ўтказилаётган бемор ва назорат гуруҳларида TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг эндометрий гиперплазияси атипиклик даражаси билан боғлиқлиги клинко-генетик тавсифини ўрганиш эндометрий гиперплазияси атипия белгилари билан (n=15) гуруҳида Pro/Pro – 4 (26,7%), Про/Арг – 9 (60%) ва Арг/Арг – 2 (13,3%), эндометрий гиперплазияси атипия белгиларисиз (n=76) Pro/Pro – 6 (7,9%), Про/Арг – 36 (47,4%) ва Арг/Арг – 34

(44,7%) эканлигини кўрсатади.



**4-расм. Тадқиқот ўтказилаётган бемор ва назорат гуруҳларида TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг эндометрий гиперплазия атипиклик даражасига кўра клинко-генетик тавсифи.**

3-жадвалдан кўриниб турибдики, эндометрий гиперплазияси атипия белгилари билан (n=15) гуруҳида C/C генотиби – 12 (80%) ва C/T – 3 (20%)ни ташкил қилди, эндометрий гиперплазияси атипия белгиларисиз (n=76) гуруҳида еса C/C генотиби – 75 (98,7%) ва C/T – 1 (1,3%) бўлиб, гиперплазия атипиклик даражасига таъсири юқори ишончилиқда эканлигини ( $\chi^2=10,4$ ,  $p=0,0013$ ) ва бунинг эҳтимоллиги 18 баробардан юқори эканлигини (OR=18,7 (1,8-195,4)) кўрсатди.

Олинган тадқиқот натижаларига кўра эндометрий гиперплазияси бўлган перименопауза давридаги аёлларни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди.

Унга кўра эндометрий гиперплазияси клиник симптомлари мавжуд, гормонал текширувларда эстерадиол даражаси юқори ва ТМИ>25 юқори бўлган ҳолатларда гистологик текширув ўтказиш талаб этилади.

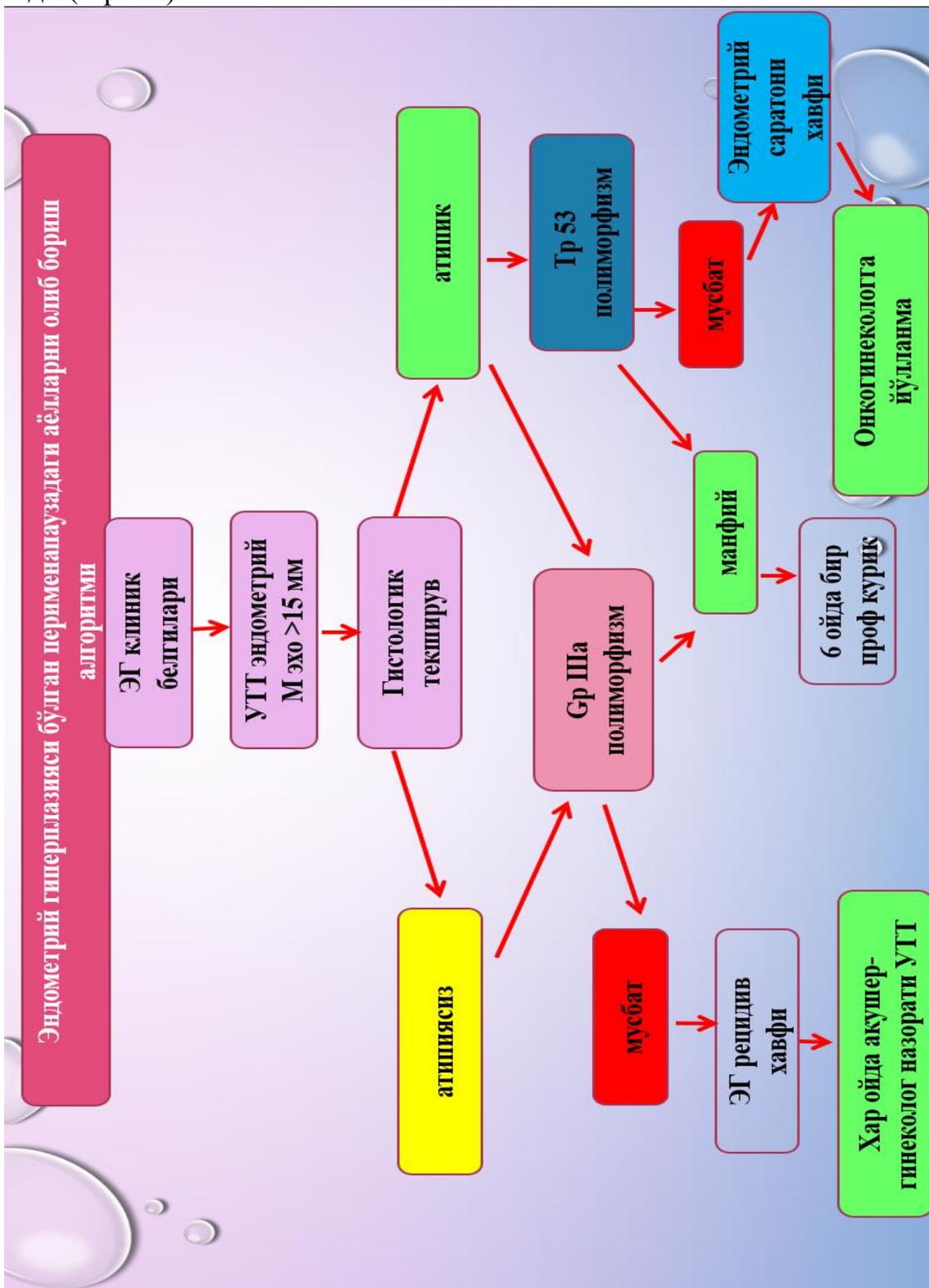
### 3-жадвал

**Тадқиқот ўтказилаётган бемор ва назорат гуруҳларида TP53\_2 гени C/T полиморфизмининг эндометрий гиперплазияси атипиклик даражасига кўра клинко-генетик тавсифи**

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		
	C/C	C/T	T/T
Эндометрий гиперплазияси атипия белгилари билан (n=15)	12 (80%)	3 (20%)	0
Эндометрий гиперплазияси атипия белгиларисиз (n=76)	75 (98,7%)	1 (1,3%)	0
p	$\chi^2=10,4$ , $p=0,0013$ ; OR=18,7 (1,8-195,4)		

Гистологик таҳлилда атипиясиз гиперплазия аниқланиши ва ушбу гуруҳда генетик таҳлилларда Gr III а T1565C полиморфизми T/C мутант генотипнинг аниқланиши эндометрида гиперпластик жараёнлар

қайталанишини ҳисобга олган ҳолда юқори хавф гуруҳ деб қаралди ва доимий акушер гинеколог назоратида бўлиш (ҳар ой УТТ ) тавсия этилди. Перименопаузадаги хавф гуруҳи бор аёлларда гистологик таҳлил натижаларига кўра атипик гиперплазияси бор бўлган аёлларда эндометрий саратонини прогностлаш мақсадида Tr 53\_2 гени C/T полиморфизминини аниқлаш зарур. Генетик таҳлил натижаларида C/T мутант генотип учраган перименопауза давридаги аёлларни онкогинеколог кўригига юбориш талаб этилади (5-расм).



## 5-расм. Перименопауза давридаги аёлларда эндометрий гиперплазиясида олиб бориш алгоритми.

### ХУЛОСАЛАР

1. Хавф гуруҳига кировчи эндометрий гиперпластик жараёнларга эга бўлган перименопауза ёшдаги аёлларда бачадон оддий эндометрий гиперплазияси 13 (14,3%), мураккаб эндометрий гиперплазияси 78 (85,7%) аёлда аниқланди. Шулардан 76 (83,5%) тасида атипиясиз гиперплазия ва 15 (16,5%) тасида атипик гиперплазия аниқланди

2. Эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари бўлган перименопауза ёшдаги аёлларда Gr III а гени T1565C полиморфизмини полиморфик белгиларини ўрганиш асосида таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, эндометрий гиперплазияси пайдо бўлишига аллел бўйича асосий гуруҳда T аллели – 170 (93,4%), назорат гуруҳда – 177 (98,3%), C аллели – 12 (6,6%) ва 3 (1,7%) ( $\chi^2= 5.53$ ,  $p =0.017$ ; OR= 0.24 (0,07- 0,87)), генотип даражада ўрганилганда T/T доминант гомозиготлар (80 (87,9%) ва 87 (96,7%)) генотипининг таъсири юқори ишончли ( $\chi^2= 4.86$ ,  $p =0.027$ ; OR= 0.25 (0,07- 0,93)) даражада. Бу кўрсаткич T/C гетерозигот генотипда (10 (11%) асосий гуруҳда ва 3 (3,3%)) ҳам юқори ишончлилик билан ( $\chi^2= 3.98$ ,  $p =0.046$ ; OR= 3,58 (0,95- 13,5)) боғлиқлик аниқланади. Имкониятлар муносабатларини (OR) ўрганиш ҳам Gr III а гени T1565C гени полиморфизмининг эндометрий гиперплазияси ривожланишида аллел даражасида (OR= 0.24 (0,07- 0,87)) ҳам ва генотип даражасида (OR=0.25 (0,07- 0,93)) ҳам манфий юқори эҳтимолликни кўрсатди.

3. Перименопауза ёшдаги эндометрий гиперплазияси мавжуд аёлларда TP53\_2 гени C/T полиморфизмининг таъсирини ўрганиш асосида таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, эндометриал гиперплазия пайдо бўлишига аллел бўйича TP53\_2 гени C/T (асосий гуруҳда C аллели – 178 (97,8%), назорат гуруҳда – 180 (100%), T аллели – 4 (2,2%) ва 0) ( $\chi^2= 4$ ,  $p =0,045$ ) таъсир эҳтимоллиги ишончли даражада юқори эканлигини кўрсатди. Бу ҳолатни генотип даражада ўрганилганда TP53\_2 гени C/T полиморфизмида C/C доминант гомозиготалар (87 (95,5%) ва 90 (100%)) генотипининг таъсири юқори ишончли ( $\chi^2= 4,04$ ,  $p=0,044$ ) даражада эканлиги маълум бўлди.

4. Перименопауза ёшдаги эндометрий гиперплазияси мавжуд аёлларда Эндометрий гиперплазиясида TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг таъсирини ўрганиш асосида таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, эндометриал гиперплазия пайдо бўлишига аллел бойича TP53 гени Pro72Arg (асосий гуруҳда Про аллели – 65 (35,7%), назорат гуруҳда – 46 (25,6%), Arg аллели – 117 (64,3%) ва 134 (74,4%)) ( $\chi^2= 4,4$ ,  $p=0,036$ ; OR= 1,62 (1,03- 2,54)) таъсир эҳтимоллиги ишончли.

5. Эндометрий гиперпластик жараёнларига гумон бўлган перименопауза ёшдаги аёллар Gr IIIа гени T1565C полиморфизмини ва TP53 гени ва унинг Pro47Ser ва C/T полиморфизмларини ўрганган ва гиперплазия хавфини инобатга олган ҳолда бу беморларда диагностика ва кузатиш тактикаси ишлаб

чиқилган алгоритм асосида олиб бориш бу гуруҳ аёлларда бачадон саратони хавфини камайтиради.

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

---

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

**ХАСАНОВА МАХФУЗА ТУЙКУЛ КИЗИ**

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
МАРКЕРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

**Бухара – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за номером B2023.4.PhD/Tib3997**

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

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

**Научный руководитель:** **Хамдамова Мухаёхон Тухтасиновна**  
доктор медицинских наук (DSc), профессор

**Официальные оппоненты:** **Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Матризаева Гулнара Джуманиёзовна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:** **Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04.27.09.2024.Tib.93.03 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Гиждуванская, дом 23. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрировано за №\_\_\_). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Гиждуванская, дом 23. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

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

(реестр протокола рассылки \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года).

**Д.Т.Ходжиева**

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

**Н.Ш. Ахмедова**

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

**Г.А. Ихтиярова**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирная организация здравоохранения, в мире наблюдается нарастающая тенденция увеличения частоты аномальных маточных кровотечений у женщин в перименопаузальном периоде, что превращается не только в медицинскую, но и в социально значимую проблему. Особую актуальность представляют гиперпластические процессы эндометрия, что связано с их высокой распространённостью в перименопаузе (в 11–45% случаев), склонностью к рецидивированию и потенциальной способностью к малигнизации. Несвоевременное выявление и отсутствие патогенетически обоснованного лечения данных процессов может способствовать прогрессированию патологических изменений эндометрия и повышению риска его злокачественной трансформации, что вызывает особую обеспокоенность на фоне стабильного роста заболеваемости раком эндометрия. Также по данным Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), рак эндометрия занимает второе место после рака молочной железы среди причин смерти женщин в перименопаузе.<sup>1</sup>

Во всем мире современный уровень развития молекулярной медицины позволил добиться значительного прогресса в изучении особенностей экспрессии генов, участвующих в онкогенезе и патологических процессах эндометрия. Однако, несмотря на это, не все современные методов диагностики, сохраняется тенденция к регулярному росту заболеваемости раком эндометрия. Понимание новых базовых патогенетических механизмов, участвующих в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия, помогает сформулировать критерии для создания эффективной модели прогнозирования онкопатологии эндометрия, а также определить мишени для целенаправленного фармакологического воздействия на патологически измененные клетки с целью предотвращения рецидива и онкологической трансформации.<sup>2</sup>

В Узбекистане заболеваемость раком эндометрия за последние 10 лет возросла со 111 до 187 случаев на 100 000 жителей, что составляет 6,5% от всех онкологических больных. Однако на сегодняшний день вопрос об опасной трансформации гиперплазии эндометрия остается открытым. Степень риска злокачественности различных форм гиперпластических процессов эндометрия определяется морфологическим статусом эндометрия, но конкретных критериев оценки степени атипичных изменений в прогнозировании рака эндометрия не существует. Принимая во внимание эти аспекты, разработка новых подходов к обеспечению ранней диагностики аномальных маточных кровотечений в перименопаузе и предотвращению их трансформации в рак эндометрия остается одной из актуальных задач медицины сегодня.

---

<sup>1</sup> Travaglini A., Raffone A., Saccone G., et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrii hyperplasia and early endometrii cancer: A systematic review // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2019. – № 98 (9). – P. 1086–1099.

<sup>2</sup> Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – № 4(2). – С. 26-39.

Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ–60 “О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы” и от 12 ноября 2020 года № ПФ–6110 “О внедрении совершенно новых механизмов деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему повышению эффективности деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи”. реформы в системе здравоохранения” указы ПК–4891 от 12 ноября 2020 года “О дополнительных мерах по обеспечению общественного здравоохранения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно–профилактической работы” и ПК-3071 от 20 июня 2017 года “О населении Республики Узбекистан на 2017-2021 годы” в определенной степени данное диссертационное исследование служит выполнению следующих задач: задачи определены решениями”, “О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи на ближайшие годы” и другими нормативными правовыми актами, связанными с этой деятельностью.

**Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики.** Данное исследование является VI частью Республиканского проекта развития науки и технологий. Оно проводилось в соответствии с приоритетным направлением «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** За последние два десятилетия наблюдается значительный рост числа случаев рака эндометрия (РЭ) у женщин. Согласно статистическим данным США, заболеваемость рака эндометрия увеличилась почти на 60% за последние 20 лет. По прогнозам Национального института рака США, до 3,1% женщин в течение жизни столкнутся с этим диагнозом. Учитывая рост распространенности таких факторов риска, как сахарный диабет и ожирение, ожидается дальнейшее увеличение числа новых случаев рака эндометрия: до 82 000 в 2020 году и до 122 000 в 2030 году. Для сравнения, в 2010 году было зарегистрировано около 52 000 новых случаев. Важно отметить, что рак эндометрия – это неоднородное заболевание. Опухоли эндометрия могут значительно отличаться по своей структуре и клеточному составу (Passarello K., Kurian S., Villanueva v., 2019).

По данным Российской Федерации прирост данной патологии составил 65% и в настоящее время рака эндометрия занимает 2-е место после рака молочной железы, но о частоте гиперплазии эндометрия (ГЭ), которая может являться фоном для развития атипичической гиперплазии эндометрия, малочисленны. Частота встречаемости гиперплазии эндометрия составляет 3,4%, а по данным отечественных авторов – от 15 до 50%. Вместе с тем эти данные представляют крайне интересными и важными для оценки истинного масштаба проблемы. По данным НЦАГ по имени академика В. И. Кулакова за 5- летний период частота выявления гиперплазии эндометрия составила-3,7%, АГЭ- 0,6% (Адамян Л.В., 2015;., Акуленко М.Н., Афанасиева А.А., Аралова Н.В 2021).

В нескольких исследованиях, проведенных в нашей Республике проанализировано более 1500 гистологических исследований эндометрия и выявлено, что частота гиперпластических процессов эндометрия в позднем

репродуктивном возрасте составляла 67,4%, а в перименопаузе - 66,5%, а в постменопаузе- 51,9%. Пациентки с диагнозом атипической гиперплазии эндометрия имеют риск развития рака эндометрия в 45 раз выше по сравнению с популяционной группой. Риск развития рака эндометрия при гиперплазии эндометрия без атипичии эндометрия составляет 4,6% при 19- летнем периоде наблюдения (А.С. Юлдашева, Г.М. Ахмаджонова, М.Н. Зарипова, Д.И. Туксанова, М.Н. Негматуллаева., 2020).

Несмотря на проведенных многих научных исследований по данной патологии, их влияния на повышение риска развития малигнизации процесса и тактика ее ведения, вопросы прогнозирования, ранней диагностики и лечения субклинических ее форм до сих пор остаются не до конца изученными и научно обоснованными.

**Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения.** Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте в рамках плана научно-исследовательских работ 10.2025.PhD237 “Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарского оазиса в пост-COVID-19 периоде (2022-2026 гг.)”.

**Цель исследования.** Определение прогностического значения генетических факторов в патогенезе гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода.

**Задачи исследования:**

выявление прогнозных рисков развития гиперплазии эндометрия и оценка частоты рецидивов гиперплазии эндометрия с использованием комплексных диагностических методов у женщин в перименопаузе;

определение положения аллелей и генотипа полиморфизма T1565C гена Gr IIIA у женщин с гиперплазией эндометрия;

определение роли гена Tr53 и его Pro47Ser-полиморфизма и C/T-полиморфизма гена Tr53\_2 в патогенезе гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода;

прогнозирование результатов генетического анализа гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода на основе гистологических типов;

предложить алгоритм прогнозирования гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном возрасте.

**Объектом исследования** были 91 пациентка, обратившаяся с аномальными маточными кровотечениями в Бухарский филиал Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи в 2023–2024 годах. Контрольную группу составили 90 женщин в

перименопаузальном периоде с физиологическим течением, отобранных по списку Когонской центральной районной поликлиники.

**Предметом исследования** явились венозная кровь, сыворотка крови, соскоб эндометрия и аспират из полости матки, использованные для оценки основных биохимических, гормональных, генетических и гистологических показателей пациенток.

**Методы исследования.** В исследовании были использованы общеклинические, функциональные, биохимические, гормональные, генетико-молекулярные, ультразвуковые, гистологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

были сформированы факторы риска, приводящие к гиперплазии эндометрия (анемия, ожирение, кисты яичников в анамнезе), и было показано, что полиморфизм гена T1565C Gr III A является ранним диагностическим маркером, предсказывающим рецидив гиперплазии эндометрия;

было обнаружено, что существует прямая корреляционная связь между показателями толщины эндометрия при гиперплазии эндометрия в перименопаузе, а также между геном TP53 и его полиморфизмом Pro72arg рецессивного генотипа Pro/Pro, и было обнаружено, что гомозиготный рецессивный генотип Pro/Pro может быть предиктором развития гиперплазии эндометрия;

при гиперплазии эндометрия в перименопаузе было обнаружено, что существует высокая прямая корреляционная связь между результатами гистологического анализа и полиморфизмами гена TP 53\_2 C/T, а также доказано, что он является маркером, вызывающим рак эндометрия;

на основе полученных результатов разработан алгоритм раннего прогнозирования гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде на основании гистологической диагностики эндометрия.

**Практическая значимость работы** заключается в следующем:

На сегодняшний день существующие генетические и эпидемиологические данные об ассоциации полиморфизмов генов с развитием доброкачественных пролиферативных заболеваний репродуктивной системы у женщин объясняют лишь около 20% риска их возникновения. В связи с этим необходимо рассматривать патогенетические механизмы развития заболевания с позиции системной генетики — сравнивая результаты анализа ассоциаций полиморфизмов с особенностями экспрессии генов, эпигенетическими механизмами их регуляции, взаимодействиями в генетических сетях, а также вовлечением их продуктов в метаболические пути.

В нашем исследовании было выявлено статистически значимое различие в частотах аллельных и генотипических вариантов полиморфизмов T1565C гена Gr IIIa, Pro47Ser и C/T гена TP53\_2 между пациентками с гиперплазией эндометрия и здоровыми женщинами. Значительное увеличение частоты гетерозиготного генотипа у больных по сравнению с контрольной группой свидетельствует о связи между развитием гиперплазии эндометрия и носительством гомозиготных и гетерозиготных вариантов полиморфизмов гена TP53, который играет ключевую роль в противоопухолевой защите иммунной системы.

Определение полиморфизмов T1565C гена Gr IIIa, Pro47Ser и C/T гена TP53\_2 у женщин с гиперплазией эндометрия позволяет прогнозировать

риск развития гиперпластических изменений в эндометрии, а также определять последующую тактику лечения и профилактики заболевания.

**Достоверность полученных результатов** подтверждена соответствием использованных в работе подходов и методов, теоретических сведений полученных результатов, методически правильным проведением исследований, достаточным количеством обследованных пациенток, лабораторных, функциональных, гормональных, генетических, гистологических методов и статистической обработкой полученных данных, а также сопоставлением результатов исследования с результатами зарубежных и отечественных исследователей. Полученные результаты исследования основаны на том, что заключения компетентных организаций относительно результатов получены и подтверждены ими.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определение анамнестических, биохимических показателей, гормонального фона, генетических маркеров, ультразвуковых и гистологических характеристик эндометрия позволяет раннее диагностирование и прогнозирование гиперплазии эндометрия. Полученные результаты открывают новые направления в теоретической и практической медицине.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что выработанные научные выводы могут быть полезными при изучении биохимического, гормонального и генетического состояния женщин с гиперплазией эндометрия, а также при раннем диагностировании факторов риска развития гиперплазии эндометрия. Более того, изучение этих показателей у женщин в перименопаузе помогает предотвратить осложнения, связанные с процессами в эндометрии, и избежать перехода в малигнизацию. На основе полученных данных можно разработать методы раннего диагностирования и прогнозирования субклинических форм патологической гиперплазии эндометрия (ПЭГ), что поможет в профилактике развития онкологических заболеваний.

#### **Внедрение результатов исследования:**

На основе полученных научных результатов исследования роли гена Gr Ша и гена Tr53, а также их полиморфизмов Pro72Arg и Pro47Ser в ранней диагностике гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузе, было установлено. Научные результаты легли в основу утверждённой методической рекомендации «Гистологическая оценка степени безопасности гиперплазии эндометрия», утверждённой Экспертным советом Бухарского государственного медицинского института (справка № 04/12883 от 30 ноября 2024 года). Данный методический рекомендации позволили своевременно выявлять гиперплазию эндометрия у женщин в перименопаузальном возрасте, а также снизить уровень малигнизации и рецидивов у данной категории пациентов. Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практику здравоохранения, в том числе в филиале Государственного учреждения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребёнка в Самаркандской области и на практику филиала государственного учреждения «Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка» Бухарской области (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 10 июня 2025 года №19/42). Внедрение полученных результатов в практику способствует повышению качества диагностики и лечения женщин с гиперплазией эндометрия, снижению частоты осложнений, риска малигнизации и летальности, сокращению расходов на лечение, а также улучшению качества жизни пациенток в позднем репродуктивном периоде;

*первая научная новизна:* были сформированы факторы риска, приводящие к гиперплазии эндометрия (анемия, ожирение, кисты яичников в анамнезе), и было показано, что полиморфизм гена T1565C Gp III A является ранним диагностическим маркером, предсказывающим рецидив гиперплазии эндометрия. **Социальная эффективность:** роль гинекологических, соматических и метаболических факторов, приводящих к гиперплазии эндометрия в период перименопаузы, сосредоточена на раннем выявлении их причинных факторов, принимая во внимание тот факт, что они являются ведущими. На основе ранних диагностических генетических маркеров, предсказывающих гиперплазию эндометрия, было достигнуто опережение рецидивов гиперплазии эндометрия. **Экономическая эффективность:** за счёт внедрения методов лечения и профилактики на основе раннего выявления диагностических маркеров, потребность в стационарном лечении данного заболевания снижается на 24%, что позволяет сэкономить бюджетные средства в размере 9 500 000 сум, ранее затрачиваемые на лечение в условиях стационара. Вывод: в результате диагностики гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузе на ранних стадиях стоимость амбулаторных и стационарных расходов пациентки составила 391630 сумов из бюджета на каждую пациентку и позволила сэкономить 201760 из внебюджетных средств;

*вторая научная новизна:* было обнаружено, что существует прямая корреляционная связь между показателями толщины эндометрия при гиперплазии эндометрия в перименопаузе, а также между геном TP53 и его полиморфизмом Pro72arg рецессивного генотипа Pro\Pro, и было обнаружено, что гомозиготный рецессивный генотип Pro/Pro может быть предиктором развития гиперплазии эндометрия. **Социальная эффективность:** оценивая результаты сравнительного анализа аллельного распределения гена TP 53 и его полиморфизма Pro72Arg Pro/Pro рецессивного генотипа у женщин перименопаузального периода с гиперплазией эндометрия, с помощью примененных в исследовании методов удалось в 2 раза снизить осложнения данной патологии, а также улучшить качество ранней диагностики. **Экономическая эффективность:** стоимость предыдущего обследования путем проведения генетического анализа на основе результатов гистологического исследования у пациентов составила 1524000 сум на 1 пациента, стоимость предложенного нами метода составила 554600 сум с прибылью 969400 сум на пациента в течение года;

*третья научная новизна:* при гиперплазии эндометрия в перименопаузе было обнаружено, что существует высокая прямая корреляционная связь

между результатами гистологического анализа и полиморфизмами гена TP 53\_2 C/T, а также доказано, что он является маркером, вызывающим рак эндометрия. **Социальная эффективность:** благодаря выявлению полиморфизмов гена Tr53, прогнозирующих риск перехода гиперплазии эндометрия в рак у женщин в перименопаузальном периоде, удалось снизить количество пациенток с потенциально злокачественными новообразованиями за счёт раннего выявления риска развития заболевания. **Экономическая эффективность:** группы риска были определены путем прогнозирования генетических изменений у женщин с гиперплазией эндометрия в перименопаузальном возрасте. С помощью методов диагностики, проводимых в группах риска, удалось предотвратить возможные опасные осложнения, а также сэкономить 2850000 сумов на лечении осложнений. Вывод: в результате раннего выявления риска развития рака гиперплазии эндометрия стало возможным сэкономить бюджетные затраты в размере 2850000 сумов на каждую пациентку за счет проведения инструктажа пациенток по стационарному лечению;

*четвертая научная новизна:* на основе полученных результатов был разработан алгоритм раннего прогнозирования гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде на основании гистологической диагностики эндометрия. **Социальная эффективность:** у женщин в перименопаузальном периоде были выявлены группы риска возможного развития рака эндометрия на основе комплексного подхода, включающего гистологическую и генетическую диагностику. **Экономическая эффективность:** предложенные нами методы комплексной диагностики позволили сократить расходы на альтернативные методы обследования, благодаря чему была достигнута экономия в размере 375 000 сумов на одного пациента. Вывод: раннее выявление гиперплазии эндометрия достигается за счет использования алгоритма профилактики осложнений, связанных с данной патологией, снижения риска рецидива заболевания.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты диссертационной работы были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 18 научных работ, из них 5 статей — в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, включая 4 статьи в республиканских и 1 в зарубежных журналах. Также опубликована 1 статья в Scopus.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка использованной литературы. Общий объём диссертации составляет 124 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и необходимость выбранной темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования. Отражено соответствие темы приоритетным

направлениям развития науки и технологий в Республике. Изложены научная новизна и практическая значимость проведённого исследования. Представлены описания полученных результатов, раскрыта их научная и прикладная ценность, а также указано на их внедрение в практическое здравоохранение. Также приведены сведения о структуре диссертации и опубликованных научных трудах по теме исследования.

В первой главе диссертации, озаглавленной «Вопросы диагностики и факторов риска гиперплазии эндометрия матки», приведён обзор литературных источников на основе отечественных и зарубежных данных. На основании анализа литературы рассмотрены современные подходы к прогнозированию и оптимизации тактики ведения и лечения женщин с гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном периоде, а также диагностика гиперпластических процессов с учётом их патогенеза. Кроме того, выявлены нерешённые аспекты проблемы и вопросы, требующие дальнейшего изучения. Глава завершается выводами, обобщающими проанализированный материал.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «Материалы и методы обследования женщин в перименопаузе с гиперплазией эндометрия», изложены основные материалы и методы, использованные в научной работе.

Материал исследования был собран на базе Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и Каганской районной центральной поликлиники.

Лабораторные исследования включали анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов Gr IIIa (PL-AI и PL-AII), а также гена TP53 и его полиморфизмов Pro47Ser и Pro72Arg у пациенток с и без патологии эндометрия. Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием системы TestGenty на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

Ультразвуковое исследование матки и её придатков проводилось на аппарате Voluson – P8 BT18 (GE Ultrasound Korea Ltd., 2018-08). Обработка полученных в ходе научного исследования данных осуществлялась с использованием параметрических и непараметрических методов в электронных таблицах Excel 2013 и с помощью статистического пакета SPSS Statistics 17.0.

Под наблюдением находились 91 женщина в перименопаузальном периоде, госпитализированная с гиперплазией эндометрия и составившая основную группу, а также 90 женщин с физиологическим течением перименопаузы, вошедших в контрольную группу.

Возрастная категория пациенток варьировала от 40 до 55 лет, средний возраст составил  $49 \pm 2$  года. При изучении видов занятости женщин было выявлено, что в основной группе женщин, занимающихся физическим трудом, почти в два раза больше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Анализ данных по соматическим заболеваниям показал, что среди прочих преморбидных состояний чаще диагностировались ожирение, заболевания органов эндокринной системы и варикозная болезнь, однако на первом месте

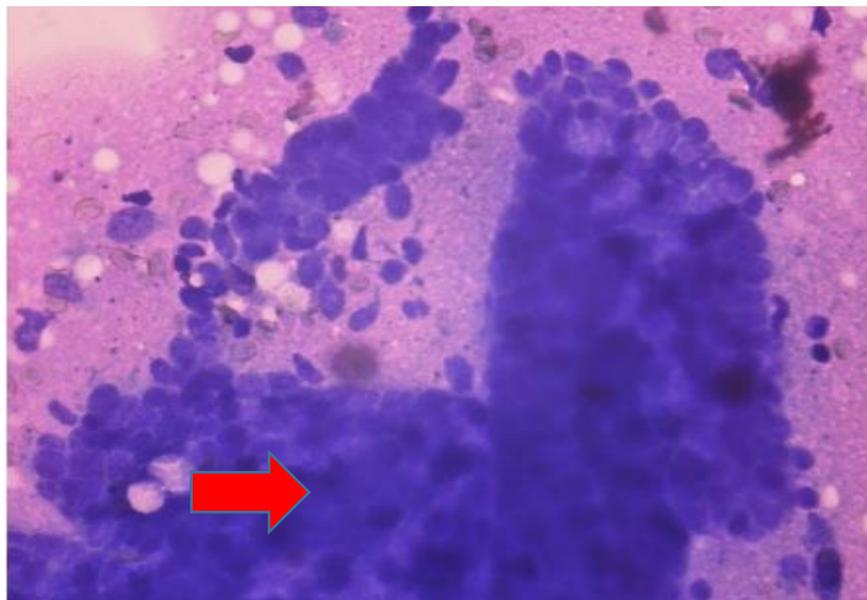
стояла анемия различной степени тяжести. При изучении индекса массы тела (ИМТ) в исследуемых группах было установлено, что количество пациенток с избыточным весом и ожирением в основной группе в два раза превышало таковое в контрольной группе — 61,5% против 38,1% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Анализ гинекологического анамнеза показал, что гинекологические патологии и вмешательства значительно чаще встречались в основной группе. Особенно высока была частота миомы матки, аденомиоза и их сочетания, которые занимали ведущие позиции — 27,9% ( $p < 0,001$ ).

В третьей главе диссертации, озаглавленной «Результаты анализов пациентов с гиперплазией эндометрия и их взаимосвязь», представлены клинично-лабораторные и инструментально-гистологические данные, полученные при обследовании 91 женщины.

В данном разделе приведены результаты цитологической диагностики материала, полученного из эндометрия. В ходе исследования результаты цитологических анализов сопоставлялись с гистологическими заключениями.

При гистологическом исследовании у 19 (20,9%) пациенток была выявлена простая железистая гиперплазия эндометрия, у 18 (19,8%) пациенток — фиброзно-железистый полип эндометрия, у 5 (5,5%) — гиперплазия на секреторной стадии, у 4 (4,4%) — простая гиперплазия эндометрия с атипией, у 3 (3,3%) — атрофия эндометрия (см. рисунок 2).



**Рисунок 2. Гиперплазия эндометрия без атипии. Широкие многослойные пласты эпителиальных клеток эндометрия. Окрашивание по Романовскому-Гимзе, увеличение  $\times 400$ .**

Из функциональных методов исследования нами был применен УЗИ – исследования во всех исследуемых группах. При изучении сравнительных показателей толщины эндометрия у пациентов с ГЭ и здоровых женщин перименопаузального возраста в контрольной группе этот показатель составлял в среднем  $9,6 \pm 0,26$  мм, тогда как у пациентов 2 - й основной группы результаты были  $20,3 \pm 0,80$  мм с ровными и четкими границами. Различия

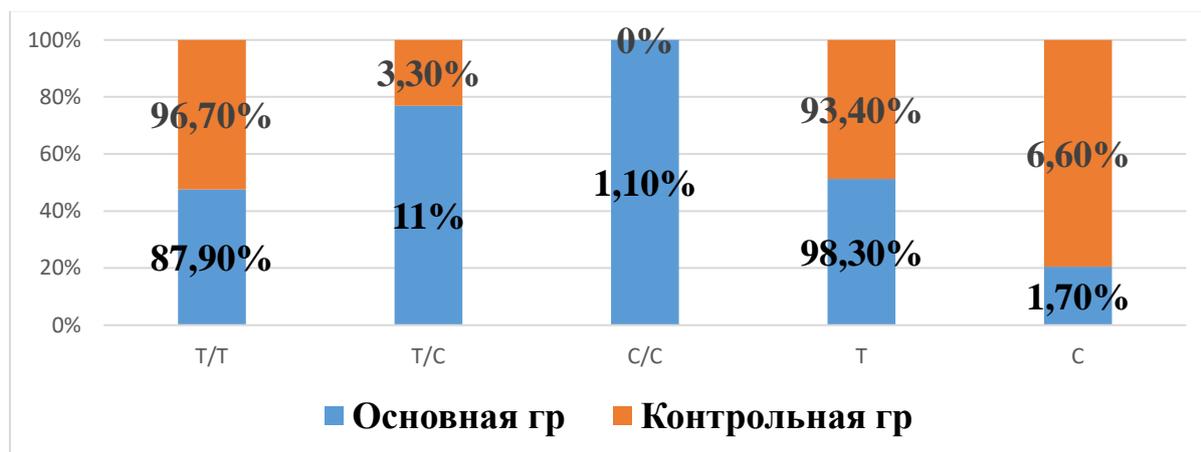
надежны по сравнению с данными контрольной группы ( $P < 0,001$ ),  $\wedge$  – различия надежны по сравнению с данными I-группы ( $\wedge - P < 0,05$ ).

Четвертая глава диссертации под названием "Диагностическое и прогностическое значение генетических полиморфизмов у пациенток с гиперплазией эндометрия" содержит результаты генетического исследования, проведенного на 91 женщине.

Результаты распределения генотипов полиморфного локуса гена Gr IIIa T1565C в группе больных и контрольной группе соответствуют ожидаемому равновесию по модели Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Согласно рисунку 2, в основной группе при исследовании равновесия Харди-Вайнберга генотипы T1565C гена Gr IIIa были следующими: T/T – 80 (87,9%), T/C – 10 (11%) и C/C – 1 (1,1%). Ожидаемые результаты: T/T – 79,4% (87,25%), T/C – 11,2% (12,32%), C/C – 0,4% (0,43%).

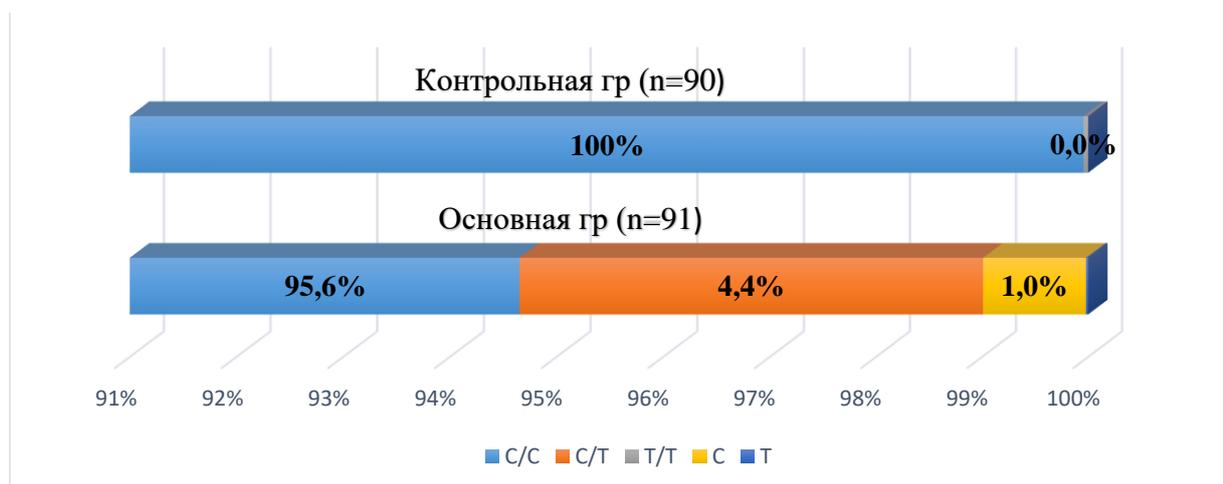
Изучение отношения шансов (OR) полиморфизма гена TP53 Pro72Arg также показало, что на уровне аллелей (OR = 1,62 [0,07–0,87]) существует положительная связь с развитием гиперплазии эндометрия, в то время как на уровне генотипов (OR = 0,52 [0,29–0,95]) выявлена отрицательная связь.

Это означает, что аллель Arg снижает вероятность развития гиперплазии эндометрия в 1,9 раза, в то время как аллель Pro увеличивает вероятность развития гиперплазии в 1,62 раза.



**Рисунок 2. Распределение соотношения аллелей и генотипов полиморфизма гена GP-IIIa t1565c у женщин с гиперплазией эндометрия.**

Для оценки роли полиморфизма гена TP53\_2 C/T в развитии гиперплазии эндометрия были проведены исследования (см. рисунок 3). Результаты анализа влияния полиморфизма TP53\_2 C/T на развитие гиперплазии эндометрия показали, что вероятность воздействия аллелей TP53\_2 C/T на развитие гиперплазии достоверно высока: в основной группе аллель С встречается в 178 (97,8%) случаях, в контрольной группе — в 180 (100%) случаях, аллель Т — в 4 (2,2%) случаях и в контрольной группе — 0 ( $\chi^2 = 4$ ,  $p = 0,045$ ). При анализе на уровне генотипов было установлено, что влияние доминантных гомозигот C/C полиморфизма гена TP53\_2 C/T выражено достоверно сильно: генотип C/C встречается в 87 (95,5%) случаях основной группы и в 90 (100%) случаях контрольной группы ( $\chi^2 = 4,04$ ,  $p = 0,044$ ).



**Рисунок 3. Распределение полиморфных признаков полиморфизма гена TP53\_2 С/Т у пациенток с гиперплазией эндометрия и в контрольной популяционной группе.**

Как видно из таблицы 1, у пациенток с гиперплазией эндометрия с признаками атипии генотипы распределились следующим образом: Т/Т — у 10 (66,7%) женщин, Т/С — у 4 (26,7%), и С/С — у 1 (6,6%). В группе с гиперплазией эндометрия без признаков атипии (n = 76) частоты генотипов составили: Т/Т — у 70 (92,1%), Т/С — у 6 (7,9%); генотип С/С в этой группе не выявлен.

**Таблица 1.**

**Клинико-генетическая характеристика полиморфизма гена Gr Ша T1565C у пациенток с гиперплазией эндометрия в зависимости от наличия признаков атипии в исследуемых группах (основной и контрольной)**

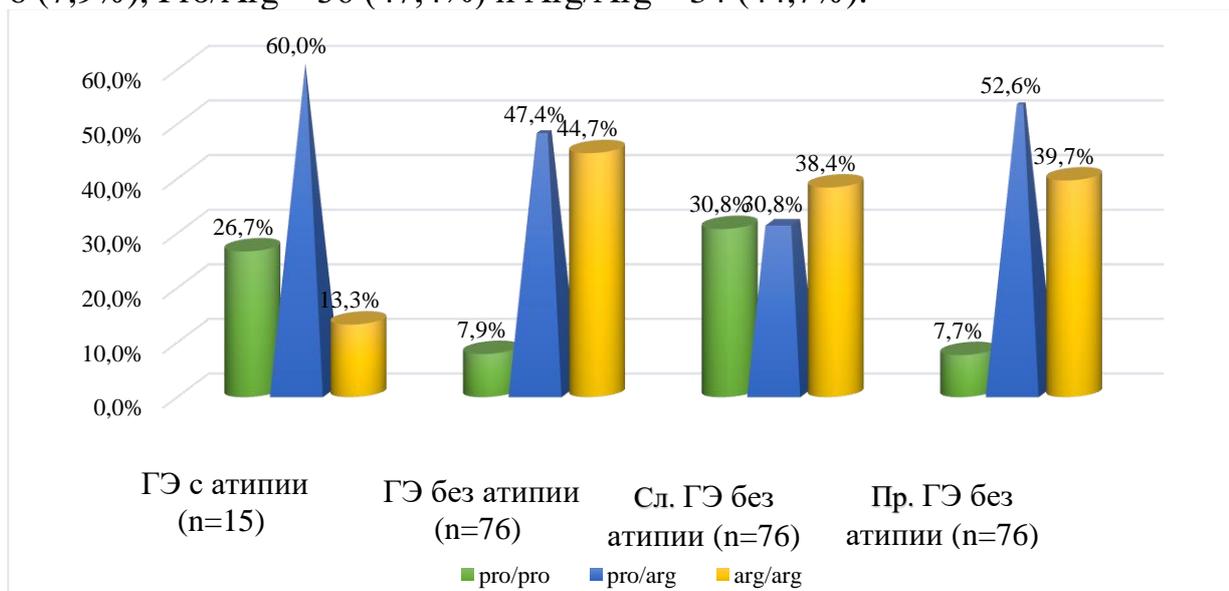
Показатели	Основная группа		
	Т/Т	Т/С	С/С
ГЭ с атипии (n=15)	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,6%)
ГЭ без атипии (n=76)	70 (92,1%)	6 (7,9%)	0
П	$\chi^2=7,63$ ; p=0,006; OR=0,17 (0,04-0,67)	$\chi^2=4,51$ ; p=0,034; OR=4,24 (1,03-17,5)	

Сравнение двух групп по частоте гомозиготного Т/Т генотипа показало достоверную разницу ( $\chi^2 = 7,63$ , p = 0,006), что указывает на снижение вероятности развития атипичной гиперплазии при наличии этого генотипа (OR = 0,17 [0,04–0,67]). Также генотип Т/С показал достоверную связь с атипией, увеличивая вероятность её развития более чем в 4 раза (OR = 4,24 [1,03–17,5]).

На следующем этапе была изучена клинико-генетическая характеристика полиморфизма гена TP53 Pro72Arg в зависимости от степени атипии гиперплазии эндометрия (рисунок 4).

Изучение клинико-генетической характеристики полиморфизма гена TP53 Pro72Arg в зависимости от степени атипии гиперплазии эндометрия в исследуемых группах больных и контрольной группы показало следующее: в группе с гиперплазией эндометрия с признаками атипии (n=15) — Pro/Pro – 4 (26,7%), Pro/Arg – 9 (60%) и Arg/Arg – 2 (13,3%);

в группе с гиперплазией эндометрия без признаков атипии (n=76) — Pro/Pro – 6 (7,9%), Pro/Arg – 36 (47,4%) и Arg/Arg – 34 (44,7%).



**Рисунок 4. Клинико-генетическая характеристика полиморфизма гена TP53 Pro72Arg в зависимости от степени атипии гиперплазии эндометрия у пациентов и в контрольной группе.**

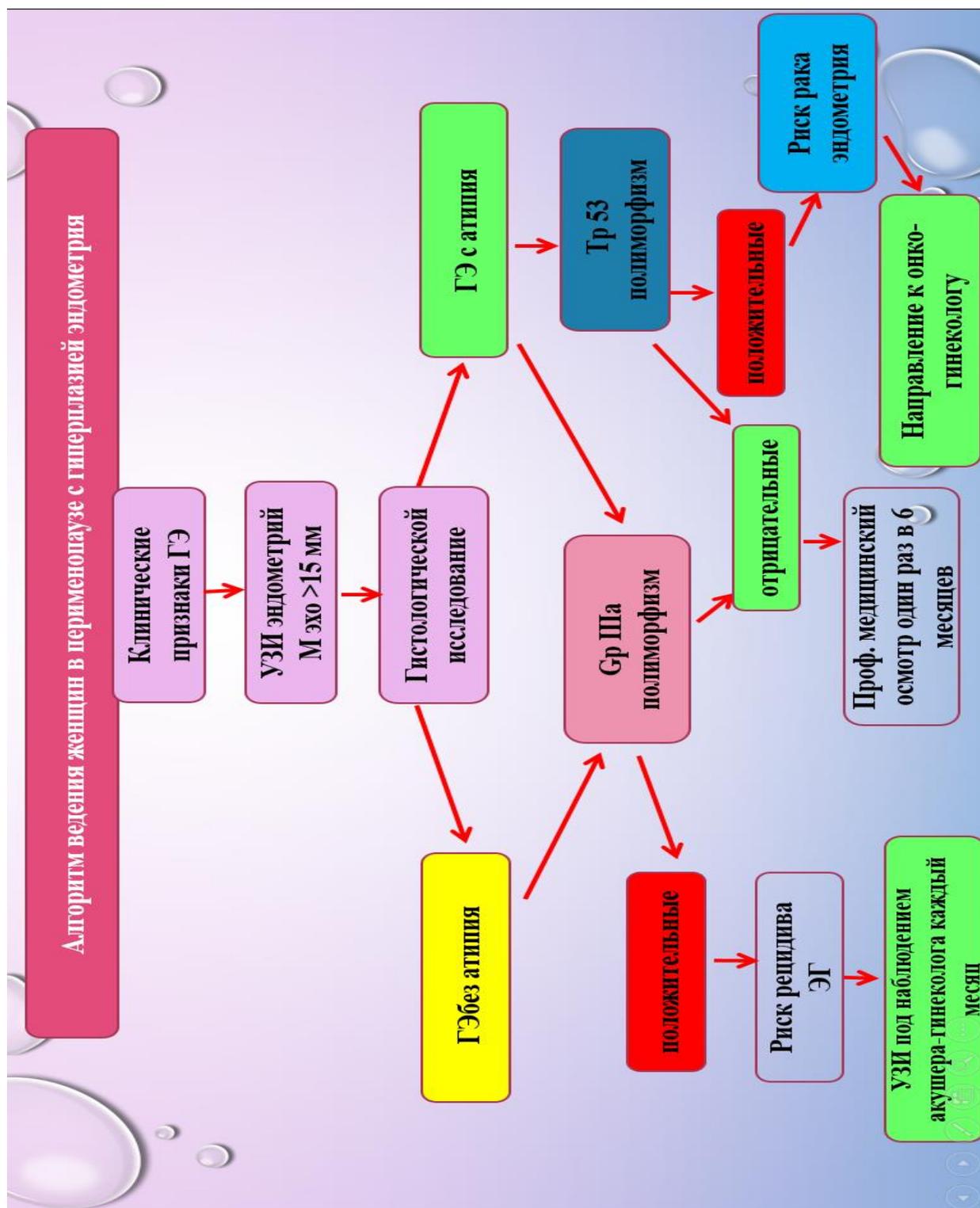
Как видно из таблицы 2, в группе с гиперплазией эндометрия с признаками атипии (n=15) генотип C/C выявлен у 12 пациенток (80%), а генотип C/T — у 3 пациенток (20%). В группе без признаков атипии (n=76) генотип C/C был обнаружен у 75 пациенток (98,7%), а C/T — у 1 пациентки (1,3%). Эти данные свидетельствуют о достоверном влиянии степени атипии гиперплазии ( $\chi^2 = 10,4$ ,  $p = 0,0013$ ) и о том, что вероятность связи превышает 18-кратное увеличение (OR = 18,7 [1,8–195,4]).(см таблица 2)

**Таблица 2. Клинико-генетическая характеристика полиморфизма гена TP53\_2 C/T в зависимости от степени атипии гиперплазии эндометрия у пациентов и в контрольной группе**

Показатели	Основная группа		
	C/C	C/T	T/T
ГЭ с атипии (n=15)	12 (80%)	3 (20%)	0
ГЭ без атипии (n=76)	75 (98,7%)	1 (1,3%)	0
p	$\chi^2=10,4$ , $p=0,0013$ ; OR=18,7 (1,8-195,4)		

По результатам проведенного исследования был разработан алгоритм ведения женщин в перименопаузе с гиперплазией эндометрия. По этим данным, гиперплазия эндометрия имеет клинические симптомы, гормональные тесты требуют гистологического исследования в случаях высокого уровня эстрадиола и высокого ТМІ>25. Обнаружение гиперплазии без атипии в гистологическом анализе и обнаружение мутантного генотипа T/C полиморфизма GP III A T1565C в генетических анализах в этой группе рассматривалось как группа высокого риска с учетом рецидива гиперпластических процессов в эндометрии и рекомендовалось постоянное наблюдение акушера-гинеколога (ежемесячно УЗИ). У женщин с группой

риска в перименопаузе по результатам гистологического анализа необходимо выявить С/Т полиморфизм гена TP 53\_2 с целью прогнозирования рака эндометрия у женщин с атипичной гиперплазией. Женщины в период перименопаузы, у которых в результатах генетического анализа обнаружен мутантный генотип С/Т, обязаны направляться на обследование к онкогинекологу (рисунок 5).



**Рисунок 5. Алгоритм действий при гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузе.**

## ВЫВОДЫ

1. У женщин перименопаузального возраста с гиперпластическими процессами эндометрия, относящихся к группе риска, простая гиперплазия эндометрия матки была выявлена у 13 (14,3%), сложная гиперплазия эндометрия-у 78 (85,7%) женщин. Из них 76 (83,5%) случаев были без атипии, а 15 (16,5%) — с атипичной гиперплазией.

2. Изучение полиморфных маркеров гена Gr III а T1565C у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия показало, что основная группа была представлена аллелем T — 170 (93,4%), контрольная группа — 177 (98,3%), аллель C — 12 (6,6%) и 3 (1,7%) ( $\chi^2 = 5,53$ ,  $p = 0,017$ ; OR = 0,24 (0,07-0,87)). На уровне генотипа влияние доминантных гомозигот T/T (80 (87,9%) и 87 (96,7%)) было достоверно высокое ( $\chi^2 = 4,86$ ,  $p = 0,027$ ; OR = 0,25 (0,07-0,93)). У гетерозигот T/C (10 (11%) основной группы и 3 (3,3%)) также наблюдалась достоверная связь ( $\chi^2 = 3,98$ ,  $p = 0,046$ ; OR = 3,58 (0,95-13,5)). Анализ отношений возможностей (OR) показал, что полиморфизм гена Gr III а T1565C в развитии гиперплазии эндометрия имеет отрицательную высокую вероятность как на уровне аллелей (OR = 0,24 (0,07-0,87)), так и на уровне генотипов (OR = 0,25 (0,07-0,93)).

3. На основе изучения влияния полиморфизма C/T гена TP53\_2 при эндометриальной гиперплазии, результаты анализа показали, что вероятность влияния аллеля гена TP53\_2 C/T на развитие эндометриальной гиперплазии является статистически достоверной. В основной группе аллель C встречался у 178 (97,8%) человек, в контрольной группе — у 180 (100%), аллель T — у 4 (2,2%) в основной группе и отсутствовал в контрольной ( $\chi^2 = 4$ ,  $p = 0,045$ ).

При изучении на уровне генотипов было установлено, что влияние доминантного гомозиготного генотипа C/C полиморфизма C/T гена TP53\_2 (у 87 (95,5%) в основной группе и у 90 (100%) в контрольной группе) также является статистически достоверным ( $\chi^2 = 4,04$ ,  $p = 0,044$ ).

4. Изучение влияния полиморфизма гена TP53 Pro72Arg на развитие гиперплазии эндометрия показало, что вероятность появления гиперплазии на уровне аллелей была достоверно высокой (Про аллель — 65 (35,7%) основной группы и 46 (25,6%) контрольной группы, Arg аллель — 117 (64,3%) и 134 (74,4%)) ( $\chi^2 = 4,4$ ,  $p = 0,036$ ; OR = 1,62 (1,03-2,54)).

5. У всех женщин с подозрением на эндометриальные гиперпластические процессы были изучены полиморфизмы гена Gr III а T1565C, гена TP53 и его полиморфизмы Про47Сер и C/T. С учетом вероятности гиперплазии был разработан алгоритм для диагностики, лечения и наблюдения за этими пациентками, что способствует снижению риска рака матки среди данной группы женщин.

**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**

**KHASANOVA MAKHFUZA TOYKUL KIZI**

**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GENETIC MARKERS IN THE  
DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

**ABSTRACT OF DISSERTATION  
of the Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences**

**Bukhara – 2025**

**The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at At the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and innovation of the Republic of Uzbekistan in B2023.4.PhD/Tib3997.**

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) and on the "ZiyoNet" Information and Educational Portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor**

**Khamdamova Muhayyoxon To'xtasinovna**  
Doctor of Medical Sciences (DSc), professor

**Official opponents**

**Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna**  
Doctor of Medical Sciences (DSc), professor

**Matrizayeva Gulnara Djumaniyazovna**  
Doctor of Medical Sciences (DSc), dotsent

**The leading organization**

**Tajik State Medical University named after  
Abu Ali ibni Sino**

The dissertation defense will be held at the meeting of the Scientific Council under the Bukhara State Medical Institute No. DSc.04/27.09.2024.Tib.93.01 on \_\_\_\_\_, 2024 at \_\_\_\_\_. (Address: 200118, Bukhara city, Gijduvaniy street, house 23. Tel./Fax: (+99865) 223-00-50; tel.: (+99865) 223-17-53; e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru))

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

The dissertation abstract was distributed on " \_\_\_\_ " 2025 \_\_\_\_\_.

(Register protocol No. \_\_\_\_ dated " \_\_\_\_ " 2025 \_\_\_\_\_).

**D.T. Khodjjeva**

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

**N.Sh. Akhmedova**

Scientific Secretary of the Scientific Council  
for Awarding Scientific Degrees, Doctor of  
Medical Sciences, professor

**G.A. Ikhtiyarova**

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

## **INTRODUCTION (annotation of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation)**

**The purpose of the study.** Determination of the prognostic value of genetic factors in the pathogenesis of endometrial hyperplasia in perimenopausal women..

**The object of the study** was 91 women in the perimenopausal period who applied to the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care with abnormal uterine bleeding and 90 women with a physiological course of the perimenopausal period from the list of the central polyclinic of the region of Kagan in 2023-2024.

**The subjects of the study** were venous blood, blood serum, endometrial scraping and aspirate from the uterine cavity of patients to assess the main biochemical, hormonal, genetical and histological indicators.

### **Scientific novelty of the research is as follows:**

risk factors leading to endometrial hyperplasia (anemia, obesity, a history of ovarian cysts) were identified, and it was shown that the T1565C Gp III A gene polymorphism is an early diagnostic marker predicting the recurrence of endometrial hyperplasia;

It was found that there is a direct correlation between endometrial thickness in perimenopausal endometrial hyperplasia, as well as between the TP53 gene and its Pro72arg polymorphism of the recessive genotype Pro\Pro, and it was found that the homozygous recessive genotype Pro/Pro can be a predictor of the development of endometrial hyperplasia;

In perimenopausal endometrial hyperplasia, it was found that there is a high direct correlation between the results of histological analysis and polymorphisms of the TP 53\_2 C/T gene, and it has also been proven that it is a marker causing endometrial cancer.;

Based on the obtained results, an algorithm for the early prediction of endometrial hyperplasia in perimenopausal women was developed, based on histological diagnosis of the endometrium.

**Implementation of research results.** Early detection of endometrial hyperplasia has been achieved, along with the prevention of complications associated with this pathology and early prediction of the risk of its progression to endometrial cancer through the comparison of pathological-histological and genetic data. The scientific findings formed the basis of the approved methodological guideline titled “Histological Assessment of the Safety Degree of Endometrial Hyperplasia”, approved by the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute (reference No. 04/12883 dated November 30, 2024). This methodological recommendation has enabled the timely detection of endometrial hyperplasia in perimenopausal women and has contributed to a reduction in malignancy rates and recurrence in this patient group. The results obtained from the study have been implemented into clinical practice, including at the branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health in the Samarkand region, and in the branch of the same institution in the Bukhara region (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health

of the Republic of Uzbekistan dated June 10, 2025, No. 19/42). The integration of these findings into medical practice has improved the quality of diagnosis and treatment for women with endometrial hyperplasia, reduced the frequency of complications, malignancy risk, and mortality, lowered treatment costs, and enhanced the quality of life of patients in the late reproductive period.

**Approbation of research results.** The main results of the dissertation were discussed at 5 scientific and practical conferences, including 2 international and 3 national.

**Publication of research results.** On the topic of the dissertation, 18 scientific papers were published, including 5 articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, in particular 4 publications in national and 1 publications in foreign journals. Also, 1 Scopus article was published.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, findings, and a list of references. The volume of the dissertation consists of 124 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Хамдамова М.Т., Хасанова М.Т. Различные механизмы патогенез гиперплазии эндометрия у женщин постменопаузального периода (*обзор литературы*) // Тиббиётда янги кун. –Бухоро, 2023. -№ 8(58) –С.103-107. (14.00.00; №22).

2. Khamdamova M.T., Hasanova M.T., Umidova N.N. The role of genetic determinants in the occurrence of hyperplastic processes of the reproductive system of women’s menopausal age // Journal of Advanced Zoology.2023.-№2 (44)-P. 3724-3730. (Scopus Q4).

3. Хамдамова М.Т., Хасанова М.Т. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2025. - №2 (88). - С.49-52. (14.00.00; №14).

4. Khamdamova M. T. Khasanova, M. T. Genetic mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes in women in menopausal age // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - America, 2025.-№ 15(2)-P. 372-375. (14.00.00; №2).

5. Khasanova, M. T. Diagnostic significance of genetic markers in the development of endometrial hyperplasia //Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2025.- № 6(80) –С.245-250. (14.00.00; №22)

6. Хамдамова М.Т., Хасанова М.Т. Genetic mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes in women in menopausal age //Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2025.-№ 3(77) –С.207-211. (14.00.00; №22).

**II бўлим (II часть; II part)**

7. Hasanova M.T. Endometrial hyperplasia: yesterday and today.//International Conference on Advance Research in Humanities, Sciences and Education.- Switzerland Conference, 2023.- № 2(02) -P. 134-143.

8. Hasanova M.T. Anamnestic risk factors for the development of hyperplastic processes in the endometrium in women of reproductive age // International conference on advance research in humanities, sciences and education. USA conference, february 28. 2023.-P. 236-241.

9. Hasanova M.T. The importance of ultrasound in the diagnosis of endometrial hyperplasia // International bulletin of medical sciences and clinical research. 2023 № 3(3) -P. 42-48.

10. Khasanova M.T. Modern treatment and diagnostic methods of the hyperplasia endometrium // Scientific journal of applied and medical sciences.2024. № 3(12) –P. 13–17.

11. Khasanova M.T. Contemporary approaches to diagnosing proliferative processes of the endometrium //European journal of modern medicine and practice.2024. №4 (12)-P.140–142.

12. Khasanova M.T. Frequency of pathomorphological changes in the endometrium and myometrium in the development of abnormal uterine bleeding in women in perimenopause // European journal of modern medicine and Practice.2024. №4 (12)-P.143–148

13. Khasanova M.T. Determining the safety level of endometrial hyperplasia based on histological analysis results // Xalq tabobati va zamonaviy tibbiyot, yangi yondashuvlar va dolzarb tadqiqotlar. 2025. -№ (21)-P. 9-11.

14. Хасанова. М.Т. Диагностическое роль генетических маркеров в возникновении гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин менопаузального возраста// Xalq tabobati va zamonaviy tibbiyot, yangi yondashuvlar va dolzarb tadqiqotlar. 2025.-№ (21)-P.12-14.

15. Хасанова. М.Т. Гистологическая морфологическая структура эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия// Xalq tabobati va zamonaviy tibbiyot, yangi yondashuvlar va dolzarb tadqiqotlar. 2025.-№ (23)-P.12-14.

16. Khamdamova ,M.T., Khasanova M.T. Postmenopauzada ayollarda endometriy giperplaziyasida genetik markerlarning diagnostik ahamiyati baholash bo'yicha elektron platform № DGU 2602122.05.2023. Talabnoma raqami: DGU 2023 4881

17. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Menopauzadagi endometriyal giperplaziya ayollarda apoptozni tartibga soluvchi genlarning turli xil turlarida ifodalanish algoritmi. 08.02.2025 y № DGU 47460. Talabnoma raqami: DT 202500656

18. Хасанова М.Т., Хамдамова М.Т. Эндометрий гиперплазияси хавфсизлик даражасини гистологик жихатдан баҳолаш // Услубий тавсиянома. Бухоро - 2024. - 15 б.