

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
Бир марталик илмий кенгаш
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ЗАРИПОВА ДИЛНОЗА ЯШИНОВНА

**КЛИНИК-МОРФОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРНИ ҲИСОБГА ОЛГАН
ҲОЛДА ПРЕМЕНОПАУЗАЛ ОСТЕОПОРОЗНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ,
ДАВОЛАШ ВА ИСТИҚБОЛИНИ БЕЛГИЛАШГА ЗАМОНАВИЙ
ЁНДАШУВ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

14.00.02 – Морфология

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

Бухоро – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of the doctor of science (DSc)

Зарипова Дилноза Яшиновна

Клиник-морфологик жихатларни ҳисобга олган ҳолда пременопаузал остеопорозни эрта ташхислаш, даволаш ва башоратлашга замонавий ёндашув.....4

Зарипова Дилноза Яшиновна

Современный подход к ранней диагностике, лечению и прогнозированию пременопаузального остеопороза с учётом клинико-морфологических параметров.....29

Zaripova Dilnoza Yashinovna

A modern approach to early diagnosis, treatment, and prognosis of premenopausal osteoporosis, taking into account clinical and morphological parameters..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published work.....59

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2025.2.DSc/Tib.1291 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) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Туксанова Дилбар Исмаевна
тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

Тешаев Шухрат Жумаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримова Нилуфар Набижонова-Бухоро давлат тиббиёт институти 3-акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, тиббиёт фанлари доктори, профессор;

Логотова Лидия Сергеевна-академик В.И. Краснополский номидаги Москва акушерлик ва гинекология илмий-тадқиқот институти етакчи мутахассиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор;

Баландина Ирина Анатолевна-академик В.Е. Вагнер номидаги Пермь давлат тиббиёт институти нормал, топографик, клиник анатомия ва жарроҳлик кафедраси мудири, тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50; Веб-саҳифа: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50; Веб-саҳифа: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ кунни 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 (DSc), профессор

КИРИШ (тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Пременопауза даври аёлнинг репродуктив тизимида кузатиладиган регрессив жараёнлар билан кечади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, аёллар пременопаузал даврга ўтиши билан суяк массасининг аста-секин камайиш жараёни кузатилади. Бу ҳолат ушбу ёшдаги аёлларнинг 34,0% гача бўлган қисмига таъсир кўрсатиб, уларда суяк тўқимасининг ғовак ва компакт қисмларининг аста-секин камайиб бориши билан ифодаланади. "...остеопороз суяк тўқимасининг тез парчаланиши, организмда кальций миқдори ва унинг ичакларда сўрилишининг пасайиши ва стероид гормонлар миқдорининг камайиши натижасида ривожланади. Бу ўзгаришларнинг менопаузадан олдин бошланиши эса ушбу даврнинг аёл ҳаётида муҳимлигини таъкидлайди..."¹. Менопауза даврида эстроген ишлаб чиқаришнинг пасайиши билан боғлиқ суяк тўқималарининг парчаланиш жараёни фаолроқ бўлганлиги туфайли аёлларда остеопороз эркакларга қараганда кўпроқ учрайди. Остеопороз ривожланишининг асосий сабаби жинсий гормонлар етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиб, бу суяк тўқимасида метаболизмнинг тезлашиши ва қайта тикланиш жараёнларидан кўра парчаланиш жараёнларининг устунлигига олиб келади."...аёлларда суяк тўқимасининг парчаланиш тезлиги менопауза бошланганидан сўнг дарҳол йилига тахминан 2-3% га ошади ва суяк массаси геометрик прогрессия бўйича камаяди. Остеопорознинг олдини олиш ва даволаш ҳамда синишларнинг олдини олиш учун суяк тўқималарининг энг фаол парчаланиш даврини ва остеопороз ривожланиш хавфи юқори бўлган даврни аниқлаш муҳимдир..."² Ушбу муаммони ҳал қилиш амалий гинекология учун муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда аёлларда, жумладан, пременопаузал даврда остеопения ва остеопорознинг шаклланиши, ривожланишини ўрганиш бўйича тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. "...жинсий гормонларнинг суяк тўқимасига таъсири ва уларнинг таъсир механизмини аниқлаш бўйича илмий ишлар эътиборни тортади, аммо, улар бугунга қадар тўлиқ ўрганилмаган..."³ Ёш ўтиши билан аёлларда тухумдонлар томонидан жинсий гормонлар ишлаб чиқарилиши камаяди, бу эса суяк метаболизмнинг тезлашишига ва суяк массасининг камайишига олиб келади. Назарий ва амалий тиббиётнинг муҳим вазифаларидан бири минераллар алмашинуви бузилиши, метаболик ўзгаришларни эрта ташхислашнинг башорат маркерларини ишлаб чиқиш ва жорий этиш ҳамда пременопаузал даврда профилактика чораларини танлаш соғлиқни сақлаш ходимлари дуч келадиган энг долзарб муаммолардан бири бўлиб, бунда ушбу ёшда остеопорозни даволаш эмас, балки ҳаёт сифатини пасайтирадиган бир неча асоратларга олиб келиши мумкин бўлган патологиянинг олдини олиш устувор вазифа бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикасида тиббиётнинг асосий устувор йўналиши турли патологиялар, хусусан, пременопауза давридан бошлаб остеопорознинг олдини

¹ Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(5):90-97.

² LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., Lewiecki E.M., Saag K.G., Singer A.J., Siris E.S. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.

³ Shieh A., Greendale G.A., Cauley J.A., Karvonen-Gutierrez C., Crandall C.J., Karlamangla A.S. Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone as Predictors of Onset of Menopause Transition-Related Bone Loss in Pre- and Perimenopausal Women. J Bone Miner Res. 2019 Dec;34(12):2246-2253. doi: 10.1002/jbmr.3856. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31442329; PMCID: PMC7963392.

олишга қаратилган профилактик тиббиёт ҳисобланади. Бу борада кенг қамровли дастурий чора-тадбирлар амалга оширилди. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги "2022 - 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги ПФ-60-сон Фармонида репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш, перинатал марказларни зарур тиббий техника ва ускуналар билан жиҳозлаш, уларни малакали кадрлар билан таъминлаш вазифалари белгиланган. Сўнгги беш йилда оналик ва болаликни муҳофаза қилишга қаратилган ижтимоий сиёсат самарали қўллаб-қувватлаш тизимини яратиш имконини берди. Пременопаузал даврда аёл ўзининг ижтимоий-иқтисодий фаоллияти чўққисига етганлиги туфайли унинг ҳаёт сифатини ошириш мамлакат тараққиётига муҳим ҳисса қўшишига олиб келди.

Тақдим этилган иш Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 8 сентябрдаги ПҚ-296-сон "Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида"ги ва 2023 йил 20 июндаги ПҚ-197-сон "Маъмурий ислохотлар доирасида соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқарувини самарали ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида"ги қарорларида белгиланган вазифаларни бажаришга ҳисса қўшади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация иши республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. Пременопауза даврида остеопороз ва минерал бузилишларнинг этиопатогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари, халқаро ассоциациялар ва олий таълим муассасалари, жумладан, (FIGO) Халқаро акушер-гинекологлар федерацияси, (ACOG) АҚШ акушер-гинекологлар ҳамжамияти; NAMS (Шимолий Америка Менопауза Жамияти); (EAMS) Европа Менопауза ва Андропоуза Жамияти; (NIA) (Қаришни ўрганиш бўйича миллий институт, АҚШ); University of Brescia, (Италия); University of Southern Denmark, Mercy Hospital for Women, University of Melbourne (Австралия); University of Oxford (Англия); King Saud University (Саудия Арабистони); University Saitama (Япония); Академик В.И.Кулаков номидаги акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази (Россия), Марат Оспанов номидаги Ғарбий Қозоғистон тиббиёт университети (Қозоғистон); Республика ихтисослаштирилган акушерлик илмий-амалий тиббиёт марказларида амалга оширилди. Пременопаузал даврда остеопорозни эрта ташхислаш ва хавфсиз даволашни такомиллаштириш бўйича олиб борилган тадқиқотларда онкопатологияларнинг олдини олиш учун эндометрийга минимал таъсир кўрсатиш нуқтаи назаридан бир қатор илмий янгиликлар яратилган, жумладан: эндометрий сезувчанлигининг иммуногистокимёвий натижалари ва биокимёвий маркерларга қараб беморларни олиб бориш протоколлари ишлаб чиқилган; ҳаётнинг пременопаузал даврида остеопороз патогенезида турли омилларнинг ҳиссасини ўрганиш бўйича маълумотлар олинган (ACOG, FIGO); пременопаузал даврида остеопорозни эрта ташхислашда минерал алмашинувининг биокимёвий

ва иммунологик маркерларининг роли исботланган (Medical University Vienna, Австрия).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида остеопорозни эрта ташхислашда биокимёвий, иммунологик маркерларнинг ролини ўрганиш бўйича қатор илмий-амалий тадқиқотлар олиб борилмоқда, шунингдек, эндометрийга индуцирловчи таъсир кўрсатмасдан суякларнинг минерал зичлигини ошириш бўйича комплекс ёндашув ишлаб чиқилган бўлиб, у МГТ усули билан даволаш жараёнида иммуногистокимёвий тадқиқот усули билан таҳлил қилиш орқали онкопатология хавфини баҳолаш имконини беради.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан остеопороз ижтимоий-иқтисодий ва тиббий параметрлар бўйича юрак-қон томир касалликлари, саратон ва қандли диабет каби кенг тарқалган касалликлар орасида тўртинчи ўринни эгаллайди. Бунинг сабаби, биринчидан, бу касалликнинг ниҳоятда кўп тарқалганлиги ва тобора кўпайиб бораётганлигидир. Денситометрия маълумотларига кўра, остеопороз 50 ва ундан катта ёшдаги аёлларнинг 30 % ва эркакларнинг 20 % да аниқланиб, бу дунё бўйлаб жами 12 миллиондан ортиқ одамни ташкил қилади. Иккинчидан, остеопорознинг тиббий аҳамияти унинг юқори ногиронлик ва ўлим сабабларидан бири бўлган умуртқалар ва скелетнинг бошқа суякларининг синиши кўринишидаги оғир оқибатлари билан белгиланади (Johnston С.В.,2020, Kanis J.А.,2022, Anagnostis P., Mornar M., 2024).

Замонавий маълумотларга кўра, сайёрамиздаги аёллар, аҳолисининг 10 % ни постменопауза ёшидаги аёллар ташкил этади ва ҳар йили уларга яна 25 миллион киши қўшилмоқда. 2030 йилга бориб 50 ёшдан ошган аёллар сони 1,2 миллиардга етиши кутилмоқда. Остеопороз туфайли юзага келадиган синишлар ногиронлик ва кекса ёшда умр кўриш давомийлиги қисқаришининг асосий сабабларидан биридир. Европада 60-70 ёшдаги ҳар саккизинчи аёл, АҚШда эса ҳар тўртинчи аёл шундай синишларга дуч келади. Россияда менопаузал остеопороз билан оғриган аёлларда синиш частотаси 100 000 кишига 115,5 тани ташкил қилади (Майлян Э.А., Чужикова В.Ю.,2022, Савченко Т.Н., Филяева А.С.,2024).

Дунёдаги шаҳар аҳолиси орасида 40-45 ва ундан катта ёшдаги ҳар тўртинчи аёл камида битта синиш қайд этилган. Остеопорознинг ижтимоий-иқтисодий аҳамияти остеопоротик синишларни даволаш билан боғлиқ бўлган соғлиқни сақлашнинг улкан харажатлари билан боғлиқ. Касалликнинг иқтисодий аҳамияти ҳам юқори бўлиб, у узок муддат давом этадиган даволаниш ва доимий кузатувни талаб қилиши, бу эса ўз навбатида соғлиқни сақлаш тизимига сезиларли миқдорда харажатларнинг ошишига олиб келиши мумкинлиги билан асосланади. Шу боис, остеопорозни эрта аниқлаш, олдини олиш ва ўз вақтида даволаш замонавий тиббиёт ва соғлиқни сақлаш соҳасининг энг долзарб вазифалари ҳисобланади (Рустамова У.М.,2015, Аббосхужаева Л., Мирзаева Ю.К.,2017, Кучкарова Ш.А.,2019).

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтининг 2022-2026 йилларга мўлжалланган илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ "COVID-19 пандемиясидан кейинги даврда Бухоро вилояти

аҳолисига таъсир этувчи омилларни аниқлаш, касалликларни эрта ташхислаш ва олдини олишнинг янги чора-тадбирларини ишлаб чиқиш" (07. 2025.DSc.226) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Клиник-морфологик кўрсаткичларнинг остеопороз маркерлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш ва пременопаузал даврдаги аёлларда остеопорозни эрта ташхислаш ва давони оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пременопауза ёшидаги аёллар гормонал ҳолатининг ролини ва унинг суяклар ремоделланишига таъсирини аниқлаш;

пременопауза ёшидаги аёлларда суяк резорбцияси маркерлари: матрикс оксиллари P1NP (N-терминал телопептид), С-терминал телопептид (β -crosslaps), шунингдек, баъзи макроэлементларнинг прогностик қийматини ўрганиш;

пременопауза давридаги аёллар иммунитет ҳолатининг оксил-минерал алмашинуви бузилишлари ривожланишидаги ролини ўрганиш.

пременопауза ёшидаги аёлларнинг гормонал ҳолатини баҳолашда иммуногистокимёвий (ER, PR, Ki-67, BCL-2) ва гистологик текширувлар натижалари асосида дифференциал терапия турини танлаш;

пременопауза давридаги аёлларда остеопороз ривожланишини ташхислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида менопаузадан олдинги даврда остеопороз ривожланишининг хавф омиллари бўлган 255 нафар аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети. Текширилаётган аёлларнинг минераллар алмашинувининг асосий кўрсаткичларини ўрганиш учун қон намуналари олинди. Шунингдек, қуйидаги муолажалар ўтказилади: суяк тўқимаси ҳолатини баҳолаш учун ИЭРА (икки энергияли рентген абсорбциометрияси); Репродуктив тизим ҳолатини баҳолаш учун бачадон УТТ текшируви; Эндометрий тўқимаси намуналарини унинг тузилиши ва функционал фаоллигини ўрганиш учун иммуногистокимёвий таҳлил қилиш.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, ультратовуш, биокимёвий, иммунологик, гормонал, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

фолликулостимулловчи гормоннинг ошиши ва эстрадиолнинг пасайиши суяк минерал зичлиги (sBMD (мг/см²)) нинг камайиши билан бевосита боғлиқ эканлиги аниқланди, бу пременопауза остеопорозининг ривожланишида гормонал мувозанатнинг ҳал қилувчи аҳамияти исботланган;

P1NP (N-терминал телопептид), С-терминал телопептид (β -crosslaps), кальций, магний ва фосфорнинг сийдикдаги экспрессиясини кўпайиши пременопаузал аёлларда остеопорозни башорат қилишда суяк резорбцияси маркерлари сифатида баҳоланиши асосланган;

иммун тизимининг энг муҳим биомаркерлари бўлган IL-1 β , TNF- α нинг ошганлиги, IL-4 нинг эса камайганлиги ва биокимёвий маркерлар витамин 25(OH)D остеопороз жараёнини чуқурлашишини намоён этувчи асосий лаборатор кўрсаткич эканлиги асосланган;

қўлланилган даво натижасида иммуногистокимёвий пролиферация маркерлари ER, Ki-67 экспрессиясининг пасайиши, PR, BCL-2 апоптоз маркери

экспрессиясининг ортиши, шунингдек, эндометрий гиперплазиясининг камайиши, гормонал мувозанат ҳамда эндометрий тузилмасининг тикланиши исботланган;

дифференциаллаштирилган даволаш усули асосида пременопаузал даврда остеопорозни эндометрий учун хавфсиз тарзда даволаш ва эрта ташхислашни таъминловчи алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

пременопаузал даврда стероид гормонлар мувозанатининг бузилиши суяк минерал зичлигини пасайишига натижа сифатида эса остеопороз хавфини ошириши аниқланган;

пременопаузал даврдаги аёлларда суяк тўқимаси ремоделланиш жараёнини баҳолашда суяк резорбцияси маркерлари PINP (N-терминал телопептид), С-терминал телопептид (β -crosslaps), сийдикдаги кальций, магний, фосфор, қондаги Д3 витаминининг юқори башоратловчи аҳамияти тасдиқланди;

минераллар алмашинуви бузилиши билан боғлиқ тизимли яллиғланишни акс эттирувчи иммунологик маркерлар (IL-1 β , TNF- α , IL-4,) ҳамда витамин 25(OH)D нинг диагностик аҳамияти аниқланган;

гистологик ва иммуногистокимёвий кўрсаткичлар натижаларини ҳисобга олиш менопаузадан олдинги даврда эндометрий саратон хавфини минималлаштириш учун менопаузал гормонал терапия усулларини танлаш имконини берган;

пременопаузал даврда остеопороз хавфини эрта ташхислаш ва дифференциаллаштирилган даволаш учун бирламчи тизим фаолиятида фойдаланиладиган алгоритм ишлаб чиқилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий, асосланган тадқиқот усуллари (биокимёвий, гормонал, иммунологик, иммуногистокимёвий) қўлланилганлиги, танланманинг репрезентативлиги, текширилувчилар сонининг етарлилиги, олинган натижаларнинг назарий маълумотларга мос келиши, стандарт халқаро диагностика мезонлари ва шкалаларидан (FRAX, STRAW, MRS) фойдаланилганлиги, статистик маълумотларни қайта ишлаш усуллари қўлланилганлиги, фарқлар ишончлилиги, корреляцион боғлиқликлар кучи, пременопаузал даврда остеопорозни башорат қилиш учун ROC-таҳлили, қўлланилган даволаш усуллари ва уларнинг кўрсаткичлари самарадорлиги билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қўлланилган гормонал ва минераллар алмашинуви, беморларнинг иммунологик ҳолати, перименопауза давридаги аёлларда ўринбосар гормонал терапияга жавобан эндометрийнинг иммуногистокимёвий кўринишларини ташхислаш усулларининг башоратловчи қийматини аниқлаш, остеопорознинг олдини олиш учун минераллар алмашинуви бузилиши маркерларидан фойдаланиш самарадорлигини баҳолаш, ушбу тоифадаги профилактик терапиянинг самарадорлигини исботлаш билан изоҳланади. Шунингдек, тадқиқот ушбу даврга хос аёллар организмидаги ўзгаришларни ўрганишда акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга салмоқли ҳисса қўшади. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги жиҳатларни очиб беришга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар пременопаузал даврдаги аёлларда остеопороз бўйича хавф гуруҳини аниқлаш, уларнинг ўзаро боғлиқлиги, беморларнинг гормонал, иммунологик ва минерал ҳолатини аниқлаш, эстрадиол танқислиги билан боғлиқ бўлган атравматик синишларни олдини олиш учун ушбу даврдаги аёлларнинг биокимёвий маркерлар, эндометрийнинг иммуногистокимёвий рецептор сезувчанлиги маркерларига асосланиб, индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда МГТни танлаш билан изоҳланади. Ушбу патологиянинг маълум клиник хусусиятлари ва ушбу тоифадаги аёлларда остеопороз ривожланиш хавфини камайтириш учун ишлаб чиқилган профилактик даволаш усуллари, ўз вақтида ташхис қўйиш, даволаш самарадорлигини оширишга ва аёлларнинг саломатлиги, ақлий ва интеллектуал салоҳияти, ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кенг қамровли биокимёвий маркерлар, гистологик, иммуногистокимёвий ва ультратовуш текширувлар асосида пременопаузал даврдаги аёлларда остеопороз механизмларини аниқлаш, эрта ташхислаш ва унинг олдини олиш бўйича тегишли чора-тадбирларни ишлаб чиқиш натижаларига асосан:

"Пременопауза давридаги аёлларда қўлланилган гормонал терапия хавфсизлигини гистологик баҳолаш усули" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт комиссиясининг 30.04.2025 йилдаги №25-т/111-сон маълумотномаси).

"Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз ривожланиш хавфини баҳолаш мезонларини такомиллаштириш" услубий тавсияномаси тасдиқланган (давлат институтининг Эксперт комиссиясининг 30.04.2025 йилдаги №25-т/112-сон маълумотномаси).

Биринчи илмий янгилик: фолликулостимулловчи гормоннинг ошиши ва эстрадиолнинг пасайиши суяк минерал зичлиги (sBMD (мг/см²)) нинг камайиши билан бевосита боғлиқ эканлиги аниқланди, бу пременопауза остеопорозининг ривожланишида гормонал мувозанатнинг ҳал қилувчи аҳамияти исботланган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* остеопороз ривожланишига таъсир қилувчи стероид гормонлар даражасини аниқлаш, шунингдек, уларнинг суяк тўқимаси минерал зичлиги билан ўзаро таъсири суякларнинг ремоделланиш жараёнини баҳолашга ёрдам берди, бу эса пременопаузал даврда остеопорозни даволаш ва олдини олиш тактикасини аниқлашга имкон берди; *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: пременопауза даврида стероид гормонларнинг меъёрлашуви ҳаёт сифатининг яхшиланишига ҳам, келажақда травматик синишлар хавфини камайтиришга ҳам олиб келади; *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* амбулатор хизматга мурожаатлар сонини қисқартириш климактерик синдром ва унинг асоратлари ривожланиши билан боғлиқ тиббий хизматлар, дори-дармонларга сарфланадиган харажатларни камайтириш билан асосланган. Ҳар бир бемор учун стационар даволаниш кунларини қисқартириш ҳисобига 290 000 минг сўмгача иқтисодий самарадорликка эришилди. Беморларнинг умумий сонидан 73 950 000 сўм иқтисод қилинган. *Хулоса:* пременопаузал даврда гормонал циклнинг бузилишини ташхислаш ва остеопороз ривожланиш хавфи билан боғлиқ харажатлар камайтирилди, уларни бартараф этиш

чора-тадбирлари ишлаб чиқилиб, бюджет ва бюджетдан ташқари маблағлардан 73 950 000 сўм иқтисод қилинди.

Иккинчи илмий янгилик: P1NP (N-терминал телопептид), C-терминал телопептид (β -crosslaps), кальций, магний ва фосфорнинг сийдикдаги экспрессиясини кўпайиши пременопаузал аёлларда остеопорозни башорат қилишда суяк резорбцияси маркерлари сифатида баҳоланиши асосланган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти* шундаки, ДРА каби функционал диагностика усуллари билан аниқлаб бўлмайдиган суякларнинг минерал зичлиги билан боғлиқ энг кичик ўзгаришларни аниқлашга ёрдам берадиган остеопорознинг биокимёвий маркерлари аниқланди. Бундан ташқари, даволаш жараёнида суяк тўқимаси минерал зичлиги кўрсаткичларини динамикада кузатиш имконияти пайдо бўлди. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагича: иш қобилиятининг чўққисида бўлган пременопауза ёшидаги аёллар орасида касалланишни камайтириш мақсадида суяк резорбцияси маркерлари - P1NP (N-терминал телопептид) ва (β -crosslaps) C-терминал телопептид матрикс оксиллари, ҳамда сийдикдаги кальций, магний, фосфор миқдорини лаборатор усуллар ёрдамида текширилди. Бу остеопорозни клиник белгилари ривожланишининг дастлабки босқичларида аниқлаш ва менопаузанинг кейинги босқичларида атравматик синишларни олдини олиш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* шифохонада даволаниш муддатини 5 кунгача қисқартириш ва шу асосда тиббий хизматларга сарфланадиган маблағларни камайтириш билан асосланди. Ҳар бир бемор учун шифохонада даволаниш кунларини қисқартириш ҳисобига 680 400 минг сўмгача иқтисодий самарадорликка эришилди. Беморларнинг умумий сонидан 173 502 000 сўм тежаб қолинди. *Хулоса:* пременопаузал даврида остеопорозни ташхислаш чора-тадбирлари ва юзага келиши мумкин бўлган асоратлари билан боғлиқ бир қатор камчиликлар аниқланди. Уларни бартараф этиш бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқилди, натижада бюджет ва бюджетдан ташқари маблағлардан 173 502 000 сўм иқтисод қилишга эришилди.

Учинчи илмий янгилик: иммун тизимининг энг муҳим биомаркерлари бўлган IL-1 β , TNF- α нинг ошганлиги, IL-4 нинг эса камайганлиги ва биокимёвий маркерлар витамин 25(OH)D остеопороз жараёнини чуқурлашишини намоён этувчи асосий лаборатор кўрсаткич эканлиги аниқланган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти* остеопороз хавфи бўлган беморларнинг иммунологик ҳолатини аниқлаш ушбу касаллик ва унинг асоратларини эрта ташхислаш учун организмнинг яллиғланиш жараёни билан боғлиқ муҳим цитокинларни аниқлаш имконини беради. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: яллиғланишни кўзғатувчи ва яллиғланишга қарши цитокинларни аниқлаш остеопороз ривожланишида намоён бўладиган организмнинг яллиғланиш жавобининг камайишини, шунингдек, юқорида кўрсатилган жараён билан боғлиқ бошқа касалликларни динамикада баҳолаш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: Диагностик чора-тадбирларни қисқартириш ҳисобига амбулатор хизматга тиббий ёрдам учун мурожаат қилиш билан боғлиқ харажатлар камаяди. Шунингдек, лаборатория текширувлари учун ҳар бир бемор ҳисобига 200 000 сўм, жами 255 нафар бемор учун 51 000 000 сўм тежалди. *Хулоса:* пременопаузал даврда остеопороз ташхисида бир қатор камчиликлар ва юзага келиши мумкин бўлган асоратлар аниқланди ҳамда уларни

бартараф этиш бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқилди. Бу бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 51 000 000 сўмга ва ҳар бир бемор ҳисобига 200 000 сўмга тежаш имконини берди.

Тўртинчи илмий янгилик: қўлланилган даво натижасида иммуногистокимёвий гиперплазия маркерлари ER, Ki-67 экспрессиясининг пасайиши, PR, BCL-2 апоптоз маркери экспрессиясининг ортиши, шунингдек, эндометрий гиперплазиясининг камайиши, суяк минерал зичлигининг ортиши, гормонал мувозанат ҳамда эндометрий тузилмасининг тикланишидан далolat берган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* Таклиф этилган маркерлар ёрдамида эндометрий гиперпластик жараёнларини эрта ташхислаш ва турли хил даволаш усулларини қўллаш жарроҳлик усулида кузатиладиган асоратларни бартараф этишга ёрдам беради, даволаш жараёнини тезлаштиради ва касалхонада ётиш муддатини қисқартиради. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: Пременопаузал даврда бачадондан қон кетишини эрта аниқлаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган усуллардан фойдаланиш қон кетиши билан асоратланган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва уларнинг стационар даволанишга бўлган эҳтиёжини камайтиришга имкон берди. Таклиф этилган комплекс ёндашув пременопауза давридаги аёлларда геморрагик асоратларни эрта ташхислашда ижобий натижалар бериб, даволаш сифатини ошириш имконини берди. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: Беморнинг шифохонада бўлиш даврида таклиф этилган текширув усуллари қўлланилгандан сўнг ҳомиладор аёлларнинг шифохонада қолиш муддати 9 кундан 5 кунгача қисқарди. Бунда олдинги текширув нархи бир бемор учун 1 414 000 сўмни ташкил этган бўлса, биз таклиф қилган усулнинг нархи 568 500 сўмни ташкил этди. Йил давомида ҳар бир бемор учун 945 499 сўм тежаб қолинди. *Хулоса:* Юқорида келтирилган барча даволаш усуллари комплекс қўлланилганда ушбу касаллик билан боғлиқ харажатлар камаяди, даволаш самарадорлиги ва хавфсизлиги ортади.

Бешинчи илмий янгилик: дифференциаллаштирилган даволаш усули асосида пременопаузал даврда остеопорозни эндометрий учун хавфсиз тарзда даволаш ва эрта ташхислашни таъминловчи алгоритм ишлаб чиқилган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* Ушбу натижалар патологик жараёнларга мақсадли таъсир кўрсатиш имкониятини тасдиқлайди, бу эса гиперпластик ҳолатларни даволашда янада аниқроқ ва шахсийлаштирилган ёндашувлар асосида алгоритм ишлаб чиқишга ёрдам беради. Олинган маълумотлар гиперплазиянинг молекуляр механизмларини тушунишга ҳисса қўшади ва терапевтик стратегияларни такомиллаштириш, беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш ҳамда касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш учун қўлланилиши мумкин. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: Ушбу ёндашувни клиник амалиётга жорий этиш гиперпластик жараёнларни самарали назорат қилиш ва уларнинг ривожланиш хавфини камайтириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади. Бу инвазив аралашувларга бўлган эҳтиёжни камайтиради, даволаш харажатларини қисқартиради ва шахсийлаштирилган терапиянинг қулайлигини оширади. Бундан ташқари, тадқиқот натижалари аҳоли саломатлигини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимига ижтимоий юкни камайтиришга ёрдам берадиган гиперплазияни эрта аниқлаш ва даволашга қаратилган профилактика дастурларини

ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Табақалаштирилган индивидуал терапия бир бемор учун 378 000 сўмни ташкил этади, бу эса жами 255 бемор учун 96 390 000 сўмни ташкил қилади. *Хулоса:* Олинган натижалар соғлиқни сақлаш харажатларини оптималлаштириш ва самарали даволаш имкониятларини кенгайтириш учун ушбу терапиянинг салоҳиятини таъкидлайди.

Ушбу услубий тавсиялар пременопауза давридаги аёлларда остеопороз хавфини, климактерик кўринишларни ўз вақтида аниқлаш ва МГТ (менопаузал гормонал терапия)дан фойдаланиш хавфсизлигини баҳолаш, беморларнинг ушбу контингентда атравматик синишлар даражасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижалари қатор тиббиёт муассасалари, жумладан, Бухоро перинатал маркази гинекология бўлимлари (2025 йил 6 майдаги 30-сонли буйруқ, 2025 йил 6 майдаги 31-сонли буйруқ), Қорақўл туман тиббиёт бирлашмаси туманлараро перинатал маркази (2025 йил 5 майдаги 74-сонли буйруқ, 2025 йил 5 майдаги 75-сонли буйруқ), Андижон 2-сон туғруқ мажмуаси (2025 йил 5 майдаги 21-сонли буйруқ, 2025 йил 5 майдаги 22-сонли буйруқ) амалий фаолиятига жорий этилган. Ушбу муассасаларнинг тиббий фаолиятига татбиқ этилган натижалар пременопауза даврида остеопорозни субклиник ташхислаш, атравматик синишларни олдини олиш, даволаш самарадорлиги ва ҳаёт сифатини ошириш, асоратлар ҳамда ўлим даражасини камайтириш, даволаш харажатларини камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация ишининг асосий натижалари 9 та, жумладан, 5 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 204 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **"Пременопаузал даврдаги аёлларда остеопороз ривожланишининг этиопатогенетик ва диагностик жиҳатларининг замонавий жиҳатлари"** деб номланган биринчи бобида танланган диссертация мавзуси бўйича хорижий ва маҳаллий тадқиқотчиларнинг илмий изланишлари таҳлил қилинган. Пременопауза даврида аёлларда остеопорознинг тарқалиши, хавф омиллари ва клиник кўринишлари, диагностикаси, шу жумладан

инструментал ва лаборатория тадқиқот усуллари, пременопауза даврида остеопорозни даволаш ва олдини олишнинг замонавий ҳолати, ушбу патологияни башорат қилиш усулларига хусусиятлари тавсиф берилган.

Диссертациянинг **"Пременопаузал даврдаги аёлларда остеопорозни башорат қилишнинг замонавий жиҳатлари бўйича тадқиқот материаллари ва усуллари"** деб номланган иккинчи бобда пременопаузал даврда тадқиқотга жалб қилинган аёлларнинг умумий хусусиятлари келтирилган. Ушбу диссертация тадқиқотини бажариш учун 2023-2025 йиллар давомида пременопаузал даврда остеопороз ривожланишининг хавф омиллари бўлган 255 нафар аёл ўрганилди. Барча аёллар Бухоро вилояти РШТЎИМ Бухоро филиали ва Бухоро шаҳридаги 4-сонли оилавий поликлиникада текширувдан ўтказилди. Текширилганларнинг ўртача ёши $48,93 \pm 0,24$ ёшни ташкил этди.

Кўп учрайдиган соматик нозологиялардан анемия мутлақ етакчи бўлиб, енгил анемия 114 ҳолатда (37,3%), биринчи назорат гуруҳида 20 (6,55%), иккинчи гуруҳида 30 (9,83%), 3-а гуруҳида 22 (7,22%), 3-б гуруҳида 22 (7,22%), 3-в гуруҳида 20 (6,55%) ҳолатда аниқланди. Ўртача даражадаги камқонлик тегишли гуруҳларда 8 (2,6%), 26 (8,5%), 6 (1,96%), 4 (1,31%), 5 (1,63%) тани ташкил этди. Оғир даражадаги камқонлик юқоридаги гуруҳларда мос равишда 4 (1,31%), 9 (2,9%), 1 (0,32%), 2 (0,65%), 3 (0,98%) ҳолатда учради.

Соматик касалликлардан ташқари, пременопаузал даврнинг кечишига бошдан кечирилган гинекологик касалликлар таъсир қилганлиги сабабли, уларни ўрганилаётган гуруҳларда ўрганишга қарор қилинди. ХТЦБ (ҳайз тухумдон циклининг бузилиши) 61 ҳолатда (23,9%) учради. Гуруҳларда улар 1-назорат гуруҳида 3 та (1,17%) ҳолатда, иккинчи асосий гуруҳида 30 та ҳолатда (11,76%), 3-а гуруҳида 10 та ҳолатда (3,92%), 3-б гуруҳида 8 та ҳолатда (3,13%), 3-в гуруҳида 10 та ҳолатда (3,92%) тақсимланган. АМК (аномал бачадондан қон кетиши) 68 ҳолатда (26,6%), 1-назорат гуруҳида аниқланмади, 2-асосий гуруҳида 26 ҳолатда (8,52%), 3-а гуруҳида 12 ҳолатда (3,93%), 3-б гуруҳида 14 ҳолатда (4,59%), 3-в гуруҳида 16 ҳолатда (5,24%). Сурункали эндометрит ўрганилган гуруҳлардаги беморларда 27 (10,58%), 1-назорат гуруҳида 2 (0,78%), 2-асосий гуруҳида 5 (1,96%), 3-а гуруҳида 6 (2,35%), 3-б гуруҳида 8 (3,13%), 3-в гуруҳида 6 (2,35%) беморда кузатилган. Бачадон миомаси 2- ва 3-б гуруҳларда фақат битта ҳолатда 1 ҳолатда (0,39%) учради. Эндометрий полипи 2- ва 3-гуруҳларда 1 тадан (0,39%) ҳолатда учради. Бачадон бўйни полипи 3-а гуруҳида фақат 1 ҳолатда (0,39%).

Кейинчалик таҳлил қилиш ва ишончли маълумотларни олиш учун барча 255 нафар текширилган аёллар 3 гуруҳга бўлинган.

1-гуруҳ-пременопауза даври физиологик кечган аёллар (n=52);

2-гуруҳ-остеопорознинг эрта клиник кўринишлари бўлган, скрининг текшируви ўтказилган, аммо турли сабабларга кўра профилактик коррекцияловчи терапиядан бош тортган аёллар (n=72);

3-гуруҳ даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини (ёрдамчи терапия) таққослаш учун қўлланилган МГТга кўра 3 та кичик гуруҳга ажратилди. Учинчи а) кичик гуруҳ (n=41) климактерик синдром белгиларига қараб 3-6 ой давомида циклик режимда 17-бета-эстрадиол 1 мг ва дидрогестерон 10 мг ни ўз ичига олган "Фемостон" қабул қилди, б) кичик гуруҳ (n=42) 3-6 ой давомида кунига 4 мг дан 1 таблетка тиболон қабул қилди, в) кичик гуруҳ (n=48) кунига 3 марта 1

таблеткадан фитоэстрогенлар қўлланди. Пременопаузал даврда остеопорознинг олдини олиш учун асосий терапия сифатида кальций Д3 кунига 1 таблеткадан 1 марта, витамин Д3 (5.000 бирлик) 6 ой давомида кунига 1 таблеткадан 1 марта, витамин К2 (100 мг) 3-6 ой давомида кунига 1 таблеткадан 1 марта, магний В6 форте кунига 1 таблеткадан 1 марта тавсия этилди. Тасдиқланган остеопороз ташхиси бўлганда золеандрон кислотаси (4 мг) вена ичига инфузия тайёрлаш учун куруқ кукун бир марта қўлланилади. Беморларга медикаментоз даволашдан ташқари, ҳафтасига камида 2 марта жисмоний машқлар кўринишидаги ўртача жисмоний машқлар тавсия этилган бўлиб, бунда бир ёндашувда 10 мартагача ўтириб туриш ва деворга таяниб қўлларни букиш машқлари такрорлаш, шунингдек, бир оёқда тик туриш машқларини ишлаб чиқиш тавсия этилади. Остеопороз асосан умуртқа поғонасига таъсир қилганлиги сабабли, қоматни тик тутиш учун машқлар ва кунига камида 10 дақиқа ўртача тезлик темпидаги ўзгартирилган аэробик машқлар тавсия этилади.

Беморлар ёши ва яшаш жойи бўйича гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ йўқлиги, бу беморларни тўғри танлаш ва гуруҳларнинг репрезентативлигидан далолат беради. Бунда бошқа клиник хусусиятлар-ташхис, ёндош касалликлар, касалхонага ётқизилгандаги шикоятлар, паритет ва контрацепция усули бўйича бир-бирига яқин маълумотлар олинган.

Барча текширилган аёлларда клиник, клиник-инструментал ва лаборатор текширувлар ўтказилди. Биокимёвий маркерлардан (сийдикдаги кальций, фосфор, магний миқдори), қонда N- ва C-терминал телопептидлар, D3 витамини, гормонлар (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, тестостерон), интерлейкинлар (IL-1 β , TNF- α , IL-4) миқдори аниқланди. Барча текширилганларда (n=255) икки абсорбцион рентген таҳлил (ИАРТ остеоденситометрия) ўтказилди.

Бачадондан аномал қон кетишига шикоят қилган 3-а, 3-б, 3-в гуруҳ аёлларида эндометрий тўқимасининг иммуногистохимёвий таҳлили ўтказилди, унда гиперплазия: KI-67, ER, PR ва BCL-2 апоптоз маркерлари аниқланди.

Шу билан бирга, касаллик тарихи, анамнестик маълумотларни тўплаш ва объектив кўрик, лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари натижалари ўрганилди. Олинган барча маълумотлар диссертация ишининг барча тадқиқотлари ҳисобга олинган махсус ишлаб чиқилган код карталрига киритилди. Ҳар бир текширилувчидан биологик материал олиш ва шахсий маълумотларни қайта ишлаш учун ихтиёрий ёзма розилик олинди.

Ушбу диссертация ишида денситометрик тадқиқот усули Stratos dR икки энергияли кўп сайтли остеоденситометр ёрдамида амалга оширилди. Ушбу қурилмада "бутун тана" режимлари мавжуд бўлиб, унда ДХА технологияси асосида қурилган тананинг тўқима таркибини (ёғ, мушаклар ва сув) ўрганиш мумкин, бундан ташқари, у суяк тўқимаси юзаси бирлигига тўғри келадиган гидроксиапатит таркибини аниқлаш имконини беради (икки томонлама энергия), икки ўлчовли сенсорнинг тарқатувчи таъсирларини тўғрилайди. Stratos dR кенг қўламли тадқиқот имкониятларига эга, масалан, умуртқа поғонасининг бел қисми, сон суягининг проксимал қисми, билак суяги, умуртқа поғонасини ён проекцияда текшириш ҳамда тана таркибини ўрганиш мумкин.

ЖССТ экспертлари (WHO, 1994) тавсияларига асосланиб, ультратовушли остеоденситометрияда остеопороз ва остеопения денситометрик кўрсаткич - T-

мезон бўйича верификацияланди, бунда Т-мезоннинг стандарт оғиш қиймати 0,1 меъргача; Т-мезоннинг стандарт оғиш қиймати 1,0 дан 2,5 гача остеопения; Денситометриянинг бошқа кўрсаткичи Т-мезон -1,0 дан юқори ёки -1,0 га тенг "таъсири бор," агар -1,0 дан паст бўлса "таъсири йўқ." Z-балл (қўшимча мезон). Ёши, тана вазнини ҳисобга олган ҳолда меъёрдан четга чиқишни кўрсатади. Агар кўрсаткич 0 дан паст бўлса, унда профилактика чоралари ва қўшимча текширув талаб этилади.

Гематологик кўрсаткичларни аниқлаш учун "HumanCount 30TS/ HumanCount 60TS" автоматик гематологик анализаторидан фойдаланилди. Улар кичик тешикдан ўтаётган ҳужайраларни санаш учун Колтер усулини амалга оширадилар ва эритроцитлардаги гемоглобин миқдорини ўлчайдилар. Кальций, магний, фосфорнинг биокимёвий таҳлили колориметрик усулда амалга оширилди. Стероид гормонлар (эстрадиол, прогестерон, ЛГ, ФСГ) таҳлили ИФА усулида ўтказилди.

Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш қўйидаги параметрларни ҳисоблаш билан амалга оширилди: ўртача арифметик (М), ўртача арифметик хато (т), ўртача квадратик оғиш, ишончли интервал. Танланмалар ўртасидаги фарқларнинг ўртача қийматлари ва ишончлилик даражасини қиёсий баҳолашда Студент мезонидан фойдаланилди. Тадқиқотларни ташкил этиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **"Пременопаузал даврдаги аёлларда гематологик, биокимёвий, денситометрик кўрсаткичларнинг хусусиятлари"** деб номланган учинчи бобида клиник, инструментал ва лаборатория тадқиқот усулларидаги натижалари келтирилган. Умумий қон таҳлилида гемоглобин кўрсаткичида ўзгаришлар қайд этилган бўлиб, бошқа кўрсаткичларда референт рақамларга нисбатан ўзгаришлар аниқланмади. Умумий сийдик таҳлилида лейкоцитурия, баъзан сийдик тизими касалликлари бўлган беморларда цилиндрурия қайд этилди, бошқа кузатувларда меъерий кўрсаткичлардан силжиш қайд этилмади. 1-жадвалга қаранг.

1-жадвал.

Даволашдан олдин ўрганилаётган гуруҳларда гормонал ҳолат кўрсаткичлари, (n=255), M±m

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар				
	Назорат гуруҳи (n=52)	2-гуруҳ (n=72)	3-а гуруҳ (n=41)	3-б гуруҳ (n=42)	3-в гуруҳ (n=48)
Эстрадиол (Лютеин фазаси 33,6 – 250,9 нг/мл)	172,9±15,36**^	126,5±7,1	138,1±13,3*	115,9±6,1	101,6±5,83^
Прогестерон (Лютеин фазаси 4,0-25,0 нг/мл)	6,47±0,65	3,28±0,27**	2,76±0,32***^	2,25±0,26***^	3,81±0,48***^
ЛГ (Лютеин фазаси 0,8–10,5 мМЕ/л)	14,10±0,20	20,00±0,50**	19,51±0,34^^	19,62±0,46*^	19,45±0,25^^
ФСГ (Лютеин фазаси 2,0 мМЕ/л)	28,2±0,21	40,00±0,60**	39,01±0,26^	39,23±0,38^	38,9±0,22^
ЛГ/ФСГ нисбати	0,5±0,027	0,51±0,1*	0,53±0,02^	0,56±0,02^	0,54±0,02^
Тестостерон 0-3,1 нмоль/л	2,51±0,05	2,5±0,042	2,6±0,05	2,54±0,04	2,44±0,05
Пролактин 1,2-19,5 нг/мл	7,47±0,41	11,1±0,54*	12,4±0,65**	11,64±0,94**	13,2±0,97***^

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли (*- $p<0,05$, ** - $p<0,01$), ^ - фарқлар 2-гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (^ - $p<0,05$, ^^ - $p<0,01$).

Қондаги эстрадиолнинг энг юқори даражаси назорат гуруҳида ($172,9\pm 15,36$ пг/мл) қайд этилган ($p<0,05$), бу 3-б гуруҳидаги кўрсаткичларидан ($115,9\pm 6,1$ пг/мл) сезиларли даражада юқори бўлиб, 1,49 баравар ортиқ эди. Бу бошқа гуруҳлар ўртасида эстрадиолнинг нисбатан юқори даражасини кўрсатиши мумкин, гарчи у меъёр чегарасида қолган бўлсада, 3-гуруҳда эстрадиол даражасининг назорат гуруҳи қийматларига нисбатан нисбатан пасайиши кузатилди.

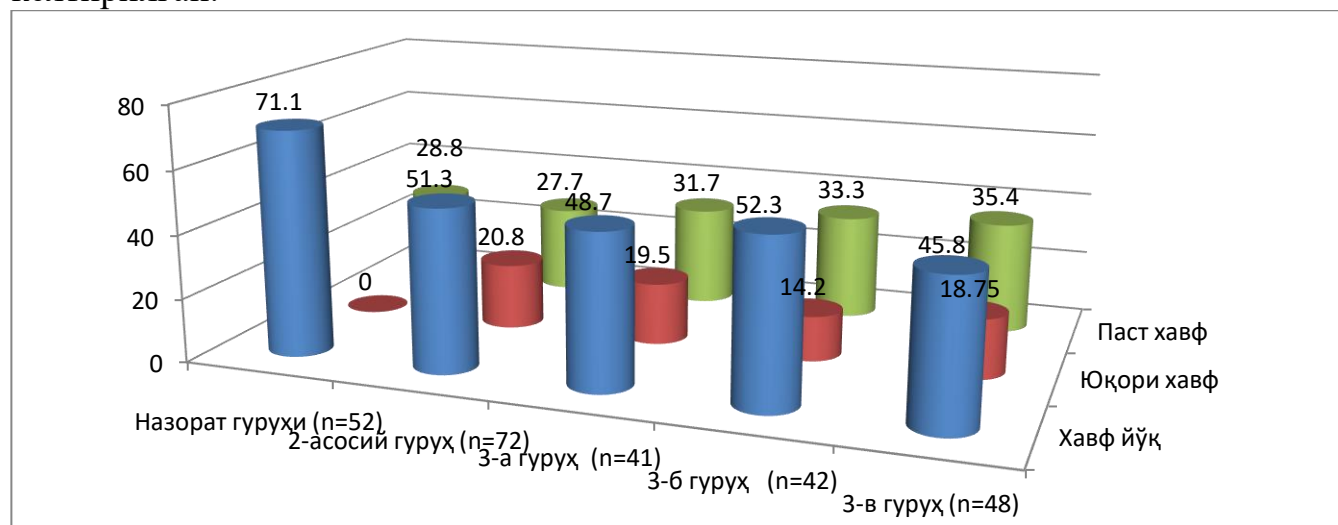
Назорат гуруҳидан ташқари асосий гуруҳларнинг ҳеч бирида прогестерон таҳлилида ($6,47\pm 0,65$ нг/мл) меъерий кўрсаткичлар аниқланмади. Прогестероннинг энг паст даражаси 3-б гуруҳда ($2,25\pm 0,26$ нг/мл) аниқланган бўлиб, бунда 3-а гуруҳда $2,76\pm 0,32$ нг/мл, ($p<0,01$), 3-в гуруҳда эса $3,81\pm 0,48$ нг/мл ни ташкил этди, $p<0,01$. Ушбу натижалар лютеин фазасининг турли даражадаги етишмовчилигини кўрсатиши мумкин, буни эстроген ва прогестерон ўртасидаги номутаносибликнинг бошланишини кўрсатадиган мезон деб қабул қилиш мумкин. Пременопаузал даврда эстроген даражаси аста-секин пасайганлиги сабабли, прогестероннинг пасайиш динамикаси тенг нисбатда кузатилади, бу икки кўрсаткич ўртасидаги номутаносиблик эндометрий гиперплазиясига олиб келади, бу эса охир-оқибат бачадондан аномал қон кетишига олиб келади. Ушбу ҳолат асосий гуруҳларда (2-гуруҳ ва 3-а, б, гуруҳларда) қайд этилди.

Маълумки, беморнинг гормонал ҳолатини баҳолаш ЛГ ва ФСГ даражаси ва унинг нисбати асосида баҳоланади, чунки айнан шу ёшда репродуктив тизимда ўзгаришлар бошланади. Ушбу гормонларнинг энг юқори кўрсаткичлари иккинчи асосий гуруҳда аниқланиб, бу ерда ЛГ назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,42, ФСГ 1,41 баравар юқори эканлиги аниқланди. 3-а гуруҳда ФСГ 1,38 марта, ЛГ 1,38 марта, ФСГ 1,39 марта, 3-б гуруҳда ЛГ 1,38 марта, ФСГ 1,37 марта, 3-гуруҳда ЛГ 1,37 марта, ФСГ 1,38 марта, шу билан бирга ЛГ/ФСГ нисбатининг юқори қиймати иккинчи асосий гуруҳда ҳам қайд этилди. ЛГ нинг энг юқори даражаси 2-гуруҳда аниқланган бўлиб, бу ҳолат ушбу гуруҳдаги беморларда овуляция жараёнларининг компенсатор стимуляцияси кузатилаётганини кўрсатиши мумкин.

Қатор манбалар маълумотларига кўра, пременопаузал ёшдаги аёлларда климактерик ўзгаришларни ташхислашда нафақат ушбу гормонларнинг концентрацияси, балки уларнинг нисбати ҳам биринчи даражали аҳамиятга эга. Шунини таъкидлаш керакки, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич деярли ўзгаришсиз қолди. Ушбу кўрсаткичнинг ўсиши учинчи гуруҳда овуляция жараёнларининг нормаллашганлигини кўрсатади.

Синиш хавфи FRAX шкаласи бўйича баҳоланди, бунда назорат гуруҳида барча sBMD, T-score, Z-score кўрсаткичлари FRAX шкаласини баҳолашда референт қийматларга мос келди, аммо алоҳида натижалар батафсил ўрганилганда, ушбу гуруҳда 52 нафар бемордан 15 нафаридан ($28,8\%$) паст хавф ҳолатлари қайд этилди, қолган 37 нафаридан ($71,1\%$) хавф аниқланмади. Иккинчи гуруҳда ушбу гуруҳдаги 15 нафар беморда ($20,8\%$) FRAX шкаласи бўйича юқори хавф аниқланди, 20 нафар беморда ($27,7\%$), қолган 37 нафаридан ($51,3\%$) хавф аниқланмади. 3-а гуруҳда 41 нафар бемордан 8 нафаридан юқори хавф ($19,5\%$), 13

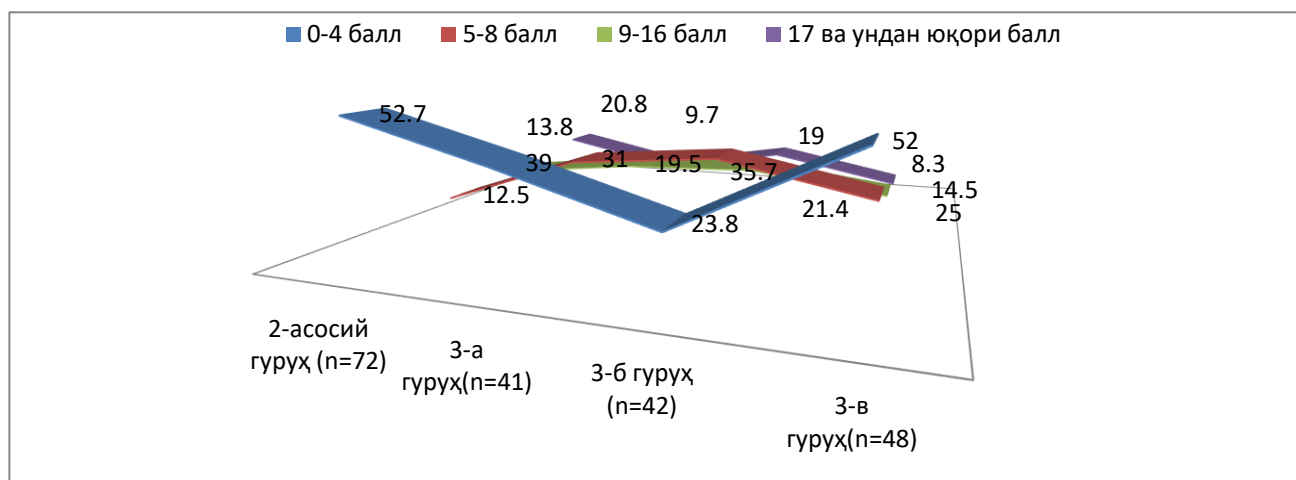
нафарида (31,7%) ўртача хавф ва 20 нафарида (48,7%) хавф аниқланмади. 3-б гуруҳида 42 нафар бемордан 6 нафарида юқори хавф (14,2%), 14 нафарида (33,3%) ўртача хавф ва 20 нафарида (52,3%) хавф аниқланмади. 3-гуруҳида 48 нафар бемордан 9 нафарида юқори хавф (18,75%), 17 нафарида (35,4%) ўртача хавф ва 22 нафарида (45,8%) хавф аниқланмади. Маълумотлар 1-расмда келтирилган.



1-расм. Тадқиқот гуруҳларида FRAX шкаласи бўйича аниқланган хавфлар даволанишдан олдин % нисбатда

Маълумки, климактерик ўзгаришлар менопауза даврида кузатилади. Барча текширилаётган гуруҳларда истисносиз ушбу шкала бўйича мезонлар баҳоланди, бунда улар -2 (менопаузага ўтиш) шкаласига мос келди - тартибсиз ҳайз кўриш (цикллар ўртасидаги фарқ 1 ҳафтадан ортиқ), ФСГ даражасининг дастлабки ўзгаришлар аниқланди. STRAW+10 таснифи орқали ўтиш босқичини аниқлаш, мумкин бўлган аломатларни тахмин қилиш, шунингдек, МГТ самарадорлигини баҳолаш ёки тавсия этиш мумкин. Бироқ, пременопаузал давр белгиларини, хусусан, климактерик бузилишларни баҳолаш учун бир қатор шкалалар қўлланилади, улардан бири MRS (Menopause Rating Scale) - менопауза давридаги аёлнинг ҳаёт сифатини баҳолаш учун универсал шкала бўлиб ҳисобланади. У 11 та симптомдан иборат бўлиб, улар 3 тоифага бўлинади: психологик, вегетатив ва соматик симптомлар. Симптомларнинг оғирлиги 0 дан 4 гача баҳоланади. Ушбу шкала ёрдамида ўтказилган даволаш самарадорлиги динамикасини кузатиш ва беморлар ҳолатини баҳолаш учун ишлатилади. Охирида юқоридаги барча кўринишлар бўйича барча баллар жамланади. 0 дан 4 баллгача бўлган беморларда яққол симптомлар йўқ, 5 дан 8 гача енгил белгилар, 9 дан 16 гача ўртача белгилар, 17 ва ундан юқори оғир даражадаги климактерик белгилар деб ҳисобланади. Ўрганилаётган гуруҳларда ушбу кўрсаткичини таҳлил қилишда қуйидаги манзара аниқланди. Иккинчи асосий гуруҳда (n=72) 38 нафар (52,7%) беморда 4 баллгача, 9 нафар (12,5%) беморда 8 баллгача, 10 нафар (13,8%) беморда 16 баллгача, 15 нафар (20,8%) беморда 17 баллдан юқори натижалар қайд этилди. 3-а гуруҳда (n=41) 16 (39,0%) нафар беморда 4 баллгача, 13 (31,0%) нафар беморда 8 баллгача, 8 (19,5%) нафар беморда 16 баллгача, 4 (9,7%) нафар беморда 17 баллдан юқори натижалар қайд этилди. 3-б гуруҳда (n=42) 10 нафар (23,8%) беморда 4 баллгача, 15 нафар (35,7%) беморда 8 баллгача, 9 нафар (21,4%) беморда 16 баллгача, 8 нафар (19,0%) беморда 17 баллдан юқори натижалар қайд

этилди. 3-гурухда (n=48) 25 (52,0%) нафар беморда 4 баллгача, 12 (25,0%) нафар беморда 8 баллгача, 7 (14,5%) нафар беморда 16 баллгача, 4 (8,3%) нафар беморда 17 баллдан юқори натижалар қайд этилди. Маълумотлар 2-расм шаклида ифодаланган.



2-расм. Асосий ўрганилаётган гуруҳларда олинган MRS (Menopause Rating Scale) натижалари, даволанишдан олдин % нисбатда, (n=203).

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, энг юқори кўрсаткичлар иккинчи ва 3-б гуруҳларида қайд этилган бўлиб, улар 3-а ва 3-б гуруҳлари натижаларидан деярли 2 баравар юқори бўлган. Климактерик симптомларнинг оғирлиги ва ФСГ, ЛГ, эстрадиол ва прогестероннинг гормонал кўрсаткичлари натижалари ўртасида боғлиқлик мавжудлиги қайд этилган. Гормонал фон мувозанати бузилган беморларда климакс белгиларининг оғирлиги юқори балл кўрсаткичларини қайд этди. Шунингдек, ушбу тоифадаги беморларда ТВУТТ да эндометрийдаги ўзгаришлар ҳам қайд этилган. Ушбу ёшдаги аёлларда деярли 168 нафар беморда (65,88%) вагинал ажралмаларнинг камайиши кузатилди, бу билвосита қонда эстрадиолнинг пасайишини кўрсатади.

Диссертациянинг "**Пременопауза даврида эндометрийнинг морфологик текшируви**" деб номланган тўртинчи бобида пременопаузал даврда остеопорозни даволаш учун қўлланиладиган дори воситаларининг хавфсизлигини баҳолаш учун эндометрийнинг гистологик ва иммуногистохимёвий таҳлили натижалари келтирилган.

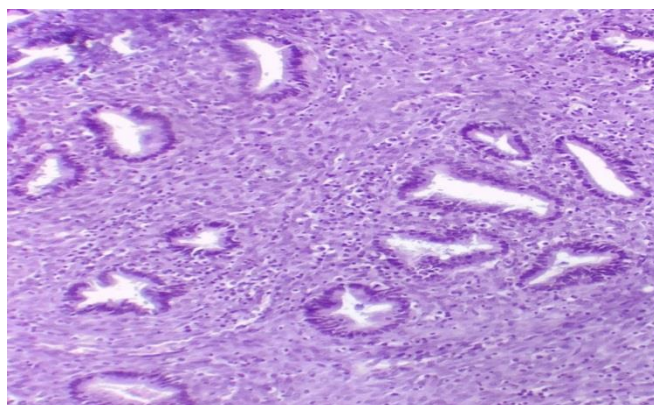
Ушбу даврда бачадондан аномал қон кетиши қайд этилган беморлардан эндометрий намунасини олиш одат тусига кирган, чунки гормонал номутаносиблик туфайли репродуктив тизимнинг онкологик ёки рак олди ҳолатлари сони ортиб бормоқда. Бу ҳолат бизни эндометрийнинг гистологик ва иммуногистохимёвий таҳлилини ўтказишга ундади, комплекс даволаш режасига гормонал даволаш кирганлиги туфайли ўтказилаётган терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини динамикада баҳолашни талаб қилади. Ушбу тадқиқотда эндометрий намуналарини олиш учун пайпел биопсия орқали олинган намуналарни гистологик ва иммуногистохимёвий таҳлил усулида ўргандик. Маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

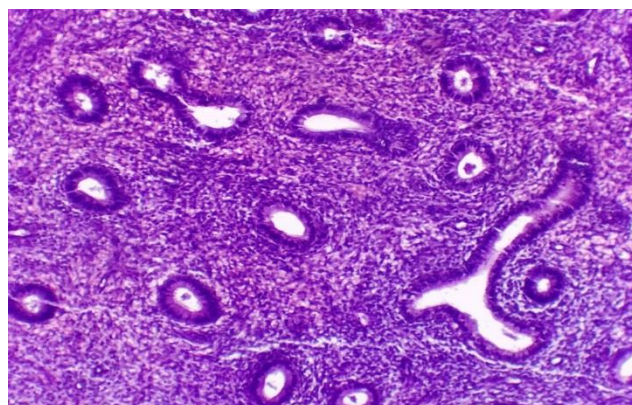
Икки асосий гуруҳда аниқланган гиперплазия турлари ҳолатлари

Гуруҳлар	Оддий гиперплазия	Мураккаб гиперплазия	Атипик гиперплазия	Ишончлили к даражаси (p)
2-асосий гуруҳ (n=72)	18 (25,0%)	7 (9,7%)	1 (1,31%)	p<0,05
3)а гуруҳ (n=41)	9 (21,9%)	6 (14,6%)	-	p<0,05
3)б гуруҳ (n=42)	10 (23,8%)	5 (11,9%)	-	p<0,05
3)в гуруҳ (n=48)	13 (27,0%)	5 (10,41%)	-	p<0,05

Ушбу тадқиқотда гистологик кўринишларни яхшироқ тасаввур қилиш учун намуналарни Ван-Гизон бўйича бўяшга қарор қилинди, 10x10 масштабда ёки 100 марта катталаштирилганда, уни яна 400 марта (10x40) катталаштирдик 3-расмда кўрсатилган.



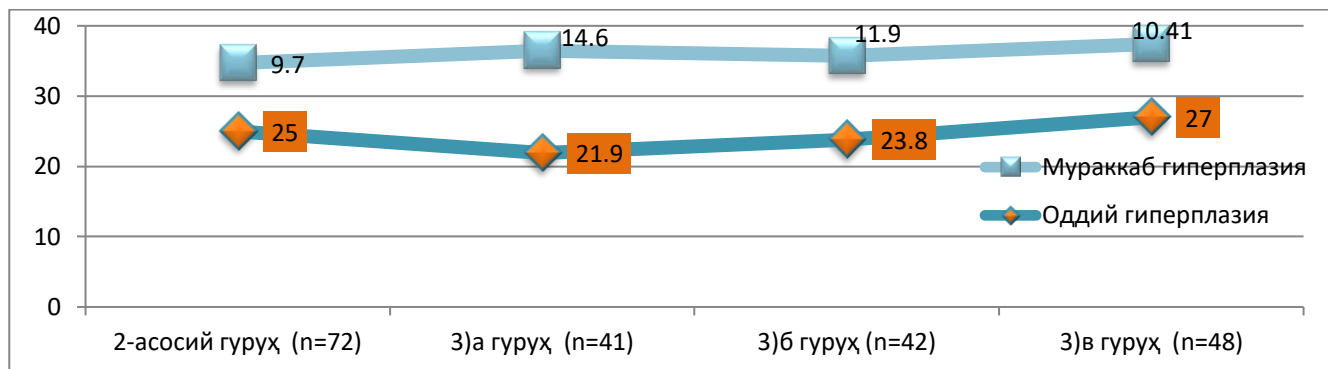
Оддий гиперплазия



Мураккаб гиперплазия

3-расм. Оддий ва мураккаб без гиперплазиясининг 10x40 (400 марта) катталаштирилган гистологик кўриниши. Ван Гизон усулида бўялди

Иккинчи гуруҳда 6 ойдан сўнг аспирацион пайпел биопсияси ўтказилди. Бунда 72 нафар бемордан 18 (25,0%) нафарида оддий безли гиперплазия, 7 (9,7%) нафарида эса мураккаб гиперплазия, 1 (1,31%) нафарида атипик эндометрий гиперплазияси аниқланди. Натижалардаги ўзгаришлар шуни кўрсатадики, ушбу гуруҳда 4 нафар беморда (5,5%) оддий гиперплазия мураккаб шаклга ўтган. Учинчи асосий гуруҳда 131 нафар бемордан 21 нафарида (16,0%) гиперплазия ҳолатлари аниқланган, улардан 6 нафари (4,5%) 3-а гуруҳига, 8 нафари (6,1%) 3-б гуруҳига, 7 нафари (5,3%) 3-в гуруҳига тўғри келган. Қўлланилган усуллардан сўнг оддий гиперплазияга тааллуқли кўрсаткичларининг 14 ҳолатга (10,68%) камайганлиги аниқланди ва улар қуйидагича тақсимланди, 3-а гуруҳда 3 ҳолатда (2,2%), 3-б гуруҳда 2 ҳолатда (1,5%), 3-в гуруҳда 2 ҳолатда (1,5%). Мураккаб гиперплазия ҳолатларининг эса, 10 тага (7,6%) камайганлиги қайд этилди. Қолган 6 та ҳолатнинг (4,5%), 3 таси (2,29%) 3-а гуруҳда, 2 таси (1,5%) 3-б гуруҳда, 1 таси (0,75%) 3-в гуруҳда аниқланган. Маълумотлар 3-расмда келтирилган.



4-расм. Даводан кейинги гиперплазия ҳолатларининг камайиши

Ҳозирги вақтда эндометрийнинг гистологик таҳлили билан бир қаторда тўқималарнинг иммуногистохимёвий таҳлилини ўтказиш муҳим аҳамиятга эга. Бачадон эндометрийси биоматериалидан тайёрланган препаратларда Vcl-2 маркерининг экспрессия даражаси иммуногистохимёвий усулда ўрганилганда 2 та препаратда (1+) хужайраларнинг кучсиз бўлиши, ижобий экспрессия 17,12% ни, қолган препаратларда эса 20,1% дан 35,76% гача (2+) хужайраларнинг ўртача бўлиши) эканлиги аниқланди. Шунини таъкидлаш керакки, оддий гиперплазия ҳолатларида ушбу маркернинг бўлиши 2+ни, безли-кистоз (мураккаб) гиперплазияда эса 1+ ни ташкил этди.

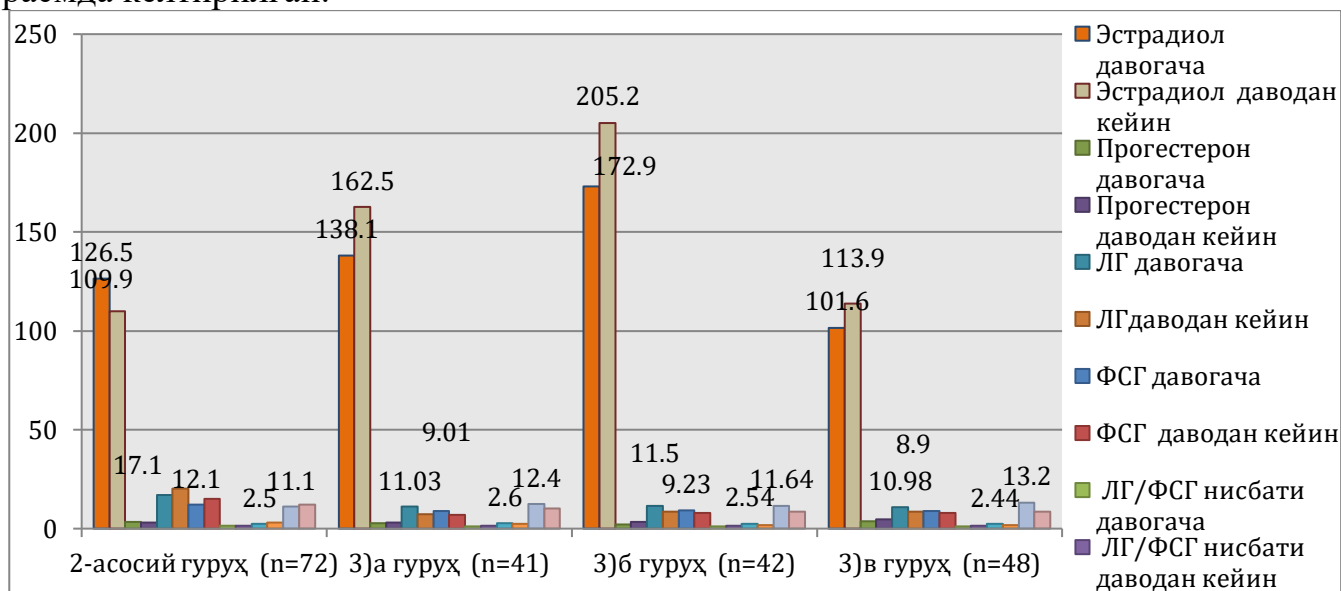
Бачадон эндометрийси биоматериалидан тайёрланган препаратларда Ki-67 маркерининг экспрессия даражаси иммуногистохимёвий усулда ўрганилганда, ижобий экспрессия 66,8% дан 98,2% гача, яъни 3+ эканлиги аниқланди. Шундай қилиб, пролиферациянинг ижобий ифодаланиш индекси ўртача 82,5% (3+) ни ташкил этди. 6 ойдан сўнг ушбу гуруҳдаги барча беморлардан пайпел биопсияси йўли билан БАҚК (бачадондан аномал қон кетиши) тўхтатилмаган беморларнинг аҳволи ёмонлашгани сабабли эндометрийдан такрорий намуна олинди. Шу билан бирга, пролиферация даражаси 3+ даражасида қолган бўлса-да, унинг бўлиш фоизи 75,0% гача пасайганлиги аниқланди, ҳатто уларга даво чоралари қўлланилган ҳолатда ҳам даво самарадорлиги паст бўлишидан далолат беради. Юқоридаги натижалардан кўриниб турибдики, оддий гиперплазиядан мураккаб гиперплазияга ўтган сари Ki-67 маркерининг экспрессия даражаси ҳам пасайиб боради. Пролифератив жараёнлар, яъни ижобий экспрессия бачадон шиллик қавати безлари эпителийсида стромага нисбатан яққол намоён бўлди. Атипик безли гиперплазияда безли эпителий пролиферациясининг паст фаоллиги уларнинг малигнизацияси эҳтимоли юқорилигини ва гормонал терапияга камроқ мойиллигини кўрсатади.

Бачадон эндометрийси биоматериалидан тайёрланган препаратларда ER маркерининг экспрессия даражалари иммуногистохимёвий усулда ўрганилганда мусбат экспрессия 88,26% дан 94,13% гача, яъни 3+ эканлиги аниқланди. Бунда ядро бўлишининг ўртача даражаси 91,15% (3+) ни ташкил этди. Эстроген рецепторлари, мусбат экспрессияси безлар эпителийси ва бачадон шиллик қавати стромасида энг кўп ифодаланганлиги аниқланди. Экспрессиянинг энг юқори даражаси мураккаб гиперплазияда қайд этилган бўлиб, бундай ҳолатда гормонал терапиянинг юқори заруриятини кўрсатади. Бачадон эндометрийси биоматериалидан тайёрланган препаратларда PR маркерининг экспрессия даражалари иммуногистохимёвий усулда ўрганилганда, ижобий экспрессия 69,1% дан 95,7% гача, яъни 3+ эканлиги аниқланди. Ижобий ифоданинг ўртача даражаси

82,4% (3+) ни ташкил этди. Безлар эпителийси ва бачадон шиллик қавати стромасида прогестерон рецепторларининг паст экспрессияси гормонларни ташқаридан юбориш МГТ ни қўллаш зарурлигини кўрсатади.

Диссертациянинг **"Пременопаузал даврдаги аёлларда остеопоротик ўзгаришларни даволашдан кейинги натижалар"** деб номланган V-бобида беморларнинг ахволи ва қўлланилган даволаш усулларига қараб фарқ қиладиган биокимёвий ва инструментал усулларнинг натижалари таққосланган.

Даволашдан олдин иккинчи гуруҳда ушбу гормонларнинг концентрацияси назорат гуруҳининг қийматларидан ошди ва бу тенденция 6 ойлик кузатувдан кейин кучайди: ЛГ даражаси 20,0 дан 25,2 мМЕ/мл гача (1,26 марта), ФСГ эса 40,0 дан 45,0 мМЕ/мл гача (1,13 марта) ошди, бу эса ЛГ/ФСГ нисбатининг 0,51 дан 0,70 гача (1,37 марта; $p < 0,05$) ошиши билан бирга кечди. Бу тухумдон функциясининг тобора камайиб бориши билан гипофизар стимуляциянинг кучайишини акс эттиради. 3-а, 3-б ва 3-кичик гуруҳларда даволанишдан кейин динамиканинг тескари йўналиши қайд этилди: ЛГ даражаси сезиларли даражада пасайди - мос равишда 19,51 дан 16,17 мМЕ/мл гача (1,23 марта), 19,62 дан 15,57 мМЕ/мл гача (1,26 марта) ва 19,45 дан 14,75 мМЕ/мл гача (1,32 марта; $p < 0,05$) **. Бир вақтнинг ўзида ФСГнинг сезиларли пасайиши кузатилди - барча кичик гуруҳларда деярли 2 баравар (1,9-2,1 баравар), бу ЛГ/ФСГ нисбатининг ошиши (0,7-0,8 гача) билан бирга келди. Бундай динамика гипофизар-тухумдон ўзаро таъсирининг меъёрлашуви ва терапия таъсирида тухумдон функциясининг барқарорлашувидан далолат беради. Бундан ташқари, даволаш фониди 3-гуруҳда эстрадиолнинг 12-32 пг/мл (1,12-1,19 марта) ва прогестероннинг 1,2-1,5 марта ошиши кузатилган бўлса, 2-гуруҳ беморларида ушбу параметрлар бўйича салбий динамика қайд этилган. Даволашдан олдинги ва кейинги ўзгаришлар динамикаси 5-расмда келтирилган.

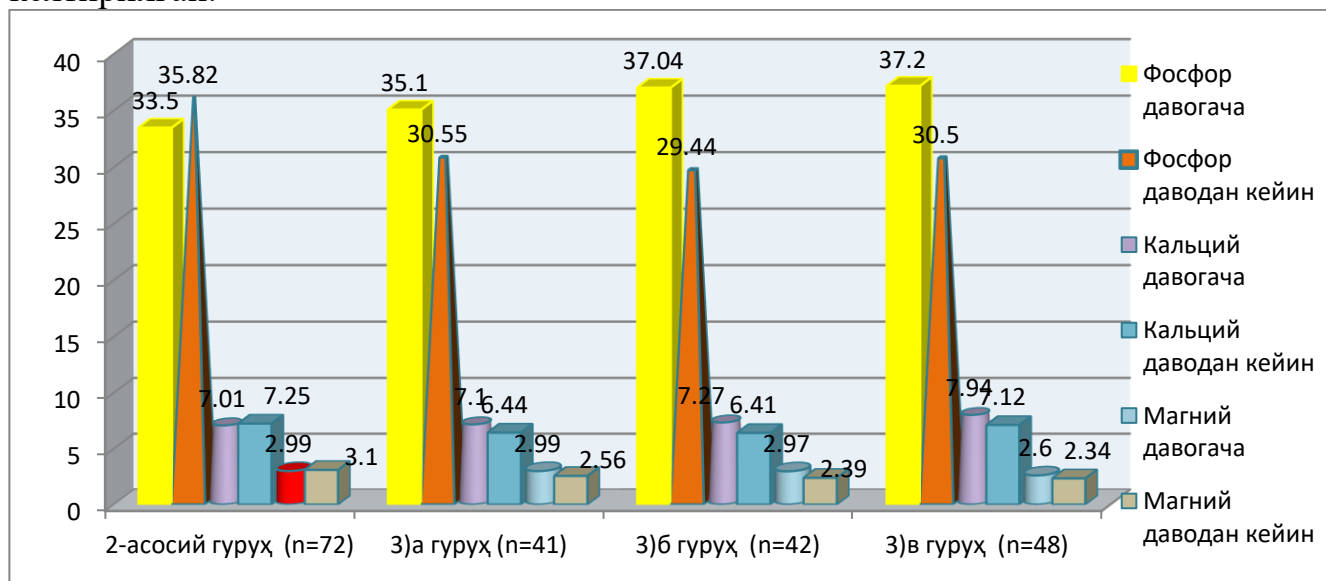


5-расм Ўрганилаётган гуруҳларда даволашдан олдин ва кейин гормонал ҳолат кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси, (n=255)

Қатор манбаларнинг маълумотларига кўра, пременопаузал даврдаги аёлларда климактерик ўзгаришларни ташхислашда нафақат ушбу гормонларнинг концентрацияси, балки уларнинг нисбати ҳам катта аҳамиятга эга. Шунинг таъкидлаш керакки, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич деярли ўзгаришсиз қолди ва

1,51 дан 1,55 гача ошди. Учинчи гуруҳнинг барча кичик гуруҳларида ЛГ/ФСГ нисбатининг ўртача ошиши кузатилди. 3-а гуруҳда 1,23 дан 1,5 гача, 3-б гуруҳда 1,26 дан 1,46 гача ва 3-в гуруҳда 1,24 дан 1,46 гача ўсиш қайд этилди. Ушбу кўрсаткичнинг ўсиши учинчи гуруҳда овуляция жараёнларининг нормаллашганлигини кўрсатади.

Пременопауза даври кўплаб ўзгаришлар билан тавсифланади, улардан бири суяк тўқимаси зичлигининг пасайиши (СТМЗ) бўлиб ҳисобланиб, бу эса мақсадли терапевтик ёндашувни талаб қилади. Диссертациянинг ушбу бўлимида қўлланилган даволаш усуллариининг суяк метаболизми ҳолатини акс эттирувчи метаболит кўрсаткичларига таъсирини баҳоладик. Иккинчи асосий гуруҳда минералларнинг, шу жумладан фосфор, кальций ва магнийнинг сийдик билан экскрецияси кўрсаткичлари 6 ойлик кузатувдан кейин ошганлигини кўрсатди. Минерал алмашинув кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси 6-расмда келтирилган.



6-расм. Асосий гуруҳларда даволанишдан олдин ва кейин минерал алмашинув кўрсаткичлари мониторинги, (n=203)

Юқоридаги натижаларга кўра, иккинчи гуруҳда кальций экскрецияси ҳам меъёрнинг юқори чегарасига етиб, +0,24 ммол/л/суткада бироз ўсиш динамикасини қайд этди. 3-а, 3-б ва 3-в гуруҳларда -0,66, -0,86 ва 0,81 ммол/л/сут камайиши қайд этилди. Ушбу далил кальций йўқотилишининг камайиши ва суяк тўқимаси микроархитектоникасининг яхшиланишини кўрсатади.

Магний даражаси даволанишдан кейин +0,12 ммол/л/сут га ошди, 3-а гуруҳда -0,43 га, 3-б гуруҳда -0,58 га ва 3-гуруҳда -0,26 ммол/л/сут га камайди. Бу пременопауза ёшидаги аёллар организмида давом этаётган магний етишмовчилиги ёки унинг компенсатор ушлаб турилишини акс эттириши мумкин. Келтирилган маълумотлардан шуни тахмин қилиш мумкинки, даволаш пременопаузал остеопорознинг потенциал хавфи бўлган беморларда минерал алмашинувига дифференциал таъсир кўрсатди. 3-а, 3-б ва 3-в гуруҳларида фосфор, кальций ва магний экскрециясининг пасайиши қўлланилган даволаш чораларининг самарадорлигига ишора қилади, бу ҳолат суяк резорбциясининг кўрсаткичларига таъсир кўрсатиб, унинг пасайиши шаклида намоён бўлди. Иккинчи гуруҳда ўзгаришлар минимал даражани кўрсатиб, 3-гуруҳ натижаларига

қарама-қарши ҳолатни намоён қилиб, бу ҳолат ушбу гуруҳдаги беморларда СТМЗ ёмонлашишига олиб келди. Олинган натижалар эса, пременопаузал остеопорозни даволашда индивидуал ёндашувнинг муҳимлигини тасдиқлайди.

Пременопаузал даврда остеопороз ривожланиш хавфи аёлларда суяк метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ тизимли касаллик бўлганлиги туфайли суяк резорбциясининг биокимёвий маркерларини комплекс таҳлил қилишни талаб қилади. Кальций ва фосфорнинг суяк тўқимасига сўрилиши учун кофактор ҳисобланган Д3 витаминини ўрганмасдан туриб, минераллар алмашинувини баҳолаш мумкин эмас. Шунини таъкидлаш керакки, ҳатто қуёшли ҳудудларда ҳам Д3 витамини таҳлилида деярли 90% текширилувчиларда референт қийматлар қайд этилмаган. Ўтказилган тадқиқотда ушбу факт яна бир марта қайд этилган бўлиб, унда гуруҳларнинг ҳеч бирида, шу жумладан назорат гуруҳида ҳам Д3 витаминининг оптимал даражаси қайд этилмаган.

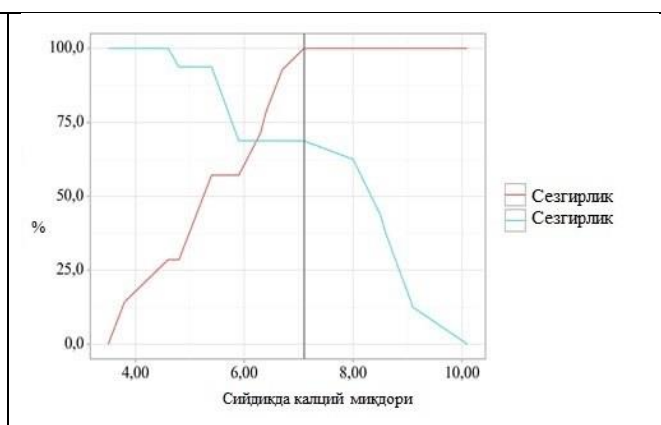
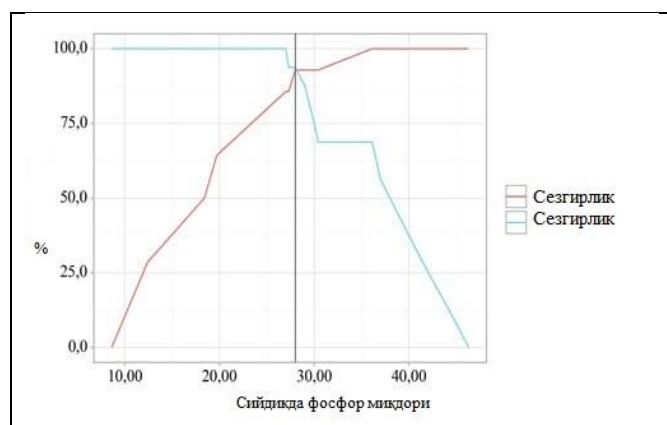
Ўрганилаётган гуруҳларда Д3 витаминининг таҳлили шуни кўрсатдики, иккинчи гуруҳда унинг концентрацияси $-2,07$ нг/мл га камайган бўлиб, у субоптимал қийматлар даражасида қолди (<30 нг/мл), бу танқисликнинг етарли даражада коррекция қилинмаганлигидан далолат беради. 3-гуруҳда, аксинча, 3-а, 3-б ва 3-гуруҳларда мос равишда $+3,7$, $+10,14$ ва $8,0$ нг/мл ижобий динамика қайд этилди. Ушбу маълумотлар таҳлил қилинганда хулоса қилиш мумкинки, энг юқори ўсиш 3-б гуруҳида қайд этилиб, у бошқа гуруҳлардан фарқли равишда оптимал даражанинг қуйи чегарасига етганлигини тасдиқлайди.

Суяк резорбциясини таҳлил қилиш С- ва N-терминал телопептидлар каби маркерларни ҳам баҳолашни талаб қилади. Таҳлилни даволашдан олдин ва кейин С-терминал телопептид кўрсаткичларини таққослашдан бошлаган ҳолда, фақат иккинчи асосий гуруҳда ушбу кўрсаткичнинг $+13,89$ пг/мл га ўсиши қайд этилиб, бунда у $687,53$ пг/мл ни ташкил этди ва меъёрнинг юқори чегарасидан $3,5$ бараварга ошди. Шунини таъкидлаш керакки, унинг аҳамияти нафақат даволанишдан кейин, балки ундан олдин ҳам юқори бўлган. 3-гуруҳда манзара ривожланишининг тесқари тенденцияси қайд этилди, бу ерда 3-а гуруҳда у $-45,7$ пг/мл га, 3-б гуруҳда $-58,35$ пг/мл га ва 3-гуруҳда $-62,26$ пг/мл га камайди ва ушбу гуруҳнинг барча кичик гуруҳларида референт қийматларга етди. NTX даражасининг $13,88$ пг/мл га ошиши суяк резорбциясининг давом этаётганлигини кўрсатади. 3-гуруҳ кўрсаткичлари орасида барча гуруҳларда унинг барча қийматлари $193,28$ пг/мл, $175,96$ пг/мл, 3-а, 3-б ва 3-гуруҳларда $-168,53$ пг/мл га камайди ($p < 0,05$). Ушбу кўрсаткичларнинг пасайишида мутлақ етакчилик 3-а гуруҳда қайд этилди. Шунини таъкидлаш керакки, даволанишдан кейинги кўрсаткичлар нормал қийматлар диапазонини қайд этганлиги, бу қўлланилган даволаш чораларининг самарадорлигини кўрсатади.

Пременопауза даврида кўплаб тадқиқотлар маълумотларига кўра, остеопорозда муҳим цитокин маркерлари IL-1 β , TNF- α ва IL-4 бўлганлиги туфайли, даволашдан олдин ва кейинги даврда ўрганилди. Иккинчи гуруҳда кутилганидек, IL-1 β , TNF- α интерлейкинлари даражаси 6 ой давомида ошди, IL-4 эса камайди, бу эса ушбу ҳолатни тузатадиган дори воситаларини қўлламаслик натижасида организмнинг яллиғланиш реакциясининг ошишини кўрсатади. Иккинчи гуруҳда IL-1 β ва TNF- α кўрсаткичи $0,65$ ва $2,5$ пг/мл га ошди, яллиғланишга қарши цитокин IL-4 эса $4,26$ пг/мл га камайди, бу яллиғланиш

жараёнининг ривожланишини англатади. 3-а, 3-б ва 3-в гуруҳларда тескари манзара аниқланди, бунда унинг миқдори $IL-1\beta$ нинг қондаги концентрацияси 4,08, 7,5 ва 6,5 пг/мл га камайди. Бошқа яллиғланиш цитокини TNF- α , $IL-1\beta$ нинг ўхшаш кўринишини намоиш этди, бу ерда унинг концентрацияси 3-а, 3-б ва 3-гуруҳларда мос равишда 23,36 пг/мл, 23,32 пг/мл ва 24,87 пг/мл га камайди. Ушбу пасайиш Д3 витамининг организмнинг яллиғланиш жараёнидаги плейотроп таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу фактни остеопороз шароитида яллиғланишга қарши цитокин ҳисобланган $IL-4$ нинг ошиш динамикаси ҳам тасдиқлайди, унинг кўпайиши бошқа яллиғланиш цитокинларининг пасайишига ва суяк резорбциясининг пасайишига олиб келади.

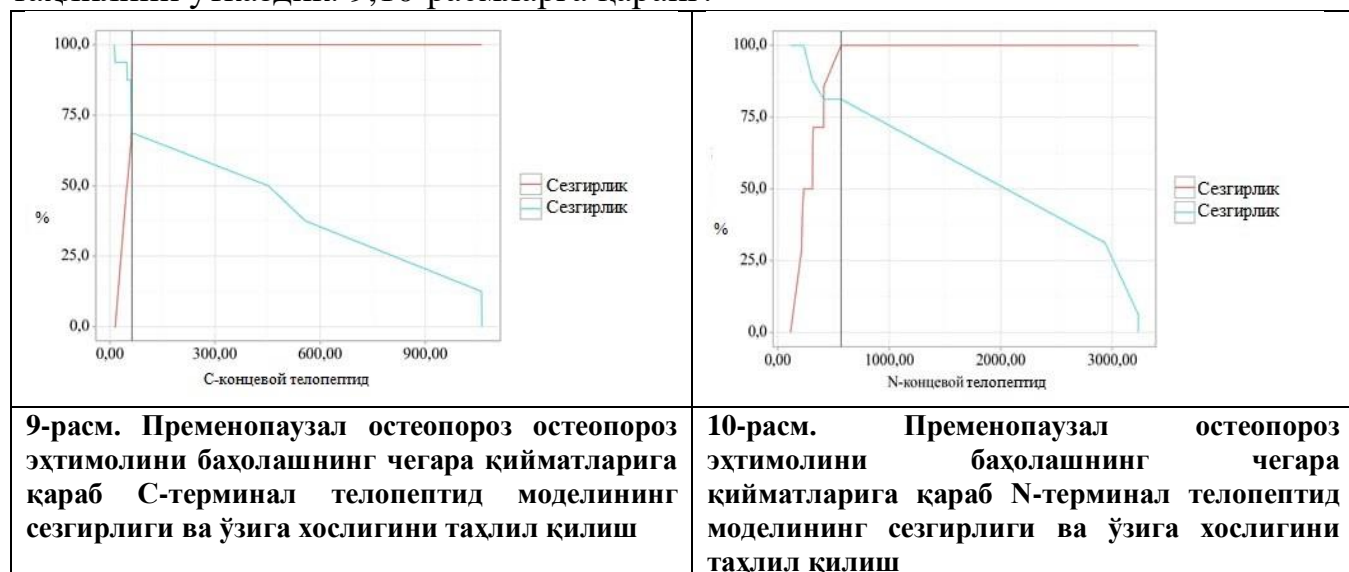
Даволашдан кейин FRAX шкаласи бўйича остеопорознинг синиш хавфини ҳисоблаш шуни кўрсатдики, бошқа гуруҳлар ҳамда даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан иккинчи гуруҳда юқори эканлиги қайд этилди. Батафсил таҳлил қуйидаги кўрсаткичларни кўрсатди: юқори хавф 18 нафар беморда (25,0%), 24 нафарида (33,3%), қолган 30 нафарида (41,67%) аниқланди. Шу билан бирга, синиш хавфи аниқланмаган 7 нафар аёлда (9,72%) меъёрдан синиш хавфига ўтиш қайд этилган. 3-гуруҳда эса синиш хавфининг пасайиши қайд этилди, бунда юқори хавфдан ўртача хавфга ёки ўртачадан хавф аниқланмаган референт қийматларга ўтиш қайд этилди. 3-а гуруҳда даволанишдан сўнг 4 нафар беморда юқори хавф (9,7%), 8 нафарида (19,5%) ўртача хавф ва 29 нафарида (70,7%) хавф йўқлиги аниқланди. 3-б гуруҳида 2 нафарида юқори хавф (4,76%), 5 нафарида (11,9%) ўртача хавф ва 35 нафарида (83,3%) хавф аниқланмади. 3-гуруҳда 4 нафарида юқори хавф (8,88%), 7 нафарида (15,5%) ўртача хавф ва 34 нафарида (75,5%) хавф аниқланмади. Муайян натижани башорат қилишда миқдорий белгиларнинг дискриминацион қобилиятини баҳолаш учун ROC-эгри чизиқларини таҳлил қилиш усули қўлланилди. Кесиш нуқтасидаги миқдорий белгининг ажратувчи қиймати Юден индексининг энг юқори қиймати бўйича аниқланди. Фарқлар $p < 0,05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди. Биз сийдикдаги фосфорни пременопаузал остеопороз ривожланишидаги хавфини билан боғлиқлигини таҳлил қилдик. 7,8-расм.



7-расм. Пременопаузал остеопороз эҳтимolini баҳолашнинг чегара қийматларига қараб фосфор моделининг сезгирлиги ва ўзига хослигини таҳлил қилиш

8-расм. Пременопаузал остеопороз эҳтимolini баҳолашнинг чегара қийматларига қараб кальций моделининг сезгирлиги ва ўзига хослигини таҳлил қилиш

Сийдикдаги кальций пременопаузал остеопороз кўрсаткичи статистик жиҳатдан аҳамиятли башорат белиги бўлиб ҳисобланади (AUC =0,848; 95% CI:0,708-0,989, n=0,001). Олинган прогностик моделнинг сезгирлиги ва ўзига хослиги мос равишда 68,8% ва 100,0% ни ташкил этди. Биз пременопаузал остеопороз хавфини башорат қилиш учун С- ва N-терминал телопептидлар таҳлилини ўтказдик. 9,10-расмларга қаранг.



С-терминал телопептид пременопаузал остеопорознинг статистик жиҳатдан аҳамиятли башорат белгиси бўлиб ҳисобланади (AUC=0,844; 95% CI:0,701-0,986, p=0,001). Олинган прогностик моделнинг сезгирлиги ва ўзига хослиги мос равишда 68,8% ва 100,0% ни ташкил этди. N-терминал телопептиднинг климаксга боғлиқ таҳлили ўтказилди.

Ўтказилган ROC-таҳлили аёлларда пременопаузал остеопороз ҳолатини аниқлашда турли биокимёвий ва денситометрик кўрсаткичларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш имконини берди. Тадқиқот натижасида қуйидагилар пременопаузал остеопорознинг энг информатив ва статистик аҳамиятли башорат белгиси эканлиги аниқланди: сийдикдаги фосфор (AUC=0,973), сон суяги T-score (AUC=0,913), сон бўйни T-score (AUC=0,971), N-терминал телопептид (AUC=0,920), С-терминал телопептид (AUC=0,844), сийдикдаги кальций (AUC=0,848), умуртқа поғонаси T-score (L1–L4) (AUC=0,826). Шундай қилиб, кўрсатилган кўрсаткичлар пременопаузал остеопороз ривожланиш хавфини аниқлаш учун ишончли маркерлар сифатида ишлатилиши мумкин. ROC-таҳлили уларнинг юқори диагностик аҳамиятини тасдиқлади ва клиник қўллаш учун оптимал чегаравий қийматларни (cut-off) аниқлашга имкон берди.

ХУЛОСА

"Клиник-морфологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда пременопаузал остеопорозни эрта ташхислаш, даволаш ва прогностлашга замонавий ёндашув" мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Эстрадиол, лютеинловчи гормон ва прогестерон даражалари пасайиши ҳамда фолликулостимулловчи гормон концентрациясининг ошиши пременопауза даврида Т-критерийнинг $\leq 1,0$ дан ошиши суяк тўқимасида остеорезорбциянинг

фаоллашиши ва ремоделланиш жараёнларининг кучайишига олиб келиши аниқланган.

2. Даводан кейин N-терминал телопептид (22,4-29,88%), C-терминал телопептид (14,3-20,95%), кальций (8,8-12,9%), магний (6,9-9,1%) ва фосфорнинг (14,0-18,7%) сийдикдаги экспрессиясини камайиши пременопаузал аёлларда остеопорозни башорат қилишда суяк резорбцияси маркерлари сифатида баҳолаш имконини берган.

3. IL-1 β (21,5%) га, TNF- α нинг (17,9%)га витамин 25(OH)D 20,0% га камайганлиги, IL-4 нинг 34,0% га ошиши пременопауза давридаги остеопороз шаклланишида биомаркер сифатида қўлланилган.

4. Қўлланилган дифференциал индивидуал терапия натижасида гиперплазия маркери Ki-67, ER экспрессиясининг пасайиши, апоптоз маркерлари PR, BCL-2 экспрессиясининг ошиши, гиперплазиясини 17,6% гача қисқарганлиги эндометрий тузилмасининг тикланганлиги ҳамда суяк минерал зичлиги ошганлигини исботлаган.

5. Дифференциаллаштирилган даволаш усули асосида пременопаузал даврда остеопорозни эндометрий учун хавфсиз тарзда даволаш ва эрта ташхислашни таъминловчи алгоритмнинг қўлланилиши орқали атрауматик суяк синишларини 33,8% га камайиши исботланган.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.04.30.04.2022. Tib.93.02 ПРИ
БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

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

ЗАРИПОВА ДИЛНОЗА ЯШИНОВНА

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА С
УЧЁТОМ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

14.00.02 – Морфология

АВТОРЕФЕРАТ

ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)

Бухара – 2025

Тема на соискание доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан № В2025.2. DSc/Tib.1291

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) и в информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультанты:

Туксанова Дилбар Исмаевна
доктор медицинских наук, профессор

Тешаев Шухрат Жумаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каримова Нилуфар Набижановна - заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №3, Бухарского государственного медицинского института, доктор медицинских наук, профессор;

Логутова Лидия Сергеевна - ведущий специалист Московского научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского, доктор медицинских наук, профессор;

Баландина Ирина Анатольевна - заведующая кафедрой нормальной, топографической, клинической анатомии и хирургической хирургии Пермского государственного медицинского института имени академика В.Е. Вагнера, доктор медицинских наук, профессор.

Ведущее учреждение:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/.30.04.2022.Tib.93. при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуван, дом 23. Тел./факс: +99865 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №____). (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуван, дом 23. Тел./факс: +99865 223-00-50, Web сайт: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки №__ «__» _____ 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 наук по медицине (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Пременопаузальный период сопряжен регрессивными процессами в репродуктивной системе женщины. По данным Всемирной организации здравоохранения у женщин с наступлением пременопаузального возраста постепенно начинается процесс уменьшения костной массы. Данное положение затрагивает до 34,0% женщин этого возраста, у которых постепенно теряется губчатая и компактная часть костной ткани. «...остеопороз развивается из-за ускоренного разрушения костной ткани, снижения уровня кальция в организме и ухудшения всасывания в кишечнике, которая сопряжена с уменьшением количества стероидных гормонов. Эти изменения начинаются еще до наступления менопаузы, что подчеркивает важность этого периода в жизни женщины...»¹ У женщин остеопороз встречается чаще, чем у мужчин, из-за более активного процесса разрушения костной ткани, связанного с уменьшением выработки эстрогена в период менопаузы. Главным фактором, способствующим развитию остеопороза, является недостаток половых гормонов, что вызывает ускорение костного метаболизма и смещение баланса в сторону резорбции костной ткани над её восстановлением. «..у женщин после менопаузы скорость разрушения костной ткани увеличивается примерно на 2–3% в год, сразу после наступления менопаузы и масса кости уменьшается в геометрической прогрессии. Для профилактики и лечения остеопороза и предотвращения переломов важно выявить период наиболее активного разрушения костной ткани и высокого риска развития остеопороза...»². Решение этой проблемы имеет большое значение для практической гинекологии.

В мире особое внимание уделяется исследованиям, по изучению формирования, развития остеопении и остеопороза у женщин, в том числе пременопаузальном периоде жизни. «...обращает внимание научные работы по определению влияния половых гормонов на костную ткань и их механизм действия, которые, к сожалению, на сегодняшний день до конца не изучены...»³ С возрастом у женщин снижается выработка половых гормонов яичниками, что приводит к ускорению костного метаболизма и потере костной массы. Это также увеличивает риск развития остеопороза, поэтому изучение данной патологии остается важным направлением научных исследований. Одной из важных задач теоретической и практической медицины является разработка и внедрение прогностических маркеров ранней диагностики нарушения минерального обмена, метаболических изменений и выбора мер профилактики в пременопаузальном периоде являются одним из наиболее актуальных проблем, с которыми сталкиваются работники здравоохранения для которых приоритетом является не лечение остеопороза в данном возрасте, а предотвращение патологии, которая в свою очередь может привести к нескольким грозным осложнениям снижающих качество жизни.

В Республике Узбекистан главным приоритетным направлением медицине считается профилактическая медицина, которая направлена на предотвращение

¹ Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(5):90-97.

² LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., Lewiecki E.M., Saag K.G., Singer A.J., Siris E.S. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.

³ Shieh A., Greendale G.A., Cauley J.A., Karvonen-Gutierrez C., Crandall C.J., Karlamangla A.S. Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone as Predictors of Onset of Menopause Transition-Related Bone Loss in Pre- and Perimenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2019 Dec;34(12):2246-2253. doi: 10.1002/jbmr.3856. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31442329; PMCID: PMC7963392.

разных патологий, в частности и остеопороза начиная с пременопаузального периода. В этом плане выполнены широкоплановые программные мероприятия. Указом Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022—2026 годы» определены задачи по совершенствованию системы оказания высокотехнологичной медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям, оснащению перинатальных центров необходимой медицинской техникой и оборудованием, их укомплектованию квалифицированными кадрами. За последние пять лет социальная политика, направленная на охрану материнства и детства, позволила создать эффективную систему поддержки. Так как в пременопаузальном возрасте женщина демонстрирует самый высокий пик её социально-экономической деятельности является важным улучшить качества жизни в данном периоде приводит к развитию страны.

Представленная работа вносит вклад в выполнении задач, обозначенных в постановлениях Президента Республики Узбекистан «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения» от 08.09.2023 г. № ПП-296 и Постановлением Президента от 20.06.2023 г. № ПП-197 «О мерах по эффективной организации государственного управления в сфере здравоохранения в рамках административных реформ» предусмотрено внедрить в первичном звене здравоохранения усовершенствованную систему оказания медико-санитарной помощи.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии в республике. Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетного направления развития науки и технологий в республике в соответствии с направлением VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования, посвященные изучению остеопороза в пременопаузальном периоде и этиопатогенетических механизмов нарушений минерального обмена проводятся в ведущих мировых научных центрах, международных ассоциациях и высших учебных заведениях, таких как FIGO, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); NAMS (North American Menopause Society); European Menopause and Andropause Society; NIA (National institute on aging); University of Brescia, (Италия); University of Southern Denmark, Mercy Hospital for Women, University of Melbourn (Австралия); University of Oxford (Англия); King Saud University (Саудовская Аравия); University Saitama (Япония); Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова, Западно-Казахстанском медицинском университете имени Марата Оспанова (Казахстан); Республиканском специализированном медицинском научно–практическом центре акушерства и гинекологии (Узбекистан); Ташкентском государственном медицинском университете (Узбекистан). В проведенном исследовании по совершенствованию ранней диагностики пременопаузального остеопороза и безопасное лечение данного заболевания в плане минимального воздействия на эндометрий для предотвращения онкопатологий получен ряд научных новшеств, в том числе следующие: разработаны протоколы ведения пациенток в зависимости от иммуногистохимических результатов восприимчивости эндометрия и биохимических маркеров, в ходе которого получены данные по изучению вклада различных факторов в патогенезе остеопороза в

пременопаузальном периоде жизни (ACOG, FIGO); доказана роль биохимических и иммунологических маркеров минерального обмена в ранней диагностике остеопороза в пременопаузальном периоде (Medical University Vienna, Австрия).

На сегодняшний день на мировом уровне ведется ряд научно-практических исследований по изучению роли биохимических, иммунологических маркеров в ранней диагностике остеопороза, а также разработан комплексный подход по увеличению минеральной плотности костей без индуцирующего эффекта на эндометрий, так как имеется риск онкопатологий в процессе лечения методом МГТ, которая была анализирована в динамике иммуногистохимическим методом исследования.

Степень изученности проблемы. Остеопороз, по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), занимает четвертое место по социально-экономическим и медицинским параметрам среди таких распространенных заболеваний, как сердечнососудистые заболевания, рак и сахарный диабет. Это связано, во-первых, с чрезвычайно высокой и постоянно растущей распространенностью этого заболевания. По данным денситометрии, остеопороз выявляется у 30% женщин и 20% мужчин в возрасте 50 лет и старше, что в общей сложности составляет более 12 миллионов человек во всем мире. Во-вторых, медицинская значимость остеопороза определяется его тяжелыми последствиями в виде переломов позвонков и других костей скелета, которые являются одной из причин высокой инвалидности и смертности (Johnston C.V.,2020, Kanis J.A.,2022, Anagnostis P., Mornar M., 2024.)

По современным данным, 10% женского населения планеты составляют женщины постменопаузального возраста и каждый год к ним добавляется еще 25 миллионов. Ожидается, что к 2030 году число женщин старше 50 лет достигнет 1,2 миллиарда. Переломы, вызванные остеопорозом, являются одной из основных причин инвалидности и сокращения продолжительности жизни пожилых людей. В Европе каждая восьмая женщина в возрасте 60-70 лет сталкивается с такими переломами, в США каждая четвертая. В России частота переломов у женщин с менопаузальным остеопорозом составляет 115,5 на 100 000 человек (Майлян Э.А., Чужикова В.Ю.,2022, Савченко Т.Н., Филяева А.С.,2024).

Среди городского населения в мире каждая четвертая женщина в возрасте 40-45 лет и старше имеет, по крайней мере, один перелом. Социально-экономическая значимость остеопороза обусловлена огромными затратами на здравоохранение, связанными с лечением остеопоротических переломов. Экономическая значимость заболевания также высока: остеопороз требует длительного лечения, постоянного мониторинга и может привести к значительным затратам со стороны системы здравоохранения. В связи с этим ранняя диагностика, профилактика и своевременное лечение остеопороза являются важнейшими задачами современной медицины и здравоохранения (Рустамова У.М.,2015, Аббосхужаева Л.М., Мирзаева Ю.К.,2017, Кучкарова Ш.А.,2019).

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино за 2022-2026 годы: «Определение факторов воздействующих на население Бухарской

области, ранняя диагностика и разработка новых мер профилактики болезней в периоде после пандемии COVID-19» (07.2025.DSc.226).

Цель исследования. Изучить взаимосвязь клинико-морфологических параметров с маркерами остеопороза и оптимизировать раннюю диагностику и лечение остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде.

Задачи исследования:

определить роль гормонального статуса женщин пременопаузального возраста и его влияние на ремоделирование костей;

изучить прогностическую ценность маркеров костной резорбции: матриксных белков P1NP (N-терминальный телопептид), С-терминальный телопептид (β -crosslaps), а также содержание некоторых макроэлементов у пациенток пременопаузального возраста;

изучить роль иммунного статуса женщин в пременопаузальном периоде в развитии нарушений белково-минерального обмена;

выбор вида дифференцированной терапии на основании результатов иммуногистохимических (ER, PR, Ki-67, BCL-2) и гистологических исследований при оценке гормонального статуса женщин в пременопаузальном периоде;

разработка алгоритма диагностики и лечения остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде;

Объектом исследования явились 255 женщин с факторами риска на развитие остеопороза в пременопаузальном периоде.

Предмет исследования. Для исследования ключевых показателей минерального обмена в сыворотке крови у обследуемых женщин взяты образцы крови. Также будут проведены следующие процедуры: ДРА (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) для оценки состояния костной ткани; УЗИ матки для оценки состояния репродуктивной системы; Иммуногистохимический анализ образцов ткани эндометрия для изучения его структуры и функциональной активности.

Методы исследования. В данном исследовании использованы общеклинические, инструментальные, ультразвуковые, биохимические, иммунологические, гормональные, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что повышение фолликулостимулирующего гормона и снижение эстрадиола напрямую коррелируют с снижением костной минеральной плотности (sBMD ($\text{мг}/\text{см}^2$)), подтверждая ключевую роль гормонального дисбаланса в развитии пременопаузального остеопороза;

определено, что повышенная P1NP (N-терминальный телопептид), С-терминального телопептида (β -crosslaps), кальция, магния и фосфора в моче оценивается как маркеры резорбции костей при прогнозировании остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде;

установлено что, важными иммунологическими маркерами являются повышение IL-1 β , TNF- α , снижение IL-4, а также биохимические маркеры витамин 25 (ОН) D являются основным лабораторным показателем, свидетельствующим об углублении процесса остеопороза;

в результате применённого лечения наблюдалось снижение экспрессии иммуногистохимических маркеров гиперплазии ER и Ki-67, увеличение

экспрессии маркеров апоптоза PR и BCL-2, а также уменьшение гиперплазии эндометрия, повышение минеральной плотности костной ткани, восстановление гормонального баланса и структуры эндометрия;

разработан алгоритм для использования в системе первичной медицинской помощи с целью ранней диагностики и дифференцированного лечения риска остеопороза в пременопаузальном периоде.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что нарушение баланса стероидных гормонов в пременопаузальном периоде приводит к снижению минеральной плотности костей, вследствие которого повышается риск развития остеопороза;

была подтверждена высокая прогностическая ценность маркеров костной резорбции N-терминальный телопептид, С-терминальный телопептид, кальций, магний, фосфор в моче, витамин 25 (ОН) D в оценке процесса ремоделирования костной ткани у женщин в пременопаузальном периоде;

определена диагностическая значимость иммунологических маркеров (IL-1 β , ФНО- α , IL-4) отражающая системное воспаление связанная с нарушением минерального обмена;

с учетом результатов гистологических и иммуногистохимических показателей имеется возможность выбора оптимальных методов менопаузальной гормональной терапии для минимизации риска рака эндометрия в пременопаузальном периоде;

разработан алгоритм, применяемый в деятельности первичного звена системы здравоохранения для ранней диагностики и дифференцированного лечения риска остеопороза в пременопаузальном периоде;

Достоверность результатов исследования подтверждается применением современных, валидированных методов исследования (биохимические, гормональные, иммунологические, иммуногистохимические), репрезентативностью выборки, достаточным количеством исследуемых, полученными результатами соответствующими теоретическим данным, использованием стандартных международных диагностических критериев и шкал (FRAX, STRAW, MRS), применением статистических методов обработки данных с расчетом достоверности различий, силы корреляционных взаимосвязей, ROC-анализа для прогнозирования остеопороза в пременопаузальном периоде, эффективностью примененных методов лечения и их показателей.

Научная значимость результатов исследования заключается в определении прогностической ценности примененных методов диагностики гормонального и минерального обмена, иммунологического статуса пациенток, иммуногистохимических проявлений эндометрия в ответ (МГТ) менопаузальную гормональную терапию у женщин в пременопаузальном периоде, в оценке эффективности использования маркеров нарушений минерального обмена для профилактики остеопороза, в доказательстве эффективности профилактической терапии данной категории пациенток. А также, вносит значительный вклад в совершенствование научных исследований в области акушерства и гинекологии при изучении изменений в данном периоде. Полученные результаты объясняются тем, что они позволяют выявить новые аспекты в теоретической и практической медицине.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные результаты были использованы для определения групп риска по остеопорозу, определением гормонального, иммунологического и минерального

статуса пациенток, подбора МГТ с учетом индивидуальных особенностей женщин в данном периоде для предотвращения атравматических переломов, связанных с дефицитом эстрадиола, биохимических маркеров, иммуногистохимическими маркерами ответа эндометрия на применение гормональной терапии. Определенные клинические особенности данной патологии и разработанные методы профилактического лечения для снижения риска развития остеопороза у данной категории женщин, своевременной диагностика и корректирующая терапия способствует повышению эффективности лечения и улучшению состояния здоровья, умственного и интеллектуального потенциала женщин, а также повышению качества жизни в данном периоде.

Внедрение результатов исследования. На основании комплексного анализа биохимических маркеров, гистологических, иммуногистохимических и ультразвуковых исследований у женщин в пременопаузальном периоде получены результаты, позволяющие уточнить механизмы развития остеопороза, обеспечить его раннюю диагностику и разработать соответствующие профилактические мероприятия:

По результатам научного исследования разработаны методические рекомендации методические рекомендации «Пременопауза давридаги аёлларда қўлланилган гормонал терапия хавфсизлигини гистологик баҳолаш усули» (справка №25-т/111 Экспертной комиссии Бух.Гос.МИ от 30.04.2025 года);

методические рекомендации «Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз ривожланиш хавфини баҳолаш мезонларини такомиллаштириш» (справка №25-т/112 Экспертной комиссии Бух.Гос.МИ от 30.04.2025 года).

первая научная новизна: установлено, что повышение фолликулостимулирующего гормона и снижение эстрадиола напрямую коррелируют с снижением костной минеральной плотности sBMD (мг/см²), подтверждая ключевую роль гормонального дисбаланса в развитии пременопаузального остеопороза; *Значимость научной новизны:* определение уровня стероидных гормонов влияющих на развитие остеопороза, а также их взаимосвязь с МПКТ способствовали оценить процесс ремоделирования костей, что давало возможность определить тактику лечения и профилактики остеопороза в пременопаузальном периоде; *Социальная эффективность научной новизны:* нормализация стероидных гормонов в пременопаузальном периоде приводит к повышению качества жизни и снижению риска атравматических переломов в будущем; *Экономическая эффективность научной новизны* обосновывалось экономией денежных средств, сокращением кратности обращения в амбулаторную службу и на затраты связанные с развитием климактерического синдрома и его осложнений затрачиваемых на медицинские услуги и препараты. Достигнута экономическая эффективность до 290 000 тыс. сум за счет сокращения дней стационарного лечения на каждого больного. От общего числа больных сэкономлено 73 950 000 сумов. *Вывод:* в пременопаузальном периоде были уменьшены затраты, связанные с диагностической нарушения гормонального цикла и риска развития пременопаузального остеопороза, разработаны мероприятия по их устранению, где было сэкономлено 73 950 000 сумов из бюджетных и внебюджетных средств.

Вторая научная новизна: определено, что повышенная P1NP (N-терминальный телопептид), С-терминального телопептида (β -crosslaps), кальция,

магния и фосфора в моче оценивается как маркеры резорбции костей при прогнозировании остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде; *Значимость научной новизны:* определяли биохимические маркеры остеопороза, которые способствовали определению малейшим сдвигам связанные с минеральной плотностью костей не определяющиеся с помощью функциональных методов диагностики, таких как ДРА. Кроме того, имеется возможность мониторинга показателей минеральной плотности костной ткани в динамике в процессе лечения; *Социальная эффективность научной новизны:* в целях снижения заболеваемости среди женщин пременопаузального возраста, которые находятся в пике своей работоспособности, проводятся лабораторные методы маркеров костной резорбции: матриксных белков P1NP (N-терминальный телопептид), (β -crosslaps) C-терминальный телопептид, кальций, магний, фосфор в моче для прогнозирования остеопороза на ранних этапах развития клинических проявлений для предотвращения атравматических переломов в дальнейших этапах менопаузы; *Экономическая эффективность научной новизны* обосновывалось экономией денежных средств, сокращением сроков лечения в стационаре до 5 дней и на этой основе экономией денежных средств, затрачиваемых на медицинские услуги. Достигнута экономическая эффективность до 680 400 тыс. сум за счет сокращения дней стационарного лечения на каждого больного. От общего числа больных сэкономлено 173 502 000 сумов. *Вывод:* в пременопаузальном периоде выявлен ряд недостатков, связанный с диагностическими мерами и возможными осложнениями остеопороза, разработаны мероприятия по их устранению, где было сэкономлено 173 502 000 сумов из бюджетных и внебюджетных средств.

Третья научная новизна: установлено что, важными иммунологическими маркерами являются повышение IL-1 β , TNF- α , снижение IL-4, а также биохимические маркеры витамин 25 (ОН) D являются основным лабораторным показателем, свидетельствующим об углублении процесса остеопороза; *Социальная эффективность* научной новизны заключается в следующем: определение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов позволяет оценить в динамике уменьшение воспалительного ответа организма выражающегося в развитии остеопороза, а также других патологий связанных с вышеуказанным процессом; *Экономическая эффективность* научной новизны состоит из следующего: За счет сокращения диагностических мер уменьшаются затраты связанные с обращением за медицинской помощью в амбулаторную службу, а также лабораторные исследования на 200 000 сумов в сумме на 255 пациентов оно составило 51000000 сум. *Вывод:* В пременопаузальном периоде выявлен ряд недостатков и возможных осложнений диагностики остеопороза и разработаны мероприятия по их устранению. Дал возможность сэкономить бюджетных и внебюджетных средств средств на 51000000 сум и на 200 000 сум за счет 1 больной.

Четвёртая научная новизна: в результате примененного лечения наблюдалось снижение соотношения ЛГ/ФСГ, повышение уровня прогестерона, маркера апоптоза BCL-2, а также снижение гиперплазии эндометрия и увеличение минеральной плотности кости, что свидетельствует о восстановлении гормонального баланса; *Значимость научной новизны:* Ранняя диагностика гиперпластических

процессов эндометрия с помощью предложенных маркеров, применение разных видов лечения помогает в устранении осложнений, наблюдаемых при хирургическом методе, ускоряет процесс лечения и сокращает койко-день. *Социальная эффективность* научной новизны состоит в следующем: Использование методов, направленных на совершенствование методов раннего выявления маточных кровотечений в пременопаузальном периоде, позволило получить результаты, направленные на улучшение жизни больных, осложненных кровотечениями, и снижение их потребности в стационарном лечении; Применение предложенного комплексного подхода позволило повысить качество лечения, дав положительные результаты в ранней диагностике геморрагических осложнений у женщин в пременопаузе. *Экономическая эффективность* научной новизны состоит из следующего: 1) на период нахождения больного в стационаре: после применения предложенных методов обследования сроки пребывания беременных в стационаре сократились с 9 дней до 5 дней, при этом стоимость предыдущего обследования составила 1414000 сум за 1 пациента, стоимость предложенного нами способа составила 568500 сум, в год за период нами получена прибыль 945499 сум на каждого пациента; *Вывод:* При использовании всех вышеперечисленных методов лечения в комплексе, затраты, связанные с этим заболеванием, снижаются, а эффективность и безопасность лечения увеличивается.

Пятая научная новизна: разработан алгоритм, применяемый в деятельности первичного звена системы здравоохранения для ранней диагностики и дифференцированного лечения риска остеопороза в пременопаузальном периоде; *Значимость научной новизны:* разработанный алгоритм, ориентированный на практическое применение в деятельности первичного звена системы здравоохранения, обеспечивает возможность ранней диагностики и дифференцированного подхода к лечению риска остеопороза в пременопаузальном периоде. Его внедрение имеет важное значение для оптимизации скрининга, своевременной профилактики осложнений и повышения эффективности клинического ведения пациенток данной категории, что определяет высокую значимость полученных научных результатов для практического здравоохранения; *Социальная эффективность* научной новизны состоит в следующем: внедрение разработанного алгоритма в практику первичного звена здравоохранения способствует снижению заболеваемости и риска осложнений остеопороза в пременопаузальном периоде, улучшению качества жизни женщин, а также сокращению социально-экономических затрат, связанных с лечением и реабилитацией. *Экономическая эффективность* научной новизны состоит из следующего: дифференцированной индивидуальной терапии составляет 378 000 сум на одного пациента, где в сумме он в расчёте на 255 пациентов составляет 96 390 000; *Вывод:* применение разработанного алгоритма позволяет снизить расходы системы здравоохранения за счёт ранней диагностики, профилактики осложнений и уменьшения затрат на лечение тяжёлых форм остеопороза и их последствий.

Эти методические рекомендации позволили своевременно выявить риск остеопороза, климактерических проявлений и оценить безопасность применения

МГТ у женщин климактерического возраста, сократить уровень атравматических переломов у этого контингента больных.

Результаты исследования были внедрены в практическую деятельность нескольких медицинских учреждений, в том числе в гинекологических отделениях Бухарского перинатального центра (приказ №21 от 6 мая 2025 г., приказ №22 от 6 мая 2025 г., №30,31), в межрайонный перинатальный центр Каракульского района (приказ №21 от 5 мая 2025 г., приказ №22 от 5 мая 2025 г., 74.75) Андижанский родильный комплекс №2 (приказ №21 от 5 мая 2025 г., приказ №22 от 5 мая 2025 г., №21,22). Примененные результаты в медицинскую деятельность данных учреждений могут послужить субклинической диагностике, предотвращению атравматических переломов, повышению эффективности лечения и качества жизни, снижения частоты осложнений и смертности, снижения затрат на лечение и улучшения качества жизни пациентов в пременопаузальном периоде.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы обсуждены на 9 научно-практических конференциях, в том числе, на 5 международных и 4 республиканских.

Публикация результатов исследования. Согласно результатам диссертационной работы было опубликовано 25 научных работ, из них 11 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в частности, 8 публикаций в республиканских и 3 публикации в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации 204 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель, задачи, объект, предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая, практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность данных, приведены сведения по внедрению в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты этиопатогенетических и диагностических аспектов развития остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде»** проведен анализ научных исследований зарубежных и отечественных исследователей по выбранной теме диссертации. Описаны распространенность, факторы риска и клинические проявления остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде, диагностика, включающая лабораторные, инструментальные методы исследования, современное состояние лечения и профилактики остеопороза в пременопаузальном периоде, характеристика способов прогнозирования данной патологии

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований по современным аспектам прогнозирования остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде»** приведены общие характеристики привлеченных для исследований женщин в перименопаузальном периоде. Для выполнения настоящего диссертационного исследования были изучены 255 женщин с факторами риска на развитие остеопороза в пременопаузальном периоде за

период 2023–2025 годы. Все женщины обследованы в Бухарском филиале РНЦЭМП Бухарской области и семейной поликлинике №4 города Бухары. Средний возраст обследованных составил $48,93 \pm 0,24$ лет.

Из часто встречающихся соматических нозологий анемия была абсолютным лидером, при этом легкая анемия обнаружилась в 114 случаев (37,3%), в первой контрольной группе 20 (6,55%), во второй группе 30 (9,83%), а в третьей а подгруппе 22 (7,22%), в третьей б подгруппе 22 (7,22%), в третьей в подгруппе 20 (6,55%). Анемия средней степени встречалась, в соответствующих группах в 8 (2,6%), в 26 (8,5%), в 6 (1,96%), в 4 (1,31%), в 5 (1,63%). Анемия тяжелой степени встречалась в 4 (1,31%), в 9 (2,9%), в 1 (0,32%), в 2 (0,65%), в 3 (0,98%) случаях в вышеуказанных группах соответственно.

Так как, кроме соматических заболеваний на течение пременопаузального периода влияют перенесенные гинекологические заболевания, было решено изучить их в исследуемых группах. НМОЦ (нарушение менструального овариального цикла) встречался в 61 случаях (23,9%). В группах они распределились следующим образом в 1-й контрольной группе в 3 (1,17%) случаях, во второй основной группе в 30 случаях (11,76%), в 3-а подгруппе в 10 случаях (3,92%), в 3-б подгруппе в 8 случаях (3,13%), в 3-в подгруппе в 10 случаях (3,92%). АМК (аномальное маточное кровотечение) в 68 случаев (26,6%), в 1-й контрольной группе не было обнаружено, во 2-й основной группе в 26 случаях (8,52%), в 3-а подгруппе в 12 случаях (3,93%), в 3-б подгруппе в 14 случаях (4,59%), в 3-в подгруппе в 16 случаях (5,24%). Хронический эндометрит у пациенток исследуемых групп в 27 (10,58%), в 1-й контрольной группе у 2 (0,78%), во 2-й основной группе у 5 (1,96%), в 3-а подгруппе у 6 (2,35%), в 3-б подгруппе у 8 (3,13%), в 3-в подгруппе у 6 (2,35%) пациенток. Миома матки встречалась только по одному случаю во 2-й и в 3-б группе по 1 случаю (0,39%). Полип эндометрия встречался во 2-й и в 3-в группе по 1 случаю (0,39%). Полип шейки матки только в 1 случае в 3-а группе (0,39%).

Для дальнейшего анализа и получения достоверных данных все 255 обследованных женщин были разделены на 3 группы.

1-группа-женщины с физиологическим течением пременопаузального периода (n=52);

2-группа-женщины с ранними клиническими проявлениями остеопороза, которым проведено скрининг-исследование, но отказывались от профилактической корригирующей терапии (n=72);

3-группа была разделены на 3 подгруппы в зависимости от примененного МГТ для сравнения эффективности и безопасности лечения (вспомогательная терапия). Третья а)подгруппа (n=41) «Фемостон», объединяющая 17-бета-эстрадиол 1 мг+ дидрогестерон 10 мг в циклическом режиме в течении 3-6 месяцев в зависимости от симптомов климактерического синдрома, б)подгруппа получала (n=42) получала тиболон по 4 мг 1 таблетка в течении 3-6 месяцев, в)подгруппа (n=48) применяла фитоэстрогены 1 таблетке 3 раза в день. Основной терапией для предотвращения остеопороза в пременопаузальном периоде рекомендовали кальций Д3 по 1 таблетке 1 раз в день, витамин Д3 (5.000 ед) по 1 таблетка 1 раз в течении 6 месяцев, витамин К2 (100 мг) по 1 таб. 1 раз в день в течении 3-6 месяцев, магний В6 форте по 1 таб.1 раз в день золеандроновая кислота (4 мг) сухой порошок для приготовления внутривенной инфузии однократно (при подтвержденном диагнозе остеопороза). Пациенткам кроме медикаментозного лечения были рекомендованы умеренные физические нагрузки

в виде силовых тренировок не менее 2-х раз в неделю, в которую входит до 10 повторов приседания и отжимания от стены в одном подходе. Также рекомендуется проработать упражнения со стойкой на одной ноге. Так как остеопороз преимущественно действует на позвоночный столб рекомендуется упражнения для осанки и аэробные упражнения со сменой темпа от быстрого к умеренному, не менее 10 минут в день.

По возрасту и месту жительства существенной разницы между группами нет, что означает о правильном выборе больных и репрезентативности группы. По другим клиническим характеристикам – диагноз, сопутствующие заболевания, жалобы при поступлении, паритет и методом контрацепции получены близкие между собой показатели.

Всем обследованным женщинам были проведены клинические, клинико-инструментальные и лабораторные исследования. Были определены биохимические маркёры (содержание кальция, фосфора, магния в моче), уровни N- и C-концевых телопептидов, витамина Д3 в крови), гормонов (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, тестостерон), интерлейкинов в крови (IL-1 β , IL-4, ФНО- α). У всех обследованных (n=255) проводили двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА).

Иммуногистохимический анализ ткани эндометрия на рецептивность был проведен у женщин 3-а, 3-б, 3-в группы с жалобами на аномальное маточное кровотечение, где был определены маркеры гиперплазии: KI-67, ER, PR и апоптоза BCL-2.

В тоже время изучалась история болезни, сбор анамнестических данных и анализ объективных, лабораторно-инструментальных методов исследования. Все полученные данные вводили в специально разработанные нами карты, где учтены все исследования диссертационной работы. От каждой обследуемой было получено добровольное письменное согласие на забор биологического материала и обработку персональных данных.

Денситометрический метод исследования в данной диссертационной работе был произведён с помощью двухэнергетического многосайтового остеоденситометра Stratos dR. В данном аппарате имеется режимы «все тело», в котором можно исследовать тканевой состав тела (жир, мышцы и вода) построенной на DXA технологии, кроме того он позволяет выявить содержание гидроксиапатита на единицу поверхности костной ткани (двойная энергия), корректирует рассеивающие эффекты двумерного сенсора. Stratos dR имеет широкий спектр возможностей исследования: поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, кость предплечья, обследование позвоночника в боковой проекции, боковая проекция оценки позвонков, возможность проводить исследования состава тела. Основываясь на рекомендации экспертов ВОЗ (WHO, 1994) остеопороз и остеопения при ультразвуковой остеоденситометрии были верифицированы T-критерий до 0,1 норма; T-критерий от 1,0 до 2,5 остеопения; T-критерий – 2,5 и ниже – остеопороз. Другой показатель денситометрии T-критерий выше или равно –1,0 «эффект есть», если ниже –1,0 «эффекта нет». Z-балл (дополнительный критерий). Показывает отклонение от нормы с учетом возраста, массы тела. Если показатель ниже 0, то требуются профилактические меры и дополнительное обследование.

Для определения гематологических показателей использовали автоматический гематологический анализатор “HumanCount 30TS/HumanCount 60TS”. Они реализуют Колтер-метод для подсчета клеток, проходящих через небольшое

отверстие и измеряют содержание гемоглобина в эритроцитах. Биохимический анализ кальция, магния, фосфора был проведен по колориметрическому методу. Анализ стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон, ЛГ, ФСГ) проводился по методу ИФА. Маркеры резорбции костей N-, C-концевые телопептиды были определены посредством иммунохемилюминесцентного анализа.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с расчетом следующих параметров: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (t), среднее квадратичное отклонение, доверительный интервал. При сравнительной оценке средних величин и степени достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента. При организации и проведении исследований использовали принцип доказательной медицины.

В третьей главе диссертации «**Особенности гематологических, биохимических, денситометрических показателей у женщин в пременопаузальном периоде**» приведены результаты клинических, клинико-инструментальных и лабораторных методов исследований. В общем анализе крови были констатированы изменения только в показателе гемоглобина, других отклонений не было отмечено. В общем анализе мочи была отмечена лейкоцитурия, иногда цилиндрурия у пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы, у других наблюдаемых сдвиги от показателей норматива не была зафиксирована. См. далее табл.1.

Таблица 1

Показатели гормонального статуса в исследуемых группах до лечения, (n=255), M±m

Показатели	Группы				
	Контрольная группа (n=52)	2-группа (n=72)	3-а группа (n=41)	3-б группа (n=42)	3-в группа (n=48)
Эстрадиол (Лютеиновая фаза 33,6 – 250,9 пг/мл)	172,9±15,36 ***^	126,5±7,1	138,1±13,3*	115,9±6,1	101,6±5,83^
Прогестерон (Лютеиновая фаза 4,0-25,0 нг/мл)	6,47±0,65	3,28±0,27**	2,76±0,32 ***^	2,25±0,26 ***^^	3,81±0,48 ***^
ЛГ (Лютеиновая фаза 0,8 – 10,5 мМЕ/л)	14,10±0,20	20,00±0,50**	19,51±0,34^^	19,62±0,46*^	19,45±0,25 ^^
ФСГ (Лютеиновая фаза 2,0-12,0 мМЕ/л)	28,2±0,21	40,00±0,60**	39,01±0,26^	39,23±0,38^	38,9±0,22^
Соотношение ЛГ/ФСГ	0,5±0,027	0,51±0,1*	0,53±0,02^	0,56±0,02^	0,54±0,02^
Тестостерон (0-3,1 нмоль/л)	2,51±0,05	2,5±0,042	2,6±0,05	2,54±0,04	2,44±0,05
Пролактин (1,2-19,5 нг/мл)	7,47±0,41	11,1±0,54*	12,4±0,65**	11,64±0,94**	3,2±0,97***^

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (*-p<0,05, ** – p<0,01), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 2-й группы (^ – p<0,05, ^^ – p<0,01).

Самый высокий уровень эстрадиола в крови отмечен в контрольной группы (172,9±15,36 пг/мл) (p<0,05), который значительно превышает показатели группы 3-б (115,9±6,1 пг/мл). При сравнении уровень показателя эстрадиола в крови в 3-б группе с показателями контрольной группы превышал в 1,49 раз. Это может свидетельствовать об относительно высоком уровне эстрадиола между другими группами, хотя он оставался в пределах нормы, в то время как в 3-в группе наблюдается относительное снижение уровня эстрадиола по сравнению со значениями контрольной группы.

При анализе прогестерона ни в какой из основных исследуемых групп кроме контрольной (6,47±0,65 нг/мл) (p<0,01), не выявил нормативные показатели. Наиболее

выраженное снижение прогестерона было определено в 3-б группе ($2,25 \pm 0,26$ нг/мл), тогда как в группе 3-а группа его уровень составил $2,76 \pm 0,32$ нг/мл, а в 3-в группе $3,81 \pm 0,48$ нг/мл, $p < 0,01$. Это может указывать на разную степень недостаточности лютеиновой фазы, что указывает на начало дисбаланса между эстрогеном и прогестероном. Так как уже в пременопаузальном периоде постепенно снижается уровень эстрогена, в равной пропорции наблюдается схожая динамика, дисбаланс между этими двумя показателями приводит к гиперплазии эндометрия, который в логическом конце приводит к аномальному маточному кровотечению. Что было подтверждено в двух основных группах (2-й группе и 3-а, б, в группах).

Известно, что, оценка гормонального статуса пациентки оценивается по уровню ЛГ и ФСГ, так как именно в этом возрасте с началом перестройки меняется концентрация данных гормонов, а также их соотношение. Самые высокие показатели данных гормонов были выявлены во второй основной группе, где он превысил показатели контрольной группы в ЛГ 1,42 раз, а ФСГ 1,41 раз. В 3-а группе ФСГ 1,38 раз, ЛГ 1,38 раз, в 3-б группе ЛГ 1,39 раз, ФСГ 1,38 раз, в 3-в группе ЛГ 1,37 раз, ФСГ 1,37 раз, вместе с тем высокое значение соотношения ЛГ/ФСГ также было отмечено во второй основной группе. Самый высокий уровень ФСГ зафиксирован во 2-й группе, это может указывать на компенсаторную стимуляцию овуляторных процессов у пациенток данной группы.

Выявленные изменения уровня эстрадиола, прогестерона, ФСГ и ЛГ в разных подгруппах основной группы позволяют предположить различные механизмы эндокринных перестроек, характерные для данного возрастного периода. Наиболее выраженные отклонения в сторону в некоторых случаях гиперэстрогении проявляющимися гиперплазиями эндометрия, вследствие которого, иногда наблюдались аномальные маточные кровотечения. А в некоторых случаях гипоэстрогении и недостаточности лютеиновой фазы, наблюдающиеся в основных группах, демонстрируют изменения гормонального профиля. Полученные результаты подчеркивают важность мониторинга гормонального фона для своевременной диагностики и коррекции возможных нарушений.

Риск переломов оценивается по шкале FRAX, где в контрольной группе все показатели sBMD, T-score, Z-score соответствовали референтным значениям, но при детальном изучении отдельных результатов, в данной группе были зафиксированы 15 случаев (28,8%) низкого риска из 52 пациенток, у остальных 37 (71,1%), риск не был определен. Во второй группе у 15 пациенток (20,8%) в данной группе определен высокий риск по шкале FRAX, 20 пациенток (27,7%), у остальных 37 (51,3%), риск не обнаружен. Данные указаны в рисунке 1.

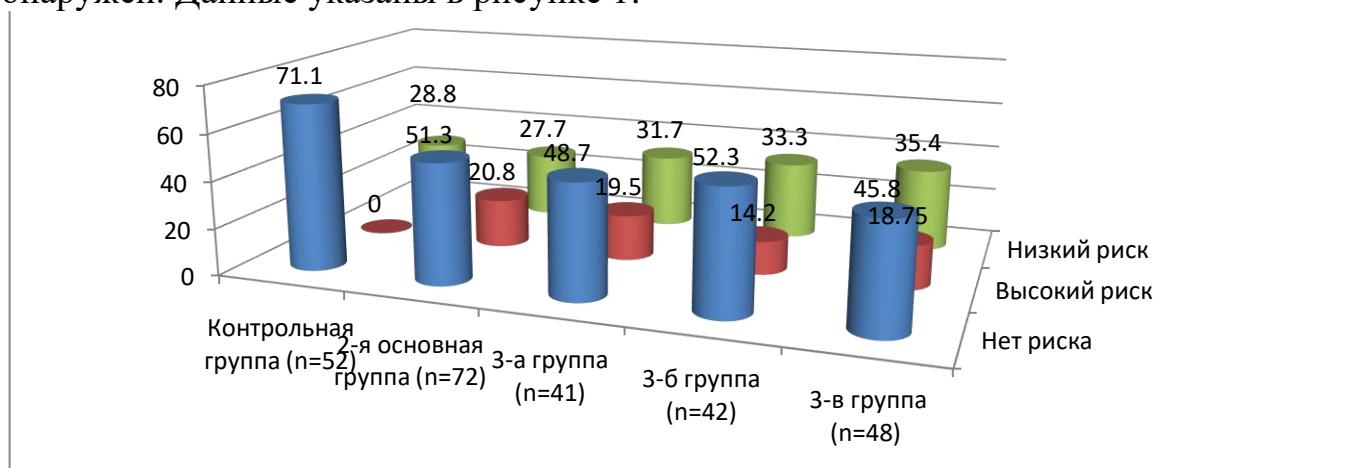


Рис.1. Определенные риски по шкале FRAX в исследуемых группах в % соотношение до лечения

В 3-а группе из 41 больных у 8 высокий риск (19,5%), у 13 (31,7%) средний риск и у 20 (48,7%) нет риска. В 3-б группе из 42 больных у 6 высокий риск (14,2%), у 14 (33,3%) средний риск и у 20 (52,3%) риск не определили. В 3-в группе из 48 больных у 9 высокий риск (18,75%), у 17 (35,4%) средний риск и у 22 (45,8%) не было выявлено риска. Из вышеуказанного рисунка можно сделать вывод о том что, самый при оценке 10-летнего риска переломов пациенты с низким риском преобладали в контрольной группе, тогда как с высоким риском был констатирован во второй основной группе.

Как упоминалось во второй главе мы применяли разные виды базисной МГТ. Данная дополнительная терапия была рекомендована не только для улучшения МПКТ, но и уменьшения климактерических симптомов. Климактерические проявления наблюдается при этом в менопаузальном переходе. Во всех исследуемых группах без исключения были оценены критерии по данной шкале, где они соответствовали шкале -2 (ранний переход)-нерегулярные менструации (разница между циклами более 1 недели), с начальным ростом уровня ФСГ. Посредством классификации STRAW+10 можно определить стадию перехода, предположить возможные симптомы, также оценить или рекомендовать МГТ. Но для оценки симптомов пременопаузального возраста, в частности климактерических расстройств, применяется ряд шкал, одним из которых, считается MRS (Menopause Rating Scale)-универсальная шкала для оценки качества жизни женщины в период менопаузы. Он состоит из 11 симптомов, которые разделены на 3 категории: психологические, вегетативные, соматические симптомы. Тяжесть симптомов оценивается от 0 до 4. Данная шкала используется для наблюдения динамики эффективности проведенного лечения и оценки состояния больных. В конце все баллы суммируются по всем вышеуказанным проявлениям. У пациенток от 0 до 4 баллов считается что нет выраженных симптомов, от 5 до 8 легкие проявления, от 9 до 16 умеренные симптомы, от 17 и выше тяжелой степенью климактерических проявлений. При анализе данного параметра в исследуемых группах была определена следующая картина. Во второй основной группе (n=72) у 38 (52,7%) были зафиксированы результаты до 4 баллов, у 9 пациенток (12,5%) до 8 баллов, у 10 (13,8%) до 16 баллов, у 15 (20,8%) от 17 выше. В 3-а группе (n=41), у 16 (39,0%) были зафиксированы результаты до 4 баллов, у 13 пациенток (31,0%) до 8 баллов, у 8 (19,5%) до 16 баллов, у 4 (9,7%) от 17 выше. В 3-б группе (n=42), у 10 (23,8%) были зафиксированы результаты до 4 баллов, у 15 пациенток (35,7%) до 8 баллов, у 9 (21,4%) до 16 баллов, у 8 (19,0%) от 17 выше. В 3-в группе (n=48), у 25 (52,0%) были зафиксированы результаты до 4 баллов, у 12 пациенток (25,0%) до 8 баллов, у 7 (14,5%) до 16 баллов, у 4 (8,3%) от 17 выше. Данные выражены в форме рисунка 2.

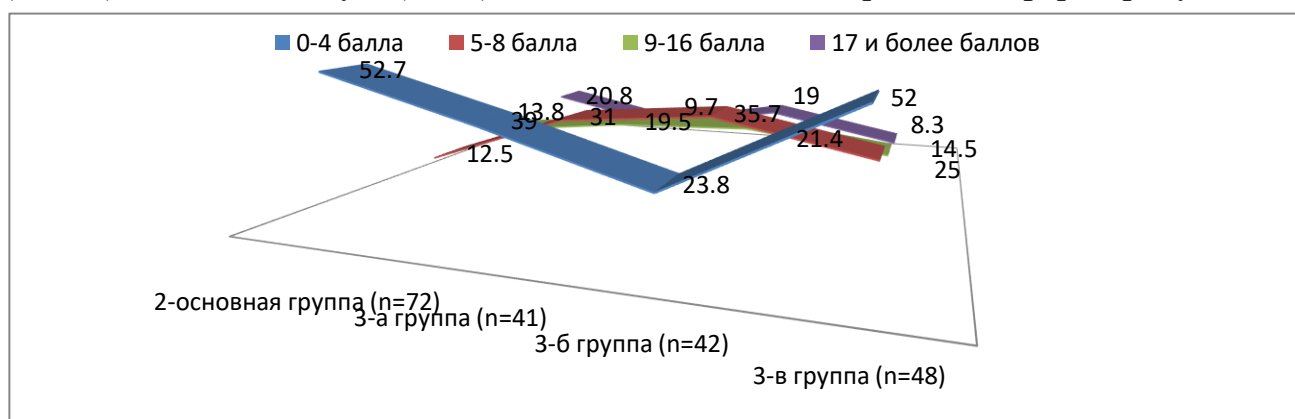


Рис.2. Полученные результаты MRS (Menopause Rating Scale) в основных исследуемых группах, до лечения в % соотношении, (n=255)

Полученные данные указывают на то что, самые высокие показатели были зафиксированы во второй и 3-б группах, где они превышали результаты 3-а и 3-б группы почти в 2 раза. Отмечается тот факт что, имеется взаимосвязь между тяжестью климактерических симптомов и результатами гормональных показателей ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона. У пациенток со сдвигом баланса гормонального фона тяжесть симптомов климакса констатировал высокие значения баллов. Также у данной категории пациенток также отмечалась изменения в эндометрии при ТВУЗИ. У женщин данного возраста в почти у 168 больных (65,88%) отмечалась уменьшение влагалищных выделений, что косвенно указывает на снижение эстрадиола в крови.

В четвертой главе диссертации **«Морфологическое исследование эндометрия пременопаузальном периоде»** приведены результаты исследований, гистологического и иммуногистохимического анализа эндометрия для оценки безопасности применяемых препаратов для лечения пременопаузального остеопороза.

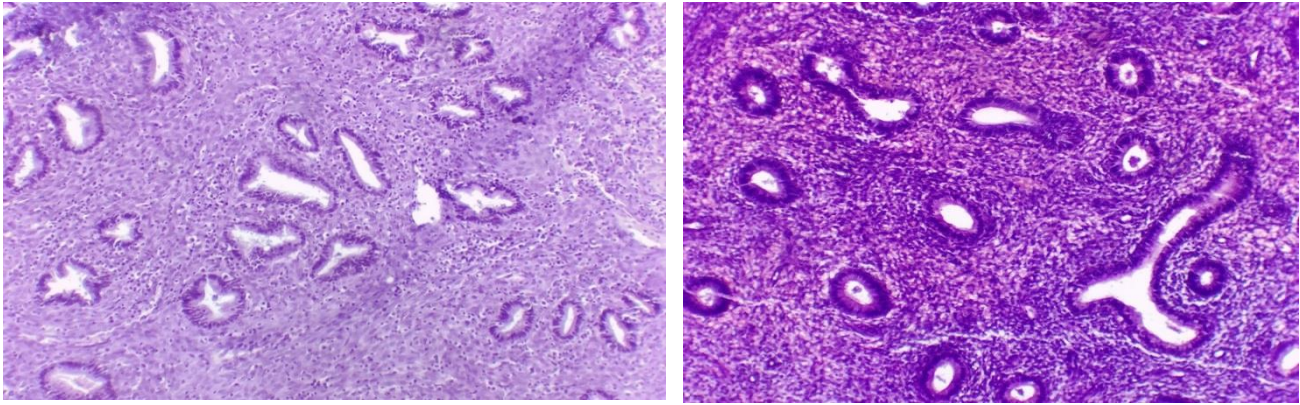
В данном периоде у пациенток, зафиксированных аномальное маточное кровотечение, было принято взять образец эндометрия, так как из-за гормонального дисбаланса растет число онкологических или предонкологических состояний репродуктивной системы. Это ситуация сподвигло нас провести гистологический и иммуногистохимический анализ эндометрия, так как в план комплексного лечения входит гормональное лечение, который требует оценки в динамике эффективность и безопасность проводимой терапии. В данном исследовании мы провели пайпель-биопсию для получения образцов эндометрия, которые затем были подвергнуты гистологическому и иммуногистохимическому анализу. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Случаи выявленных типов гиперплазии в двух основных группах

Группы	Простая гиперплазия	Сложная гиперплазия	Атипическая гиперплазия	Уровень достоверности (p)
Вторая основная группа (n=72)	18 (25,0%)	7 (9,7%)	1 (1,31%)	p<0,05
3-а подгруппа (n=41)	9 (21,9%)	6 (14,6%)	-	p<0,05
3-б подгруппа (n=42)	10 (23,8%)	5 (11,9%)	-	p<0,05
3-в подгруппа (n=48)	13 (27,0%)	5 (10,41%)	-	p<0,05

В данном исследовании для лучшего представления гистологических проявлений было решено окрасить образцы по Ван-Гизону, в масштабе 10x10 или увеличении в 100 раз, мы ещё увеличивали её в 400 (10x40) картина представлена в рисунке 3.



А) Простая железистая гиперплазия

Б) Сложная железистая гиперплазия

Рис.3. Гистологическая картина простой и сложной железистой гиперплазии в увеличении 10x40 (400 раз). Окраска по Ван-Гизону.

Во второй группе после 6 месяцев была произведена аспирационная пайпель биопсия. В ходе, которого из 72 пациенток у 18 (25,0%) была выявлена простая железистая гиперплазия, тогда как у 7 (9,7%) сложная гиперплазия, 1 (1,31%) атипическая гиперплазия эндометрия. Изменения в результатах гласит что, в данной группе у 4 пациенток (5,5%) простая гиперплазия перешла в сложную форму. В третьей основной группе из 131 пациенток были выявлены случаи гиперплазии в 21 случаях (16,0%), из которых 6 (4,5%) относился 3-а подгруппе, в 8 случаях (6,1%) к 3-б подгруппе, в 7 случаях (5,3%) к 3-в подгруппе. После примененных методов были определены следующие случаи простой гиперплазии, которые уменьшились на 14 случаев (10,68%), они были распределены следующим образом, в 3-а подгруппе 3 случая (2,2%), 3-б подгруппе 2 случая (1,5%), 3-в подгруппе в 2 случаях (1,5%). Случаи сложной гиперплазии уменьшились на 10 случаев (7,6%). У остальных 6 случаев (4,5%) были распределены следующим образом 3-а подгруппе 3 случаев (2,29%), в 3-б подгруппе 2 случая (1,5%), в 3-в подгруппе 1 случаев (0,75%). Данные указаны в рисунке 4.

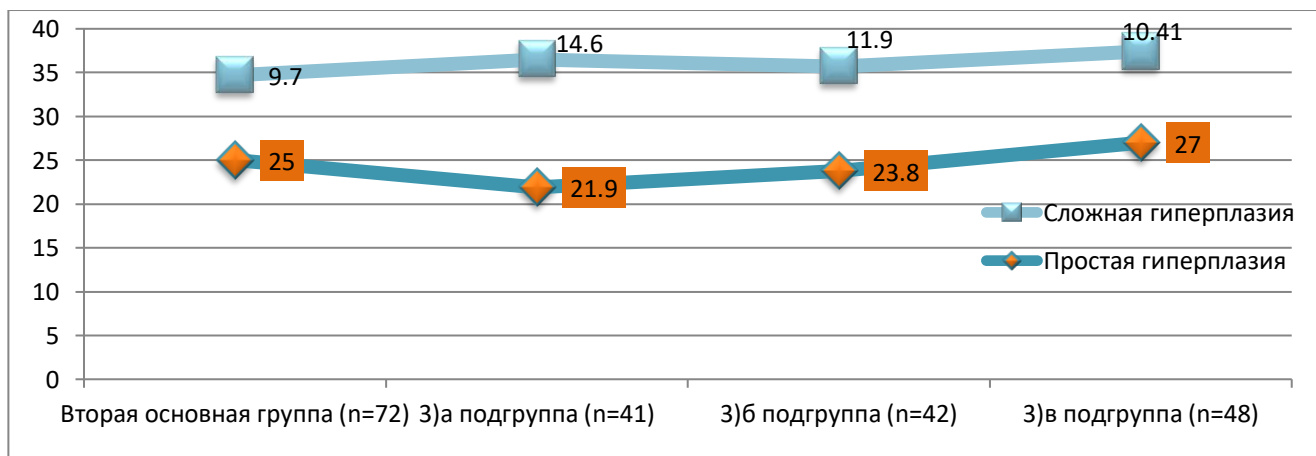


Рис.4 Динамика уменьшения простой и сложной гиперплазии в двух основных группах

В настоящее время наряду с гистологическим анализом эндометрия большое значение имеет проведение иммуногистохимического анализа тканей. При

исследовании степени экспрессии маркера BCL-2 в препаратах, приготовленных из биоматериала эндометрия матки, методом иммуногистохимии было установлено, что положительная экспрессия составила 17,12% в 2 препаратах (1+, слабое окрашивание клеток), а в остальных препаратах—от 20,1% до 35,76% (2+, умеренное окрашивание клеток). Следует отметить, что в случаях простой гиперплазии окрашивание данного маркера составило 2+, а при железисто-кистозной (комплексной) гиперплазии — 1+.

При исследовании степени экспрессии маркера Ki-67 в препаратах, приготовленных из биоматериала эндометрия матки, методом иммуногистохимии было установлено, что положительная экспрессия составила от 66,8% до 98,2%, то есть 3+. Таким образом, индекс положительной экспрессии пролиферации в среднем составил 82,5% (3+). После 6 месяцев путем пайпель биопсии у всех пациенток данной группы было взято повторное образец эндометрия в связи с ухудшением состоянием больных с непрекращением АМК. При этом обнаружилось что, хотя уровень пролиферации оставался на уровне 3+, но его % окрашивания снизилась до 75,0%, что указывает на уменьшение действия терапии, даже в случаи его применения. Из приведенных выше результатов видно, что по мере перехода от простой к сложной гиперплазии уровень экспрессии маркера Ki-67 также уменьшается. Пролиферативные процессы, то есть положительная экспрессия, наиболее ярко проявлялись в эпителии желез слизистой оболочки матки и редко встречались в стромальной области. Низкая активность пролиферации железистого эпителия при атипической железистой гиперплазии указывает на высокую вероятность их малигнизации и меньшую приверженность к гормональной терапии.

При изучении уровней экспрессии ER-маркера иммуногистохимическим методом в препаратах, приготовленных из биоматериала эндометрия матки, было установлено, что положительная экспрессия составляет от 88,26% до 94,13%, то есть окрашивания составило 3+. Средний уровень положительной экспрессии составил 91,15% (3+). Было выявлено, что рецепторы эстрогена, а именно положительная экспрессия, наиболее выражены в эпителии желез и строме слизистой оболочки матки. Наиболее высокий уровень экспрессии был зафиксирован при сложной гиперплазии, что свидетельствует о высокой необходимости гормональной терапии.

При изучении уровней экспрессии PR-маркера иммуногистохимическим методом в препаратах, приготовленных из биоматериала эндометрия матки, было установлено, что положительная экспрессия составляет от 69,1% до 95,7%, то есть 3+. Средний уровень положительной экспрессии составил 82,4% (3+). Низкая экспрессия рецепторов прогестерона в эпителии желез и строме слизистой оболочки матки указывает на необходимость введения гормонов извне.

V-главе диссертационной работы были рассмотрены под названием **«Результаты после лечения остеопоротических изменений женщин в менопаузальном периоде»** сравнивались результаты биохимических и инструментальных методов, которая варьировала от состояния пациенток и применяемых методов лечения. Основными показателями, указывающими на приближение менопаузального периода, являются уровни ЛГ, ФСГ и их соотношение. До лечения во второй группе концентрации этих гормонов

превышали значения контрольной группы, и данная тенденция усилилась через 6 месяцев наблюдения: уровень ЛГ увеличился с 20,0 до 25,2 мМЕ/мл (в 1,26 раза), а ФСГ — с 40,0 до 45,0 мМЕ/мл (в 1,13 раза), что сопровождалось ростом соотношения ЛГ/ФСГ с 0,51 до 0,70 (в 1,37 раза; $p < 0,05$). Это отражает усиление гипофизарной стимуляции при прогрессирующем истощении овариальной функции. В 3-а, 3-б и 3-в подгруппах после лечения отмечено обратное направление динамики: уровень ЛГ достоверно снизился — с 19,51 до 16,17 мМЕ/мл (в 1,23 раза), с 19,62 до 15,57 мМЕ/мл (в 1,26 раза) и с 19,45 до 14,75 мМЕ/мл (в 1,32 раза; $p < 0,05$)** соответственно. Одновременно наблюдалось выраженное снижение ФСГ — почти в 2 раза во всех подгруппах (в 1,9–2,1 раза), что сопровождалось ростом соотношения ЛГ/ФСГ (до 0,7–0,8). Такая динамика указывает на нормализацию гипофизарно-яичникового взаимодействия и стабилизацию овариальной функции под влиянием терапии. Дополнительно, на фоне лечения в 3-й группе наблюдалось повышение эстрадиола на 12–32 пг/мл (в 1,12–1,19 раза) и прогестерона на 1,2–1,5 раза, тогда как у пациенток 2-й группы отмечалась отрицательная динамика по этим параметрам. Динамика изменений до и после лечения приведены в рисунке 5.

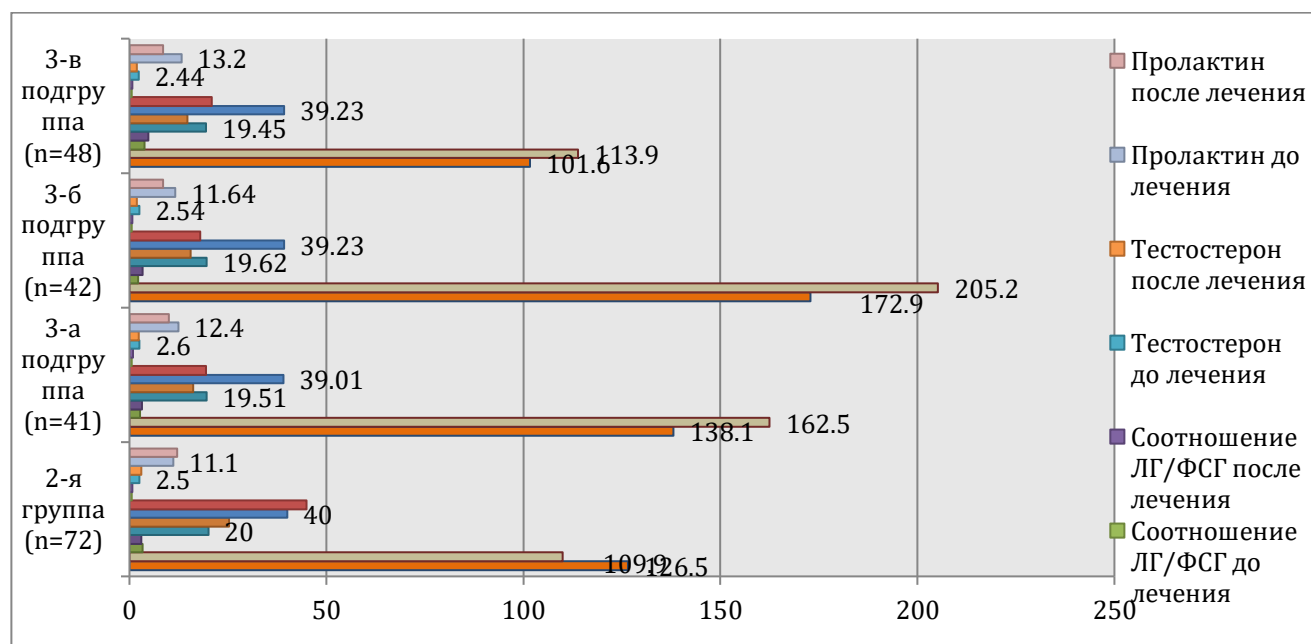


Рис.5 Динамика изменений показателей гормонального статуса до и после лечения в исследуемых группах, (n=255).

По данным многих источников не только концентрация данных гормонов, но и их соотношение имеет первостепенное значение в диагностике климактерических изменений у женщин пременопаузального возраста. Нужно отметить, что во второй группе данный показатель остался практически неизменным. Рост данного параметра указывает на нормализацию овуляторных процессов в третьей группе.

Пременопаузальный период характеризуется множественными изменениями одним, из которых считается снижение МПКТ, что требует целенаправленного терапевтического подхода. В настоящем разделе диссертации нами были оценены влияние примененных методов лечения на метаболические параметры, отражающие состояние костного метаболизма. Показатели экскреции минералов с

мочой, включая фосфор, кальций и магний, во второй основной группе продемонстрировали увеличение спустя 6 месяцев наблюдения. Динамика изменений параметров минерального обмена приведены в рисунке 6.

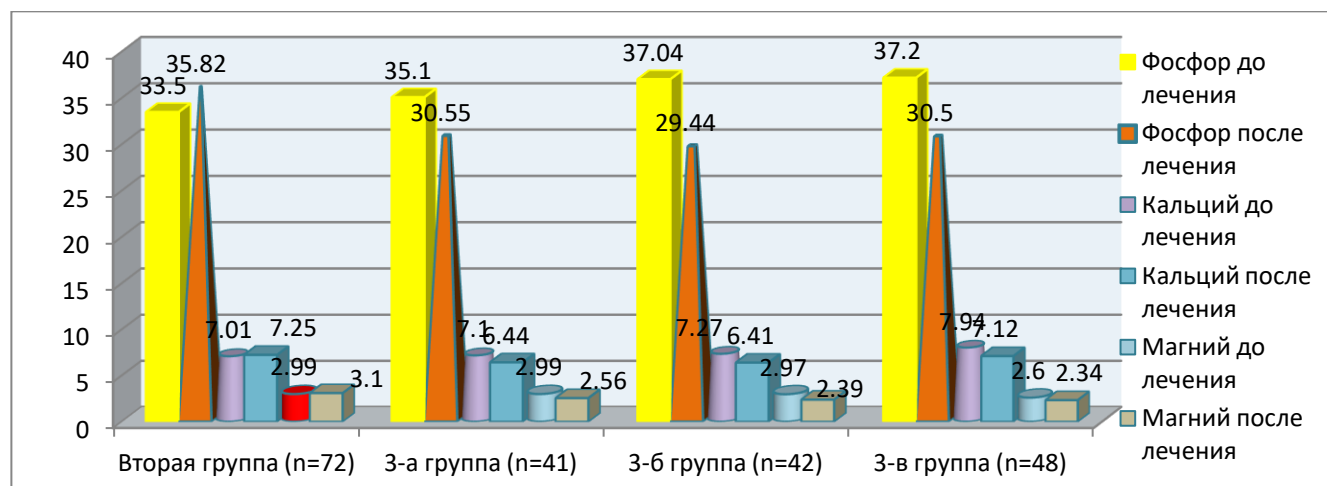


Рис.6. Мониторинг показателей минерального обмена до и после лечения в основных группах, (n=203).

Согласно приведенным выше результатам экскреция кальция во второй группе также отметил динамику незначительного прироста +0,24 ммоль/л/сут, достигнув верхней границы нормы. В группах 3-а, 3-б и 3-в отметили уменьшение на -0,66, -0,86 и 0,81 ммоль/л/сут. Данный факт указывает на уменьшение потери кальция и улучшение микроархитектоники костной ткани.

Уровень магния после лечения увеличился на +0,12 ммоль/л/сут, в 3-а группе снизился на -0,43, в 3-б группе на -0,58 и в 3-в группе на -0,26 ммоль/л/сут. Это может отражать продолжающийся дефицит магния или его компенсаторное удержание в организме женщин перименопаузального возраста. Из приведенных данных можно предположит, что, лечение оказало дифференцированное влияние на минеральный обмен у пациенток с потенциальным риском на перименопаузальный остеопороз. Снижение экскреции фосфора, кальция и магния в 3-а, 3-б и 3-в группах предполагает эффективность примененных мер лечения проявляющиеся в уменьшении костной резорбции. Во второй группе изменения минимальны или противоположны результатам 3-й группе, что ещё один раз доказывает ухудшение показателей МПКТ при предоставлении состояния пациентов на самотек. Полученные результаты подтверждают важность индивидуализированного подхода к лечению перименопаузального остеопороза.

Перименопаузальный остеопороз представляет собой системное заболевание связанный с нарушением костного метаболизма у женщин до наступления менопаузы, что требует в свою очередь комплексного анализа биохимических маркеров костной резорбции. Оценка минерального обмена был бы неполным без изучения витамина Д3 который считается кофактором для усвоения кальция и фосфора в костную ткань. Следует отметить что, даже в солнечных регионах при анализе витамина Д3 почти у 90% исследуемых не было отмечено референтных значений. Данный факт был констатирован и в настоящем исследовании, при котором не в одной из групп включая контрольной не был зафиксирован оптимальный уровень витамина Д3.

Анализ витамина Д3 в исследуемых группах показал что, во второй группе его концентрация снизилась на -2,07 нг/мл, оставаясь в зоне субоптимальных значений (<30 нг/мл), что может указывает на недостаточную коррекцию дефицита. В подгруппах 3-й группы напротив отметилась положительная динамика, соответственно +3,7, +10,14 и 8,0 нг/мл в 3-а, 3-б и 3-в группах. При анализе этих данных можно сделать вывод что, самый высокий прирост был отмечен в 3-б группе, где он достиг нижней границы оптимального уровня в отличии от других групп.

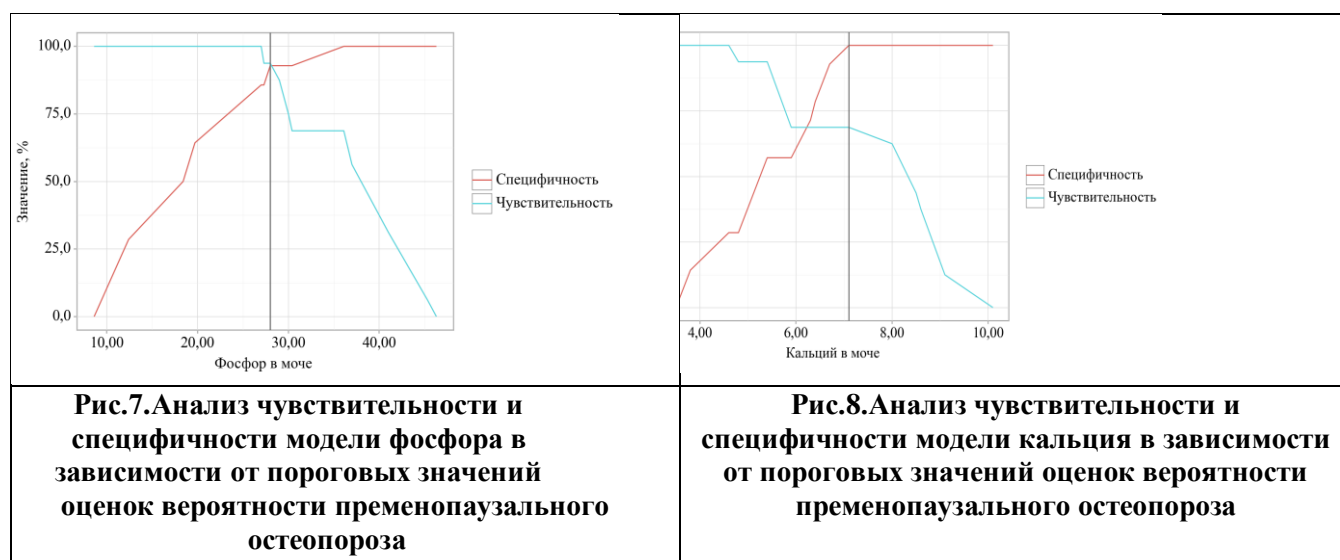
Анализ костной резорбции также требует оценки концевых телопептидов, таких как С- и N-концевой телопептиды. Начав анализ со сравнения показателей С-концевого телопептида до и после лечения, было отмечено что, только во второй основной группе был зафиксирован рост данного показателя на +13,89 пг/мл, где он составил 687,53 пг/мл превысив верхнюю границу нормы более чем 3,5 раза. Нужно отметить что, его значение не только было высоким после но и до лечения. Обратная тенденция развития картины была констатирована в 3-й группе, где в 3-а группе он уменьшился на -45,7 пг/мл, в 3-б группе на -58,35 пг/мл и в 3-в группе на -62,26 пг/мл, достигнув во всех подгруппах данной группы референтных значений. Увеличение уровня NTX на 13,88 пг/мл указывает на продолжающуюся высокую резорбцию кости. Среди показателей 3-й группы, где во всех группах все его значения уменьшились на 193,28 пг/мл, 175,96 пг/мл, -168,53 пг/мл в 3-а, 3-б и 3-в группах ($p < 0,05$). Абсолютным лидером в уменьшении данных показателей было зарегистрировано в 3-а группе. Следует отметить что, постлечебные показатели зарегистрировали нормальный диапазон значений, что свидетельствует об эффективности примененных мер лечения.

По данным множеств исследований в пременопаузальном периоде основными цитокиновыми маркерами считаются IL-1 β , TNF- α и IL-4, которые были изучены в данном исследовании до и после лечения. Как ожидалось во второй группе уровень интерлейкинов IL-1 β , TNF- α на протяжении 6 месяцев увеличился, тогда как IL-4 уменьшился что указывает на увеличение воспалительного ответа организма вследствие с неприменением лекарственных средств коррегирующий данное положение. Во второй группе показатель IL-1 β и TNF- α увеличились на 0,65 и 2,5 пг/мл, тогда как противовоспалительный цитокин IL-4 уменьшился на 4,26 пг/мл, что означает прогрессию воспалительного процесса. Обратная картина была обнаружена в 3-а, 3-б и в 3-в группе, где концентрация в крови IL-1 β уменьшилась на 4,08, 7,5 и 6,5 пг/мл. Другой воспалительный цитокин TNF- α продемонстрировал схожую картину IL-1 β , где его концентрация снизилась в 3-а, 3-б и 3-в группах на 23,36 пг/мл, 23,32 пг/мл и 24,87 пг/мл, соответственно. Данный уровень уменьшения указывают на уменьшение воспалительного ответа организма скорее всего связанная с витаминотерапией витамина Д3 которая имеет плеотропный эффект уменьшения воспалительных процессов. Этот факт подтверждается и динамикой повышения IL-4, которая в контексте остеопороза считается противовоспалительным цитокином, его увеличение приводит к снижению других воспалительных цитокинов и уменьшения костной резорбции.

Вычисление риска переломов остеопороза по шкале FRAX после лечения показал, что, риск переломов во второй группе повысился. Детальный анализ выявил следующие показатели: высокий риск определили у 18 пациенток (25,0%),

у 24 (33,3%) средний риск, у остальных 30 (41,67%) риск не был обнаружен. При этом у 7 женщин (9,72%) которых не был обнаружен риск переломов, констатировали переход от нормы к риску переломов. Тогда как в 3-й группе было зафиксировано уменьшение рисков переломов, где констатировали переход от высокого риска к среднему или со среднего к референтным значениям, где риск не был обнаружен. В 3-а группе после лечения у 4 высокий риск (9,7%), у 8 (19,5%) средний риск и у 29 (70,7%) нет риска. В 3-б группе у 2 высокий риск (4,76%), у 5 (11,9%) средний риск и у 35 (83,3%) риск не определили. В 3-в группе у 4 высокий риск (8,88%), у 7 (15,5%) средний риск и у 34 (75,5%) не было выявлено риска.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Нами был выполнен анализ фосфора в моче в зависимости от климакса. Рис. 7,8.



Кальций в моче является статистически значимым предиктором климакса ($AUC=0,848$; 95% ДИ: 0,708–0,989, $p=0,001$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 68,8% и 100,0%, соответственно. Нами был выполнен анализ C- и N-концевого телопептида для прогнозирования риска пременопаузального остеопороза. См. далее рис.9,10.

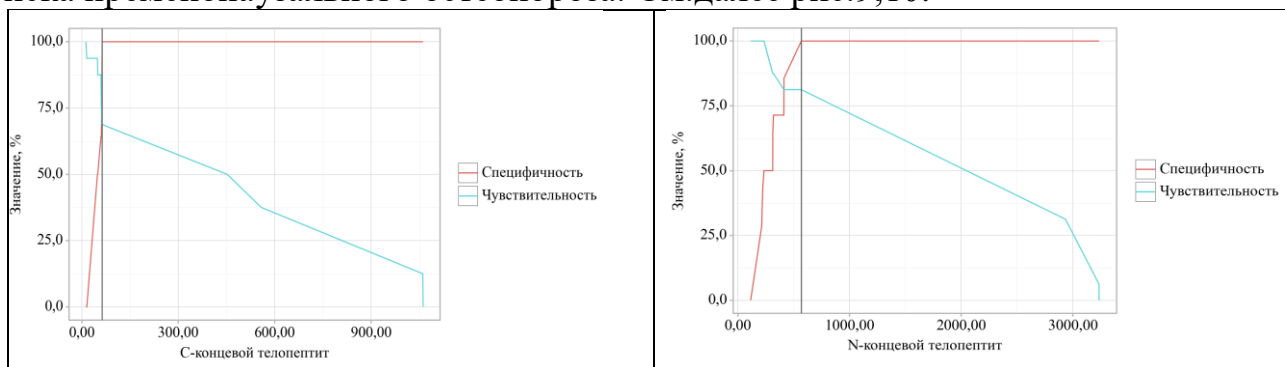


Рис.9. Анализ чувствительности и специфичности модели С-концевой телопептид в зависимости от пороговых значений оценок вероятности пременопаузального остеопороза

Рис.10. Анализ чувствительности и специфичности модели N-концевой телопептид в зависимости от пороговых значений оценок вероятности пременопаузального остеопороза

С-концевой телопептид является статистически значимым предиктором климакса (AUC=0,844; 95% ДИ:0,701–0,986, p=0,001). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 68,8% и 100,0%, соответственно. Был выполнен анализ N-концевой телопептид в зависимости от климакса. Проведённый ROC-анализ позволил оценить прогностическую значимость различных биохимических и денситометрических показателей при определении климактерического статуса у женщин. В результате исследования было установлено, что наиболее информативными и статистически значимыми предикторами климакса являются: фосфор в моче (AUC=0,973), T-score бедренной кости (AUC=0,913), T-score шейки бедра (AUC=0,971), N-концевой телопептид (AUC=0,920), С-концевой телопептид (AUC=0,844), кальций в моче (AUC=0,848), T-score позвоночника (L1–L4) (AUC=0,826). Таким образом, указанные показатели могут быть использованы как надёжные маркеры для прогнозирования климакса и выявления риска развития пременопаузального остеопороза. ROC-анализ подтвердил их высокую диагностическую значимость и позволил определить оптимальные пороговые значения (cut-off) для клинического применения.

Выводы

В результате исследования диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам на тему: **«Современный подход к ранней диагностике, лечению и прогнозированию пременопаузального остеопороза с учётом клинико-морфологических параметров»** были сформулированы следующие выводы:

1. Установлено, что снижение уровней эстрадиола, лютеинизирующего гормона и прогестерона, а также повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона в пременопаузальном периоде при T-критерии $\leq -1,0$ приводит к активации остеорезорбции в костной ткани и усилению процессов ремоделирования.
2. Снижение экскреции с мочой N-терминального телопептида (на 22,4–29,88%), С-терминального телопептида (на 14,3–20,95%), кальция (на 8,8–12,9%), магния (на 6,9–9,1%) и фосфора (на 14,0–18,7%) после лечения позволило оценить их как маркеры костной резорбции для прогнозирования остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде.
3. Снижение уровня IL-1 β (на 21,5%), TNF- α (на 17,9%), витамина 25(OH)D (на 20,0%) и повышение IL-4 (на 34,0%) были использованы в качестве биомаркеров формирования остеопороза в пременопаузальном периоде.
4. В результате применения дифференцированной индивидуальной терапии установлено снижение экспрессии маркера гиперплазии Ki-67 и ER, повышение экспрессии маркеров апоптоза PR и BCL-2, а также сокращение гиперплазии эндометрия до 17,6%, что свидетельствует о восстановлении его структуры и увеличении минеральной плотности кости.

5. Применение алгоритма, основанного на дифференцированном методе лечения, обеспечивающего безопасное для эндометрия ведение остеопороза в пременопаузальном периоде и его раннюю диагностику, позволило снизить частоту атравматических переломов на 33,8%.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04.30.04.2022.Tib.93.02 FOR THE AWARD OF ACADEMIC
DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED
AFTER ABU ALI IBN SINO
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN
SINA**

ZARIPOVA DILNOZA YASHINOVNA

**MODERN APPROACH TO THE EARLY DIAGNOSIS, TREATMENT,
AND PROSPECTS OF PREMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS, TAKING
INTO ACCOUNT CLINICAL AND MORPHOLOGICAL INDICATORS**

**14.00.01 - Obstetrics and Gynecology
14.00.02 - Morphology**

**DOCTOR OF SCIENCE IN MEDICAL SCIENCES (DSc)
DISSERTATION ABSTRACT**

Bukhara – 2025

The topic of the doctoral dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2025.2. DSc/Tib.1291.

The dissertation has been prepared 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.bsmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" information and educational portal (www.ziyo.net).

Scientific consultants:

Tuksanova Dilbar Ismatovna
doctor of Science, Professor
Teshayev Shuxrat Jumayevich
doctor of Science, Professor

Official opponents:

Karimova Nilufar Nabijonovna - Head of the 3rd Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara State Medical Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor;
Logutova Lidiya Sergeevna - Leading Specialist of the Moscow Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopolsky, Doctor of Medical Sciences, Professor;
Balandina Irina Anatolyevna - Head of the Department of Normal, Topographic, Clinical Anatomy and Surgical Surgery of the Perm State Medical Institute named after Academician V.E. Wagner, Doctor of Medical Sciences, Professor.

Leading organization:

Andijan state medical institute

The defense of the dissertation will be held at the meeting of the Scientific Council DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical Institute on "____" _____ 2025, at _____. (Address: 200118, Bukhara city, Gijduvan street, 23. Tel./fax: +99865 223-00-50; Website: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No_____). Address: 200118, Bukhara, Gijduvan St., 23. Tel./fax: +99865 223-00-50; Website: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru.

The abstract of the dissertation was distributed on "____" _____ 2025.

(Protocol at the register No _____ dated "____" _____2025).

Khodjiyeva D.T.

Vice-Chairman of the Award Scientific Council
degrees, DSc, professor

Akhmedova N.Sh.

Scientific secretary of the scientific council awarding
scientific degrees, DSc, professor

Ikhtiyarova G.A.

Chairman of the academic seminar under the
scientific council awarding scientific
degrees, DSc, professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

Purpose of the research. Study of the relationship between clinical and morphological indicators and markers of osteoporosis in the early diagnosis, prognosis, and optimization of treatment methods for women in the premenopausal period.

The object of the study was 255 women with risk factors for the development of osteoporosis in the premenopausal period.

The scientific novelty of the research:

It has been established that an increase in follicle-stimulating hormone (FSH) and a decrease in estradiol directly correlate with a reduction in bone mineral density (sBMD, mg/cm²), confirming the key role of hormonal imbalance in the development of premenopausal osteoporosis.

It has been determined that elevated levels of P1NP (N-terminal propeptide), C-terminal telopeptide (β -crosslaps), calcium, magnesium, and phosphorus in urine can be evaluated as markers of bone resorption in predicting osteoporosis in women during the premenopausal period.

It has been established that important immunological markers include increased IL-1 β and TNF- α , decreased IL-4, as well as biochemical markers such as vitamin 25(OH)D, which represent key laboratory indicators reflecting the progression of osteoporosis.

As a result of the applied treatment, a reduction in the expression of immunohistochemical markers of hyperplasia (ER and Ki-67), an increase in the expression of apoptosis markers (PR and BCL-2), a decrease in endometrial hyperplasia, an increase in bone mineral density, as well as restoration of hormonal balance and endometrial structure were observed.

An algorithm has been developed for use in the primary healthcare system aimed at early diagnosis and differentiated treatment of osteoporosis risk in the premenopausal period.

Implementation of research results based on the obtained scientific results, biochemical, histological, immunohistochemical, and ultrasound markers have been developed for predicting the early diagnosis of osteoporosis in women in the premenopausal period: The methodological recommendation "Method of histological assessment of the safety of hormonal therapy used in women in the premenopausal period" was approved (certificate of the Expert Commission of the Bukhara State Medical Institute №25-t /111 dated April 30, 2025). The methodological recommendation "Improving the criteria for assessing the risk of developing osteoporosis in women in the premenopausal period" was approved (certificate of the Expert Commission of the State Institute №25-t / 112 dated April 30, 2025).

The scientific significance of the research results lies in determining the prognostic value of the methods used for diagnosing hormonal and mineral metabolism, the immunological status of patients, immunohistochemical manifestations of the endometrium in response to hormone replacement therapy in women in the perimenopausal period, assessing the effectiveness of using markers of mineral metabolism disorders to prevent osteoporosis, and proving the effectiveness of preventive therapy in this category.

The practical significance of the research results lies in determining the risk group for osteoporosis in women in the premenopausal period, their interrelationships, determining the hormonal, immunological, and mineral status of patients, and the selection of oral hystereostimulants based on biochemical markers, markers of immunohistochemical receptor sensitivity of the endometrium in women of this period, taking into account individual characteristics, to prevent atraumatic fractures associated with estradiol deficiency and increase quality of life.

The practical results of the study are as follows:

It has been established that disruption of steroid hormone balance during the premenopausal period leads to a decrease in bone mineral density, which in turn increases the risk of developing osteoporosis.

The high prognostic value of bone resorption markers—N-terminal telopeptide, C-terminal telopeptide, calcium, magnesium, phosphorus in urine, and vitamin 25(OH)D—has been confirmed in assessing the process of bone tissue remodeling in women during the premenopausal period.

The diagnostic significance of immunological markers (IL-1 β , TNF- α , IL-4), reflecting systemic inflammation associated with impaired mineral metabolism, has been determined.

Based on histological and immunohistochemical findings, it is possible to select optimal methods of menopausal hormone therapy in order to minimize the risk of endometrial cancer in the premenopausal period.

An algorithm has been developed for use in primary healthcare practice, aimed at early diagnosis and differentiated treatment of osteoporosis risk in the premenopausal period.

The reliability of the research results is confirmed by the use of modern, justified research methods (biochemical, hormonal, immunological, immunohistochemical), the representativeness of the sample, the adequacy of the number of examined, the correspondence of the obtained results to theoretical data, the use of standard international diagnostic criteria and scales (FRAX, STRAW, MRS), the use of statistical data processing methods, the reliability of differences, the strength of correlations, ROC analysis for predicting osteoporosis in the premenopausal period, the effectiveness of the applied treatment methods and their indicators.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 204 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Зарипова Д.Я., Туксанова Д.И. Перименопауза давридаги аёлларда остеопорозни башорат қилишнинг маркерлари таҳлили// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. 2023. №6. 2023 С. 53–56 (14.00.00. №16).
2. Зарипова Д.Я., Саъдуллоева И.Қ. Перименопауза давридаги аёлларда остеопороз ва пайдо бўлишнинг биокимёвий ва функционал маркерлари//Журнал уронефрологических исследований и репродуктивного здоровья №4(4)2023. С.223-228. (14.00.00).
3. Зарипова Д.Я. Перименопауза даврида пайдо бўлувчи остеопорозни ташхислаш усуллари// Назарий ва клиник тиббиёт журнали. 2023. №2.145–150 Б. (14.00.00. №4).
4. Туксанова Д.И., Зарипова Д.Я. Предикторы развития остеопороза у женщин в перименопаузальном периоде//Журнал теоретической и клинической медицины. 2023. №2. 114–119 Б. (14.00.00. №4).
5. Зарипова Д.Я. Маркеры остеопороза у женщин с преждевременным развитием климакса вследствие стимуляции яичников// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья №2 (102) 2023. С.31–34. (14.00.00. № 14).
6. Зарипова Д.Я. Особенности течения климактерического синдрома у женщин с ожирением// Вестник ТМА № 10 (1) 9, 2024.С.162-165. (14.00.00. №13).
7. Negmatullaeva M.N., Tuxanova D.I., Zaripova D.Ya. Structural-optical properties of blood serum and their role in predicting the development of osteoporosis in perimenopause. Russian Bulletin of Obstetrician Gynecologist. 2024;24(3):71-76. (SCOPUS, кuartиль 3)
8. Zaripova D.Ya. Diagnosticheskie kriterii vyyavleniya osteoporoza v perimenopauzal'nom periode. Reproductivnoe zdorov'e vo stochnaya Evropa. 2024;14 (5). С.590-598. (SCOPUS, кuartиль 4)
9. Zaripova D.Ya., Abdullaeva M.A., Sultonova N.A., Ahmedov F.K., Nasirova Z.S., Umurov E.U., Shukrullaeva G.Zh. Optimizaciya mer diagnostiki rannej menopauzy i prezhdevremennoj menopauzy. Reproductivnoe zdorov'e vo stochnaya Evropa. 2024;14 (5). С.617-628. (SCOPUS, кuartиль 4)
10. Тешаев Ш.Ж., Туксанова Д.И., Зарипова Д.Я. Некоторые гистологические параметры безопасного лечения остеопороза эндометрия женщин пременопаузального периода// Журнал новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. №1.2025.С.21-24. (14.00.00. № 14).
11. Зарипова Д.Я. Денситометрические параметры диагностики и прогнозирования остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде // Вестник фундаментальной и клинической медицины. – 2025. – № 5(19). – С. 307–312. (14.00.00).

II бўлим (II часть; part II)

12. Зарипова Д.Я. Биохимические маркеры прогнозирования остеопороза у женщин перименопаузального периода//Журнал кардиореспираторных исследований. 2023.№3. С.333–337.

13. Зарипова Д.Я., Туксанова Д.И. Эффективность применения МГТ при сердечно-сосудистых заболеваниях у женщин в перименопаузальном периоде у женщин с ожирением. Журнал кардиореспираторных исследований. 2023.№1. С.68–70.
14. Зарипова Д.Я., Туксанова Д.И., Саъдуллоева И.Қ. Менопаузал остеопорозни таххислашнинг замонавий усуллари// Oriental journal of academic and multidisciplinary research. Volume 1. Issue 1. 2023. С.87-92.
15. Zaripova D.Ya., Fayziyev Yu.K., Musayev T.Ya., Rustamova U.M. Diagnostic markers of osteoporosis in women in menopause//Oriental journal of academic and multidisciplinary research. Volume 1. Issue 1. 2023. С.109-114.
16. Туксанова Д.И., Зарипова Д.Я. Особенности течения пременопаузального периода с риском на остеопороз и ожирением// Научная и инновационная терапия. С.170-177.
17. Zaripova D.Ya. New view to problem perimenopausal osteoporosis // International journal on human computing studies. Volume 5. Issue: 12. 2023. P.1-4.
18. Зарипова Д.Я. Предикторы развития остеопороза у женщин в перименопаузальном периоде//Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гинекологии». 2023.Фергана. С.137–146.
19. Зарипова Д.Я., Туксанова Д.И. Диагностические аспекты климактерического синдрома. Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гинекологии». 2023.Фергана. С.146–151.
20. Зарипова Д.Я. Роль иммуногистохимических маркеров в оценке безопасности лечения остеопороза в пременопаузальном периоде. XX Международная (XXIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 20 марта 2024г.) Сборник тезисов //С.23. Москва, 2024.
21. Зарипова Д.Я. Значение иммуногистохимических маркеров в безопасном лечении остеопороза в пременопаузальном периоде. Сборник материалов международной учебно-методической конференции «Роль медико-биологических предметов в формировании клинического мышления врачей общей практики» Ташкент.2024. С.167.
22. Зарипова Д.Я. Степень связи климактерического синдрома и ожирения у женщин в пременопаузальном периоде с риском остеопороза//Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды в охране материнства и детства» Астана.2024. С.34.
23. Зарипова Д.Я. Оценка факторов риска развития остеопороза в пременопаузальном периоде//Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды в охране материнства и детства» Астана.2024. С.109-110.
24. Туксанова Д.И., Зарипова Д.Я. Диагностика и прогнозирование остеопороза в пременопаузальном периоде//Международная научно-практическая конференция «Киндаровские чтения» Чечня. 2024.С.140-145.

25. Зарипова Д.Я., Туксанова. Д.И., Тешаев Ш.Ж. Пременопауза давридаги аёлларда қўлланилган гормонал терапия хавфсизлиги самарадорлигини гистологик баҳолаш усуллари. Услубий тавсиянома. Бухоро-2025.
26. Зарипова Д.Я., Туксанова. Д.И., Тешаев Ш.Ж. Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз ривожланиш хавфини баҳолаш мезонларини такомиллаштириш. Услубий тавсиянома. Бухоро-2025.

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ҳамда
инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 6.09.2025. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма
усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 3.0
Адади 100 нусха. Буюртма №356.

Гувоҳнома АИ № 178. 08.12.2010.
“Sadriiddin Salim Vuxoriy” МЧЖ босмаҳонасида chop этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқболқўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221 -26-45.