

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI  
HUZURIDAGI ILMY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 RAQAMLI ILMY KENGASH**

---

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**RAXIMOVA ZULFIYA ALLAYAROVNA**

**REPRODUKTIV YOSHDAGI AYOLLARDA ADENOMIOZ  
RIVOJLANISHINING KLINIK-PATOGENETIK ASOSLARI**

**14.00.01 – Akusherlik va ginekologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**TOSHKENT – 2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

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

**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

**Raximova Zulfiya Allayarovna**

Reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomioz  
rivojlanishining klinik-patogenetik asoslari..... 3

**Рахимова Зульфия Аллаяровна**

Клинико-патогенетические основы развития  
аденомиоза у женщин репродуктивного возраста..... 27

**Raximova Zulfiya Allayarovna**

Clinical and pathogenetic bases of development  
of adenomyosis in women of reproductive age ..... 53

**E’lon qilingan nashrlar ro‘yxati**

Список опубликованных работ  
List of published scientific works..... 60

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**  
**HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI**  
**DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**RAXIMOVA ZULFIYA ALLAYAROVNA**

**REPRODUKTIV YOSHDAGI AYOLLARDA ADENOMIOZ**  
**RIVOJLANISHINING KLINIK-PATOGENETIK ASOSLARI**

**14.00.01 – Akusherlik va ginekologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)**  
**DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**TOSHKENT – 2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.2.PhD/Tib2616 raqam bilan ro‘yxatga olingan.**

Dissertatsiya Toshkent davlat tibbiyot universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (uzbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) va «Ziyonet» Axborot ta’lim portalida ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar**

**Muminova Ziyoda Abrorovna**  
tibbiyot fanlari doktori, dotsent

**Rasmiy opponentlar**

**Kattaxodjayeva Maxmuda Xamdamovna**  
tibbiyot fanlari doktori, professor

**Karimova Feruza Djavdatovna**  
tibbiyot fanlari doktori, professor

**Yetakchi tashkilot**

**Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi**

Dissertatsiya himoyasi Toshkent davlat tibbiyot universiteti huzuridagi DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. raqamli Ilmiy kengashning 2025 yil «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ kuni soat \_\_\_\_ dagi majlisida bo‘lib o‘tadi (Manzil: 100140 Toshkent shahri, Yunusobod tumani, Bog‘ishamol ko‘chasi, 223-uy. Tel/faks: (+998) 71-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Dissertatsiya bilan Toshkent davlat tibbiyot universitetining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (\_\_\_\_\_ raqam bilan ro‘yxatga olingan). Manzil: 100140 Toshkent shahri, Yunusobod tumani, Bog‘ishamol ko‘chasi, 223-uy. Tel/faks: (+998) 71-262-33-14.

Dissertatsiya avtoreferati 2025 yil «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ kuni tarqatildi.

(2025 yil «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ dagi \_\_\_\_\_ raqamli reestr bayonnomasi).

**A.V. Alimov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,  
tibbiyot fanlari doktori, professor

**X.A. Akramova**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
ilmiy kotibi, tibbiyot fanlari doktori, dotsent

**Q.N. Xaitov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
qoshidagi ilmiy seminar raisi,  
tibbiyot fanlari doktori, professor

## KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi anotatsiyasi)

**Dissretatsiya mavzusining ahamiyati va dolzarbligi.** Dunyoda adenomioz uchrash salmog'i yildan-yilga ortib bormoqda. So'nggi yillarda rivojlangan davlatlarda bu ko'rsatkich 35% gacha ortib bormoqda. Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, «... endometrioz butun dunyo bo'ylab reproduktiv yoshdagi ayollar va qizlarning taxminan 10 foizida uchraydi...»<sup>1</sup>. Shundan, adenomioz-genital endometrioz eng keng tarqalgan shakli bo'lib, 70-90% hollarda uchraydi. Reproaktiv yoshdagi ayollarda adenomioz kasalligi ayollarning reproduktiv faoliyatiga salbiy ta'sir etmoqda, shuning uchun ham ushbu kasallikni patogenezini chuqur o'rganish va xavf omillarini aniqlash, erta diagnostika usullarni izlab topib takomillashtirish zaruriyatini taqozo etmoqda.

Jahonda adenomioz rivojlanishining patogenetik, klinik va immunogistokimyoviy xususiyatlarini o'rganishga qaratilgan qator ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Adenomioz dismenoreya, bepushtlik, menometroragiya va turli intensivlikdagi surunkali tos og'rig'ining keng tarqalgan sabablaridan biri bo'lib, ko'pincha psixosomatik va vegetativ kasalliklarga olib keladi. So'nggi yillarda ushbu kasallikning uchrash darajasi sezilarli darajada oshgan va ko'pincha bemorlarning sog'lig'iga, shu jumladan reproduktiv salomatlikka jiddiy xavf tug'diradigan keyingi bosqichlarda (III-IV bosqichlarda) tashxis qo'yiladi. Bu holat adenomiozning dastlabki bosqichlari uchun aniq va invaziv bo'lmagan mezonlarning yo'qligi bilan bog'liq. Ushbu kasallikning etiologiyasi va patogenezini hanuz bahsli bo'lib, qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazishni talab qiladi.

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish va tibbiy tizimni jahon andozalariga moslashtirish bo'yicha muayyan chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Xususan, reproduktiv yoshdagi ayollar salomatligiga qaratilgan to'g'ri va maqsadli yo'naltirilgan dasturlar ishlab chiqilib, hayotga tatbiq etilmoqda. Bu borada 2022-2026 yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekiston taraqqiyot strategiyasining yettita ustuvor yo'nalishiga muvofiq, aholiga tibbiy yordam ko'rsatish darajasini yangi bosqichga ko'tarishga oid bir qator vazifalar belgilangan, masalan «...birlamchi tibbiy xizmatda aholiga malakali xizmat ko'rsatish sifatini yaxshilash...»<sup>2</sup> kabi vazifalar ustuvor ahamiyat kasb etadi. Bu borada reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomioz kasalligi rivojlanishining klinik patogenetik asoslarini o'rganish va erta diagnostika usullarini ishlab chiqish maqsadga muvofiqdir.

Ushbu dissertatsiya tadqiqoti O'zbekiston Respublikasi qilish Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi «2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida»gi PF-60 son, 2019-yil 8-noyabrdagi «Reproduktiv yoshdagi ayollar, homiladorlar va bolalarga ko'rsatilgan tibbiy yordam sifatini oshirish va ko'lamini yanada kengaytirish to'g'risida»da PF-4513 son farmonlari, 2023-yil 8-sentabrdagi «Onalar va bolalar salomatligini muhofaza, aholining reproduktiv salomatligini mustahkamlash chora-tadbirlari to'g'risida»gi PQ-296 son, 2022 yil 25 apreldagi «Birlamchi tibbiy sanitariya yordamini aholiga yaqinlashtirish va tibbiy xizmatlar samaradorligini oshirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlari to'g'risida»gi PQ-215 son qarorlari va mazkur faoliyatga tegishli

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

<sup>2</sup> O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2023-yil 6-sentyabrdagi PF-156-sonli «Sog'liqni saqlash vazirligi faoliyatini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi farmoni.

boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga muayyan darajada xizmat qiladi.

**Tadqiqotning Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining asosiy ustuvor yo'nalishlariga mosligi.** Mazkur tadqiqot Respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo'nalishiga muvofiq amalga oshirilgan.

**Muammoning o'rganilganlik darajasi.** Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, dunyoda 190 million ayol endometriozdan aziyat chekmoqda, ularning soni doimiy ravishda o'sib bormoqda. Bu kasallik Yevropa davlatlarida reproduktiv yoshdagi ayollarning taxminan 35 foizgacha uchraydi, ammo bu aholi soniga, diagnostika usullariga va geografik joylashuvga qarab farq qilishi mumkin (Elena Juarez-Barber, Ana Corachan et al., 2024). Shu bilan birga, tahlillarga ko'ra adenomioz bilan og'rikan ayollarda homilador bo'lish, implantatsiya qilish, homiladorlik va tug'ruq davridagi patologiyalar kabi bir qator reproduktiv faoliyati buzilishi sog'lom ayollarga nisbatan bir necha barobar yuqoriligi kuzatilgan. Bu adenomioz kasalligining embrion implantatsiyasi va homiladorlikning erta davridagi patologik o'zgarishlarning sababi ekanligini ko'rsatadi. Shuningdek, adenomiozning patogeneza ishtirok etadigan asosiy molekulyar mexanizmlarni tushunish adenomioz bilan bog'liq bepustlikni davolash (Vercellini P., Bonfanti I. et al., 2019) uchun katta ahamiyatga ega ekanligi aniqlangan.

MDH davlatlari olimlari (Adamyana L.V. va boshqalar, 2021; Unanyan A.L. va boshqalar, 2021) ma'lumotlariga ko'ra, tug'ish yoshidagi ayollarning taxminan 15 foizi endometriozdan aziyat chekmoqda. Adenomioz esa, endometriozning eng keng tarqalgan shakli sifatida, 70-90% hollarda uchraydi. Adenomioz estrogeniga bog'liq bo'lgan ginekologik kasallik bo'lib, to's a'zolaridagi og'riqlar, bachadondan anomal qon ketishi va bepustlikka sabab bo'ladi (Orazov M.R., Xilkevich va boshqalar, 2016)). Biroq, adenomiozning patogenezi va etiologiyasi hali to'liq aniqlanmagan. Uning rivojlanish sabablari ikki asosiy nazariyada yoritilgan deb hisoblanadi: a) invaginatsiya nazariyasi, miometriy silliq mushak hujayralari yoki intramiometrial limfa tomirlari orqali endometriyning chuqur qismining invaginatsiyasi (Ordians I.M. va boshqalar, 2014), b) metaplaziya nazariyasi, miometriy sohasida endometriy to'qimalarining ektopik joylashuvi bilan boshlanadigan metaplastik jarayon (Unanyan A.L. va boshqalar, 2013; Nepomnyashchikh L.M., 2012; Kogan va boshq., 2015). Ko'pgina mualliflar adenomioz patogenezi aniqlash uchun murakkab tadqiqotlar talab qilinishini ta'kidlamoqda.

Mamlakatimizda adenomioz kasalligining uchrashi yildan-yilga ortib bormoqda, buning sababi zamonaviy diagnostikaning kirib kelishi bilan bog'lanmoqda. Ko'p tasniflarning mavjudligi, klinik ko'rinishning ko'p qirraliligi va tashxisning ko'pincha gistologik tekshiruvdan so'ng tasdiqlanishi tufayli ushbu kasallikni tashxislashda qiyinchiliklar mavjud. Ushbu kasallik bo'yicha mamlakatimizda reproduktiv yoshdagi ayollarda birgalikda kelgan bachadon miomasi va adenomiozni tashxislash va davolashda zamonaviy yondashuvlar bo'yicha ilmiy izlanishlar (professor Babjanova G.S. va Abdurahmonova S.I. 2018) olib borilgan. Ayollarda genital endometriozning klinik immunologik rivojlanish mezonlari va differensial immunokorreksiyasi haqida ilmiy izlanishlar (Ismoilova D.U., Magzumova N.M., va xammual) olib borilgan.

Shuni takidlash joizki, bugungi kunga qadar o'tkazilgan tadqiqot ishlari asosan endometriozning klinik belgilari, immunologik xususiyatlari bag'ishlangan ammo, reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomioz kasalligini klinikasi, patogenezi, erta noinvaziv diagnostikasi bo'yicha yetarli tadqiqotlar olib borilmagan. Mazkur muammoga bag'ishlangan tadqiqotlar yetishmasligi izlanishlarni yanada chuqur o'rganish talab qiladi, bu esa ushbu dissertatsiya mavzusining dolzarbligini asoslaydi.

**Dissertatsiya tadqiqotining dissertatsiya bajarilganlik oliy ta'lim muassasasining ilmiy- tadqiqot ishlari rejasi bilan bog'liqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti Toshkent tibbiyot akademiyasining №012300281 "Ona va bola salomatligining tibbiy-ijtimoiy muammolari. Tashxislash, bashoratlash, davolash va oldini olish masalalarining yechimini topish" (2023-2027) mavzusidagi ilmiy-tadqiqot ishlari doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi** reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomioz rivojlanishining klinik va patogenetik jihatlarini o'rganish va samarali erta tashxislash usullarini ishlab chiqishdan iborat.

**Tadqiqotning vazifalari:**

reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomiozning tarqalganligini aniqlash, adenomiozning turli darajalarida klinik xususiyatlarini va bachadonning "o'tish zona"si ultratovush vizualizatsiyasi xususiyatlarini hamda turli darajadagi adenomioz bilan bog'liq bachadon arteriyasi havzasida qon oqimining funksional holatini baholash;

adenomioz kasalligi rivojlanishida MMP-9 geni A-8208G, VEGF genida C-634G polimorfizmlarini o'rganish orqali adenomioz patogenezida genlarning rolini baholash;

adenomioz kasalligida bachadonning morfologik jihatlarini o'rganish orqali "o'tish zonasi" patogenetik belgilarini aniqlash;

bachadonning "o'tish zonasi" ultratovush xususiyati va bachadon bo'yni shillig'idagi qon tomir omili VEGF A ko'rsatkichlarini turli darajadagi adenomiozda korrelyativ aloqalar asosida tahlil qilib, adenomiozning erta noinvaziv diagnostika usulini ishlab chiqish va uning diagnostik informativligini baholash.

**Tadqiqotning obyekt**i sifatida 2021-2024 yildagi diffuz adenomioz bilan kasallangan, reproduktiv yoshdagi 125 ta ayollar 9-tumanlararo Perinatal markazi va "Neo Med Cardio" klinikasida tekshiruvdan o'tgan ayollar olingan.

**Tadqiqotning predmeti** sifatida reproduktiv yoshdagi ayollarning qoni, bachadon bo'yni shillig'i va amputatsiya qilingan bachadon to'qimasidan makropreparatlar olingan.

**Tadqiqotning usullari.** Adenomioz bilan kasallangan bemorlarni o'rganishda quyidagi usullar qo'llanildi: umumiy klinik, molekulyar –biologik, biokimyoviy tekshiruvlar, instrumental, morfologik, statistik tadqiqot usullaridan foydalanildi.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

bachadonning 3D ultratovush tekshiruvi orqali I darajali diffuz adenomiozli ayollarda bachadonning "o'tish zonasi" o'lchami 5,2 mm dan oshadi, II darajali adenomiozli ayollarda bu ko'rsatkich 2,38 barobar yuqori, III guruhda jarayon keng tarqalgan bemorlarda esa "o'tish zonasi" aniqlanmasligi, adenomiozning barcha klinik guruhlarda yuqori darajada qon oqimining rezistentligi kuzatilgan bo'lib, ayniqsa III darajali diffuz adenomiozda bachadon arteriyalari havzasidagi ko'rsatkichlar IRu  $0,98 \pm 0,01$ , IRa  $0,68 \pm 0,05$ , IRr  $0,60 \pm 0,03$ , IRb  $0,58 \pm 0,03$

nazorat guruhiga nisbatan IRu  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$ , IRr  $0,52 \pm 0,01$ , IRb  $0,502 \pm 0,502$  statistik jihatdan tubdan farq qilishi isbotlangan;

adenomioz kasalligi rivojlanishida MMP-9 geni A-8208 G polimorfozimi III-darajali adenomiozda yuqoriligini ko'rish mumkin (OR = 4.5; 95% CI: 1.01-19.81;  $p < 0,05$ ), bu uning kasallikning og'ir darajalari rivojlanishida qo'shgan hissasini ko'rsatadi, VEGF genida C-634G polimorfizmini variantining C alleli va GC va CC genotiplari kasallik hamma darajasida yuqoriligi adenomioz rivojlanishining patogenezga yuqori xavf omili ekanligi isbotlangan;

keng ko'lamlı morfometrik tadqiqotlar o'ziga xos xususiyati miometriyning "o'tish zonasida" bir xil tolali tuzilmalarning ko'pligi bo'lib, bu kasallikning patogenezini tushunishga yordam beradi, endometriy bez epiteliylarining miometriyga o'sib kirish chuqurligi tadqiqotda o'rganilgan materiallarda endometriyning miometriyga chuqur o'sib kirish o'choqlari o'rtacha  $9,55 \pm 15,6$  mmni tashkil qilishi isbotlangan;

adenomiozda endometriydagi antiangiogen va proangiogen o'sish omillari o'rtasidagi nomutanosiblik natijasida angiogenezning avtokrin regulyatsiyasidagi o'zgarishlar va qon tomirlarining proliferativ faolligining oshishi kuzatilgan, shuning uchun adenomiozda mahalliy angiogenez bemorlarda VEGF A konsentratsiyasining oshishi I darajali adenomiozda ( $102,5 \pm 10,1$  pg/ml) va nazorat guruhida normal ko'rsatkichlar ( $54,3 \pm 12,5$  pg/ml) statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ( $p < 0,05$ ) bo'lib, bu angiogenezning avtokrin regulyatsiyasidagi o'zgarishlarni va qon tomir faolligining oshishi isbotlangan.

#### **Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

ultratovush tekshiruvı natijalari I darajali adenomiozli bemorlarda 100% hollarda bachadonning "o'tish zonasi" ko'rinishi o'rtacha 5,2 mm bo'lganligi aniqlangan va bu belgi I darajali adenomiozning exografik mezonı ekanligi vabachadon arteriyasi va uning shoxlarida gemodinamik ko'rsatkichlari turli darajadagi diffuz adenomiozda bachadon arteriyasi va uning shoxlarida qon oqimining qarshilik ko'rsatkichlari o'zgarishi aniqlangan, ushbu o'zgarishlar adenomioz tarqalish darajasidan qat'i nazar bachadonning funksional holatini baholash uchun muhim diagnostik ma'lumotlarga asoslangan;

endometriy bez epiteliylarining miometriyga o'sib kirish chuqurligi tadqiqotda o'rganilgan materiallarda endometriyning miometriyga chuqur o'sib kirish o'choqlari o'rtacha  $9,55 \pm 1,56$  mm ni tashkil qilgan, shuningdek 2 sm va undan chuqur o'sib kirgan adenomioz o'choqlarida tadqiqot davomida uchramasliga asoslangan;

adenomioz kasalligi rivojlanishida MMP-9 geni A-8208 G polimorfozimi III-darajali adenomiozda yuqoriligini ko'rish mumkin (OR = 4.5; 95% CI: 1.01-19.81;  $p < 0,05$ ), bu uning kasallikning og'ir darajalari rivojlanishida qo'shgan hissasini ko'rsatadi, VEGF genida C-634G polimorfizmini variantining C alleli va GC va CC genotiplari kasallik hamma darajasida yuqoriligi asoslangan;

angiogen omillarning faolligi bachadon bo'yni shillig'ida oshishi adenomiozning dastlabki bosqichlarida endometriyda angiogenezning avtokrin regulyatsiyasi buzilganini ko'rsatishi VEGF-A konsentratsiyasini bachadon bo'yni shillig'ida qo'shimcha erta invaziv bo'lmagan diagnostika belgilaridan biri ekanligiga asoslangan.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi** tadqiqotda qo'llanilgan zamonaviy yondashuv va usullar, nazariy malumotlarning olingan natijalar bilan mos kelishi,

olib borilgan tekshiruvlarning uslubiy jihatdan to'g'riligi, bemorlar sonining yetarli ekanligi, statistik tekshirish usullari yordamida ishlov berilganligi, shuningdek tadqiqot natijalari xalqaro va mahalliy ma'lumotlar bilan taqqoslanganligi, chiqarilgan xulosa va olingan natijalarning vakolatli organlar bilan tasdiqlanganligi bilan asoslangan.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomioz kasalligining patogenezi haqidagi tushunchalar kengaytirilishi, bachadonning "o'tish zonasi" ultratovush belgilari, doppler orqali qon tomir qarshiligini aniqlash (IR), adenomioz rivojlanishining genetik va immunoferment angiogen omillar (VEGF A) tekshiruvi, doppler stress testi kabi yangi usullarni ishlab chiqilganligi va ularning ilmiy asoslanganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati, reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomioz kasalligining noinvaziv erta diagnostika qilishda I darajali adenomiozning ultratovush belgilari qilib "o'tish zonasi" qalinligi 5 mm dan ortiq bo'lsa, doppler funksional stress testi qiymati 1,2 dan yuqori va bachadon bo'yni shillig'ida VEGF-A darajasi 80 pg/ml dan yuqori bo'lsa, birinchi darajadagi adenomioz tashxislashga yangi mezonlar ishlab chiqishga erishilganligi bilan izohlanadi.

**Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi.** Tadqiqot reproduktiv yoshdagi adenomiozli ayollarning instrumental, molekulyar-biologik, morfologik va biokimyoviy xususiyatlarini aniqlash va baholash bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

*birinchi ilmiy yangilik:* bachadonning 3D ultratovush tekshiruvi orqali I darajali diffuz adenomiozli ayollarda bachadonning "o'tish zonasi" o'lchami 5,2mmdan oshadi, II darajali adenomiozli ayollarda bu ko'rsatkich 2,38 barobar yuqori, 3 guruhda jarayon keng tarqalgan bemorlarda esa "o'tish zonasi" aniqlanmasligi, adenomiozning barcha klinik guruhlarda yuqori darajada qon oqimining rezistentligi kuzatilgan bo'lib, ayniqsa III darajali diffuz adenomiozda bachadon arteriyalari havzasidagi ko'rsatkichlar IRu  $0,98 \pm 0,01$ , IRa  $0,68 \pm 0,05$ , Irr  $0,60 \pm 0,03$ , IRb  $0,58 \pm 0,03$  nazorat guruhiga nisbatan IRu  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$ , IRr  $0,52 \pm 0,01$ , IRb  $0,502 \pm 0,502$  statistik jihatdan tubdan farq qilishi isbotlanganligi Toshkent tibbiyot akademiyasining muofiqlashtirilgan ekspert kengashi 2024 yil 13-maydagi №05-24/319-t sonli qarori bilan tasdiqlangan "Adenomiozni noinvaziv erta diagnostika usuli" nomli uslubiy tavsiyanomasi tarkibiga kiritilgan va Toshkent shahar 5-son Tug'ruq kompleksi 10.07.2024 yildagi №73-sonli va RIO va BSIATM Xorazm viloyati filialining 9.07.2024 yildagi №87-sonli buyruqlari asosida amaliyotga tadbiiq etilgan. (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Ilmiy - texnik kengashining 10.12.2024 yildagi №10/63-son xulosasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** adenomioz bilan kasallangan bemorlarda ultratovush tekshiruvi natijalariga ko'ra, endometriyga tutashgan exogenlik zonasi ("o'tish zonasi") o'lchash orqali ayollarda erta noinvaziv diagnostika usullarining joriy etilishi tashxis jarayonida qimmat va invaziv tekshiruvlardan voz kechish imkoniyati paydo bo'lgan, adenomioz erta noinvaziv tashxislash mezonini ishlab chiqilgan, ushbu mezon orqali kasallikka erta noinvaziv tashxislash adenomiozning birinchi darajasidayoq aniqlash, uni erta konservativ davolash va kasallik simptomlarini kamaytirgan. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** tadqiqotda adenomioz kasalligini UTT, Doppler, funksional stress

test, biokimyoviy usullar kasallikni erta noinvaziv aniq tashxis qo'yish mezonini ishlab chiqish orqali 125 nafar bemorga aniq tashxis qo'yish uchun umumiy hisobda byudjetdan tashqari 64750000 so'm mablag' iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** reproduktiv yoshdagi bemorlarda ultratovush tekshiruv natijalariga ko'ra, endometriyga tutashgan exogenlik zonasi ("o'tish zonasi") o'rganish kasallikni erta noinvaziv tashxislash adenomiozning birinchi darajasidayoq aniqlash uni erta konservativ davolash va kasallik simptomlarini kamaytiradi va har bir bemor uchun o'rtacha 518000 so'm mablag'ni tejash imkonini bergan;

**ikkinchi ilmiy yangilik:** adenomioz kasalligi rivojlanishida MMP-9 geni A-8208G polimorfozimi III-darajali adenomiozda yuqoriligini ko'rish mumkin (OR = 4.5; 95% CI; 1.01-19.81; P<0,05), bu uning kasallikning og'ir darajalari rivojlanishida qo'shgan hissasini ko'rsatadi, VGEF genida C-634G polimorfizmini variantining C alleli va GC va CC genotiplari kasallik hamma darajasida yuqoriligi adenomioz rivojlanishining patogenezga yuqori xavf omili ekanligi isbotlanganligi Toshkent tibbiyot akademiyasining muofiqlashtirilgan ekspert kengashi 2024 yil 13-maydagi №05-24/319-t sonli qarori bilan tasdiqlangan "Adenomiozni noinvaziv erta diagnostika usuli" nomli uslubiy tavsiyanomasi Toshkent shahar 5-son Tug'ruq kompleksi 10.07.2024 yildagi №73-sonli va RIO va BSIATM Xorazm viloyati filialining 9.07.2024 yildagi №87-sonli buyruqlari asosida amaliyotga tadbiiq etilgan. (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Ilmiy–texnik kengashining 10.12.2024 yildagi №10/63-son xulosasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** adenomiozning rivojlanishiga moyillik ma'lum noqulay irsiy fonni yaratadigan gen variantlari allellarga bog'liqligini o'rganish ayollarning reproduktiv tizimining o'rganishning yangi va istiqbolli tadqiqot sohasidir. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** tadqiqotda adenomioz kasaliligini UTT, Doppler, funksional stress test, biokimyoviy usullar kasallikga erta noinvaziv aniq tashxis qo'yish mezonini ishlab chiqish orqali 125 nafar bemorga aniq tashxis qo'yish uchun umumiy hisobda byudjetdan tashqari 64750000 so'm mablag' iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** adenomiozning rivojlanishiga moyillik ma'lum noqulay irsiy fonni yaratadigan gen variantlari allellarga bog'liqligini o'rganish va har bir bemor uchun o'rtacha 518000 so'm mablag'ni tejash imkonini bergan;

**uchinchi ilmiy yangilik:** keng ko'lamli morfometrik tadqiqotlar o'ziga xos xususiyati miometriyning "o'tish zonasida" bir xil tolali tuzilmalarning ko'pligi bo'lib, bu kasallikning patogenezini tushunishga yordam beradi, endometriy bez epiteliylarining miometriyga o'sib kirish chuqurligi tadqiqotda o'rganilgan materiallarda endometriyning miometriyga chuqur o'sib kirish o'choqlari o'rtacha  $9,55 \pm 15,6$  mmni tashkil qilishi isbotlanganligi Toshkent tibbiyot akademiyasining muofiqlashtirilgan ekspert kengashi 2024 yil 13-maydagi №05-24/319-t sonli qarori bilan tasdiqlangan "Adenomiozni noinvaziv erta diagnostika usuli" nomli uslubiy tavsiyanomasi va Toshkent shahar 5-son Tug'ruq kompleksi 10.07.2024 yildagi №73-sonli va RIO va BSIATM Xorazm viloyati filialining 9.07.2024 yildagi №87-sonli buyruqlari asosida amaliyotga tadbiiq etilgan. (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Ilmiy–texnik kengashining 10.12.2024 yildagi №10/63-son xulosasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** turli sabablarga ko'ra qon ketishlar, endometriyning adenomatoz giperplaziyasida va boshqa sabablar amputatsiya qilingan bachadon to'qimasi morfologik usulda o'rganilgan ushbu taqiqot kasallikning patogenetik jihatlarini o'rganish, tashxislash va davolashda yangi usullarni ishlab chiqishga imkoniyat bergan. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy**

**samaradorligi:** tadqiqotda adenomioz kasalligini UTT, Doppler, funksional stress test, biokimyoviy usullar kasallikga erta noinvaziv aniq tashxis qo'yish mezonini ishlab chiqish orqali 125 nafar bemorga aniq tashxis qo'yish uchun umumiy hisobda byudjetdan tashqari 64750000 so'm mablag' iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** bachadonni morfometrik o'rganish orkali bachadonning "o'tish zonasi" patogenetik jihatlarini ochib bergan va ushbu usul har bir bemor uchun o'rtacha 518000 so'm mablag'ni tejash imkonini bergan;

**to'rtinchi ilmiy yangilik:** adenomiozda endometriydagi antiangiogen va proangiogen o'sish omillari o'rtasidagi nomutanosiblik natijasida angiogenezning avtokrin regulyatsiyasidagi o'zgarishlar va qon tomirlarining proliferativ faolligining oshishi kuzatilgan, shuning uchun adenomiozda mahalliy angiogenez bemorlarda VGEF A konsentratsiyasining oshishi I darajali adenomiozda ( $102,5 \pm 10,1$  pg/ml) va nazorat guruhida normal ko'rsatkichlar ( $54,3 \pm 12,5$  pg/ml) statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ( $p < 0,05$ ) bo'lib, bu angiogenezning avtokrin regulyatsiyasidagi o'zgarishlarni va qon tomir faolligining oshishini isbotlanganligi Toshkent tibbiyot akademiyasining muofiqlashtirilgan ekspert kengashi 2024 yil 13-maydagi №05-24/319-t sonli qarori bilan tasdiqlangan "Adenomiozni noinvaziv erta diagnostika usuli" nomli uslubiy tavsiyanomasi va Toshkent shahar 5-son Tug'ruq kompleksi 10.07.2024 yildagi №73-sonli va RIO va BSIATM Xorazm viloyati filialining 9.07.2024 yildagi №87-sonli buyruqlari asosida amaliyotga tadbiiq etilgan. (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Ilmiy–texnik kengashining 10.12.2024 yildagi №10/63-son xulosasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** immunoferment tekshiruv uchun biomaterial bachadon bo'yni shillig'idan olingan, ushbu usul og'riqsiz, infeksiya yuqish ehtimoli yo'q, noinvaziv, adenomioz bilan og'rikan bemorlarda mahalliy angiogenez holatini baholashda VGEF A konsentratsiyasi 1-klinik guruhda 4-guruhdagi (nazorat-1) me'yoriy ko'rsatkichlarga nisbatan 1,88 martaga oshganligi aniqlangan. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** tadqiqotda adenomioz kasalligini UTT, Doppler, funksional stress test, biokimyoviy usullar kasallikga erta noinvaziv aniq tashxis qo'yish mezonini ishlab chiqish orqali 125 nafar bemorga aniq tashxis qo'yish uchun umumiy hisobda byudjetdan tashqari 64750000 so'm mablag' iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** VGEF A ni bachadon bo'yni shillig'idan aniqlash adenomiozli bemorlarda mahalliy angiogenez holatini baholashda VGEF A konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi dastlab 1-klinik guruhda ( $102,5 \pm 10,1$  pg/ml) bo'lib, 4-guruh (nazorat-1) me'yoriy ko'rsatkichlar ( $54,3 \pm 12,5$  pg/ml) statistik jihatdan sezilarli darajada oshganligi aniqlangan, ushbu ko'rsatkich yuqori aniqlikka egaligi sababli amaliyotga keng tadbiiq etish va har bir bemor uchun o'rtacha 518000 so'm mablag'ni tejash imkonini bergan.

**Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari 4 ta ilmiy anjumanlarda, jumladan 1 ta xalqaro va 3 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o'tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi.** Dissertatsiya ishi materiallari bo'yicha jami 11 ta ilmiy ish chop etilgan, shundan 5 ta jurnal maqolasi, jumladan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlardan 5 ta maqola, jumladan, 4 ta respublika, 1 ta xorijiy jurnallarda va 1 ta uslubiy tavsiyanoma nashr etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, to'rt bob, xulosa, amaliy tavsiyalar va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Umumiy hajmi 113 betni tashkil etgan.

## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

**Kirish** qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obykti va predmeti tavsiflangan, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarining amaliyotga joriy qilinishi, nashr etilgan ilmiy ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Adenomioz patogenezi o'rganishda zamonaviy imkoniyatlar va istiqbollari”** deb nomlangan birinchi bobida muammoning dolzarbligidan kelib chiqib, umumlashtirilgan adabiyot ma'lumotlari keltirilgan. Reproduktiv yoshdagi ayollarda adenomiozning o'ziga xos xususiyatlari va “o'tish zonasi”ning disfunktsiyalari o'rganilgan. Adenomiozning rivojlanishida “o'tish zonasi” buzilishi etiopatogenezning asosiy komponenti sifatida ishtirok etishi ta'kidlangan. Oddiy sharoitlarda va adenomioz tarqalishining turli darajalarida, ektopik va eutopik endometriyda proliferativ faolligi hamda angiogenik xususiyatlarini baholash orqali “o'tish zonasi”ni o'rganish, adenomiozning patogenezi haqidagi g'oyalarni chuqurlashtirish va kengaytirish istiqbollari haqida mahalliy va xorijiy nashrlardagi so'nggi 5-10 yillik adabiyotlar sharhi berilgan.

Dissertatsiyaning **«Tadqiqot materiallari va usullari»** deb nomlangan ikkinchi bobida klinik materiallarning umumiy tavsifi va tadqiqot usullari bayon etilgan. Tadqiqot 2021-yildan 2024-yilgacha bo'lgan davrda Toshkent tibbiyot akademiyasi (rektor prof. A.K.Shadmanov) Akusherlik va ginekologiya kafedrasining klinik bazasi hisoblangan Toshkent shahar 9-son tumanlararo perinatal markazida (bosh shifokor U.U.Begjanov) va “Neo Med Cardio” tibbiy-diagnostika markazida (shifokor tibbiy radiolog Polvonova S.) o'tkazilgan. Shuningdek, Respublika Patologik anatomiya markazida morfologik tadqiqotlar bajarilgan. Tadqiqotning ushbu bobida klinik va laborator tekshiruvlari, bachadon ultratovush tekshiruvi bilan birga arteriyasi havzasi tomirlarining doplerometriyasi va bachadon bo'yni shillig'ida VEGF Aning miqdori, genetik tekshiruv va turli sabablarga ko'ra ampulatsiya qilingan bachadon morfologik o'rganildi. Bemorlarni adenomioz darajasi ultratovush mezonlariga ko'ra guruhlariga bo'lindi: I guruh 30 nafar adenomioz tarqalishining I darajasi, II guruh 30 nafar adenomioz tarqalishining II darajasi, III guruh 32 nafar adenomioz tarqalishining III darajasi bilan kasallangan ayollar va IV guruh nazorat n=33 ginekologik sog'lom ayollarga ajratib o'rganilgan.

Tadqiqotlardan olingan natijalar Microsoft Office Excel-2010 elektron jadvallardan foydalangan holda shaxsiy kompyuterda olingan barcha miqdoriy ma'lumotlar o'zgaruvchanlik statistikasi usuli yordamida qayta ishlandi. Olingan natijalar o'rtacha qiymatlar (M) va o'rtacha (m) xato shaklida ifodalangan. Sifatli ma'lumotlar chastotalar (%) sifatida taqdim etilgan. O'rganilayotgan guruhlarining o'rtacha qiymatlarini solishtirganda, mumkin bo'lgan xatoning foizi juft taqqoslash uchun Student t-test jadvali yordamida aniqlandi, bu farqning ahamiyatlilik qiymatlari sifatida ifodalangan - "p", bu erda  $p < 0,05$  bo'lganda statistik ahamiyatga

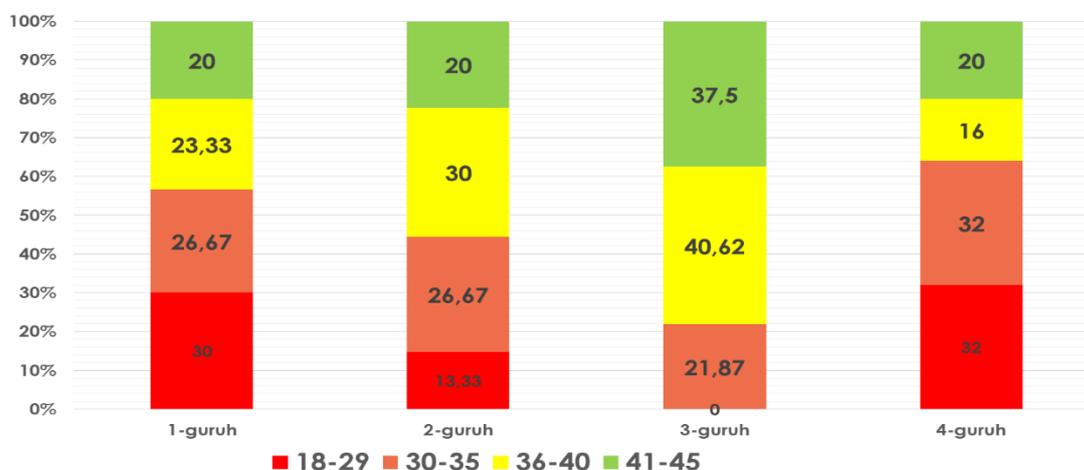
ega deb qabul qilingan. Korrelyatsiya koeffitsienti - r va uning ishonchliligi Bravais-Pirson bo'yicha hisoblangan, bu yerda 0,3-0,5 o'rtacha, 0,5-0,7 muhim va 0,7-0,9 kuchli ifodalangan.

Dissertasiyaning III bobi “Adenomioz bilan tekshirilayotgan bemorlarning klinik xususiyatlari va instrumental tekshiruv natijalari” bag'ishlangan bo'lib, turli darajadagi diffuz adenomioz bilan og'riqan bemorlarning 125 ta ambulator yozuvlari tahlil qilingan. Tadqiqotda turli darajadagi adenomioz diagnostikasida ultratovush usulining klinik xususiyatlari va axborot mazmuni baholangan.

Diffuz adenomiozni aniqlash uchun standart diagnostika usullarining informativligini baholash maqsadida tadqiqot 2021-2024-yillar oralig'ida Toshkent shaharning 9-sonli tumanlararo perinatal markazida va “Neo Med Cardio” xususiy klinikasida 125 nafar bemor ishtirokida o'tkazilgan.

Ushbu bemorlarda klinik va instrumental tadqiqot usullari asosida turli darajadagi “diffuz adenomioz” tashxisi qo'yildi. Tashxisni aniqlashda qo'llanilgan tadqiqotlar quyidagilarni o'z ichiga oladi: transvaginal ultratovush tekshiruvi (TVUS), doppler tekshiruvini o'z ichiga olgan.

Bundan tashqari, 125 nafar ayoldan 92 nafari ultratovush tekshiruvi yordamida adenomioz tashxisi qo'yilgan, 33 nafar sog'lom ayol esa nazorat guruhi sifatida tanlab olingan. Adenomiozli bemorlarni batafsil tekshirishda klinik va anamnestic o'ziga xos xususiyatlar mavjudligini ko'rsatdi. Adenomiozli bemorlarning yoshi 18 yoshdan 45 yoshgacha bo'lgan. Bemorlarni yosh bo'yicha tahlil qilishda quyidagilar aniqlangan.



### 1-diagramma. Adenomiozli bemorlarning yosh bo'yicha taqsimlanishi

Adenomioz bilan kasallangan ayollarning shifokorga asosan murojati: dismenoreya (hayz boshlanishidan 2-5 kun oldin qorinning pastki qismida og'riqlar va og'riqli hayz ko'rish), giperpolimenoreyaga, beqaror hayz davri (uzoq, 7 kundan ortiq hayz ko'rish), qisqa hayz davri bilan (21 -23 kun orasida mensturatsiya kelishi), hayzdan oldin va keyin qon surkalmalarning kelishi, shuningdek, kutilgan ovulyatsiya kunlarida ovulyatsiyaning sodir bo'lmasligi, turli intensivlikdagi bachadondan qon ketishi, 2 yildan 6 yilgacha davom etadigan bepushtligi bor ayollar. Bizning tadqiqotimizga ko'ra kasallikning eng keng tarqalgan alomati dismenoreya ekan. Barcha klinik guruhlardagi bemorlarda dismenoreya bilan kasallanish 100% ni tashkil etgan. Bundan tashqari 3-guruhda dismenoreyaning

og'irligi bemorlar tomonidan 37,5% da o'rtacha va 21,875% da og'ir deb baholangan. 1-guruhdagi 22 nafar bemorda (I darajali adenomioz) dismenoreyaning o'rtacha darajasi ustunlik qildi (73,33%). 2-guruhdagi bemorlarda (ikkinchi darajali adenomioz bilan) o'rtacha darajadagi dismenoreya 14 nafar bemorda (46,67%), og'ir darajasi esa 12 nafar (40%) aniqlangan. III darajali adenomiozli bemorlarda (3-guruh) yengil va o'rtacha dismenoreya taxminan teng nisbatda (mos ravishda 40,625 va 37,5%) sodir bo'lgan. Adenomiozli bemorlarning somatik kasalliklar anamnestik surishtiruv olib bordik va bemorlarning reproduktiv salomatligini shakllantiradigan bolalik va o'smirlik davrini hisobga olgan holda amalga oshirdik. Bolalik infeksiyalari (qizamiq, qizilcha, suvchechak, sariq) LOR a'zolarining tez-tez uchraydigan kasalliklari (surunkali tonsillit, adenoidit, sinusit va boshqalar) juda yuqori chastotali (73 nafar bemor (79,34%)), shuningdek, 4-guruh (nazorat-1) bilan solishtirganda adenomiozli bemorlarning o'tkir respirator kasalliklariga 61 nafar bemor (66,3%) yuqori sezuvchanlik, shuningdek, prepubertal va postpubertal davrda vegetative qon tomir distoniyasi bilan kasallangan bemorlarda sezilarli darajada kuzatildi va adenomioz 4-guruh (nazorat-1) bilan solishtirganda (25%, 4% ga nisbatan). Bolalikda tana vaznining ortishi 49 nafar (53,2 %) bemorda kuzatilgan.

Akusherlik va ginekologik tarixni yig'ishda adenomioz bilan og'rigan bemorda hayz ko'rish 10-11 yoshda 11 nafar bemorda (11,95% ), 12-13 yoshda – 63 nafar bemorda (68,47%), 13-14 yoshda 17 nafar bemorda (18,47%), 15 yoshdan oshgan 1 nafar bemorda (1,086%) sodir bo'lganligi aniqlandi. Nazorat guruhida hayz ko'rish o'rtacha 10-11 yoshda 3 nafar ayolda (9,09%), 12-13 yoshda 11 nafar ayolda (33,33%), 13-14 yoshda – 13 ta bemorda (39,39%), yoshda, 15 yoshdan keyin -3 nafar ayolda (9,09%) da sodir bo'lgan. Shu bilan birga, statistik jihatdan ahamiyatli guruhlararo farqlar aniqlanmadi, lekin umuman olganda, adenomiozli bemorlar 4-guruhga nisbatan erta hayz ko'rishgan (nazorat 1). Adenomioz bilan og'rigan ayollar 45 nafari (48,91%) 1 marotabadan, 21 nafari (22,8%) ikkita, 2 nafari (2,17%) uchta marotabadan tug'ruq kuzatilgan. Adenomioz bilan og'rigan 24 nafar bemorda (26%) homiladorlik kuzatilmadi va bu ko'rsatkich 1-guruhdagi bemorlarda eng yuqori ko'rsatkichga ega (birlamchi bepustlik 16 nafar (17,39%). Ushbu ko'rsatkich yuqoriligi bepustlikdan murojat qilgan ayollarda adenomioz belgilarini izlash sababli ham yuqori bo'lishi mumkin. Ikkilamchi bepustlik 8 nafar bemorda (8,69%), asosan, ikkinchi klinik guruhda kuzatildi. 62 nafar bemorda (67,39%) sun'iy abortlar sodir bo'lgan, 34 nafari (36,95%) bitta homiladorlik to'xtatilgan. 28 nafar bemorda (30,43%) ikki yoki undan homiladorlik to'xtatilgan. 31 nafar bemorda (33,8%) spontan tug'ish va yoki o'tkazib yuborilgan homiladorlik kuzatilgan. Shartli sog'lom ayollarning 4-guruhida (1-nazorat guruhi) 13 nafar (39,3%) bir marta tug'gan, 13 nafar ayol (36,3%) 2-marta tug'gan, 8 nafar (24,2%) 3-marta va undan ortiq tug'ishgan. 13 nafar ayolda (54%) 1 dan 3 gacha sun'iy abortlar bo'lgan.

#### **Turli darajadagi adenomiozli bemorlarni ultratovush tekshiruv natijalari**

Adenomiozning invaziv bo'lmagan instrumental diagnostikasi bosqichida, ushbu ishda barcha tekshirilgan bemorlarda rangli doppler yordamida ultratovush tekshiruv o'tkazildi. Exografik tadqiqot bachadonning hajmini, strukturaviy o'zgarishlarini (endometriy, "o'tish zonasi", miometriy), shuningdek qon oqimining sifat va miqdoriy ko'rsatkichlari xususiyatlariga ega qon bilan ta'minlanish xususiyatlarini, shu jumladan hayz davrida dinamik kuzatishni o'z ichiga oladi. . Tadqiqot hayz davrining birinchi va ikkinchi bosqichlarida o'tkazilgan.

1-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, adenomiozning birinchi darajasi bo‘lgan bemorlarda bachadonning o‘lchami 4-guruhdagidan deyarli farq qilmadi. Biroq, allaqachon bu bemorlarda, statistik jihatdan ahamiyatsiz bo‘lsada, birinchi fazaga nisbatan hayz davrining ikkinchi bosqichida bachadonning qalinligi, kengligi va hajmining oshishi kuzatilgan (1-jadval).

2 va 3-klinik guruhlarda 4-guruh (nazorat-1) va 1-klinik guruh bilan solishtirganda hayz davrining birinchi va ikkinchi fazalarida bachadon hajmining statistik jihatdan sezilarli o‘shishi kuzatilgan.

**1-jadval.**

**Adenomiozli bemorlarda hayz davrining dinamikasida bachadon va uning strukturaviy elementlarining o‘lchamlari.**

Guruhlar	4 guruh n = 33 (nazorat-1)		1guruh n = 30		2guruh n = 30		3 guruha n = 32	
	Erta proliferativ fazasi	O‘rta sekreksiya fazasi	Erta proliferativ fazasi	O‘rta sekreksiya fazasi	Erta proliferativ fazasi	O‘rta sekreksiya fazasi	Erta proliferativ fazasi	O‘rta sekreksiya fazasi
Bachadon tanasining uzunligi, mm	52,6±1,06	54 ±1,22	53,0±3,3	54±1,83	62±2,1	65±1,6	76±2,9	78±1,46
Old va orqa o‘lcham, mm	38±1,1	40 ±1,06	38,8±3,8	44,8±3,1	58±2,4	64±1,55	62±0,59	68±2,5
Kengligi, mm	50,8±1,4	52±1,3	51 ± 4,1	56 ±2,36	64±0,58	64±1,02	72±1,25	73±0,97
Bachadon hajmi, sm <sup>3</sup>	52,6±3,3	60,6±1,91	55±10,3	71±6,8	119,2±4,2	142,4±4,4	168±46,6	205±9,8
Qalinligi "o‘tish nasi"	3,3±0,8	3,2±0,54	5,2±0,66	7,2±0,11	12,4±0,4	13,6±0,58	-	-

Bizning ishimizda endometriyning bazal qatlamdan miometriyga kirib borishi bilan adenomiozning rivojlanishini hisobga olgan holda, “o‘tish zonasi”ni ultratovush tekshiruviga alohida e‘tibor qaratildi. 1-guruhdagi barcha bemorlarda ultratovush tekshiruv natijalariga ko‘ra, endometriyga tutashgan exogenlik zonasi (“o‘tish zonasi”) proliferativ fazada  $5,2 \pm 0,66$  mm gacha va sekretor fazada  $7,2 \pm 0,11$ mm gacha topilgan. Hayz davrining II darajali adenomiozli bemorlarda (2-guruh) qalinligi  $12,4 \pm 0,4$  mm gacha bo‘lgan “o‘tish zonasi” ham 3-guruhda keng tarqalgan jarayonga ega bo‘lgan bemorlarda “o‘tish zonasi yaxshi ajralib turmaydi, ehtimol, endometrial elementlarning miometriyga chuqur va keng kirib borishi hisobiga deb taxmin qilingan.

Bizning tadqiqotlarimizda adenomiozning eng xarakterli exografik belgilaridan biri adenomiozning ikkinchi va uchinchi bosqichlari (2 va 3-guruhlar) bo‘lgan bemorlarda 73,9% va 100% bo‘lgan bemorlarda bachadonning old va orqa devorlari hajmining oshishi edi. Bundan tashqari, II va III guruhlardagi eng katta o‘shish hayz davrining shartli ikkinchi bosqichida qayd etilgan. Adenomiozning xarakterli exografik belgisi - bachadonning yumaloq (sferik) shakli - ikkinchi bosqichida adenomiozning ikkinchi darajasi bo‘lgan bemorlarning 73,9 foizida va uchinchi darajali adenomiozli bemorlarning 89,4 foizida kuzatilgan. Siklning birinchi bosqichida xarakterli sharsimonlik faqat III darajali adenomiozli bemorlarning 65,4 foizida va II darajali adenomiozli bemorlarning 32,2 foizida

mavjud edi. Shunday qilib, erta bosqichdagi adenomioz odatda bachadonning kattalashishi va uning yumaloq (sferik) shaklini shakllantirish bilan tavsiflanmaydi.

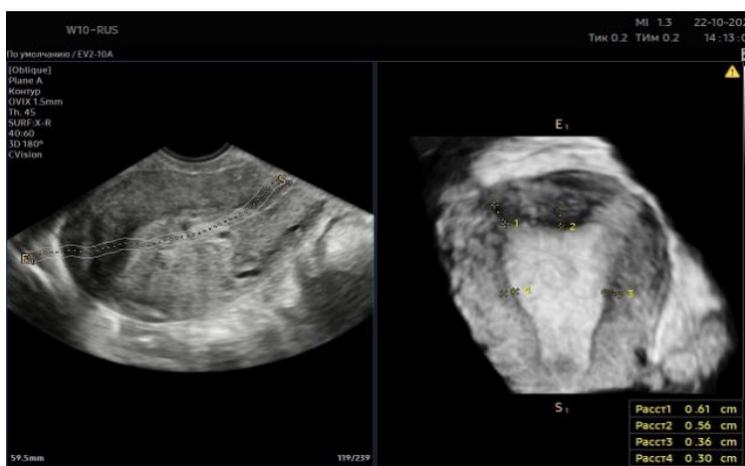
1-guruhdagi 10 nafar tekshirilgan bemorlarda (30%), 2-guruhdagi 21 ta bemorlarning 71,4 foizida va 3-klinik guruhdagi barcha bemorlarda biz miometriyning geterogen tuzilishi (hujayralik) mavjudligida namoyon bo‘ladigan adenomiozning exografik belgisini topdik, patologik jarayonga jalb qilingan hududlarda soyalanish, exogenlik darajasining pasayishi va ortishi bilan bog‘liq. 1-guruhdagi 12 nafar bemorda (40%), 2-guruhdagi 19 nafar bemorda (59,4%), miometriy va 2 dan 4 mm gacha o‘lchamdagi "o‘tish zonasi" da dumaloq shakldagi mayda pufakchali shakllar va naychali anexogen tuzilmalar aniqlangan. 2-guruhning 23 nafar bemorda (76,67%) va 3-guruhning 26 nafar (86,67%) bachadonning yumaloq (sferik) shakli kuzatilgan.

Adenomiozli bemorlarning ultratovush ma’lumotlari tarqalish darajasiga qarab 2-jadvalda keltirilgan.

## 2-jadval

### Tadqiqot guruhlarida adenomiozning sonografik belgilari.

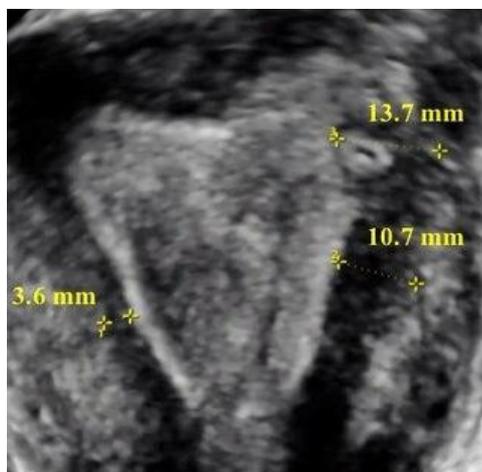
Guruhlar	1-guruh n = 30		2 guruh n = 30		3 guruh n = 32	
	Aбс.	%	Aбс.	%	Aбс.	%
Bachadon hajmining oshishi	0	0	21	70	32	100
Bachadon devorlarining assimetriyasi	0	0	12	40	19	59,4
Bachadonning yumaloq (sferik) shakli	0	0	23	78,2	26	86,9
Miometrial hujayralilik	6	25	16	69,56	24	100
Kichik kistali bo‘shliqlar va anexogen quvurli tuzilmalar	6	25	16	69,56	23	95,83
Endometriy-miometrium chegarasining geterogen tuzilishi	20	83,3	22	95,65	24	100
“O‘tish zonasi”	24	100	18	78,2	0	0



**1-rasm. I darajali adenomiozda “o‘tish zonasi”ning ultratovush o‘lchamlari 3D shaklda.**

Shunday qilib, ultratovush ma'lumotlariga ko'ra, qalinligi  $5,2 \pm 0,66$  mm bo'lgan 1-guruhdagi barcha bemorlarda endometriumga tutashgan exogenlik zonasi ("o'tish zonasi") ko'rsatilgan. (M0 = 5,2 mm)

2-guruhda bemorlarni darng 79,6 foizida ko'rilgan bo'lsa, uning qalinligi  $12,4 \pm 2,6$  mm (M0 = 10mm) gacha ko'tarilgan.



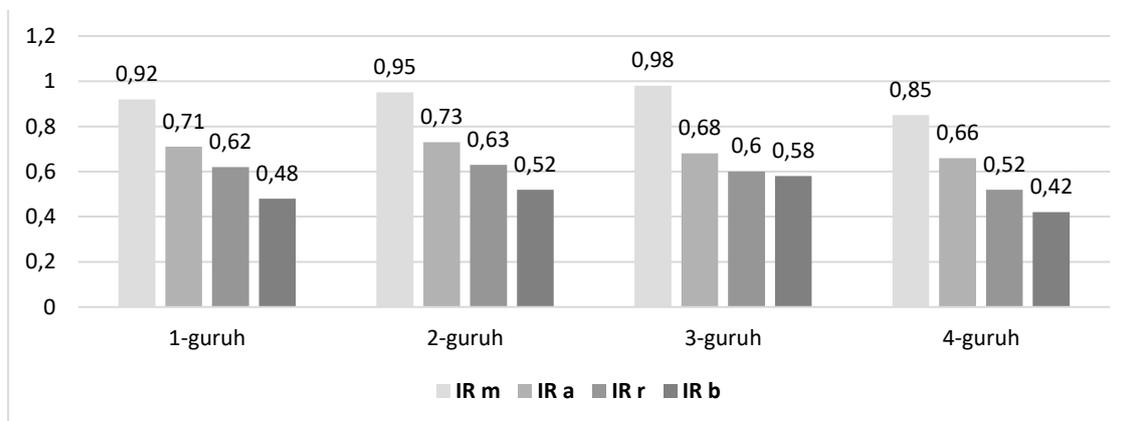
**2-rasm. II darajali adenomiozda “o'tish zonasi”ning ultratovush o'lchamlari 3D shaklda**



**3-rasm. 3-guruhda “o'tish zonasi” ko'rsatilmagan (loyqalik).**

**Adenomiozli bemorlarning bachadon arteriyasi havzasidagi qon oqimining dopplerametriik xususiyatlari.** Tadqiqotimiz natijalariga ko'ra 4-guruh (nazorat-1) ayollarida sistolik-diastolik nisbatning bachadon va yoy arteriyalarida hayz davrining sekretor fazasining o'rtasiga nisbatan qiymati statistik jihatdan kamaydi. 1-guruhdagi siklning 1 va 2-bosqichlarida bachadon va yoysimon arteriyalarda R qiymatlari o'rtasidagi farq 27,3% va 26,3% ni tashkil etdi, bu amaldagi o'zgarishlar 4-guruhdagi (1-nazorat) 27,8% va 26% ga o'zgarishiga mos keladi .Bu ko'rsatkichlar orasidagi farq miqdori 4-guruh (1-nazorat) bilan

solishtirgandda, radial va bazal arteriyalarda siklning 1 va 2-bosqichlarida R qiymatlarining sistolik-diastolik nisbatining dinamik pasayishida statistik jihatdan muhim o'zgarishlar kuzatildi (18,2 % nisbatan 6,9% ga va 16,7%.ga nisbatan 5,9% nisbatan).



## 2-diagramma. Sog'lom ayollar va adenomioz bemorlarda qarshilik indeksi (IR).

Barcha tadqiqot guruhlari va 1-nazorat guruhi (4-guruh) bemorlarida qarshilik indeksi (IR) hayz davrining dinamikasida statistik jihatdan muhim og'ishlarga ega emas edi. Shu bilan birga, barcha klinik guruhlardagi adenomioz bilan og'riqan bemorlarda yuqori darajada chidamli qon oqimi maksimal va statistik jihatdan yuqori ishonchlilik darajasi bilan kuzatildi, butun bachadon arteriyasi havzasida III darajali adenomioz bilan aniqlandi (IRu  $0,98 \pm 0,01$ , IRa  $0,68 \pm 0,05$ , IRr  $0,60 \pm 0,03$ , IRb  $0,58 \pm 0,03$  ga nisbatan IRu  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$ , IRr  $0,52 \pm 0,01$ , IRb  $0,52 \pm 0,01$ , nazorat guruhida  $0,42 \pm 0,40$ ). 1-guruhdagi bemorlarda IRda sezilarli farqlar faqat bachadon arteriyalarida kuzatildi (IRu  $0,92 \pm 0,12$  ga qarshi IRu  $0,85 \pm 0,12$  4-guruhda (nazorat-1),  $p < 0,05$ ), ikkinchi darajali adenomiozli bemorlarda - bachadon va yoysimon arteriyada (IRu  $0,95 \pm 0,15$ , IRa  $0,73 \pm 0,01$  IRu  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$  nazorat guruhi 4,  $p < 0,05$ ).

Dissertatsiyaning to'rtinchi bobi "**Reproduktiv yoshda adenomioz rivojlanishining ayollarning genetik, morfologik va biokimyoviy jihatlarini aniqlash**"ga bag'ishlangan va ular orasida korrelyatsion bog'likni ko'rsatib beradi.

Adenomioz rivojlanishida angiogenez gen omillarining rolini o'rganishga katta e'tibor berilmoqda. Angiogenez adenomioz rivojlanishining bir bog'ini hisoblanadi. Angiogenez jarayonining aktivlashishi endometriyni implantatsiyaga yordam beradi. Angiogenez omillarining, shu jumladan genetik jihatdan aniqlangan omillar qon tomirlarining proliferativ faolligi va ektopik endometriumning o'sishi omillarini muvozanati o'rganishga yordam beradi. Shu munosabat bilan genetik xavfni baholash katta ahamiyatga ega. Adenomiozning rivojlanishiga moyillik ma'lum noqulay irsiy fonni yaratadigan gen variantlari allellarga bog'liqligini isbotlangan. Angiogenez omil genlari allellari orasida adenomiozga moyillik - angiogenez va angiogen omillarning rolini ayollarning reproduktiv tizimining kasalliklari proliferativ rivojlanishida yangi va istiqbolli tadqiqot sohasidir.

Tadqiqotimizda adenomioz bilan kasallangan 61 nafar ayol qonida va 60 nafar sog'lom ayollar o'rtasida **MMP-9** genning **A-8208G** polimorfizm allellari va genotipini aniqladik.

### 3-jadval OR

#### Bemor guruhlarida MMP-9 genida A-8208G polimorfizmining allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlar

Allellar va genotiplar	Ko'rib chiqilgan allellar va genotiplar soni				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гурпух		Nazorat guruhi							
	N	%	n	%						
A	90	73,8	98	81,7	2,2	0,30	0,9	0,54 - 1,52	0,6	0,34 - 1,16
<b>G</b>	<b>32</b>	<b>26,2</b>	<b>22</b>	<b>18,3</b>	<b>2,2</b>	<b>0,30</b>	<b>1,1</b>	<b>0,56 - 2,2</b>	<b>1,6</b>	<b>0,86 - 2,92</b>
A/A	36	59,0	41	68,3	1,1	0,40	0,9	0,43 - 1,72	0,7	0,32 - 1,4
A/G	18	29,5	16	26,7	0,1	0,84	1,1	0,52 - 2,34	1,2	0,52 - 2,55
<b>G/G</b>	<b>7</b>	<b>11,5</b>	<b>3</b>	<b>5,0</b>	<b>1,7</b>	<b>0,26</b>	<b>2,3</b>	<b>0,95 - 5,53</b>	<b>2,5</b>	<b>0,63 - 9,65</b>

*Izoh – qisqartmalar ushbu va keyingi genlar bo'yicha tuzilgan jadvallar uchun:* RR (inglizcha - relative risk) - ko'rsatkich >1 bo'lganda, ushbu guruhda nazorat guruhiga nisbatan kasallikni rivojlanish ehtimoli yuqoriligini anglatuvchi nisbiy havf; OR (inglizcha - odds ratio) - ko'rsatkich >1 bo'lganda, ushbu guruhda nazorat guruhiga nisbatan kasallikni rivojlanish ehtimoli yuqoriligini anglatuvchi nisbiy imkoniyat; CI (inglizcha - confidence interval) 95% - ishonchliligi 95%, bo'nda xar ikkala ko'rsatkich 1 dan yuqori yoki past bo'lganda, ko'rsatkichlar ishonchliligi  $p < 0,05$  ga teng bo'ladi;  $\chi^2$  – xi kvadrat - guruhlarda sifat belgilari nazariy va amaliy uchrashini farqlash uchun tanlangan usul, uning ko'rsatkichi qancha yuqori bo'lsa, sifat belgilarini amalda uchrash darajasi shunchalik yuqori bo'ladi.

### 4-jadval

#### Bemor guruhlarida MMP-9 genida A-8208G polimorfizmining allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlar

Allellar va genotiplar	Ko'rib chiqilgan allellar				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Diffuz adenomiozning III darajasi		Nazorat guruhi							
	N	%	N	%						
A	30	71,4	98	81,7	2,0	0,29	0,9	0,3 - 2,58	0,6	0,25 - 1,26
<b>G</b>	<b>12</b>	<b>28,6</b>	<b>22</b>	<b>18,3</b>	<b>2,0</b>	<b>0,29</b>	<b>1,1</b>	<b>0,68 - 1,93</b>	<b>1,8</b>	<b>0,79 - 3,99</b>
A/A	13	61,9	41	68,3	0,3	0,66	0,9	0,21 - 3,94	0,8	0,27 - 2,12
A/G	4	19,0	16	26,7	0,5	0,59	0,7	0,11 - 4,73	0,6	0,19 - 2,2
<b>G/G</b>	<b>4</b>	<b>19,0</b>	<b>3</b>	<b>5,0</b>	<b>3,9</b>	<b>0,10</b>	<b>3,8</b>	<b>0,85 - 17,07</b>	<b>4,5</b>	<b>1,01 - 19,81</b>

Adenomioz III darajasi bilan kasallangan MMP-9 geni A-8208G polimorfizmining GG genotipi va nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan ahamiyatli darajada yuqori ekanligi aniqlandi, shuningdek,  $X^2 = 3.9$  va  $p = 0.1$  bo'lgan nazorat namunasi vakillariga (5,0%) nisbatan adenomiozli (19,0%) bilan respondentlarda bir oz ko'proq tarqalgan. Ushbu allel tashuvchilarda patologiyani rivojlanish xavfi -1.01-19.81 ishonch oralig'i bilan  $OR=4.5$

## 5-jadval

### VEGF genida C-634G polimorfizmining allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlar

Allellar va genotiplar	Ko'rib chiqilgan allellar va genotiplar soni				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	
	Asosiy guruh		Nazorat guruhi							
	n	%	n	%						
C	37	30,3	23	19,2	4,0	0,10	1,6	0,96 - 2,6	1,8	1,02 - 3,32
G	85	69,7	97	80,8	4,0	0,10	0,6	0,32 - 1,25	0,5	0,3 - 0,98
C/C	3	4,9	2	3,3	0,2	0,75	1,5	0,35 - 6,27	95% CI	0,24 - 9,21
C/G	31	50,8	19	31,7	4,6	0,11	1,6	0,81 - 3,17	2,2	1,07 - 4,65
G/G	27	44,3	39	65,0	5,2	0,08	0,7	0,34 - 1,37	0,4	0,21 - 0,88

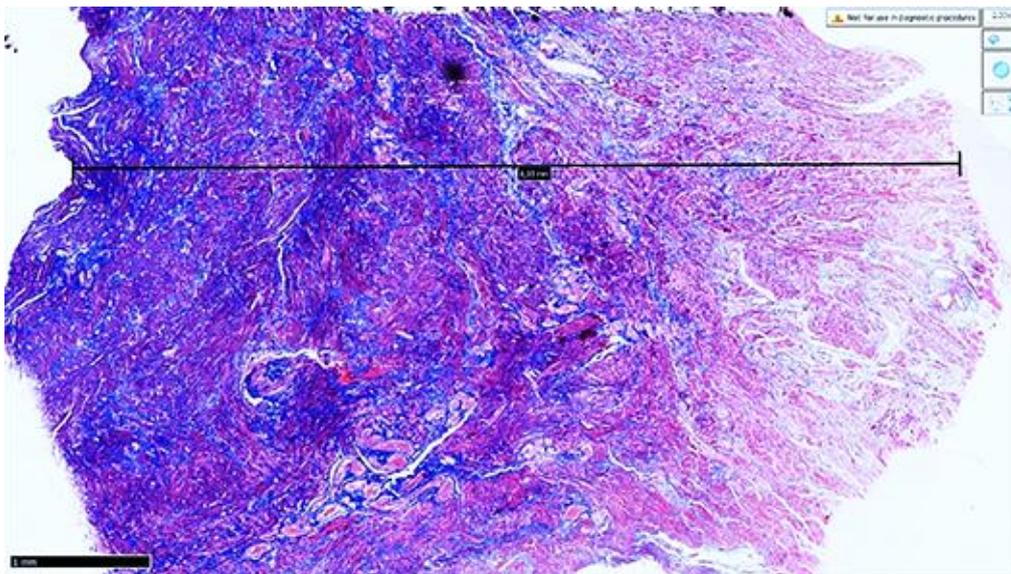
Biz o'tkazgan molekulyar genetik tadqiqot natijasida VEGF genining C-634G polimorf hududining CC genotipi (30,3%) nazorat guruhidagi ayollarda ustun ekanligi, GG genotipi (44,3%) esa kamroq topilganligi aniqlandi (1-jadval). Adenomiozli ayollarda VEGF genining C-634G polimorfizmining C noxush allellari ( $x^2 = 4,0$ ;  $p = 0,1$ ) va CC genotiplari ( $x^2 = 0,2$   $p = 0,75$ ) taqsimoti taqqoslash nazorat guruhidagidan farq qiladi. Ularda VEGF genining C-634G polimorfik mintaqasining CC genotipi ham ustunlik qilgan (4.9% hollarda), lekin C/G va CC genotiplarining chastotasi nazorat guruhiga qaraganda yuqori edi. Bundan tashqari, adenomiozning C alleli ( $OR = 1,92$ ) va ushbu polimorfizmning GC ( $OR = 2,2$ ) va CC ( $OR = 1,50$ ) genotiplari bilan ijobiy bog'liqligi aniqlandi.

Ayollar bachadonidan turli sabablarga ko'ra qon ketishlar, endometriyning adenomatoz giperplaziyasi va boshqa sabablar, amputatsiya qilingan bachadon to'qimasi, makropreparatlar (olib tashlangan bachadon) morfologik usulda o'rganildi. Har bir to'qimadan 2-5-tagacha bo'lak kesib olindi. Chegaralarda o'tuvchi soha uchun xos bo'lgan morfologik belgilarning aniq bir mezonlar asosida baholash imkonini bermadi. Chunki, endometriy bazal va funksional qavatlar stromasida asosan fibroblastlar va gistiotsitlarni turli darajadagi variabel aralashmasi, siyrak tolali biriktiruvchi to'qima, oraliqda turli kalibrdagi mayda arterial tomirlarning spiralsimon ko'rinishdagi tuzilmalari uchraydi. Asosan, bazofil va eozinofil bo'yalgan endometriy bez epiteliylarining turli xil ko'rinishdagi bez

tuzilmalari aniqlanadi. Miometriyning subendometrial sohalarida turli mushak tutamlarining tarmoqlangan tutamlari joylashgan bo'lib, oraliqda mayda kalibrli arterial qon tomirlari va ovalsimon ko'rinishdagi vena qon tomirlari aniqlanadi. Endometriy va miometriy oralig'ida «junctional zone»ga xos bo'lgan aniq morfologik belgilar aniqlanmadi.

Trixrom (Van-Gizon+Masson+Veygert) usulida tayyorlangan mikronamunalarni bo'yash orqali olingan ma'lumotlarni morfologik tasniflari quyidagicha.

Endometriynining bazal qavati sohasida ekstrasellyulyar matrkisda turli xil tabiatli tolali tuzilmalarning intensiv bo'yalishi, qon tomir va bez perimetrda kollagen tolalarning xar xil qalinlikda joylashganligi, xuddi shu kollagen tolalarning miometriy va endometriy chegarasidagi miotsitlar tutamlari perimetrda xam joylashganligi aniqlanadi. Tabiatan kollagen tolalarning o'zaro juda o'xshash strukturalardan tarkib topganligi, patologiyalarda ularni bir xil o'zgarishlarga olib kelishini ko'rsatadi. Jumladan, miometriy va endometriy chegaralarini aniqlash uchun "Hamamatsu NanoZoomer" gistoskan apparida 1,5x2,0 smlik tayyorlangan to'qima skanerlandi. Olingan mikronamunalar NDP.view 2+ ImageJ dasturida o'lchandi. Endometriy va miometriy oralig'idan 6,35mm (6350mkm) uzunlikdagi sohasi o'lchandi. (6-rasmga qarang).

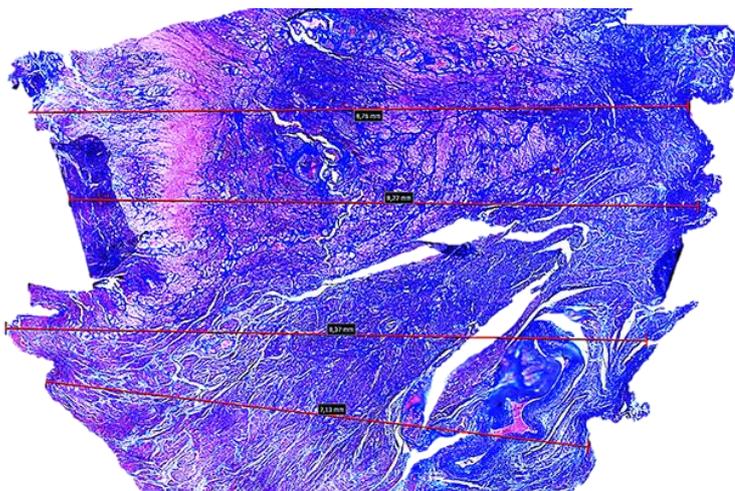


**4-rasm. Endometriy va miometriy chegaralari oralig'ida bir xil tabiatli kulrangdagi 1 – tip kollagen tolalar aniqlanadi. Hamamatsu NanoZoomerda skaner qilingan va 2 o'lchamdagi tasviri keltirilgan. Bo'yoq Trixrom. O'lchami 2x10.**

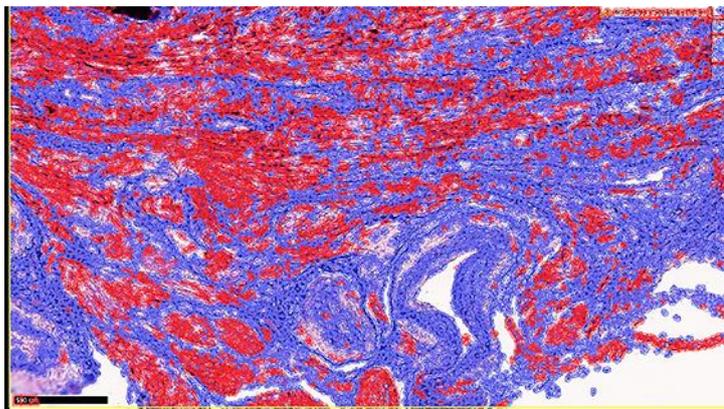
Asosiy tadqiqot natijalarimiz orqali, bachadon edometriysi va miometriysi oralig'idagi chegaralarning o'zaro nisbatlarini keltirishda, mushak, qon tomir va tolali tuzilmalarning egallagan maydoni konfokal multipleksli morfometriya orqali o'lchandi va ishimizni oydinlashtirish imkonini beradigan ma'lumotlar olindi, ya'ni «junctional zone» sohasining endomiometrial sohadagi ulushlarini belgilashda o'zaro o'xshash bo'lgan komponentlarini eng ko'p bo'lgan tuzilmalari 1-tipdagi kollagen tolalarning egallagan maydonini asos qilib oldik. Olingan natijalar bo'yicha o'tuvchi sohani, asosiy maydonini miometriyning qavati tashkil etib,

endometriyal qavatlarning o‘zaro nisbatlari **3,25:1,75** (65% maydonini miometriy, 35% maydonini endometriy bazal qavati ) va uni tashkil etgan aniqlandi. Aynan, tadqiqot ishimizda, o‘tuvchi sohaning tarkibiy tuzilmalarini o‘rganishda, asos qilinib, klinik-instrumental tekshiruvlarda (UTT) keltirilgan o‘rtacha kattalik 5mm, keyingi navbatda, Trixrom usulida bo‘yalgan bachadon endometriyal sohasi chegaralarini bog‘lovchi morfologik susbstratlar bo‘lgan bir xildagi tolali tuzilmalar olindi. (2-rasmga qarang).

QuPath-0.5.0+ImageJ (2024) dasturida keltirilgan morfometrik tekshiruvlardan keyingi natijalar tahlili bo‘yicha, “o‘tuvchi sohadagi” bir xil bo‘lgan tolali tuzilmalarni miometriyda ko‘p bo‘lishi, endometriyni turli xil patologiyalarini miometriyga invaziyasi oqibatida yuzaga keladigan adenomiozni patogenetik va morfogenetik jihatlarini tushunishda yordam beradi (3-rasmga qarang).



**5-rasm. Endometriy va miometriy chegaralari oralig‘i o‘lchamlarda keltirilgan bo‘lib, bir xil tabiatli kulrangdagi 1 – tip kollagen tolalar aniqlanadi. Hamamatsu NanoZoomerda skaner qilingan va 2 o‘lchamdagi tasviri keltirilgan. Bo‘yoq Trixrom. O‘lchami 2x10.**



**6-rasm. Endometriy va miometriy chegaralari oralig‘i o‘lchamlarda keltirilgan bo‘lib, bir xil tabiatli kulrangdagi 1 – tip kollagen tolalar aniqlanadi. Hamamatsu NanoZoomerda skaner qilindi, QuPath-0.5.0+ImageJ dasturida bir xil bo‘lgan tolali tuzilmalarning o‘zaro tarmoqlangan chegaralari keltirilgan. Bo‘yoq Trixrom. O‘lchami 2x10.**

Jumladan, “o‘tuvchi soha” tarkibidagi miometriy va endometriy qavatlariga xos bo‘lgan kollagen tolalarni (1-3 tip) sintezlovchi fibroblastlarning aynan, mushak qavatida ko‘p bo‘lishi, har qanday patologiyalarda (gen va xromosoma mutatsiyalari, endokrin buzilishlar, surunkali yallig‘lanish va boshqalar), bachadon mezenximal to‘qimasini javob reaksiyasi ustunligi rivojlanishi bilan davom etishi, asosan, 1-3 tipdagi kollagen tolalarning ko‘payishi, miometriy silliq mushak tutamlari perimetrida joylashgan fibroblastlarning proliferativ faolligini oshishi, bir vaqtni o‘zida xuddi shu hujayralar endometriyda xam joylashganligini inobatga olgan xolda, patogenetik jihatdan fibroblastlarda bir vaqtning o‘zida kollagen sintezini oshishi va silliq mushaklarga transformatsiyalanishi (metaplaziya) oqibatida, endometriy bezlarini mushak qavatga o‘tib kirishi va invaziyasi emas (eski talqinda yuritilgan tushunchalar), balki, endometriy bazal qavati stromasida joylashgan fibroblastlarning miotsitlarga aylanishi (transformatsiyasi) va anatomik qavatlar orasidagi chegarani buzilishi bilan namoyon bo‘lishini tushunib yetishga olib keladi.

Yuqorida keltirilgan morfologik o‘zgarishlarni muhokama qilishda, keltirilgan asoslar quyidagilar: endometriy bez epiteliylarini miometriyga o‘tib kirish chuqurligi o‘rganilgan va tadqiqotga olingan materiallarda, chuqur o‘tib kirgan o‘choqlari o‘rtacha  $9,55 \pm 1,56$  mmni tashkil etib, 2 sm va undan chuqurga o‘tib kirgan adenomioz o‘choqlari tadqiqotimizda uchramadi.

#### **Bachadon bo‘yni shilling‘ida VEGF-A darajasi o‘rganish.**

Bachadon bo‘yni shilling‘ida o‘rganish ayol jinsiy a‘zolarining yuqumli va onkologik kasalliklarini tashxislash uchun keng qo‘llaniladi, chunki uni o‘rganish invaziv emas va bachadon bo‘yni sekretsiyasi eruvchan shaklda neoangiogenez jarayonlarining ingibitorlari va bachadon to‘qimalarining mahalliy gomeostazini faollashtiruvchilarini o‘z ichiga oladi. Adenomiozda VEGF A ni kasallikning turli darajalarida bachadon bo‘yni shilling‘ida angiogen omillar o‘rganishni maqsad qildik.

Sog‘lom ayollarning 4-guruhi bilan solishtirganda adenomiozli bemorlarda mahalliy angiogenez holatini baholashda VEGF-A konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi dastlab 1-klinik guruhda ( $102,5 \pm 10,1$  pg/ml) bo‘lib, 4-guruh (nazorat-1) me‘yoriy ko‘rsatkichlar ( $54,3 \pm 12,5$  pg/ml)  $p < 0,05$  da) statistik jihatdan sezilarli darajada oshganligi aniqlangan ( $p < 0,05$ ).

#### **6-jadval**

#### **4-guruhga nisbatan adenomiozli bemorlarda bachadon bo‘yni shilling‘ qavatidagi antiangiogenik belgilarning tarkibi (nazorat-1).**

Ko‘rsatkich	4 guruh n = 33	1 guruh n = 30	2 guruh n = 30	3 guruh n = 32
VEGF-A, pg/ml	$54,6 \pm 3,6$	$102,9 \pm 10,1$	$768,5 \pm 15,39$	$968,53 \pm 14,39$

*Izoh:* 1-nazorat guruhidagi qiymatlardan qiymatlarning statistik jihatdan muhim farqlari,  $p < 0,05$ .

Bachadon bo‘yni shilling‘ qavatida antiangiogen va proangiogen o‘rish omillari faolligining oshishi o‘rtasidagi bunday nomutanosiblik adenomiozning dastlabki

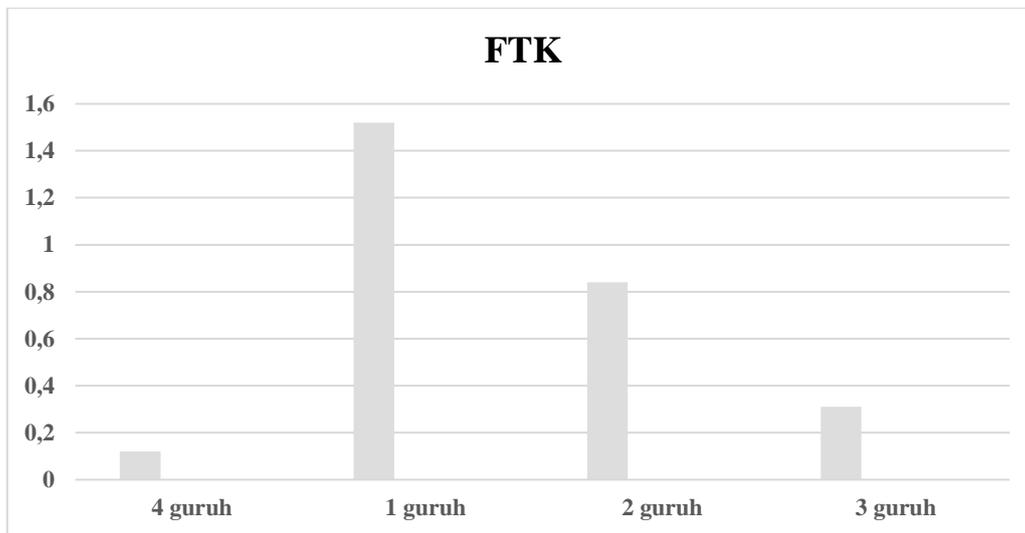
bosqichlarida endometriyda angiogenezning avtokrin regulyatsiyasi o'zgarishini va natijada proliferativ faollikning oshishini qon tomirlari va endometrial to'qimalarning invaziv o'sishi ko'rsatadi.. Bundan tashqari, turli darajadagi adenomiozda bachadon bo'yni shilliq qavatidagi angiogenezning olingan parametrlari statistik jihatdan muhim farqlar VEGF-A darajasini I darajali adenomiozni tekshirish uchun invaziv bo'lmagan mezonlardan biri sifatida ishlatishga imkon beradi.

**Doppler funksional stress testini ishlab chiqish va natijalari.** Adenomiozda haddan tashqari patologik angiogenez bachadon ichi qon oqimining qarshiligini oshirishga olib keladi (Tapilskaya N.I. va boshq., 2015). Yuqoridagilarni hisobga olgan holda, adenomiozning rivojlangan darajalari bo'lgan miometrial zonadagi mikrotomirlar allaqachon vazodilatator zahirasidan foydalangan va qo'shimcha arteriovenoz shuntlarni ochish imkoniyatini yo'qotgan deb taxmin qildik adenomiozning dastlabki darajalari bo'lgan bemorlarning miometriyasida ko'payishi, bu erda miometrial qon oqimining zaxirasi saqlanib qolgan bo'lishi mumkin. Ushbu farqlar adenomiozning dastlabki bosqichlarida ultratovush tashxisini optimallashtirish uchun taklif qilingan funksional stress testimizning patofiziologik asosini tashkil etdi.

Bachadon, yoysimon, radial va bazal arteriyalarda IRni gorizontol holatda o'lchagandan so'ng, bemordan tizza bo'g'imlarida egilgan oyoqlarini 90° burchak hosil qilib, besh marta ko'kragiga olib kelish so'raladi, shundan so'ng IR bachadon arteriyasi havzasida qayta o'lchanadi (maksimal sistolik va diastolik oxirgi tezlik o'rtasidagi farqning maksimal sistolik qon oqimi tezligiga nisbati) va ko'rsatkichlar dinamikasi baholandi. Bachadonning asosiy arteriyasida qon oqimini o'lchashning nisbiy soddaligi va maqbul davomiyligini hisobga olgan holda, amaliy foydalanish uchun biz boshlang'ich IRua (bachadon arteriyalarining qarshilik indeksi) va IR1ua o'rtasidagi farqning nisbati sifatida hisoblangan stress test koeffitsiyentini ishlab chiqdik. (funksional testdan so'ng olingan natija) boshlang'ich IRua ga, 10 ga ko'paytiriladi.

$$FTK = \frac{IRua - IR1ua}{IRua} \times 10$$

Adenomioz bilan og'rigan bemorlarda, hatto I bosqich, bachadon arteriyasi havzasida yuqori darajada chidamli qon oqimi kuzatiladi. 4-guruhdagi ayollarda (nazorat-1) funksional stress testini o'tkazishda qon bosimining o'rtacha qo'shimcha oshishi tufayli



### 3-diagramma - Sogʻlom ayollarda va turli darajadagi adenomiozli bemorlarda funksional stress test koeffitsiyenti.

Bachon ichi tomirlari bachadonning yoysimon, radial va bazal tomirlarida qarshilik indeksining statistik jihatdan ahamiyatsiz oʻsishi mavjud ( $p > 0,05$ ). Sogʻlom ayollarning bachadon arteriyalarida qarshilik indeksida hech qanday oʻzgarish kuzatilmadi, bu odatda salbiy test sifatida qabul qilindi. Adenomiozli barcha ayollarda funksional test ijobiy deb baholandi, chunki miometriyning bachadon, yoysimon va radial tomirlarida qarshilik indeksida statistik jihatdan sezilarli paradoksal pasayish kuzatildi ( $p < 0,05$ ). Biroq, deyarli 4-guruh qiymatlariga (nazorat 1) bachadon arteriyasi havzasidagi qarshilik indeksi faqat 1-guruhdagi bemorlarda (adenomioz I daraja) kamaydi.

### XULOSALAR

1. Adenomioz I darajasi erta reproduktiv yoshda (56,67 %) boshlanib III darajasida kech reproduktiv yoshda (78,125%) oʻzini namoyon qiladi. Adenomiozning dastlabgi bosqichi bilan ogʻrigan bemorlarda kasallikning klinik koʻrinishida dismenoreya, hayzdan oldingi va keyingi qon ketish, gipermenoreya, beqaror hayz davri va bepushtlik ustunlik qiladi. Dismenoreyadan tashqari, II va III darajali adenomiozli bemorlar menometroragiya va turli intensivlikdagi bachadondan qon ketishi bilan tavsiflanadi. Bu maʼlumotlar shuni anglatadiki adenomioz surunkali kasallik sifatida erta reproduktiv yoshdagi bemorlarda kam alomatlar bilan boshlanib, hayotning kech reproduktiv bosqichida aniq klinik koʻrinishida oʻzini namoyon qilishini koʻrsatadi.

2. 1-guruhdagi barcha bemorlarda ultratovush tekshiruvi tahlillariga koʻra, endometriyga tutashgan exogenlik zonasi (“oʻtish zonasi”) proliferativ fazada  $5,2 \pm 0,2$  mm gacha va sekretor fazada  $7,18 \pm 0,11$  mm gacha, II darajali adenomiozli bemorlarda (2-guruh) qalinligi  $12,4 \pm 0,41$  mm gacha boʻlgan “oʻtish zonasi” ham 3-guruhda keng tarqalgan jarayonga ega boʻlgan bemorlarda “oʻtish zonasi yaxshi

ajralib turmaydi , ehtimol, endometrial elementlarning miometriyga chuqur va keng kirib borishi hisobiga loyqalanib ko‘ringan.

3. Adenomioz kasalligi rivojlanishida MMP-9 geni A-8208 G polimorfozimi III-darajali adenomiozda yuqoriligini ko‘rish mumkin (OR = 4.5; 95% CI: 1.01-19.81;  $p < 0,05$ ), bu uning kasallikning og‘ir darajalari rivojlanishi patogenezida ishtirok etadi, VEGF genida C-634G polimorfizmini variantining C alleli va GC va CC genotiplari kasallik rivojlanishining yuqori xavf omilidir.

4 “O‘tuvchi zona” dagi bir xil bo‘lgan tolali tuzilmalarni miometriyda ko‘p bo‘lishi, endometriyni turli xil patologiyalarini miometriyga invaziyasi oqibatida yuzaga keladigan adenomiozni patogenetik va morfogenetik jihatlarini tushunishda yordam beradi Endometriy bez epiteliylarini miometriyga o‘sib kirish chuqurligi o‘rganilgan va tadqiqotga olingan materiallarda, chuqur o‘sib kirgan o‘choqlari o‘rtacha  $9,55 \pm 15,6$ mmni tashkil etgan.

5. Bachadon bo‘yni shilliq qavatida VEGF-A ifoda darajasini aniqlash adenomiozning patogenetik asosi bilan birgalikda funksional stress testidan foydalanish patofizyologik hususiyatlarini ochib beradi bu erta tashxislash uchun qo‘l keladi. Shunday ekan adenomioz 1 darajasini tashxislash uchun “o‘tish zonasi” qalinligi 5 mm dan ortiq, FTK 1,2 dan ortiq va VEGF-A darajasi 80 pg / ml dan yuqori bo‘lsa kelajakda mezon qilib ishlatish mumkin.

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

---

**ТАШКЕНТ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**РАХИМОВА ЗУЛФИЯ АЛЛАЯРОВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ  
АДЕНОМИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2616.**

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете  
Автореферат диссертации размещён на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на веб-сайте Учёного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Муминова Зиёда Аброровна**  
доктор медицинских наук, доцент.

**Официальные оппоненты:**

**Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**  
Доктор медицинских наук, профессор  
**Каримова Феруза Джавдатовна**  
Доктор медицинских наук профессор

**Ведущая организация:**

**Республиканский специализированный  
научно-практический центр здоровья  
матери и ребёнка**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета степеней № DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентском государственном медицинском университете (зарегистрирована за №\_\_\_). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+998 71-262-33-14).

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

**А.В. Алимов**

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

**Х. А Акрамова**

Учёный секретарь Учёного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук

**К.Н.Хайтов**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире наблюдается увеличение частоты аденомиоза. За последние годы в развитых странах этот показатель возрастает до 35%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...эндометриоз встречается примерно у 10% женщин и девочек репродуктивного возраста во всем мире...»<sup>1</sup> Из них наиболее распространенной формой является аденомиоз-генитальный эндометриоз, встречающийся в 70–90% случаев. Аденомиоз у женщин репродуктивного возраста негативно влияет на репродуктивную функцию женщин, в связи с чем необходимо углубленное изучение патогенеза этого заболевания, выявление факторов риска, поиск и совершенствование методов ранней диагностики.

В настоящее время во всем мире проводится ряд научных исследований по изучению патогенетических, клинических и иммуногистохимических особенностей развития аденомиоза. Аденомиоз является частой причиной дисменореи, бесплодия, менометроррагии и хронической тазовой боли различной интенсивности, часто приводящей к психосоматическим и вегетативным расстройствам. Заболеваемость данным заболеванием в последние годы значительно возросла и нередко диагностируется на поздних стадиях (III–IV стадии), что представляет серьезную угрозу здоровью пациентов, в том числе репродуктивному. Это связано с отсутствием четких и неинвазивных критериев ранней стадии аденомиоза. Этиология и патогенез этого заболевания до сих пор остаются спорными и требуют дальнейших исследований.

В нашей стране принимаются конкретные меры по развитию медицинской отрасли и приведению медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами. В частности, разрабатываются и реализуются целевые и адресные программы, направленные на здоровье женщин репродуктивного возраста. В этой связи в соответствии с семьей приоритетными направлениями Новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы поставлен ряд задач по выводу уровня оказания медицинской помощи на новый уровень, например, такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи...»<sup>2</sup> имеют первостепенное значение. В связи с этим целесообразно изучение клинико-патогенетических основ развития аденомиоза у женщин репродуктивного возраста и разработка методов ранней диагностики.

Настоящее диссертационное исследование в определенной мере послужит реализации задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указах от 8 ноября 2019 года № ПФ-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении объемов медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям», Постановлениях от 8 сентября 2023 года № ПП-296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 6 сентября 2023 года № ПФ-156. «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения»

здоровья населения», Постановлениях от 25 апреля 2022 года № ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг» и других нормативно-правовых актах, связанных с деятельностью, по повышению качества и дальнейшему расширению объемов медицинской помощи.

**Соответствие научных исследований основным приоритетным направлениям развития науки и техники республики Узбекистан.** Данное исследования выполнены в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 190 миллионов женщин во всем мире страдают эндометриозом, и их число постоянно растет. В странах Европы заболевание встречается примерно у 35% женщин репродуктивного возраста, но эта цифра может варьировать в зависимости от численности населения, методов диагностики и географического положения (Elena Juarez-Barber, Ana Corachan др., 2024). В то же время, по данным анализов, у женщин с аденомиозом наблюдается ряд нарушений фертильности, таких как проблемы с зачатием, имплантацией, вынашиванием беременности, патологией во время беременности и родами, которые встречаются в несколько раз выше, чем у здоровых женщин. Это позволяет предположить, что аденомиоз является причиной патологических изменений во время имплантации эмбриона и на ранних сроках беременности. Также было обнаружено, что понимание основных молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе аденомиоза, имеет большое значение для лечения бесплодия, связанного с аденомиозом (Vercellini P., Bonfanti I. и др., 2019).

В СНГ по данным (Адамян Л.В. и др., 2021; Унанян А.Л. и др., 2021), эндометриозом страдают около 15% женщин репродуктивного возраста. Аденомиоз — наиболее распространенная форма генитального эндометриоза — встречается в 70–90% случаев. Аденомиоз — эстрогензависимое гинекологическое заболевание, вызывающее тазовые боли, аномальные маточные кровотечения и бесплодие (Оразов М.Р., Хилькевич и др., 2016)). Однако патогенез и этиология аденомиоза до сих пор полностью не выяснены. Причины его развития принято объяснять двумя основными теориями: а) теорией инвагинатсии — инвагинатсии глубокой части эндометрия гладкомышечными клетками миометрия или интрамиометриальными лимфатическими сосудами (И.М. Ордянец и др., 2014), б) теорией метаплазии — метапластического процесса, начинающегося с эктопического расположения эндометриальной ткани в миометрии (А.Л. Унанян и др., 2013; Л.М. Непомнящих, 2012; Е.А. Коган и др., 2015). Многие авторы подчеркивают, что для определения патогенеза аденомиоза необходимы комплексные исследования.

Заболеваемость аденомиозом в нашей стране растет с каждым годом, и это связано с внедрением современных методов диагностики. Диагностика аденомиоза затруднена ввиду наличия множества классификаций, многообразия клинической картины, а также ввиду того, что диагноз часто подтверждается только после гистологического исследования. В нашей стране научные исследования по данному заболеванию были посвящены

современным подходам диагностики и лечения миомы матки и аденомиоза, которые встречаются сочетано у женщин репродуктивного возраста (профессор Бабаджанова Г.С. и Абдурахмонова С.И. 2018). Проведены научные исследования по клинико-иммунологическим критериям развития и дифференциальной иммунокоррекции генитального эндометриоза у женщин (Исмоилова Д.У., Магзумова Н.М. и др.).

Стоит отметить, что проведенные до настоящего времени исследования в основном были сосредоточены на клинических симптомах и иммунологических характеристиках эндометриоза, однако не было проведено достаточного количества исследований клинических особенностей, патогенеза и ранней неинвазивной диагностики аденомиоза у женщин репродуктивного возраста. Отсутствие исследований по данной проблеме требует более глубокого изучения, что обосновывают актуальность темы данной диссертации.

**Связь диссертационного с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научный –исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 012300281 по теме «Медико-социальные проблемы охраны здоровья женщины и ребенка. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики» (2023-2027 годы).

**Целью исследования** является определение клинико-патогенетических аспектов развития аденомиоза у женщин репродуктивного возраста и разработать эффективные методы ранней диагностики.

**Задача исследования:**

определить распространенность аденомиоза у женщин репродуктивного возраста, оценить клинические особенности аденомиоза на разных стадиях;

оценить особенности ультразвуковой визуализации «переходной зоны» и функционального состояния кровотока в бассейне маточных артерий при различной степени

оценить роль генов в патогенезе развития аденомиоза путем изучения полиморфизмов А-8208G гена MMP-9 и С-634G гена VEGF;

определить патогенетические признаки «переходной зоны» путем изучения морфологических особенностей аденомиоза;

оценить и разработать метод ранней неинвазивной диагностики аденомиоза и его диагностическую информативность путем анализа корреляций между уровнями VEGF А в цервикальной слизи и ультразвуковых признаков «переходной зоны» матки и при различных степенях аденомиоза.

**Объектом исследования** явилось наблюдение за 125 женщинами репродуктивного возраста с диффузным аденомиозом, обратившиеся в 9-й межрайонный перинатальный центр и клинику «Нео Мед Сардио», за период 2021-2024гг.

**Предметом исследования** послужили цервикальная слизь женщин репродуктивного возраста, кровь и макропрепараты из ампутированной ткани матки.

**Методы исследования.** В исследовании использовались: общеклинические и биохимические исследования, инструментальные,

молекулярно-биологические, морфологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано, что при ультразвуковом исследовании в формате 3D у больных диффузным аденомиозом I степени размер «переходной зоны» превышает 5,2 мм, у женщин со II степенью аденомиоза, этот показатель в 2,38 раза выше, а у пациенток 3 группы с распространенным процессом «переходная зона» не определяется, что у больных аденомиозом во всех клинических группах с максимально и статистически высоким уровнем достоверности наблюдалась высокая резистентность кровотока, и особенно при диффузном аденомиозе III степени, показатели в бассейне маточных артерий статистически значимо различались: IRu  $0,98 \pm 0,01$ , IRa  $0,68 \pm 0,05$ , IRr  $0,60 \pm 0,03$ , IRb  $0,58 \pm 0,03$  по сравнению с группой контроля: IRu  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$ , IRr  $0,52 \pm 0,01$ , IRb  $0,502 \pm 0,502$ ;

доказано, что у больных при развитии аденомиоза полиморфизм A-8208G гена MMP-9 проявляется выше при аденомиозе III степени (OR = 4,5; 95% CI: 1,01-19,81; p < 0,05), что свидетельствует о его значительном участии в развитии тяжелых форм заболевания. Полиморфизм C-634G гена VEGF, в частности аллель C а также генотипы GC и CC, достоверно чаще встречаются при всех степенях аденомиоза, что указывает на высокую степень риска участия этих вариантов в патогенезе заболевания;

доказано, что глубина прорастания железистого эпителия эндометрия в миометрий в среднем составила  $9,55 \pm 1,56$  мм, обнаруженное при проведенном масштабном морфометрическом исследовании, характерным явилось обилие идентичных фиброзных структур в «переходной зоне» миометрия, которое помогло понять патогенетические аспекты аденомиоза, который возникает в результате инвазии различных патологий эндометрия в миометрий;

доказано что на первой стадии аденомиоза в результате нарушения баланса между антиангиогенными и проангиогенными факторами роста в эндометрии наблюдаются изменения аутокринной регуляции ангиогенеза и усиление пролиферативной активности сосудов, таким образом при оценке состояния локального ангиогенеза у больных аденомиозом исходно отмечалось достоверное повышение концентрации VEGF-A у пациенток легкой степени аденомиоза ( $102,5 \pm 10,1$  пг/мл), а в группе контроля значения нормы ( $54,3 \pm 12,5$  пг/мл) оказались статистически значимо выше (p < 0,05), тем самым доказывая изменения аутокринной регуляции ангиогенеза и усиление пролиферативной активности сосудов.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обосновано и установлено, что по результатам УЗИ у 100% больных аденомиозом I степени наблюдалось появление «переходной зоны», размер которой в среднем составил 5,2 мм. Толщина «переходной зоны» более 5 мм считается аденомиозом I степени на основании ультразвуковых критериев, что в изученных в ходе исследования материалах средняя глубина врастания эндометрия в миометрий составила  $9,55 \pm 1,56$  мм. При этом он основан на том, что в ходе исследования не было обнаружено очагов аденомиоза, проросших на 2 см и глубже;

обосновано, что при развитии аденомиоза выявлено увеличение частоты полиморфизма A-8208G гена MMP-9 у пациенток с аденомиозом III степени

(OR = 4,5; 95% CI: 1,01–19,81;  $p < 0,05$ ), что указывает на возможную роль данного полиморфизма в прогрессировании тяжёлых форм заболевания. Также установлено, что при полиморфизме С-634G гена VEGF частота С-аллеля, а также генотипов GC и CC достоверно повышена у пациенток со всеми степенями аденомиоза, что свидетельствует о возможной ассоциации этих вариантов с развитием заболевания;

обосновано, что при диффузном аденомиозе различной степени выраженности выявляются изменения сопротивления кровотоку в маточной артерии и ее ветвях. Эти изменения предоставляют важную диагностическую информацию для оценки функционального состояния матки независимо от степени аденомиоза;

обосновано повышение активности ангиогенных факторов в цервикальной слизи, что свидетельствует о нарушении аутокринной регуляции ангиогенеза в эндометрии на ранних стадиях аденомиоза, приводящее к усилению пролиферативной активности кровеносных сосудов, тем самым доказывая, что концентрация VEGF-A в цервикальной слизи является одним из дополнительных ранних неинвазивных диагностических маркеров.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, статистической обработкой полученных данных, а также сравнением результатов исследования с международными и местными данными, подтверждением со стороны уполномоченных структур заключения и полученных результатов.

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

Научная значимость результатов исследования обусловлена расширением представлений о патогенезе аденомиоза у женщин репродуктивного возраста, разработкой и научным обоснованием новых методов, генетик, таких как выявление признаков «переходной зоны» матки, доплеровское определение сосудистого сопротивления (IR) и иммуноферментных ангиогенных факторов (VEGF A), доплеровское стресс-тестирование.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что для неинвазивной ранней диагностики аденомиоза у женщин репродуктивного возраста разработаны новые критерии диагностики аденомиоза I степени, которые являются ультразвуковыми признаками аденомиоза I степени: толщина «переходной зоны» более 5 мм, значение доплеровского функционального стресс-теста более 1,2 и уровень VEGF-A в цервикальной слизи более 80 пг/мл.

**Внедрения результатов исследования.** На основании полученных научных результатов изучения клинико-патогенетических основ аденомиоза у женщин репродуктивного возраста, путем выявления и оценки инструментальных, биохимических, молекуляр –биологических и морфологических показателей:

*первая научная новизна:* доказано, что при ультразвуковом исследовании в формате 3D у больных диффузным аденомиозом I степени размер «переходной зоны» превышает 5,2 мм, у женщин со II степенью аденомиоза,

этот показатель в 2,38 раза выше, а у пациенток 3 группы с распространенным процессом «переходная зона» не определяется, что у больных аденомиозом во всех клинических группах с максимально и статистически высоким уровнем достоверности наблюдалась высокая резистентность кровотока, и особенно при диффузном аденомиозе III степени, показатели в бассейне маточных артерий статистически значимо различались: IRu  $0,98 \pm 0,01$ , IRa  $0,68 \pm 0,05$ , IRr  $0,60 \pm 0,03$ , IRb  $0,58 \pm 0,03$  по сравнению с группой контроля: IRu  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$ , IRr  $0,52 \pm 0,01$ , IRb  $0,502 \pm 0,502$ , внедрено в практику в соответствии с методическими рекомендациями «Метод неинвазивной ранней диагностики аденомиоза», утвержденными решением Координационного экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 13 мая 2024 года №05-24/319-t и на основании приказов Родильного комплекса № 5 города Ташкента от 10.07.2024 года №73 и Хорезмского областного филиала РЦО и БСИАТМ от 9.07.2024 года №87. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 10/63 от 10.12.2024). **Социальная эффективность научной новизны:** по результатам ультразвукового исследования у больных аденомиозом, внедрение методов ранней неинвазивной диагностики у женщин путем измерения зоны эхогенности («переходная зона»), прилегающей к эндометриям, позволило отказаться от дорогостоящих и инвазивных исследований в процессе диагностики, разработан критерий ранней неинвазивной диагностики аденомиоза, по которому ранняя неинвазивная диагностика заболевания позволяет выявить аденомиоз на первой стадии, провести его раннее консервативное лечение и уменьшить тяжесть заболевания. **Экономическая эффективность научной новизны:** в ходе исследования удалось сэкономить 64750000 сумов внебюджетных средств на точную диагностику аденомиоза у 125 пациентов за счет разработки критериев ранней неинвазивной точной диагностики заболевания с использованием УЗИ, доплерографии, функционального стресс-теста, биохимических методов. **Заключение:** по результатам ультразвукового исследования у пациенток репродуктивного возраста, изучение зоны эхогенности, прилегающей к эндометриям («переходной зоны»), позволило провести раннюю неинвазивную диагностику заболевания, выявить аденомиоз на первой стадии, провести его раннее консервативное лечение и облегчить симптомы заболевания, сэкономить в среднем 518000 сумов на одну пациентку;

**вторая научная новизна:** доказано, что у больных при развитии аденомиоза полиморфизм A-8208G гена MMP-9 проявляется выше при аденомиозе III степени (OR = 4,5; 95% CI: 1,01-19,81;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о его значительном участии в развитии тяжелых форм заболевания. Полиморфизм C-634G гена VEGF, в частности аллель C а также генотипы GC и CC, достоверно чаще встречаются при всех степенях аденомиоза, что указывает на высокую степень риска участия этих вариантов в патогенезе заболевания, данные научные результаты утверждены постановлением, внедрено в практику в соответствии с методическими рекомендациями «Метод неинвазивной ранней диагностики аденомиоза», утвержденными решением Координационного экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 13 мая 2024 года №05-24/319-t и на основании приказов Родильного комплекса № 5 города Ташкента от

10.07.2024 года №73 и Хорезмского областного филиала РЦО и БСИАТМ от 9.07.2024 года №87. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 10/63 от 10.12.2024). **Социальная эффективность научной новизны:** предрасположенность к развитию аденомиоза зависит от аллелей вариантов генов, которые создают определенный неблагоприятный генетический фон, и демонстрируют роль ангиогенеза и ангиогенных факторов в пролиферативном развитии заболеваний женской репродуктивной системы. **Экономическая эффективность научной новизны:** в ходе исследования удалось сэкономить 64750000 сумов внебюджетных средств на точную диагностику аденомиоза у 125 пациентов за счет разработки критериев ранней неинвазивной точной диагностики заболевания с использованием УЗИ, доплерографии, функционального стресс-теста, биохимических методов. **Экономическая эффективность:** позволила разработать мероприятия по предупреждению заболевания в будущем и сохранению репродуктивной системы женщин за счет раннего прогнозирования заболевания. **Заключение:** Изучение генов факторов ангиогенеза в развитии аденомиоза является новым и перспективным направлением исследований в патогенезе пролиферативного развития заболеваний женской репродуктивной системы, облегчить симптомы заболевания, сэкономить в среднем 518000 сумов на одну пациентку.

**третья научная новизна:** обосновано, что при диффузном аденомиозе различной степени выраженности выявляются изменения сопротивления кровотоку в маточной артерии и ее ветвях. Эти изменения предоставляют важную диагностическую информацию для оценки функционального состояния матки независимо от степени аденомиоза, данные научные результаты были внедрены в практику Ташкентского городского родильного комплекса №5 на основании приказа №73 от 10.07.2024 г. и приказом № 87 от 9.07.2024 г. интегрировано в практику Хорезмского областного филиала РЦО и БСИАТМ. **Социальная эффективность научной новизны:** изучение зависимости предрасположенности к развитию аденомиоза от аллелей вариантов генов, создающих определенный неблагоприятный генетический фон, является новой и перспективной областью исследования репродуктивной системы женщин. **Экономическая эффективность научной новизны:** за счет разработки критериев ранней неинвазивной точной диагностики аденомиоза путем УЗИ, доплерографии, функционального стресс-теста, биохимических методов в исследовании удалось сэкономить в общей сложности 64750000 сумов внебюджетных средств на точную диагностику 125 пациентов. **Заключение:** изучение генов фактора ангиогенеза в развитии аденомиоза, изучение заболеваний репродуктивной системы женщин позволило сэкономить в среднем 518000 сумов на одну пациентку;

**четвертая научная новизна:** доказано, что при аденомиозе в результате нарушения баланса между антиангиогенными и проангиогенными факторами роста в эндометрии наблюдаются изменения аутокринной регуляции ангиогенеза и усиление пролиферативной активности кровеносных сосудов, у больных аденомиозом I степени увеличение концентрации VEGF A ( $102,5 \pm 10,1$  пг/мл) статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем и нормальных значений в контрольной группе ( $54,3 \pm 12,5$  пг/мл), что свидетельствует об изменении аутокринной регуляции ангиогенеза и повышении сосудистой активности,

внедрено в практику в соответствии с методическими рекомендациями «Метод неинвазивной ранней диагностики аденомиоза», утвержденными решением Координационного экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 13 мая 2024 года №05-24/319-t и на основании приказов Родильного комплекса № 5 города Ташкента от 10.07.2024 года №73 и Хорезмского областного филиала РЦО и БСИАТМ от 9.07.2024 года №87. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 10/63 от 10.12.2024). **Социальная эффективность научной новизны:** биоматериал для иммуноферментного исследования берется из шейки матки, этот метод безболезненный, без вероятности инфицирования, неинвазивный, при оценке состояния местного ангиогенеза у пациентов с аденомиозом было обнаружено, что концентрация VEGF А увеличилась в 1,88 раза в 1-й клинической группе по сравнению с нормальными значениями в 4-й группе (контроль-1). **Экономическая эффективность научной новизны:** за счет разработки критериев ранней неинвазивной точной диагностики аденомиоза ультразвуковым исследованием, доплерографией, функциональным стресс-тестом, биохимическими методами удалось сэкономить в общей сложности 64750000 сумов внебюджетных средств на точную диагностику у 125 пациентов. **Заключение:** При оценке состояния местного ангиогенеза у пациенток с аденомиозом выявлено, что значительное увеличение концентрации VEGF А первоначально наблюдалось в 1-й клинической группе ( $102,5 \pm 10,1$  пг/мл), в то время как в 4-й группе (контроль-1) было обнаружено статистически значимое увеличение нормальных показателей ( $54,3 \pm 12,5$  пг/мл), что позволило широко внедрить этот показатель в практику благодаря его высокой точности и сэкономить в среднем 518000 сумов на одну пациентку.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4 конференциях, в том числе на 1 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 6 научных статей, в том числе 1 в зарубежных журналах и 4 республиканских журналах рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 113 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность темы исследования, описываются цели и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие научной работы приоритетным направлениям развития науки и техники республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, приводятся сведения о внедрении результатов исследования в практику, и сведения по опубликованным научным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современные возможности и перспективы изучения патогенеза аденомиоза»** представлены обобщенные данные литературы, исходя из актуальности проблемы. Изучены особенности течения аденомиоза и дисфункции «переходной зоны» у женщин репродуктивного возраста. Подчеркивается, что нарушение «переходной зоны» является ключевым звеном этиопатогенеза развития аденомиоза. Изучение «переходной зоны» путем оценки пролиферативной активности и ангиогенных свойств в эктопическом и эутопическом эндометрии в норме и при различных степенях распространенности аденомиоза открывает перспективы для углубления и расширения представлений о патогенезе аденомиоза. Прямые клинические, инструментальные, лабораторные и морфологические сопоставления повышают возможности ранней диагностики заболевания.

Во второй главе диссертации **“Материалы и методы исследования”** изложены общая характеристика клинического материала и используемые методы исследования. Исследование проводилось в период с 2021 по 2024 год на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Ташкентской медицинской академии (ректор—профессор А.К. Шадманов), а именно в Ташкентском городском межрайонном перинатальном центре №9 (главный врач — У.У. Бегжанов) и в медико-диагностическом центре «Neo Med Cardio» (врач-рентгенолог—С. Полвонова). Морфологические исследования были выполнены в Республиканском центре патологической анатомии.

В данной главе описаны клиничко-лабораторные обследования, ультразвуковое исследование матки, доплерометрия сосудов маточной артерии, количественное определение уровня VEGF A в цервикальной слизи, генетические исследования, а также морфологическое изучение матки, удалённой по различным показаниям. Пациентки были распределены по группам в зависимости от степени выраженности аденомиоза на основании ультразвуковых критериев: I группа—30 женщин с I степенью распространения аденомиоза, II группа—30 женщин со II степенью, III группа—32 женщины с III степенью аденомиоза, IV группа (контрольная)—33 гинекологически здоровые женщины. Все количественные данные, полученные в результате исследований, были обработаны с использованием метода вариационной статистики на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010. Результаты представлены в виде средних значений (M) и средней ошибки (m). Качественные данные представлены в виде частот (%). Для сравнения средних значений между исследуемыми группами использовался t-критерий Стьюдента, при этом уровень значимости различий обозначен как p, где  $p < 0,05$  считался статистически значимым. Коэффициент корреляции r и его достоверность рассчитывались по Браве-Пирсону, где значения r от 0,3 до 0,5 трактовались как средняя степень корреляции, от 0,5 до 0,7—как значимая, а от 0,7 до 0,9 — как сильная корреляция.

Третья глава диссертации под названием **“Клинические особенности и результаты инструментального исследования больных с аденомиозом”** На основании клинических и инструментальных методов исследования у этих больных диагностирован «диффузный аденомиоз» различной степени тяжести. Для установления диагноза использовались следующие

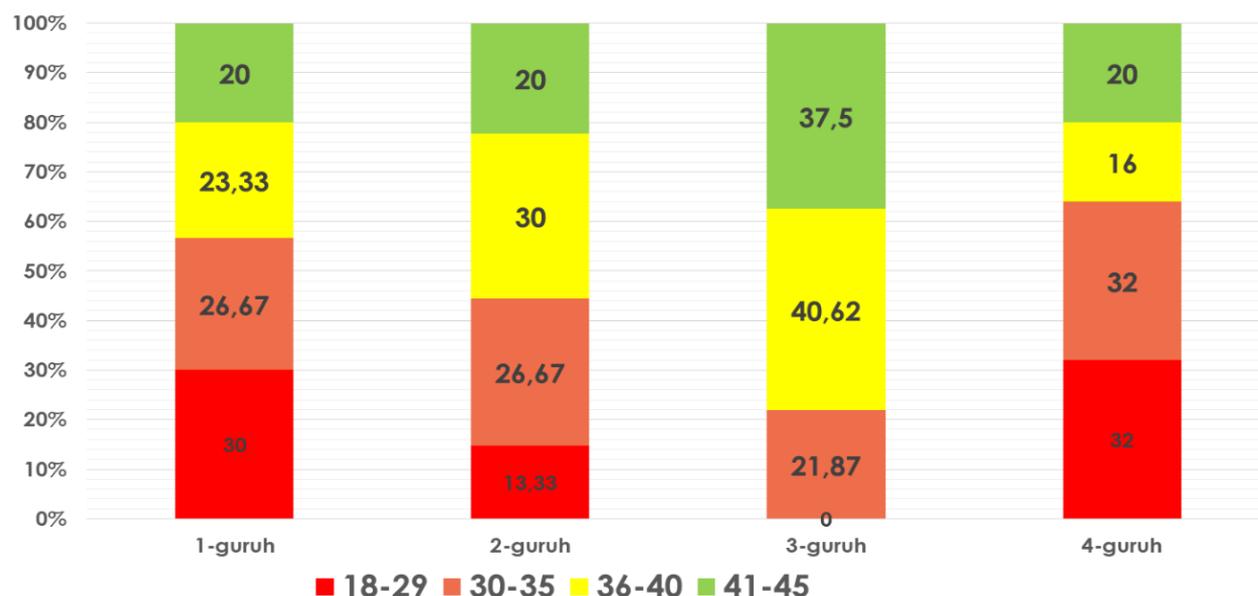
исследования: трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ), доплеровское исследование.

Проведен анализ 125 амбулаторных карт пациенток с различной степенью диффузного аденомиоза. В исследовании оценивались клинические особенности и информативность ультразвукового исследования в диагностике аденомиоза различной степени.

Первоначально всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование с использованием цветного доплеровского картиная. Целью ультразвукового исследования была оценка размеров и структурных изменений матки (эндометрия, «переходной зоны», миометрия), определение качественных и количественных показателей кровотока, а также динамическое наблюдение в течение всего менструального цикла.

Для оценки информативности стандартных методов диагностики диффузного аденомиоза исследование проводилось в период с 2021 по 2024 год на базе Межрайонного перинатального центра №9 г. Ташкента и частной клиники «Neo Med Cardio» с участием 125 пациенток.

Кроме того, у 92 из 125 женщин с помощью УЗИ был диагностирован аденомиоз, а 33 здоровые женщины были отобраны в качестве контрольной группы. Детальное обследование больных аденомиозом показало, что у большинства из них имеются клиничко-анамнестические особенности. Возраст больных аденомиозом составил от 18 до 45 лет.



### 1-диаграмма. При анализе пациентов по возрасту было выявлено следующее:

Основными жалобами женщин с аденомиозом, обращающихся к врачу были: дисменорея (боли внизу живота за 2-5 дней до менструации и болезненные менструации), гиперполименорея, нерегулярные менструальные циклы (длительные, более 7 дней менструации), короткие менструальные циклы (менструации наступают между 21-23 днями), кровянистые выделения до и после менструации, а также отсутствие овуляции в предполагаемые дни

овуляции, маточные кровотечения различной интенсивности и бесплодие продолжительностью от 2 до 6 лет. По данным нашего исследования, наиболее распространенным симптомом заболевания была дисменорея. Частота дисменореи составила 100% у пациенток всех клинических групп. При этом в группе 3 тяжесть дисменореи пациентки оценили как умеренную у 37,5% и тяжелую у 21,875%. У 22 пациенток 1-й группы (аденомиоз I степени) преобладала средняя степень дисменореи - (73,33%). У пациенток 2-й группы (со средней степенью аденомиоза) умеренная дисменорея выявлена у 14 пациенток (46,67%), тяжелая дисменорея – у 12 (40%) женщин. У пациенток с аденомиозом III степени (3-я группа) легкая и умеренная дисменорея встречалась примерно в равных долях (40,625% и 37,5% соответственно).

Наблюдалось значительное увеличение гиперполименореи и метроррагии ( $p < 0,05$ ). Кровотечения между менструациями встречались значительно чаще у пациенток 2-й клинической группы ( $p < 0,05$ ) - 9 (30%), при этом у среди пациенток всех клинических групп (72 женщины - 79,26%). Лабораторные исследования выявили анемию у 69 пациентов (75%) (таблица 8). Тяжесть анемии варьируется от легкой до тяжелой и обычно зависит от продолжительности заболевания и объема менструальной и другой маточной кровопотери. Даже у пациентов 1-й группы легкая анемия была выявлена у 15 (50%), а умеренная – у 1 (3,33%) женщины. У пациентов 2-й группы первичная анемия наблюдалась у 18 (60%) пациенток, анемия средней степени тяжести наблюдалась у 5 (13,04%) пациенток. У всех пациенток 3-й группы наблюдалась анемия различной степени тяжести: тяжелая анемия наблюдалась у 3 женщин (9,375%), умеренная анемия – у 13 женщин (40,625%), легкая анемия – у 16 пациенток (50%). Остальные общеклинические лабораторные показатели (общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) у пациентов всех клинических групп находились в пределах физиологической нормы и достоверно не отличались от показателей контрольной группы (группа 4).

При сборе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что менструации возникли у 57 (61,95%) больных аденомиозом, в возрасте 12-13 лет - у 63 (68,47%), старше 15 лет - у 17 пациенток (18,47%) и в возрасте 13-14 лет – у 10 (10,86%) женщин, у (6,3%) пациенток менструальный цикл начался в 11-12 лет. В контрольной группе менструация в среднем наступила в возрасте 13-14 лет - у 19 пациенток (57,57%), в возрасте 12-13 лет - у 11 пациенток (33,33%), после 15 лет - у 39,09%. При этом статистически значимых межгрупповых различий не выявлено, но в целом у пациенток с аденомиозом отмечалось более раннее начало менструаций по сравнению с группой контроля. У женщин с аденомиозом у 45 (48,91%) были одни роды, у 21 (22,8%) пациентки — двое родов, а у 2 (2,17%) пациенток — трое родов. У 24 пациенток (26%) с аденомиозом беременность не наступила, причем этот показатель был самым высоким у пациенток 1-й группы (первичное бесплодие 16 (17,39%). Такой высокий показатель может быть также обусловлен поиском признаков аденомиоза у женщин, обратившихся с жалобами на бесплодие. Вторичное бесплодие наблюдалось у 8 пациенток (8,69%), в основном во второй клинической группе. У 62 пациенток (67,39%) были искусственные аборты, у 34 (36,95%) была прервана одна беременность. У 28 пациенток (30,43%) было прервано две и более беременности. У 31 пациенток (33,8%)

были самопроизвольные выкидыши и/или замершая беременность. В 4 группе условно здоровых женщин (контрольная группа) 10 (40%) женщин рожали один раз, у 11 женщин (44%) в анамнезе было двое родов, у 8 (16%) пациенток было три и более родов. 13 женщин (54%) сделали от 1 до 3 искусственных аборт.

Результаты ультразвукового исследования больных аденомиозом различной степени на этапе неинвазивной инструментальной диагностики аденомиоза в данном исследовании всем обследованным больным проводилось ультразвуковое исследование с использованием цветного доплеровского картирования. Ультразвуковое исследование включает динамическое наблюдение за размерами матки, структурными изменениями (эндометрий, «переходная зона», миометрий), а также особенностями ее кровоснабжения, включая качественные и количественные показатели кровотока, в том числе в течение менструального цикла. Исследование проводилось в первую и вторую фазы менструального цикла.

Как видно из таблицы 9, размеры матки у пациенток с первой степенью аденомиоза практически не отличались от таковых в группе 4 (контроль-1). Однако у этих пациенток наблюдалось, хотя и статистически недостоверное, увеличение толщины, ширины и объема матки во второй фазе менструального цикла по сравнению с первой фазой (таблица 1).

В клинических группах 2 и 3 наблюдалось статистически значимое увеличение объема матки в первую и вторую фазы менструального цикла по сравнению с группой 4 (контроль-1) и клинической группой 1.

В нашей работе особое внимание уделялось ультразвуковому исследованию «переходной зоны» (слоя миометрия, непосредственно прилегающего к эндометрию), учитывая развитие аденомиоза с проникновением эндометрия из базального слоя в миометрий. По результатам ультразвукового исследования у всех пациенток 1-й группы выявлена зона экзогенного прилегания к эндометрию («переходная зона») размером до  $5,2 \pm 1,9$  мм в пролиферативную фазу и до  $7,2 \pm 2,6$  мм в секреторную фазу. У пациенток со II степенью аденомиоза менструального цикла (2-я группа) толщина «переходной зоны» составляет до  $12,4 \pm 2,6$  мм, тогда как у пациенток с распространенным процессом 3-й группы «переходная зона» выражена недостаточно, вероятно, из-за глубокого и обширного проникновения эндометриоидных элементов в миометрий.

В нашем исследовании одним из наиболее характерных эхографических признаков аденомиоза было увеличение объема передней и задней стенок матки, что наблюдалось у 73,9% и 100% пациенток со второй и третьей стадиями аденомиоза (группы 2 и 3). При этом наибольший прирост в группах 2 и 3 зафиксирован в условно вторую фазу менструального цикла. Характерный эхографический признак аденомиоза — круглая (шаровидная) форма матки — наблюдался у 73,9% больных аденомиозом II стадии и у 89,4% больных аденомиозом III стадии. В первой фазе цикла характерная сферичность присутствовала только у 65,4% больных аденомиозом III степени и у 32,2% больных аденомиозом II степени. Таким образом, аденомиоз на ранних стадиях обычно не характеризуется увеличением размеров матки и формированием ее округлой (шарообразной) формы.

Таблица 1

**Размеры матки и ее структурных элементов в динамике менструального цикла у больных аденомиозом**

Группы	4 группа (n=25) (контрольная)		1 группа (n=30)		2 группа (n=30)		3 группа(n=32)	
	Ранняя пролиферативная фаза	Средняя секреторная фаза	Ранняя пролиферативная фаза	Средняя секреторная фаза	Ранняя пролиферативная фаза	Средняя секреторная фаза	Ранняя пролиферативная фаза	Средняя секреторная фаза
<b>Длина тела матки, мм</b>	52,6±1,06	54± 1,22	53.0± 3,3	54 ± 1,83	62 ± 2,1	65 ± 1,6	76 ± 2,9	78 ± 1,46
<b>Переднезадний размер, мм</b>	38 ± 1,1	40 ±1,06	38,8± 3,8	44,8 ± 3,1	58 ± 2,4	64 ± 1,55	62 ± 0,59	68 ± 2,5
<b>Ширина, мм</b>	50,8 ± 1,4	52 ± 1,3	51 ± 4,1	56 ± 2,36	64± 0,58	64± 1,02	72 ± 1,25	73 ± 0,97
<b>Объем матки, см<sup>3</sup></b>	52,6+ 3,3	60,6±1,9	55± 10,3	71± 6,8	119,2± 4,2	142,4± 4,4	168±46,6	205,6±9,8
<b>Толщина «переходной зоны», мм</b>	3, 3 ± 0,8	3,2±0,54	5,2± 0,66	7,1 ± 0,11	12,4 ± 0,4	13,6 0,58	-	-

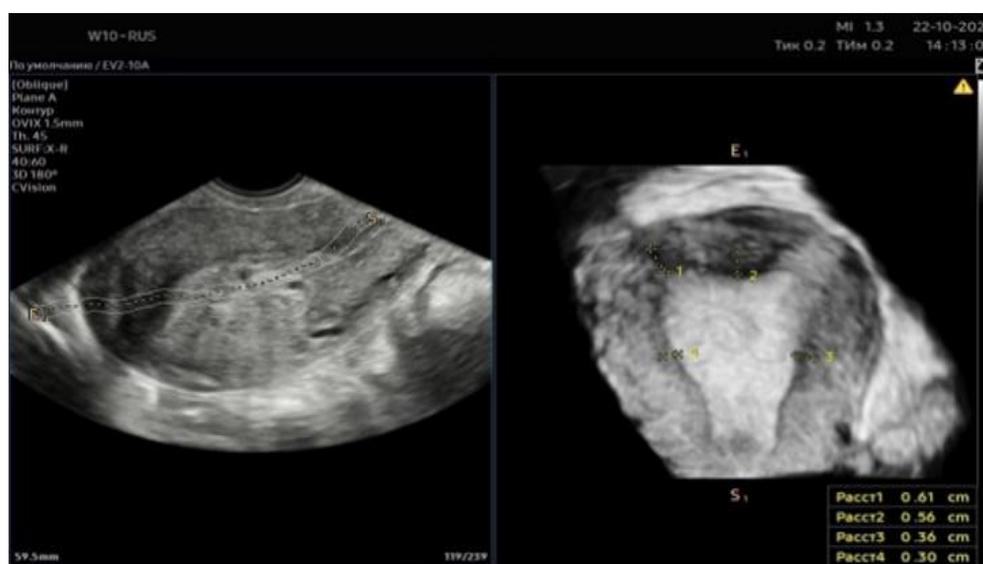
У 10 обследованных пациенток (30%) 1-й группы, у 71,4% из 21 пациентки 2-й группы и у всех пациенток 3-й клинической группы нами обнаружен эхографический признак аденомиоза, проявляющийся в наличии неоднородной структуры (клеточности) миометрия, затенение участков, вовлеченных в патологический процесс, связанное с уменьшением и увеличением уровня экзогенности). У 12 пациенток (40%) 1-й группы и у 19 пациенток (59,4%) 2-й группы в миометрии и «переходной зоне» были выявлены мелкие округлые везикулярные образования и трубчатые анэхогенные структуры размером от 2 до 4 мм. Шаровидная матка наблюдалась у 23 пациенток (76,67%) 2-й группы и у 26 пациенток (86,67%) 3-й группы.

Данные ультразвукового исследования больных аденомиозом представлены в таблице 10 в зависимости от степени распространения.

## Сонографические признаки аденомиоза в исследуемых группах

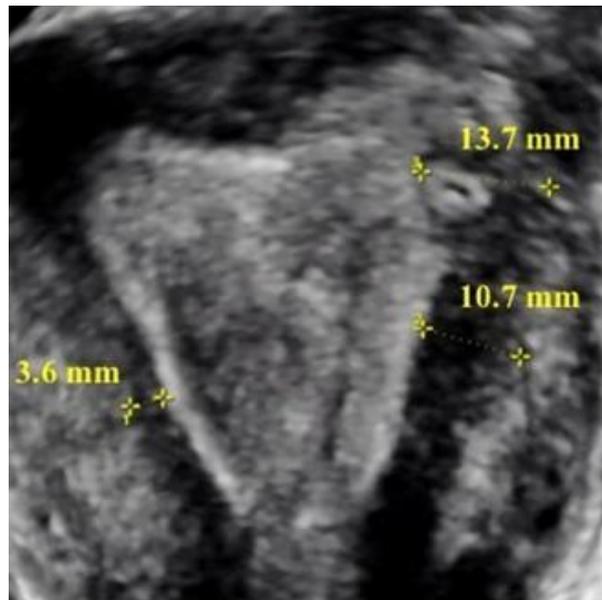
Признаки	1-группа (n=30)		2-группа (n=30)		3-группа (n=32)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Увеличение объёма матки	0	0	21	70	32	100
Асимметрия стенок матки	0	0	12	40	19	59,4
Округлая (сферическая) форма матки	0	0	23	78,2	26	86,9
Клеточность миометрия	6	25	16	69,56	24	100
Небольшие кистозные полости и анэхогенные трубчатые структуры	6	25	16	69,56	23	95,83
Гетерогенная структура границы эндометрий-миометрий	20	83,3	22	95,65	24	100
“Переходная зона”	24	100	18	78,2	0	0

По данным УЗИ, у всех пациенток 1-й группы определялась зона эхогенности («переходная зона»), прилегающая к эндометрию, толщиной  $5,2 \pm 1,9$  мм. ( $M0 = 5,2$  мм.)



**Рисунок 1** Ультразвуковые размеры «переходной зоны» при аденомиозе II степени в формате 3D

Во 2-й группе опухоль наблюдалась у 79,6% пациентов, а ее толщина увеличилась до  $12,4 \pm 2,6$  мм ( $M0 = 10$  мм).



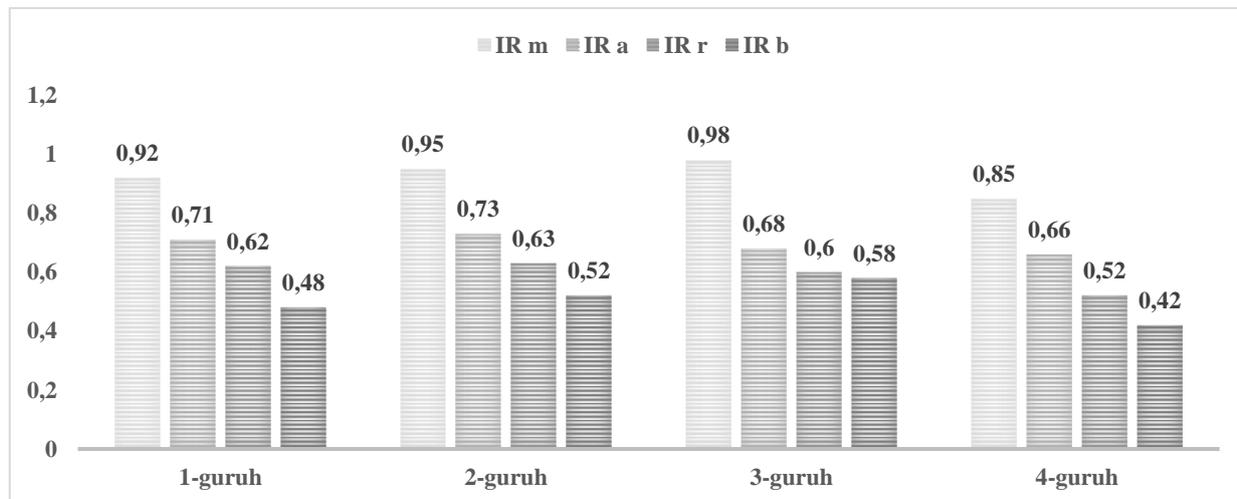
**Рисунок 2. В группе 3 «переходная зона» не показана (размыта).**



**Рисунок 2. Допплерометрическая характеристика кровотока в бассейне маточных артерий у больных аденомиозом**

По результатам нашего исследования (таблица 10) у женщин группы 4 (контроль-1) величина систоло-диастолического отношения в маточных и дуговых артериях статистически значимо снизилась по сравнению с серединой секреторной фазы менструального цикла. Значительно выше, чем в ранней пролиферативной фазе ( $7,9 \pm 0,21$  против  $5,7 \pm 0,12$  и  $6,0 \pm 0,23$  против  $4,4 \pm 0,21$ ) ( $p < 0,05$ ). Практически не отмечено динамики значений R в лучевых и базальных артериях ( $2,9 \pm 0,11$  против  $2,8 \pm 0,21/6,9\%$  и  $1,7 \pm 0,23$  против  $1,6 \pm 0,01/5,9\%$ ) ( $p > 0,05$ ). У пациенток 1-й группы с аденомиозом I степени, как и в первой, отмечено статистически значимое увеличение систоло-диастолического отношения во всем бассейне маточных артерий по

сравнению с 4-й группой (контроль 1). и во второй фазе цикла. В первой фазе цикла Rm в группе 1 составил  $8,8 \pm 0,15$ , во второй –  $6,5 \pm 0,121$ , против  $7,9 \pm 0,21$  и  $5,7 \pm 0,12$  в группе 4 (контроль-1) ( $p > 0,05$ ).



**Диаграмма 2 - Индекс резистентности (ИР) у здоровых женщин и больных аденомиозом.**

Индекс резистентности (ИР) у пациенток всех исследуемых групп и контрольной группы 1 (группа 4) не имел статистически значимых отклонений в динамике менструального цикла (таблица 19). В то же время у больных аденомиозом во всех клинических группах с максимальным и статистически высоким уровнем достоверности наблюдался высокорезистентный кровоток, определяемый во всем бассейне маточных артерий при аденомиозе III степени (IRm  $0,98 \pm 0,01$ , IRa  $0,68$ ).  $\pm 0,05$ , IRr  $0,60 \pm 0,03$ , IRb  $0,58 \pm 0,03$  по сравнению с IRm  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$ , IRr  $0,52 \pm 0,01$ , IRb  $0,52 \pm 0,01$ ,  $0,42 \pm 0,40$  в контрольной группе). У пациенток 1-й группы достоверные различия ИР наблюдались только в маточных артериях (ИРм  $0,92 \pm 0,12$  против ИРм  $0,85 \pm 0,12$  в 4-й группе (контроль-1),  $p < 0,05$ ), у пациенток со вторичным аденомиозом – в маточных и дугообразных (ИРм  $0,95 \pm 0,15$ , IRa  $0,73 \pm 0,01$  против ИРм  $0,85 \pm 0,12$ , IRa  $0,66 \pm 0,03$  в 4-й группе контроля,  $p < 0,05$ ).

Четвёртая глава диссертации посвящена теме «**Изучение генетических, морфологических и биохимических аспектов развития аденомиоза у женщин репродуктивного возраста**» и демонстрирует корреляционные взаимосвязи между ними.

Особое внимание уделяется изучению роли генетических факторов ангиогенеза в развитии аденомиоза. Ангиогенез рассматривается как одно из звеньев патогенеза аденомиоза. Активация процессов ангиогенеза способствует имплантации эндометрия. Изучение ангиогенных факторов, в том числе генетически обусловленных, помогает определить баланс между пролиферативной активностью сосудов и ростом эктопического эндометрия. В этой связи оценка генетического риска имеет важное значение. Установлено, что предрасположенность к развитию аденомиоза связана с вариантами генов, создающими неблагоприятный наследственный фон.

Изучение ассоциации аллелей генов ангиогенных факторов с аденомиозом, а также их роли в пролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщин, представляет собой новое и перспективное направление научных исследований.

В нашем исследовании были определены аллели и генотипы полиморфизма А-8208G гена MMP-9 в крови 61 женщины с аденомиозом и 60 здоровых женщин.

**Таблица 3**

**Различия в частотах аллельных и генотипических вариантов полиморфизма А-8208G гена MMP-9 в группах пациентов.**

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Группа контроля							
	n	%	n	%						
A	90	73,8	98	81,7	2,2	0,30	0,9	0,54 - 1,52	0,6	0,34 - 1,16
G	32	26,2	22	18,3	2,2	0,30	1,1	0,56 - 2,2	1,6	0,86 - 2,92
A/A	36	59,0	41	68,3	1,1	0,40	0,9	0,43 - 1,72	0,7	0,32 - 1,4
A/G	18	29,5	16	26,7	0,1	0,84	1,1	0,52 - 2,34	1,2	0,52 - 2,55
G/G	7	11,5	3	5,0	1,7	0,26	2,3	0,95 - 5,53	2,5	0,63 - 9,65

Примечание: используемые сокращения, актуальные для данной и последующих таблиц, составленных по этим и другим генам: RR (англ. relative risk — относительный риск) — если показатель  $>1$ , это указывает на более высокую вероятность развития заболевания в данной группе по сравнению с контрольной; • OR (англ. odds ratio — отношение шансов) — если показатель  $>1$ , это означает, что в данной группе шансы развития заболевания выше по сравнению с контрольной группой; • CI 95% (англ. confidence interval — 95% доверительный интервал) — при этом, если оба значения интервала выше или ниже 1, то показатель считается статистически значимым при  $p < 0,05$ ; •  $\chi^2$  (хи-квадрат) — метод, применяемый для оценки различий между теоретическим и фактическим распределением качественных признаков в группах; чем выше значение показателя, тем выше степень различий между группами по рассматриваемому признаку

Таблица -4

**Различия в частотах аллельных и генотипических вариантов полиморфизма А-8208G гена MMP-9 в группах пациентов.**

Аллели и генотипы	Рассмотренные аллели				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Диффузный аденомиоз III степени		Группа контроля							
	n	%	N	%						
A	30	71,4	98	81,7	2,0	0,29	0,9	0,3 - 2,58	0,6	0,25 - 1,26
<b>G</b>	<b>12</b>	<b>28,6</b>	<b>22</b>	<b>18,3</b>	<b>2,0</b>	<b>0,29</b>	<b>1,1</b>	<b>0,68 - 1,93</b>	<b>1,8</b>	<b>0,79 - 3,99</b>
A/A	13	61,9	41	68,3	0,3	0,66	0,9	0,21 - 3,94	0,8	0,27 - 2,12
A/G	4	19,0	16	26,7	0,5	0,59	0,7	0,11 - 4,73	0,6	0,19 - 2,2
<b>G/G</b>	<b>4</b>	<b>19,0</b>	<b>3</b>	<b>5,0</b>	<b>3,9</b>	<b>0,10</b>	<b>3,8</b>	<b>0,85 - 17,07</b>	<b>4,5</b>	<b>1,01 - 19,81</b>

Установлено, что генотип GG полиморфизма А-8208G гена MMP-9 у пациенток с аденомиозом III степени встречается статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой. Так, при  $\chi^2 = 3,9$  и  $p = 0,1$  частота носителей данного генотипа составила 19,0% среди пациенток с аденомиозом против 5,0% в контрольной группе. У носителей этого аллеля риск развития патологии составил OR = 4,5 при доверительном интервале 1,01–19,81.

Таблица-5

**Различия в частотах аллельных и генотипических вариантов полиморфизма С-634G гена VEGF.**

Аллели и генотипы	Частота просмотренных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	
	Основная группа		Группа контроля							
	n	%	n	%						
<b>C</b>	<b>37</b>	<b>30,3</b>	<b>23</b>	<b>19,2</b>	<b>4,0</b>	<b>0,10</b>	<b>1,6</b>	<b>0,96 - 2,6</b>	<b>1,8</b>	<b>1,02 - 3,32</b>
G	85	69,7	97	80,8	4,0	0,10	0,6	0,32 - 1,25	0,5	0,3 - 0,98
<b>C/C</b>	<b>3</b>	<b>4,9</b>	<b>2</b>	<b>3,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,75</b>	<b>1,5</b>	<b>0,35 - 6,27</b>	<b>95%CI</b>	<b>0,24 - 9,21</b>
<b>C/G</b>	<b>31</b>	<b>50,8</b>	<b>19</b>	<b>31,7</b>	<b>4,6</b>	<b>0,11</b>	<b>1,6</b>	<b>0,81 - 3,17</b>	<b>2,2</b>	<b>1,07 - 4,65</b>
G/G	27	44,3	39	65,0	5,2	0,08	0,7	0,34 - 1,37	0,4	0,21 - 0,88

В результате проведённого нами молекулярно-генетического исследования установлено, что генотип CC полиморфного участка С-634G

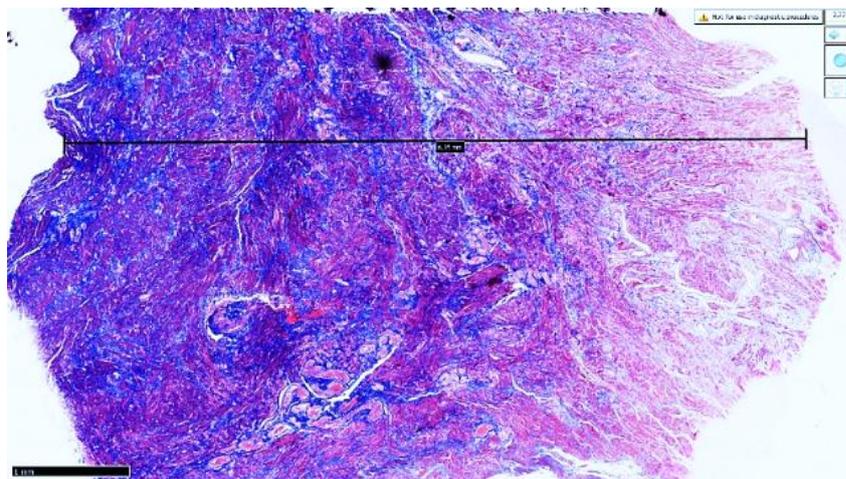
гена VEGF преобладает у женщин контрольной группы (30,3%), тогда как генотип GG встречался реже (44,3%) (см. таблицу 1). У женщин с аденомиозом распределение неблагоприятного С-аллеля ( $\chi^2 = 4,0$ ;  $p = 0,1$ ) и генотипа СС ( $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,75$ ) полиморфизма С-634G гена VEGF отличалось от такового в контрольной группе.

У них также наблюдалось преобладание генотипа СС в полиморфном участке С-634G гена VEGF (в 4,9% случаев), а частоты генотипов С/G и СС были выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, выявлена положительная ассоциация аденомиоза с С-аллелем (OR = 1,92), а также с генотипами GC (OR = 2,2) и СС (OR = 1,50) данного полиморфизма

Морфологически исследованы ампутированная ткань матки, макропрепараты (удаленная матка) от женщин с маточными кровотечениями по разным причинам, аденоматозной гиперплазией эндометрия и другими причинами. Из каждой ткани вырезали от 2 до 5 кусочков. Это не позволило оценить морфологические особенности, характерные для территории, проходящей через границы, на основе конкретных критериев. Так как строма базального и функционального слоев эндометрия в основном содержит вариабельную смесь фибробластов и гистиоцитов разной степени выраженности, разреженную волокнистую соединительную ткань и спиралевидные структуры мелких артериальных сосудов разного калибра. В основном выявляются различные типы железистых структур базофильно и эозинофильно окрашенного железистого эпителия эндометрия. В субэндометриальных отделах миометрия располагаются разветвленные пучки различных мышечных волокон, среди которых располагаются артериальные сосуды мелкого калибра и венозные сосуды овальной формы. Четких морфологических признаков, характерных для «соединительной зоны» между эндометрием и миометрием, не выявлено.

Морфологическая классификация данных, полученных при окрашивании микрообразцов, приготовленных с использованием метода трихрома (Ван-Гизон+Массон+Вайгерт), выглядит следующим образом.

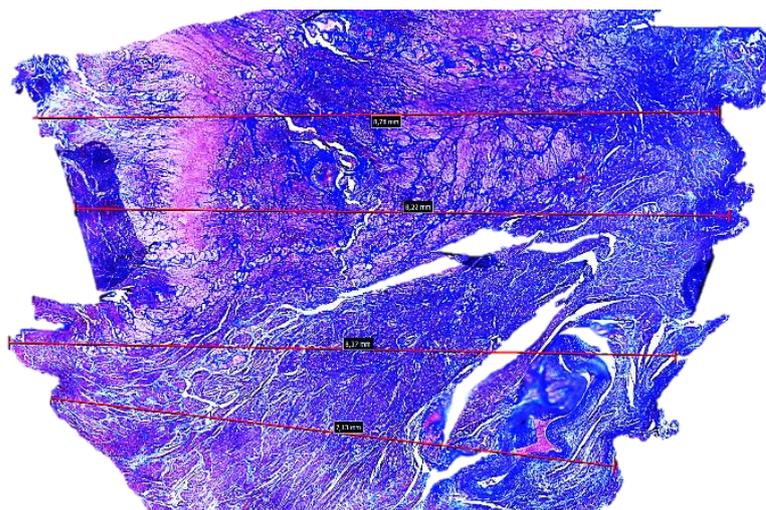
В области базального слоя эндометрия выявляется интенсивное окрашивание волокнистых структур различной природы во внеклеточном матриксе, коллагеновые волокна располагаются в различной толщине по периметру сосудов и желез, такие же коллагеновые волокна располагаются и по периметру пучков миоцитов на границе миометрия и эндометрия. Тот факт, что коллагеновые волокна от природы состоят из очень похожих структур, позволяет предположить, что они подвержены схожим изменениям при патологиях. В частности, подготовленную ткань размером 1,5x2,0 см сканировали с помощью гистосканера Hamamatsu NanoZoomer для определения границ миометрия и эндометрия. Полученные микрообразцы были измерены в программном обеспечении NDP.view 2+ ImageJ. Между эндометрием и миометрием была измерена область длиной 6,35 мм (6350 мкм). (См. рисунок 6).



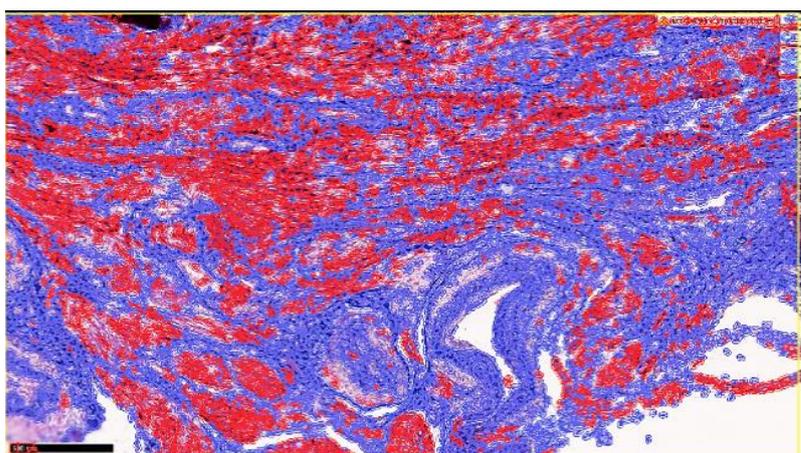
**Рисунок 6. Между границами эндометрия и миометрия определяются волокна коллагена 1 типа однородного серого цвета. Отсканировано на Hamamatsu NanoZoomer и представлено в формате 2D. Трихромный краситель. Размер 2x10.**

По результатам нашего основного исследования при сравнении границ между эндометрием и миометрием матки, с помощью конфокальной мультиплексной морфометрии была измерена площадь, занимаемая мышечными, сосудистыми и фиброзными структурами, и получены данные, которые позволили нам уточнить нашу работу, а именно, при определении доли «соединительной зоны» в площади эндомиометрия мы взяли за основу площадь, занимаемую волокнами коллагена 1-го типа, структурами с наиболее схожими компонентами. Согласно полученным результатам, определено, что переходная зона, основную площадь которой образует слой миометрия, имеет соотношение слоев эндомиометрия 3,25:1,75 (65% площади составляет миометрий, 35% площади – базальный слой эндометрия). А именно, в наших исследованиях на основе изучения структурных образований переходной зоны при клинико-инструментальном обследовании (УТО) получены однородные волокнистые структуры со средним размером 5 мм, которые в дальнейшем окрашивались трихромным методом, представляющие собой морфологические субстраты, соединяющие границы эндометриальной зоны матки.

Согласно анализу результатов морфометрических исследований, представленных в программе QuPath-0.5.0+ImageJ (2024), обилие однородных волокнистых структур в «переходной зоне» миометрия помогает понять патогенетические и морфогенетические аспекты аденомиоза, возникающего в результате инвазии в миометрий различных патологий эндометрия (см. Рисунок).



**Рисунок 7. Границы между эндометрием и миометрием очерчены по размеру, определяются волокна коллагена 1 типа однородного серого цвета. Отсканировано на Hamamatsu NanoZoomer и представлено в формате 2D. Трихромный краситель. Размер 2x10.**



**Рисунок 8. Границы между эндометрием и миометрием очерчены по размеру, определяются волокна коллагена 1 типа однородного серого цвета. Сканирование на Hamamatsu NanoZoomer с помощью программного обеспечения QuPath-0.5.0+ImageJ показывает взаимосвязанные границы идентичных волокнистых структур. Трихромный краситель. Размер 2x10.**

В частности, наличие фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна (типов 1-3), характерные для миометриального и эндометриального слоев в «переходной зоне», особенно высоко в мышечном слое, а при различных патологиях (генные и хромосомные мутации, эндокринные нарушения, хроническое воспаление и др.) развитие реакции мезенхимальной ткани матки сопровождается развитием преимущественного ответа,

обусловленного в основном увеличением коллагеновых волокон типов 1-3, повышением пролиферативной активности фибробластов, расположенных по периметру гладкомышечных пучков миометрия, а с учетом того, что эти же клетки находятся и в эндометрии, патогенетически это проявляется не разрастанием и инвазией эндометриальных желез в мышечный слой (как это имело место в старой трактовке), а трансформацией (преобразованием) фибробластов, расположенных в строме базального слоя эндометрия, в миоциты и нарушением границы между анатомическими слоями. Это приводит к пониманию того, что это произойдет.

При обсуждении морфологических изменений, упомянутых выше, представлены следующие принципы.

В изученных и проанализированных материалах глубина прорастания железистого эпителия эндометрия в миометрий в среднем составила  $9,55 \pm 1,56$  мм, а очагов аденомиоза, прорастающих на 2 см и глубже, в нашем исследовании не обнаружено.

**Исследование уровня VEGF-A в цервикальной слизи.** Исследование цервикальной слизи широко применяется для диагностики инфекционных и онкологических заболеваний женских половых органов, поскольку ее исследование является неинвазивным, а цервикальный секрет содержит растворимые ингибиторы процессов неоангиогенеза и активаторы локального гомеостаза тканей матки. Нашей целью было изучить VEGF A, ангиогенный фактор в цервикальной слизи на разных стадиях заболевания при аденомиозе.

При оценке состояния локального ангиогенеза у больных аденомиозом по сравнению с 4-й группой здоровых женщин исходно отмечалось достоверное повышение концентрации VEGF-A в клинической группе 1 ( $102,5 \pm 10,1$  пг/мл), а в группе 4 (контроль-1) значения нормы ( $54,3 \pm 12,5$  пг/мл) были статистически значимо повышены ( $p < 0,05$ ).

**Таблица-6**

Показание	4 группа(n=33)	1 группа(n=30)	2 группа(n=30)	3 группа(n=30)
VEGF-A, пг/мл	$54,6 \pm 3,6$	$102,9 \pm 10,1$	$768,5 \pm 15,39$	$968,53 \pm 14,39$

**Таблица-6. Состав антиангиогенных маркеров в слизистой оболочке шейки матки у больных аденомиозом в сравнении с группой 4 (контроль)**

Примечание: статистически значимые отличия значений от значений в контрольной группе 1,  $p < 0,05$ .

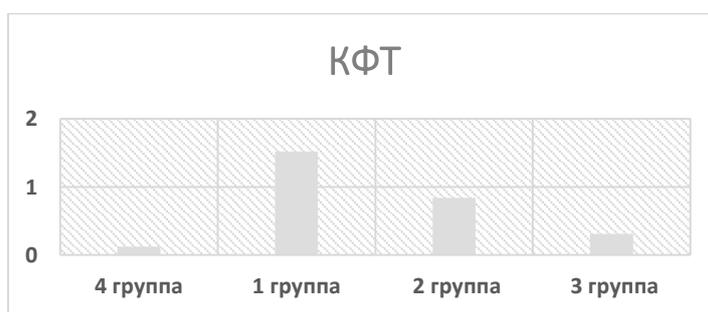
Такой дисбаланс между повышенной активностью антиангиогенных и проангиогенных факторов роста в слизистой оболочке шейки матки позволяет предположить изменение аутокринной регуляции ангиогенеза в эндометрии на ранних стадиях аденомиоза и, как следствие, усиление пролиферативной активности с развитием кровеносных сосудов и инвазивным ростом эндометриальной ткани. Кроме того, полученные статистически значимые различия показателей ангиогенеза в слизистой оболочке шейки матки при разных степенях аденомиоза позволяют использовать уровень VEGF-A в качестве одного из неинвазивных критериев диагностики аденомиоза I степени.

**Функционального стресс-теста.** У здоровых женщин наблюдаются лишь незначительные колебания перфузионного давления миометрия, которые циклически изменяются под влиянием гормональных стимулов в различные фазы менструального цикла. Избыточный патологический ангиогенез при аденомиозе приводит к повышению сопротивления внутриутробному кровотоку (Тапильская Н.И. и др., 2015). Учитывая вышеизложенное, мы предположили, что микрососуды в зоне миометрия при выраженных степенях аденомиоза уже исчерпали свой вазодилататорный резерв и утратили способность открывать дополнительные артериовенозные шунты. Увеличение миометрия у пациенток с начальными степенями аденомиоза, где резерв миометриального кровотока мог быть сохранен, может быть связано с тем, что Эти различия легли в основу патофизиологического предлагаемого нами функционального стресс-теста для оптимизации ультразвуковой диагностики на ранних стадиях аденомиоза.

После измерения ИР в маточных, дуговых, лучевых и базальных артериях в горизонтальном положении пациентке предлагают пять раз привести согнутые в коленных суставах ноги к груди, образовав угол 90°, после чего повторно измеряют ИР в бассейне маточных артерий (отношение разницы максимальной систолической и диастолической конечных скоростей к максимальной систолической скорости кровотока) и оценивают динамику показателей. Учитывая относительную простоту и приемлемую продолжительность измерения кровотока в основной маточной артерии, для практического использования нами был разработан коэффициент стресс-теста, рассчитываемый как отношение разницы между исходным IRua (индексом резистентности маточной артерии) и IR1ua. (результат, полученный после функционального тестирования) умножается на исходный IRua, на 10.

$$K\Phi T = \frac{IRua - IR1ua}{IRua} \times 10$$

У больных аденомиозом, даже на I стадии, наблюдается высокая степень сопротивления кровотоку в бассейне маточных артерий. За счет среднего дополнительного повышения артериального давления при проведении функционального стресс-теста у женщин группы 4 (контроль-1)



**Диаграмма-3 - Коэффициент функциональной нагрузки у здоровых женщин и больных с различной степенью аденомиоза.**

Отмечается статистически недостоверное увеличение индекса резистентности в дугообразных, радиальных и базальных сосудах матки ( $p > 0,05$ ). В маточных артериях здоровых женщин не наблюдалось никаких

изменений индекса резистентности, что обычно считается отрицательным результатом теста. У всех женщин с аденомиозом функциональная проба была оценена как положительная, так как наблюдалось статистически значимое парадоксальное снижение индекса резистентности в маточных, дугообразных и радиальных сосудах миометрия ( $p < 0,05$ ). Однако индекс резистентности в бассейне маточной артерии снизился практически до значений группы 4 (контроль 1) только у пациенток группы 1 (аденомиоз I степени).

## ВЫВОДЫ

1. Аденомиоз I степени начинается в раннем репродуктивном возрасте (56,67%), III степени — в позднем репродуктивном возрасте (78,125%). У больных с начальной стадией аденомиоза в клинической картине заболевания преобладают дисменорея, предменструальные и постменструальные кровотечения, гиперменорея, нерегулярные менструальные циклы, бесплодие. Для больных аденомиозом II и III степени, помимо дисменореи, характерны менометроррагии и маточные кровотечения различной интенсивности. Полученные данные свидетельствуют о том, что аденомиоз, как хроническое заболевание, начинается с минимальных симптомов у больных раннего репродуктивного возраста и проявляется яркой клинической картиной в позднем репродуктивном периоде жизни.

2. По данным ультразвукового исследования у всех пациенток 1-й группы зона экзогенной ткани («переходная зона»), прилегающая к эндометрию, составляла до  $5,2 \pm 0,2$  мм в пролиферативную фазу и до  $7,18 \pm 0,11$  мм в секреторную фазу. У пациенток с аденомиозом II степени (2-я группа) толщина «переходной зоны» составляла до  $12,4 \pm 0,41$  мм. У пациенток с распространенным процессом 3-й группы «переходная зона» была выражена недостаточно четко, вероятно, из-за глубокого и обширного проникновения эндометриальных элементов в миометрий. 3. При развитии аденомиоза выявлено, что полиморфизм A-8208 G гена MMP-9 выше при аденомиозе III степени (OR = 4,5; 95% CI: 1,01-19,81;  $p < 0,05$ ), что участвует в патогенезе тяжелых стадий заболевания. VEGF Аллель C полиморфизма C-634G в гене и генотипы GC и CC являются факторами высокого риска развития заболевания.

4. Обилие идентичных фиброзных структур в «переходной зоне» в миометрии, что обусловлено инвазией различных патологий эндометрия в миометрий, помогает понять патогенетические и морфогенетические аспекты аденомиоза. В изученных материалах глубина прорастания железистого эпителия эндометрия в миометрий, очаги глубокого прорастания составили в среднем  $9,55 \pm 15,6$  мм.

5. Определение уровня экспрессии VEGF-A в слизистой оболочке шейки матки совместно с применением функционального стресс-теста позволяет выявить патофизиологические особенности патогенетической основы аденомиоза, что полезно для ранней диагностики. Так, для диагностики аденомиоза I степени толщина «переходной зоны» более 5 мм, ФТК более 1,2 и уровень VEGF-A более 80 пг/мл могут быть использованы в качестве ориентира в дальнейшем.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 FOR THE AWARD  
OF ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT STATE MEDICAL  
UNIVERSITY**

---

**TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**RAKHIMOVA ZULFIYA ALLAYAROVNA**

**CLINICAL AND PATHOGENETIC FOUNDATIONS OF ADENOMYOSIS  
DEVELOPMENT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

**14.00.01 – Obstetrics and Gynecology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON  
MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2025**

**The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2022.2.PhD/Tib2616.**

The dissertation was completed at the Tashkent State Medical University

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the Information and Educational Portal "Ziyonet" ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz))

**Scientific supervisor:** **Muminova Ziyoda Abrorovna**  
Doctor of Medical Sciences, Associate dotsent

**Official opponents:** **Kattakhodzhayeva Mahmuda Khamdamovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Karimova Feruza Dzhavdatovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health**

The defense of the dissertation will be held on «    »                     2025 at                      at the meeting of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees № DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent State Medical University on (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, house 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: [info@tashpmi.uz](mailto:info@tashpmi.uz)).

The dissertation of philosophy (PhD) can be found through in the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered under number №     ). Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 100140 Tashkent Phone/fax: (+998) 71-262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «                    »                      2025.  
(mailing report.                      on «                    »                      2025).

**A.V. Alimov**  
Chairman of the Scientific Council for the  
Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Kh.A. Akramova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for the  
Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Q.N. Xaitov**  
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific  
Council for the Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research** is to investigate the clinical and pathogenetic aspects of adenomyosis development in women of reproductive age and to develop effective methods for its early diagnosis.

**The object of the research** consisted of 125 women of reproductive age diagnosed with diffuse adenomyosis who underwent clinical evaluation between 2021 and 2024 years, at the Interdistrict Perinatal Center №9 and the “Neo Med Cardio” clinic.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

it was proved that according to 3D ultrasonographic evaluation of the uterus, the thickness of the junctional zone in women with stage I diffuse adenomyosis exceeds 5.2 mm. In women with stage II adenomyosis, this indicator is 2.38 times higher. In patients from the third group, characterized by widespread pathological involvement, the junctional zone was not visualized, which has been confirmed by the study, proved that all clinical groups of adenomyosis were characterized by a high level of vascular resistance. This was especially pronounced in stage III diffuse adenomyosis, where the resistance indices in the uterine artery system showed significantly elevated values:  $IR_u = 0.98 \pm 0.01$ ,  $IR_a = 0.68 \pm 0.05$ ,  $IR_r = 0.60 \pm 0.03$ , and  $IR_b = 0.58 \pm 0.03$ . In comparison, the corresponding indices in the control group were  $IR_u = 0.85 \pm 0.12$ ,  $IR_a = 0.66 \pm 0.03$ ,  $IR_r = 0.52 \pm 0.01$ , and  $IR_b = 0.502 \pm 0.502$ , with statistically significant differences between the groups.

it was proved that the A-8208G polymorphism of the MMP-9 gene is more frequently expressed in stage III adenomyosis (OR = 4.5; 95% CI: 1.01–19.81;  $p < 0.05$ ), indicating its contribution to the progression of severe forms of the disease. Additionally, the presence of the C allele and the GC and CC genotypes of the C-634G polymorphism in the VEGF gene was found to be elevated across all stages of adenomyosis, confirming their role as significant risk factors in the pathogenesis of the disease.

it was proved extensive morphometric studies revealed that a characteristic feature of adenomyosis is the abundance of uniform fibrous structures in the junctional zone of the myometrium, which contributes to a better understanding of the disease pathogenesis. The depth of endometrial glandular epithelium infiltration into the myometrium was also assessed, and it was proved that in the studied samples, the average depth of endometrial invasion into the myometrium reached  $9.55 \pm 15.6$  mm.

it was proved that in adenomyosis, an imbalance between anti-angiogenic and pro-angiogenic growth factors within the endometrium leads to alterations in the autocrine regulation of angiogenesis and an increase in the proliferative activity of blood vessels. As a result, a statistically significant elevation in local VEGF-A concentration was observed in patients with stage I adenomyosis ( $102.5 \pm 10.1$  pg/ml) compared to the control group ( $54.3 \pm 12.5$  pg/ml;  $p < 0.05$ ). These findings confirm the activation of autocrine mechanisms of angiogenic regulation and increased vascular activity in the pathogenesis of adenomyosis.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained from the assessment and characterization of instrumental, molecular-biological, morphological, and biochemical features of adenomyosis in women of reproductive age, the following practical applications have been developed:

*first scientific novelty:* it was proved that, according to 3D ultrasonographic examination of the uterus, the thickness of the junctional zone in women with stage I diffuse adenomyosis exceeds 5.2 mm, while in stage II adenomyosis this parameter is 2.38 times higher and in patients from group III with widespread involvement, the junctional zone could not be visualized, these findings formed the basis for the inclusion of the results, proved that all clinical groups of adenomyosis are characterized by a high level of vascular resistance and was most pronounced in stage III diffuse adenomyosis, where hemodynamic parameters in the uterine arterial system were significantly higher compared to the control group:  $IR_u = 0.98 \pm 0.01$ ,  $IR_a = 0.68 \pm 0.05$ ,  $IR_r = 0.60 \pm 0.03$ , and  $IR_b = 0.58 \pm 0.03$ , versus  $IR_u = 0.85 \pm 0.12$ ,  $IR_a = 0.66 \pm 0.03$ ,  $IR_r = 0.52 \pm 0.01$ , and  $IR_b = 0.502 \pm 0.502$  in the control group ( $p < 0.05$ ), these findings were included into the methodological guideline titled “Non-invasive early diagnosis method of adenomyosis” approved by the Coordinated Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Resolution No. 05-24/319-t, dated May 13, 2024), the method has been implemented into clinical practice based on Order No. 73 of the Tashkent City Maternity Complex No. 5 (dated July 10, 2024) and Order No. 87 of the Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health, Khorezm region branch (dated July 9, 2024), as supported by Conclusion No. 10/63 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (dated December 10, 2024). *Social effectiveness of the scientific novelty:* according to ultrasound findings in patients with adenomyosis, the measurement of the echogenic junctional zone adjacent to the endometrium (the "junctional zone") has enabled the introduction of early non-invasive diagnostic methods. This, in turn, allows clinicians to avoid costly and invasive procedures in the diagnostic process. A criterion for early non-invasive diagnosis of adenomyosis was developed, which makes it possible to detect the disease as early as stage I, initiate timely conservative treatment, alleviate symptoms, and improve patients' quality of life. *Economic effectiveness of the scientific novelty:* through the development of a non-invasive diagnostic criterion based on ultrasonography, Doppler imaging, functional stress testing, and biochemical methods, accurate early diagnosis of adenomyosis was achieved in 125 patients. As a result, a total of 64750000 sum was saved from extrabudgetary funds. **Conclusion:** The study proved that assessing the echogenic junctional zone adjacent to the endometrium via ultrasonography in reproductive-aged women allows for early non-invasive detection of adenomyosis already at stage I. This enables early conservative treatment, symptom relief, and cost savings of approximately 518000 sum per patient;

*second scientific novelty:* It was proved that the A-8208G polymorphism of the MMP-9 gene is more frequently expressed in stage III adenomyosis (OR = 4.5; 95% CI: 1.01–19.81;  $p < 0.05$ ), indicating its contribution to the progression of

severe forms of the disease, in addition, the presence of the C allele and the GC and CC genotypes of the VEGF gene C-634G polymorphism was found to be elevated across all stages of adenomyosis, confirming its role as a significant genetic risk factor in the pathogenesis of the disease, these molecular-genetic findings were incorporated into the methodological guideline titled “Non-invasive early diagnosis method of adenomyosis,” approved by the Coordinated Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Resolution No. 05-24/319-t, dated May 13, 2024). The method has been implemented into clinical practice by Order No. 73 of the Tashkent City Maternity Complex No. 5 (dated July 10, 2024) and Order No. 87 of the Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health, Khorezm region branch (dated July 9, 2024), as supported by Conclusion No. 10/63 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (dated December 10, 2024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** The identification of gene variants associated with a predisposition to adenomyosis provides a new and promising direction in the study of hereditary factors contributing to reproductive system disorders in women. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** By utilizing ultrasound, Doppler, functional stress testing, and biochemical methods, a non-invasive and accurate early diagnostic criterion for adenomyosis was developed and applied to 125 patients. This enabled a total cost saving of 64750000 sum from extrabudgetary funds, equivalent to an average of 518000 sum saved per patient. ***Conclusion:*** Studying angiogenesis-related gene polymorphisms in the development of adenomyosis opens up new prospects for understanding and diagnosing reproductive disorders in women, the application of this knowledge in clinical practice has allowed for the use of targeted, non-invasive diagnostic criteria, resulting in an average cost saving of 518000 sum per patient;

*third scientific novelty:* extensive morphometric studies revealed a distinctive feature in the myometrial “junctional zone” — a high density of uniform fibrous structures, which contributes to a deeper understanding of the pathogenesis of adenomyosis, the depth of endometrial glandular epithelial invasion into the myometrium was also assessed, and it was proved that in the examined samples, the average depth of endometrial penetration into the myometrium reached  $9.55 \pm 15.6$  mm, findings formed the basis for the inclusion of this criterion in the methodological guideline titled “Non-invasive early diagnostic method for adenomyosis,” approved by the Coordinated Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Resolution No. 05-24/319-t, May 13, 2024), and implemented in clinical practice through Order No. 73 (July 10, 2024) at Maternity Complex No. 5 in Tashkent and Order No. 87 (July 9, 2024) at the Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health, Khorezm region branch. The results were also endorsed by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 10/63, December 10, 2

024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** this study, based on morphological analysis of excised uterine tissue obtained due to various indications — such as abnormal uterine bleeding, endometrial adenomatous hyperplasia, and

other conditions — has enabled the identification of pathogenetic features of adenomyosis. These insights have laid the foundation for the development of new approaches in diagnosis and treatment. **Economic effectiveness of the scientific novelty:** through the development of non-invasive early diagnostic criteria using ultrasound, Doppler, functional stress testing, and biochemical methods, adenomyosis was accurately diagnosed in 125 patients, resulting in a total cost saving of 64750000 sum from extrabudgetary funds, which corresponds to an average saving of 518000 sum per patient. **Conclusion:** Morphometric evaluation of uterine tissue has revealed key pathogenetic characteristics of the junctional zone in adenomyosis. This approach provides both scientific and economic benefits by improving early diagnosis and reducing healthcare costs, resulting in an average saving of 518000 sum per patient.

*fourth scientific novelty:* it was established that an imbalance between anti-angiogenic and pro-angiogenic growth factors in the endometrium contributes to alterations in the autocrine regulation of angiogenesis and an increase in vascular proliferative activity in patients with adenomyosis, as a result, a statistically significant elevation in local VEGF-A concentration was detected in patients with stage I adenomyosis ( $102.5 \pm 10.1$  pg/ml) compared to normal levels in the control group ( $54.3 \pm 12.5$  pg/ml;  $p < 0.05$ ), findings confirm the activation of angiogenesis and its autocrine dysregulation in the pathogenesis of adenomyosis. This scientific result was included in the methodological guideline titled “Non-invasive early diagnostic method for adenomyosis,” approved by the Coordinated Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Resolution No. 05-24/319-t, May 13, 2024), and implemented into clinical practice through Order No. 73 (July 10, 2024) at Tashkent Maternity Complex No. 5 and Order No. 87 (July 9, 2024) at the Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health, Khorezm region branch. The results were also endorsed by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 10/63, December 10, 2024). **Social effectiveness of the scientific novelty:** biomaterials for immunoenzymatic analysis were collected non-invasively from cervical mucus, offering a painless, infection-free method for clinical use. It was shown that the local VEGF-A concentration in patients with adenomyosis in clinical Group 1 was 1.88 times higher than in Group 4 (Control-1), demonstrating the diagnostic value of local angiogenesis markers. **Economic effectiveness of the scientific novelty:** through the development of early non-invasive diagnostic criteria using ultrasound, Doppler, functional stress tests, and biochemical methods, accurate diagnosis of adenomyosis in 125 patients enabled a total cost saving of 64750000 sum from extrabudgetary funds, equivalent to an average of 518000 sum saved per patient. **Conclusion:** detection of VEGF-A concentration in cervical mucus proved to be a reliable indicator of local angiogenic activity in adenomyosis patients. The significantly increased VEGF-A level observed in Group 1 ( $102.5 \pm 10.1$  pg/ml) compared to normal values in Group 4 ( $54.3 \pm 12.5$  pg/ml) supports its diagnostic relevance. Given its high accuracy and non-invasiveness, vascular

endothelial growth factor-A can be widely implemented in clinical practice, leading to improved diagnosis and substantial cost savings of 518000 sum per patient.

**Approval and presentation of research findings:** The results of this study were presented at 4 scientific conferences, including one international and three national scientific-practical conferences.

**Publication of research results.** A total of 11 scientific papers were published based on the materials of the dissertation, of which 5 journal articles, all of them were published in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of PhD dissertations, 4 in national journals and 1 in an international journal, additionally, 1 methodological guideline was published

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The total length of the dissertation is 113 pages.

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I bo'lim (I часть; I part)**

1. Raximova Z.A., Muminova Z.A. Клинической эффективности гормональных препаратов в лечении женщин с аденомиозом // Toshkent Tibbiyot Akademiyasining Axborotnomasi jurnali № 10 2022 С.213-217. (14.00.00. №13)
2. Raximova Z.A., Muminova Z.A. Adenomioz rivojlanishining xavf omillari // Toshkent Tibbiyot Akademiyasining Axborotnomasi jurnali №4, 2024. С.144-148 (14.00.00. №13).
3. Raximova Z.A., Muminova Z.A. “Adenomiozni noinvaziv erta diagnostika qilish” // “Infeksiya , immunitet va farmakologiya”N-3 2024 114 bet jurnali №4, 2024. С 114-122 (14.00.00. №15).
4. Raximova Z.A., Muminova Z.A. “Adenomiozni patogenezini o'rganishda “o'tish zonasi”ning roli.” // “Infeksiya , immunitet va farmakologiya”N-6 2024 114 bet (14.00.00. №15).
5. Raximova Z.A., Muminova Z.A. “The role of the angiogenic factor VEGF-A and ultrasound examination in the diagnosis of adenomyosis.” // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024 14(11) 3010-3013 (14.00.00. №3).

**II bo'lim (II часть; II part)**

6. Raximova Z.A., Muminova Z.A. Adenomyosis and infertility//Only English “Advances in Medical Research and Practice Conference 23.05.2023 Tashkent 66 bet
7. Raximova Z.A., Muminova Z.A. Лечение аденомиза у женщин репродуктивного возраста. // XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине МОСКА 20.01.2023 268-270 bet (14.00.00. №15).
8. Raximova Z.A., Muminova Z.A. “Фактор риска развития аденомиоза”// Yangi O'zbekiston Innovatsiya , fan ta'lim №-59 2023 dekabr С 79-80
9. Raximova Z.A., Muminova Z.A. “Реабилитация репродуктивной функции женщин с аденомиозом после эндохирургического лечения”// XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине МОСКА С 85-86 19.01.2024
10. Raximova Z.A., Muminova Z.A. “Фактор риска развития аденомиоза”// Проблема дефицита железа у женщин в разное период жизни С-139 15.01.2024
11. Raximova Z.A., Muminova Z.A. “Аденомиоз и бесплодия”// Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерко-гинекологической практике 23.02.2023 С 296-298
12. Raximova Z.A., Muminova Z.A. Reproktiv yoshdagi ayollarda adenomioz rivojlanishining patogenetik asoslari ma'ruza //“O'zbekiston reprodaktiv salohiyati:dinamikasi,muammolari,va harakatlarni birlashtirish” xalqaro ishtirokdagi ilmiy amaliy anjuman 23-24sentabr 2022 Xiva shahri

13. Raximova Z.A., Muminova Z.A. Reproktiv yoshdagi ayollarda adenomioz rivojlanishining patogenetik asoslari ma'ruza // современные перспективы улучшения репродуктивного здоровья женщин. 13.03.2023

14. Raximova Z.A., Muminova Z.A. "Adenomiozni noinvaziv erta diagnostika qilish" ma'ruza // "Ginekologiya va reproduktologiyada endoskopik jarroxlik: xalqaro tajribani rivojlantirish yo'llari" Xalqaro ilmiy amaliy konferensiya 23.05.2024

15. Raximova Z.A., Muminova Z.A. "Аденомиоз: анализ факторов риска развития значимост ранний диагностика" ma'ruza // «Современная клиническая медицина-достижения и новейшие технологии в акушерстве гинекологии и репродуктологии» 27.07.2024 ГРУЗИЯ

16. Raximova Z.A., Muminova Z.A., Shukurov F.I., Muftaydinov a Sh. K... Endometriozi bilan kasallangan ayollarda laparoskopik jarrohlikdan keyin bitishmalarni oldini olish usuli Ratsionalizatorlik taklifi. Guvohnoma №1294 22.05.2022

17. Raximova Z.A., Muminova Z.A., Ultratovush va MRT tadqiqotlari yordamida adenomiozning og'irlik darajasini bashorat qilish // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'risida guvohnoma DGU №20628

18. Raximova Z.A., Muminova Z.A., Adenomiozni noinvaziv erta diagnostika qilishni optimallashtirish // Услуги тавсиянома. -Тошкент. 2022. - 25 б.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**1715**



Босишга рухсат этилди: 17.10.2025 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табағи 4. Адади 100. Буюртма № 368

**«Fan va ta'lim poligraf» MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**