

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАРАМАНЯН АРТУР АРАРАТОВИЧ

**ЭНДОМЕТРИОЗ КАСАЛЛИГИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТЛИКНИ
ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Караманян Артур Араратович

Эндометриоз касаллиги билан
боғлиқ бепуштлиқни олиб бориш
тактикасини такомиллаштириш

3

Караманян Артур Араратович

Усовершенствование тактики ведения
бесплодия, ассоциированного
с эндометриозной болезнью

27

Karamanyan Artur Araratovich

Improvement of management tactics
for infertility associated with
endometriotic disease

51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

56

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАРАМАНЯН АРТУР АРАРАТОВИЧ

**ЭНДОМЕТРИОЗ КАСАЛЛИГИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТЛИКНИ
ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3.PhD/Tib3690 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашининг веб-саҳифаси (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Пахомова Жанна Евгеньевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Курбанов Джахонгир Джамалович
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Локшин Вячеслав Нотанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Етакчи ташкилот:

С.Д. Асфендияров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2025 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Х.А. Акрамова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

К.Н. Хаитов

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

КИРИШ (фалсафа докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда эндометриоз ёки эндометриоз касаллиги сурункали прогрессив эстрогенга боғлиқ касаллик бўлиб, репродуктив ёшдаги аёллар орасида кенг тарқалиб бормоқда. Жахон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...умумий популяцияда эндометриоз касаллигининг тарқалиши 10% га етади, бепуштлиқ билан оғриган аёллар орасида 25-80%, чанокда сурункали оғрик бўлган аёлларда эса 40-80% ни ташкил қилади...»¹. «...Эндометриоз касаллиги билан беморлар кўпинча чанок аъзоларининг етарлича кучли сурункали оғриғидан шикоят қиладилар, касалликнинг клиник белгилари оғрикнинг частотаси, тури ва кучи жиҳатидан эндометриоз касалликнинг босқичига боғлиқ эмас, гарчи бу ҳол беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада ёмонлаштиради...»².

«...Ҳозирги кунда эндометриоз касаллиги туфайли бузилган репродуктив функцияни тиклаш масалалари ҳар қачонгидан ҳам долзарбдир, эндометриоз аёллар бепуштлигининг ўртача 50% ни ташкил қилади...»³. Жахонда эндометриознинг этиопатогенези, клиник хусусиятлари ва даволаш тактикаси жиҳатларини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ўтказилган ташхисот ва даволашда эришилган сезиларли ютуқларга қарамай, эндометриозда тухумдонлар захирасининг камайиши муаммоси ва кейинги бепуштлиқ жуда долзарб бўлиб қолмоқда. «...Қайталанишларни аниқлашнинг инфорацион ташхисот усуллари, даволаш ва жарроҳлик муолажалари усулларининг самарадорлиги ҳамда реабилитация масалалари мунозарали бўлиб қолмоқда...»⁴.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиёт тизимини халқаро стандартлар талабларига мослаштириш, жумладан, ҳомиладорликни режалаштираётган аёлларга самарали тиббий ёрдам кўрсатиш учун қулай шарт-шароитлар яратиш, айрим асоратларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан 2022-2026 йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқ, "... репродуктив ёшдаги аёллар ва ҳомиладор аёллар, болалар учун юқори технологияли парвариш тизимини такомиллаштириш ..." бўйича аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш масалалари ҳал қилинмоқда. Ушбу вазифалардан

¹ El-Ali AM, Tong A, Smereka P, Lala SV. MRI for endometriosis in adolescent patients. // *Pediatr Radiol*. 2025 - №55(1) – p.24-35

² Dumancic S, Bakotin Jakovac M, Mimica MD, Zekic Tomas S, Marusic J. CD56-Positive NK Cells and CD138-Positive Plasma Cells in Basal Decidua of Term Placentas in Singleton Pregnancies After Assisted Reproductive Technology Treatment of Endometriosis-Related Infertility. // *Life (Basel)*. 2025 - №15(2) – p.240-258.

³ Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С. ва бошқ. Эндометриоз билан оғриган беморларни олиб боришнинг турли усуллари самарадорлигини таҳлил қилиш ва уларнинг комбинацияланган даволаш стратегиясининг бир қисми сифатида дидрогестерон билан узоқ муддатли шахсийлаштирилган қайталанишга қарши даволашни асослаш. // *Репродукция муаммолари*. 2024 - №30(2) – .102-1116.

⁴ Dai Y, Luo H, Zhu L, Yang W. Dysmenorrhea pattern in adolescences informing adult endometriosis. // *BMC Public Health*. 2024 - №24(1) – p.373-384.

⁵ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» фармони.

келиб чиққан ҳолда, эндометриоз билан боғлиқ бепуштликни даволашда шахсий ёндашувларни ишлаб чиқишни бўйича тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 6 сентябрдаги ПФ–156-сон «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2021 йил 5 майдаги ПФ–6221-сон «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ–216-сон «2022 — 2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 25 ноябрдаги ПҚ–4899-сон «Биотехнологияларни ривожлантириш ва мамлакатнинг биологик хавфсизлигини таъминлаш тизимини такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий шарҳлар эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик полиэтологик хусусиятга эга эканлигини тасдиқлайди. Bonavina ва ҳаммуаллиф. (2022) ишида патофизиологик механизмлар батафсил муҳокама қилинган ҳамда жарроҳлик даволаш ва ёрдамчи репродуктив технологияларнинг (ЁРТ) биргаликда қўлланишига асосланган табақалаштирилган тактика таклиф қилинган. Шунга ўхшаш хулосалар Cano-Herrera ва ҳаммуаллиф. (2024) тадқиқотларида келтирилган бўлиб, бу касаллик аёлларнинг нафақат фертиллигига, балки ҳаёт сифатига, психо-эмоционал ҳолатига ва ижтимоий мослашувига таъсир кўрсатиши таъкидланган. Сўнгги йилларда тухумдонлар захираси ва фертилликни сақлаш масалаларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. La Marca ва ҳаммуаллиф. (2025) маълумотларига кўра, эндометриоз антимюллеров гормони даражасининг ва антрал фолликулаларининг сони сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқ, бу ЁРТ дастурларини эрта қўллаш лозимлигини асослайди. Бундан ташқари, Elizur ва ҳаммуаллиф. (2025) ишларида беморларни олиб боришда шахсийлаштирилган ёндашув зарурати таъкидланган.

МДХ давлатлари олимлари ўтказилган тадқиқотларда (Малышкина А.И., 2020; Зайцев С.А., 2021) эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ кўп омилли хусусиятга эга эканлиги тасдиқланган. Фертиллиқ пасайишининг етакчи механизмлари сурункали яллиғланиш, чандиқли жараён шаклланиши, тухумдонлар захирасининг пасайиши ва овуляция функциясининг бузилиши ҳисобланади. Бир қатор муаллифлар (Боярская Л. А., 2021; Петрова Н. В., 2022) эндометриомали аёлларда антимюллеров гормони даражаси ва антрал фолликулалари сонининг пасайишини кўрсатган. Ушбу тадқиқотлар гормонал профилни эрта мониторинги ва даволаш тактикасини шахсийлаштириш заруратини тасдиқлайди.

Ўзбекистон олимлари томонидан эндометриоз касаллиги бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган, Андижон давлат тиббиёт институтида Х. Каримжонов ва ҳаммуаллиф. (2020) репродуктив ёшдаги аёлларда эндометриознинг учраши ва патоморфологик ўзгаришларини таҳлил қилган. Эндометриоз асосан 25-35 ёшдаги аёлларда учраши, тухумдонларда яққол морфологик ўзгаришлар билан бирга кечиши ва кўпинча бепуштлиқнинг узок анамнези билан боғлиқлиги аниқланган. Бухоро давлат тиббиёт институтида Н.Н. Умидова (2021) ташқи генитал эндометриоз ва унинг репродуктив функцияга таъсири бўйича таҳлилий шарҳ тайёрлаган. Г.М. Мардиева, Х.Н. Бекназарова ва У.Н. Хусанов (2022) ишларида ички генитал эндометриозда ултратовуш ташхосоти самарадорлиги тўғрисида маълумотлар келтирилган. С.А. Тилиеванинг (2022) нашрида эндометриозли аёлларда бепуштлиқни комплекс даволаш натижаларини таҳлил қилинган. Комбинацияланган терапиядан сўнг табиий фертиллиқни тиклашга 44% ҳолларда эришилганлиги кўрсатилган.

Шуни таъкидлаш жоизки, эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган беморлар учун замонавий генетик тадқиқотлар ўтказиш ва шахсийлаштирилган олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш зарурлиги, эндометриознинг патогенези ва унинг асоратларини янги нуқтаи назардан кўриб чиқишни, бепуштлиқни даволаш чораларини ишлаб чиқишни талаб этади ва диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан мослиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент Тиббиёт академиясининг акушерлик ва гинекология кафедрасининг “ Аёллар ва болаларнинг тиббий - ижтимоий саломатлиги муаммолари. Ташхисот, прогнозлаш, даволаш ва олдини олиш масалаларини ҳал қилиш” (Давлат рўйхати №012300281) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади шахсийлаштирилган даволаш усулларини ишлаб чиқиш учун эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган аёлларда тухумдонларнинг функционал захирасини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

эндометриоз касаллиги бўлган аёлларда бепуштлиқнинг клиник хусусиятларини баҳолаш;

эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган аёлларда тухумдонлар захирасини баҳолаш;

роль полиморфизмов rs6165 и rs6166 гена в развитии эндометриозной болезни эндометриоз касалликнинг ривожланишида FSHR генининг rs6165 ва rs6166 полиморфизмларининг ролини баҳолаш;

аёлларда эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик ривожланишининг триггер механизмларини баҳолаш;

аёлларда эндометриоз билан боғлиқ бепуштликни олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2022-2024 йилларда 21- 40 ёшдаги 127 бемор ўрганилган, шундан 42 бемор эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган, 53 бемор бепуштликнинг бошқа омиллари билан ва 32 соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик кон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, клиник-биокимёвий, рентгенологик (УТТ ва МРТ), бачадон бўйини цитологик текшируви, молекуляр-генетик, шунингдек статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган аёлларда тухумдонлар захирасининг пасайишининг янги клиник - анамнестик детерминантлари, шу жумладан касалликнинг давомийлиги, қайталаниш частотаси ва зарарланиш ҳажми аниқланган бўлиб, бу ёрдамчи репродуктив технология дастурлари натижаларига сезиларли таъсир кўрсатиши исботланган;

эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган беморларда репродуктив функцияси ёмонлашувининг объектив биомаркерлари сифатида гормонал профилни баҳолаш ва АФС (антимюллер гормон даражасининг пасайиши, ФСГ ва ЛГнинг ортиши, антрал фолликулалари сонининг камайиши) ни қўлланиши исботланган;

FSHR генининг rs6165 (THR307ALA) ва rs6166 (ASN680SER) генотипларининг полиморфизмларининг тухумдоннинг стимуляцияга жавоб бериш хусусиятлари ва гонадотроп гормонлар даражаси билан боғлиқлиги топилган, бу молекуляр генетик вариантлар тухумдонларнинг индивидуал сезгирлиги ва фертилик прогнозининг муҳим башоратчилари сифатида кўриб чиқишга имкон бериши исботланган;

ишлаб чиқилган алгоритмни клиник амалиётга жорий қилиниши самарадорлиги исботланган, бу даволаш тадбирлари самарадорлигининг ортишини, ҳомиладорликка эришиш давомийлигини қисқаришини, самарасиз стимуляция цикллари сонини пасайиши ва шахсийлаштирилган ёндашувдан фойдаланишнинг иқтисодий мақсадга мувофиқлигини таъминлаш имконини бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

эндометриоз билан касалланган аёлларни клиник маълумотларга асосланган кўп даражали хавфни табақаланиши, гормонал ҳолатни баҳолаш,

тухумдонларнинг заҳира кўрсаткичлари ва генетик башорат қилувчиларни таҳлил қилиш асосида ташхислаш ва олиб бориш учун оригинал алгоритм ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган, бу шахсийлаштирилган даволаш тактикасини шакллантиришни таъминлаши асосланган;

эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик ташхисоти усуллари қиёсий баҳоланган ва қиймати аниқланган, бу ушбу касалликка чалинган аёлларнинг олиб бориш тактикасини оптималлаштириш имконини бериши асосланган;

эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган беморларда гонадотроп гормонлар концентрацияси билан боғлиқ гормонал ҳолат, тухумдонлар заҳираси ва генларнинг полиморфизмидаги ўзгаришлар асосланган;

эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган беморлар учун ишлаб чиқилган шахсийлаштирилган даволаш тактикасининг юқори самарадорлиги исботланган ва **"Эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган беморларни олиб бориш тактикаси"** алгоритми ишлаб чиқилган ва асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги Тадқиқотда қўлланилган замонавий ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, беморлар сонининг етарлилиги, текширувларнинг услубий ишончилиги, клиник, инструментал, молекуляр-генетик, цитологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларини халқаро ва маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эндометриозда тухумдонлар заҳираси пасайишининг патогенетик механизмлари ҳақидаги тасаввурлар кенгайтирилганлиги, репродуктив бузилишларнинг шаклланишида генетик мойиллик, гормонал касалликлар ва тухумдонлардаги таркибий ўзгаришларнинг роли ҳақидаги тушунчаларни чуқурлаштирганлиги; эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик ва бепуштликнинг бошқа шаклларининг даволаш натижаларини клиник-анамнестик хусусиятларини қиёслаш ёш жиҳатидан баҳоланган; эндометриоз касаллиги билан оғриган аёлларнинг гормонал ҳолати (лютеинлаштирувчи (ЛГ) ва фолликулани стимуловчи гормонлар (ФСГ), эстрадиол ҳамда антимюллеров гормон (АМГ)) ва тухумдонлар заҳирасидаги ўзгаришларнинг ўзаро боғлиқлиги; тухумдон заҳираси ва гонадотроп гормони секрециясининг пасайиши билан боғлиқ бўлган FSHR генининг rs6165 (THR307ALA) ва rs6166 rs6166 (ASN680SER) генотипларининг полиморфизмлари ФСГ дори воситалар стимуляциясига рецепторларнинг жавобини ўрганиш нуқтаи назаридан ўрганилганлиги; эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик маркерлари аниқланган ва ушбу патологияси бўлган аёллар учун оптимал олиб бориш тактикаси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик ташхисоти усуллариининг қиёсий баҳолаш ўтказилганлиги ва

қиймати аниқланганлиги, ушбу касалликка чалинган аёлларни олиб бориш тактикасини оптималлаштиришга имкон берганлиги; эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган беморларда гонадотроп гормонлар концентрацияси билан боғлиқ гормонал ҳолат, тухумдонлар захираси ва генларнинг полиморфизмидаги ўзгаришлар аниқланлиги; эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган беморлар учун ишлаб чиқилган шахсийлаштирилган даволаш тактикасининг юқори самарадорлиги исботланганлиги ва "Эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган беморларни олиб бориш тактикаси" алгоритми ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган аёлларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: эндометриоз касаллигида бепуштлиқнинг клинико-анамнестик хусусиятларини баҳолаш ўтказилган. Ўзбекистон Республикаси тиббий-профилактика соғлиқни сақлаш муассасаларининг амалий фаолиятига, яъни 06.06.2025 йилдаги 42-сонли буйруққа мувофиқ Тошкент шаҳри 9 туманлараро перинатал маркази ва 05.06.2025 йилдаги 55-1-сонли буйруққа кўра Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Хоразм вилоят филиали амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** репродуктив ёшдаги аёлларда эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқнинг клинико-анамнестик хусусиятларини баҳолашдан иборат. Эндометриоз касаллигида тухумдонлар захирасининг пасайиши 36% ҳолларда қайд этилган. 30 ёшдан ошган аёлларда АМГ даражаси 1,1 нг / мл дан паст бўлса, тухумдонлар захираси максимал ($p=0,00012$) пасаяди. Тухумдон захирасининг пасайиши ёш (30 ёшдан катта), анамнезда ўтказилган тухумдонлар жарроҳлиги, тухумдонларда эндометриоид кисталарининг қайталанувчи кечиши, тухумдонларнинг икки томонлама эндометриоид кисталар билан шикастланиши ҳамда уларнинг ҳажми (4,0 см дан ортиқ) катталиги ва бепуштлиқ давомийлиги $5,17 \pm 2,42$ йил бўлишида кучли корреляцион боғлиқликка эга эканлигини аниқлаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** эндометриоз тухумдон кисталари бўлган репродуктив ёшдаги барча беморларга тухумдон захирасини ҳар томонлама баҳолаш, шу жумладан трансвагинал УТТ вақтида антрал фолликулалар сонини аниқлаш билан АМГ ва ФСГнинг қон зардобидеги концентрациясини ўрганиш тавсия этилган, чунки бу репродуктив функцияни сақлаб қолиш имкониятини ҳисобга олган ҳолда жарроҳлик муолажалари ҳажмини ва эндометриоз касаллиқнинг кейинги комплекс даволаш тактикасини юқори самарадорлик билан олдиндан баҳолашга имкон берган. **Хулоса:** Комплекс ташхисот - фақат УТТга нисбатан 1,23 маротаба ва гормонал ташхисотга нисбатан 1,3 маротаба иқтисодий жиҳатдан анча фойдали ҳисобланган, бу 95 бемор учун клиник, инструментал ва лаборатор ташхисоти ҳаражатларини 6 325 765 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: эндометриоз касаллиги билан оғриган аёлларнинг гормонал ҳолати (лютеинлаштирувчи (ЛГ) ва фолликулани стимуловчи гормонлар (ФСГ), эстрадиол ҳамда антимюллеров гормон (АМГ)) ва тухумдонлар захирасидаги ўзгаришлар қиёсий баҳоланган, бу Ўзбекистон Республикаси тиббий-профилактика соғлиқни сақлаш муассасаларининг амалий фаолиятига, яъни 06.06.2025 йилдаги 42-сонли буйруққа мувофиқ Тошкент шаҳри 9 туманлараро перинатал маркази ва 05.06.2025 йилдаги 55-сонли буйруққа кўра Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Хоразм вилоят филиали амалиётига жорий этилган (ЎзР ССВ илмий-техник Кенгашининг 07.07.2025 йилдаги 21/62-сонли маълумотномаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ ва бепуштлиқнинг бошқа шакллари билан оғриган аёлларда ЛГ, ФСГ, эстрадиола ва АМГ гормонал ҳолатидаги ўзгаришларнинг хусусиятлари тухумдонлар захирасини аниқлаш билан бирга аниқланган, бу ушбу патологияларни мақсадли равишда қиёслаш имконини берган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ ва бепуштлиқнинг бошқа шакллари билан оғриган аёлларнинг гормонал ҳолатидаги ўзгаришларининг хусусиятлари тухумдонлар захирасини аниқлаш билан бирга аниқланган, бу ушбу патологияларни мақсадли равишда қиёслаш имконини берган, ўз навбатида бу 95 бемор учун ҳаражатларини 6 325 765 сўмга тежаш имконини беради. **Хулоса:** эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ ва бепуштлиқнинг бошқа шакллари билан оғриган аёлларда ЛГ, ФСГ, эстрадиола ва АМГ гормонал ҳолатидаги ўзгаришларнинг хусусиятлари тухумдонлар захирасини аниқлаш билан бирга аниқланган, бу ушбу патологияларни мақсадли равишда қиёслаш имконини берган, бу молиявий ҳаражатларнинг камайишига олиб келган ва 1 беморга 60 929 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: тухумдон захираси ва гонадотроп гормонлар секретиясининг пасайиши билан боғлиқ FSHR генининг rs6165 (THR307ALA) ва rs6166 (ASN680SER) генотипларининг полиморфизмлари ўрганилган, бу Ўзбекистон Республикаси тиббий-профилактика соғлиқни сақлаш муассасаларининг амалий фаолиятига, яъни 06.06.2025 йилдаги 42-сонли буйруққа мувофиқ Тошкент шаҳри 9 туманлараро перинатал маркази ва 05.06.2025 йилдаги 55-сонли буйруққа кўра Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Хоразм вилоят филиали амалиётига жорий этилган (ЎзР ССВ илмий-техник Кенгашининг 07.07.2025 йилдаги 21/62-сонли маълумотномаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ ва бепуштлиқнинг бошқа шакллари билан оғриган аёлларда тухумдон захираси ва гонадотроп гормонлар секретиясининг пасайиши билан боғлиқ FSHR генининг rs6165 (THR307ALA) ва rs6166 (ASN680SER) генотипларининг полиморфизмлари ўрганилган, бу ушбу патологияларни мақсадли равишда фарқлаш имконини берган. FSHR генининг rs6165 генотипининг гетерозиготли СТ полиморфизми бўлган

беморларда ушбу генотипнинг гомозиготли СС полиморфизми бўлган беморларга нисбатан АМГ нинг паст даражалари аниқлаш имконини берган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** тухумдон захираси пасайиши билан боғлиқ FSHR генининг rs6165 (THR307ALA) ва rs6166 (ASN680SER) генотипларининг полиморфизмлари ўрганиш ташхисотни оптималлаштириш ва 42 бемор учун 73 836 000 сўмни тежаш имконини берган. **Хулоса:** тухумдон захираси пасайиши билан боғлиқ FSHR генининг rs6165 (THR307ALA) ва rs6166 (ASN680SER) генотипларининг полиморфизмлари ўрганиш ташхисотни оптималлаштириш имконини берган, шу билан бирга иқтисодий ҳаражатларни камайтирган ва 1 беморга 1 758 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ маркерлари аниқланган ва ушбу патологияга эга аёллар учун оптимал олиб бориш тактикаси ишлаб чиқилган, бу Ўзбекистон Республикаси тиббий-профилактика соғлиқни сақлаш муассасаларининг амалий фаолиятига, яъни 06.06.2025 йилдаги 42-сонли буйруққа мувофиқ Тошкент шаҳри 9 туманлараро перинатал маркази ва 05.06.2025 йилдаги 55-І-сонли буйруққа кўра Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Хоразм вилоят филиали амалиётига жорий этилган (ЎзР ССВ илмий-техник Кенгашининг 07.07.2025 йилдаги 21/62-сонли маълумотномаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ маркерлари аниқланган ва ушбу патология билан фертил ёшдаги ҳар бир бемор учун генетик ва гормонал хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда оптимал бошқарув тактикаси ишлаб чиқиш имконини берган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ маркерлари аниқланган ва ушбу патологияга эга аёллар учун оптимал олиб бориш тактикаси ишлаб чиқилган, бу ташхисотни оптималлаштириш ва 95 беморга 6 325 765 сўмни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқнинг аниқланган маркерлари ва ушбу патологияга эга аёлларни олиб боришнинг ишлаб чиқилган тактикаси молиявий ҳаражатларнинг пасайишига ва 1 беморга 66 587 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 4 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, 4та тезис ва 5та мақола бўлиб, шулардан 2 таси хорижий журналларда, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва унинг зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлигини кўрсатилган, олинган натижаларнинг илмий янгилиги баён қилинган, назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, ишнинг апробация натижалари, нашр этилган ишлар, диссертациянинг тузилиши ва ҳажми ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Эндометриоз касаллиги ва унга боғлиқ бепуштликнинг тарқалиши, этиопатогенези, ташхисоти, таснифи ва даволашнинг замонавий жиҳатлари(адабиётлар шарҳи)**» номли биринчи бобида эндометриоз касаллигининг таърифи, тарихи ва тарқалишининг ҳозирги маълумотлари, эндометриоз билан боғлиқ бепуштликнинг этиологияси ва патогенези жиҳатлари, ушбу патологияни ташхислаш ва таснифлаш усуллари, ушбу касалликни консерватив ва жарроҳлик даволашнинг замонавий усуллари, уларнинг самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш, эндометриоз касаллигининг ривожланишида генетик полиморфизм ролининг чет элда ва мамлакатимизда ўтказилган ташхисот ва даволаш самарадорлиги нуқтаи назаридан тавсифланишига бағишланган замонавий илмий тадқиқотлар таҳлили натижалари келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» номли иккинчи бобида клиник материал ва тадқиқот усуллариининг умумий тавсифи берилган бўлиб, 2022-2024 йилларда 21- 40 ёшдаги (ўртача ёши – $33,55 \pm 5,06$ ёш) 127 бемор ўрганилган, шундан 42 (33,1%) бемор эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган, 53 (41,7%) бемор бепуштликнинг бошқа омиллари билан ва 32 (25,2%) соғлом аёллар олинган.

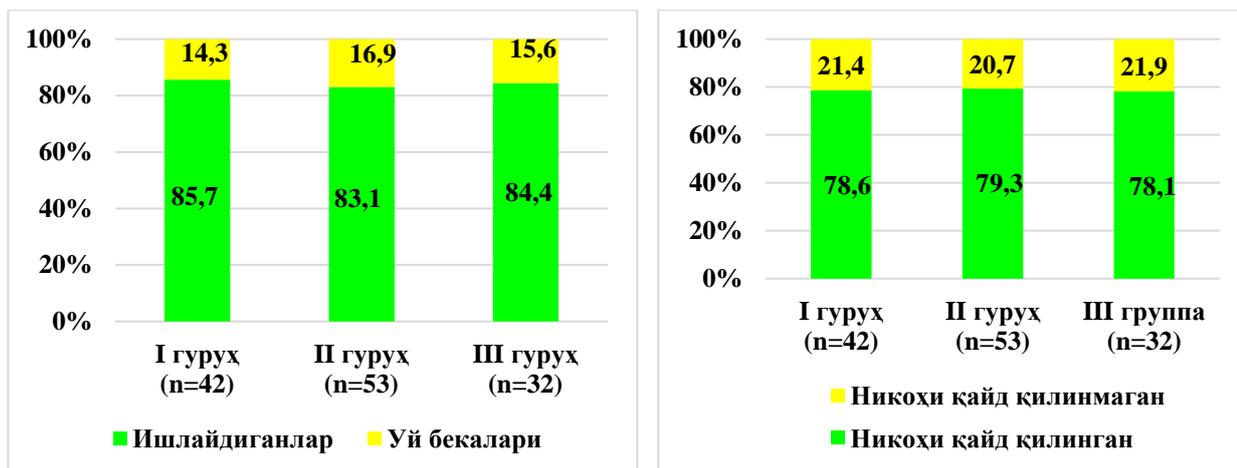
Кросс-секцион дизайнида истиқболли таҳлил билан ушбу қиёсий когорт тадқиқоти 3 гуруҳни ўз ичига олган::

I гуруҳ – эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан 21-40 ёшдаги (ўртача $34,07 \pm 4,88$ ёш) 42 бемор;

II гуруҳ – бепуштликнинг бошқа шакллари билан 22-40 ёшдаги (ўртача $32,89 \pm 5,19$ ёш) 53 аёл;

III гуруҳ (назорат) – соғлом 21-40 ёшдаги (ўртача $34,12 \pm 4,97$ ёш) 32 аёл;

Меҳнат фаолияти таҳлили шуни кўрсатдики, I гуруҳдаги беморларнинг 36 нафари (85,71%) ва II гуруҳдаги беморларнинг 44 нафари (83,02%) ишлаган, III гуруҳда эса 27 нафари (84,37%) ишлайдиган аёллар вакиллари бўлган. Уй бекалари I гуруҳдаги 6 (14,29%), II гуруҳдаги 9 (16,98%) ва III гуруҳдаги 5 (15,63%) аёл бўлган. Барча гуруҳларнинг беморларининг аксарияти никоҳи қайд қилинган ҳолда яшаган– 33 (78,57%), 42 (79,25%) ва 25 (78,13%) мос равишда (1-расм).



1-расм. Текширилган аёлларнинг тиббий - ижтимоий хусусиятлари, %

Тадқиқот гуруҳлари клинико-анамнестик усул ёрдамида, ваҳима ва депрессия шкалаларини қўллаш, магнит-резонанс томография, чанок аъзоларининг УТТси, умумий ва биокимёвий қон таҳлиллари натижаларини баҳолаш, жинсий гормонларнинг қон зардоби концентрацияси, FSHR генининг rs6165 (THR307ALA) генотиби ва rs6166 (ASN680SER) генотиби полиморфизмларининг молекуляр генетик таҳлил ёрдамида ўрганилди ва олинган тадқиқот натижаларини адекват ва етарли даражада статистик қайта ишлаш усуллари тавсифланган.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Microsoft Office Excel-2019 дастурларини қўлланган ҳолда вариацион статистика усуллари, шу жумладан ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Кўрсаткичнинг ўртача арифметиғи (M), ўртача квадрат оғишини (SD ёки σ) ҳисоблаш учун ишлатилган.ёки), ўртача стандарт хато (m) ва нисбий қийматларни (частота,%) ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилган.

Statistica 12.1 дастури мураккаб математик таҳлил учун ишлатилган. Гуруҳлар ўртасида белгиларнинг тақсимланишидаги фарқларни аниқлаш учун χ^2 мезон қўлланилган. Белгининг статистик аҳамияти $\chi^2 = 3,841$ қийматидан бошланган. Агар назорат (ёки популяцион намуна) ва текширилган гуруҳ ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжуд бўлса, имконят нисбати коэффициенти (odds ratio, OR) 95% ишонч оралиғи (coincidence interval – CI) билан ҳисобланган.

Синовларнинг башоратли аҳамиятини аниқлаш учун сезгирлик, ўзига хослик, ижобий натижанинг башоратли қиймати, салбий натижанинг башоратли қиймати ва ижобий ва салбий синов натижаси учун эҳтимоллик нисбати аниқланган.

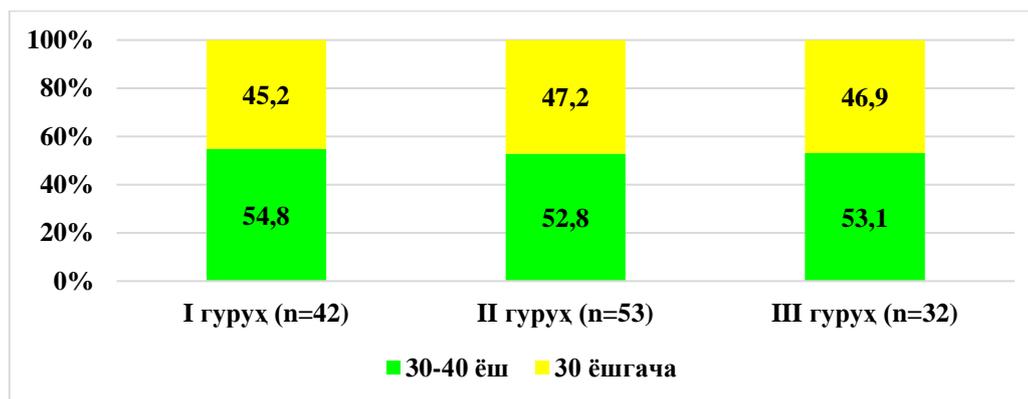
Диссертациянинг «Бепуштлиқ билан оғриган беморларнинг клиник, лаборатор, инструментал ва молекуляр генетик хусусиятлари» III бобида тадқиқот гуруҳлари кесимида текширилаётган беморларнинг батафсил анамнестик, клиник, гинекологик, радиологик, инструментал, лаборатор ва

молекуляр генетик хусусиятларини қиёсий таҳлилини баҳолаш билан тақдим этилган.

I гуруҳдаги (n=42) аёлларнинг аксарияти 30-40 ёш гуруҳидаги—23 (54,76%), 30 ёшгача 19 (45,24%) беморлар бўлган. II гуруҳни (n=53) 28 (52,83%) 30-40 ёшдаги аёллар ва 25 (47,17%) 30 ёшгача бўлган аёллар ташкил қилган. Биз шартли ёш тоифалари бўйича шунга ўхшаш тақсимотни III гуруҳда (n=32) аниқладик – 17 (53,13%) ва 15 (46,87%), мос равишда (2-расм). Бу жиҳатдан гуруҳлар деярли бир хил еди ва статистик жиҳатдан сезиларли фарқ қилмади ($p \geq 0,05$).

Бепуштлиқ учун хулқ-атвор хавф омилларини таҳлил қилар эканмиз, I гуруҳда жинсий фаоллик бошланишининг ўртача ёши $20,68 \pm 2,68$ ёш ва II гуруҳда $21,03 \pm 2,45$ ёшни ташкил этганини аниқладик. Ушбу кўрсаткич тадқиқот гуруҳларида III гуруҳдан статистик жиҳатдан сезиларли фарқларга эга бўлмаган ($p \geq 0,05$).

Иккала гуруҳдаги асосий шикоят бепуштлиқ эди, иккала тадқиқот гуруҳи таркибида ҳам бирламчи бепуштлиқ устунлик қилди – I гуруҳда 32 (76,19%) ва II гуруҳда 40 (75,47%) беморда. I гуруҳда бепуштлиқнинг ўртача давомийлиги $5,17 \pm 2,38$ йил, II гуруҳда $4,97 \pm 2,19$ йилга тенг ($p \geq 0,05$) бўлди.



2-расм. Беморларни ёш гуруҳлари бўйича тақсимланиши, %

I ва II гуруҳлардаги аёлларнинг тенглиги, бепуштлиқ давомийлиги, касбий фаолияти ва оилавий ҳолати тўғрисидаги маълумотлар сезиларли даражада фарқ қилмади ($p \geq 0,05$).

Дисменорея I гуруҳдаги субъектларнинг 27 (64,29%) ва II гуруҳдаги аёлларнинг фақат 14 (26,42%) да қайд этилган. Фарқи статистик жиҳатдан аҳамиятли ($\chi^2=12.198$, $p < 0,001$). Шунини таъкидлаш керакки, III гуруҳда бундай шикоятлар йўқ эди, ҳамда I гуруҳ ($\chi^2=17.884$, $p < 0,001$) ва II гуруҳ ($\chi^2=4.898$, $p=0,046$) билан таққослаганда статистик аҳамиятга эга.

Диспареуния I гуруҳдаги 16 (38,10%) беморларда ва II гуруҳдаги фақат 4 (7,55%) аёлларда ташхисланган. Фарқ статистик аҳамиятга эга ($\chi^2=11.382$, $p < 0,001$). Таъкидлаш жоизки, III гуруҳда бундай шикоятлар кузатилмади, бу I гуруҳ ($\chi^2=7,658$, $p < 0,005$) ва II гуруҳ ($\chi^2=3.456$, $p=0,054$) билан таққослаганда ҳам статистик аҳамиятга эга бўлди (1-жадвал). Қайталанувчи юқори нафас йўллари касалликлари анамнезда I гуруҳ аёллари орасида 21 (50,0%) ва II

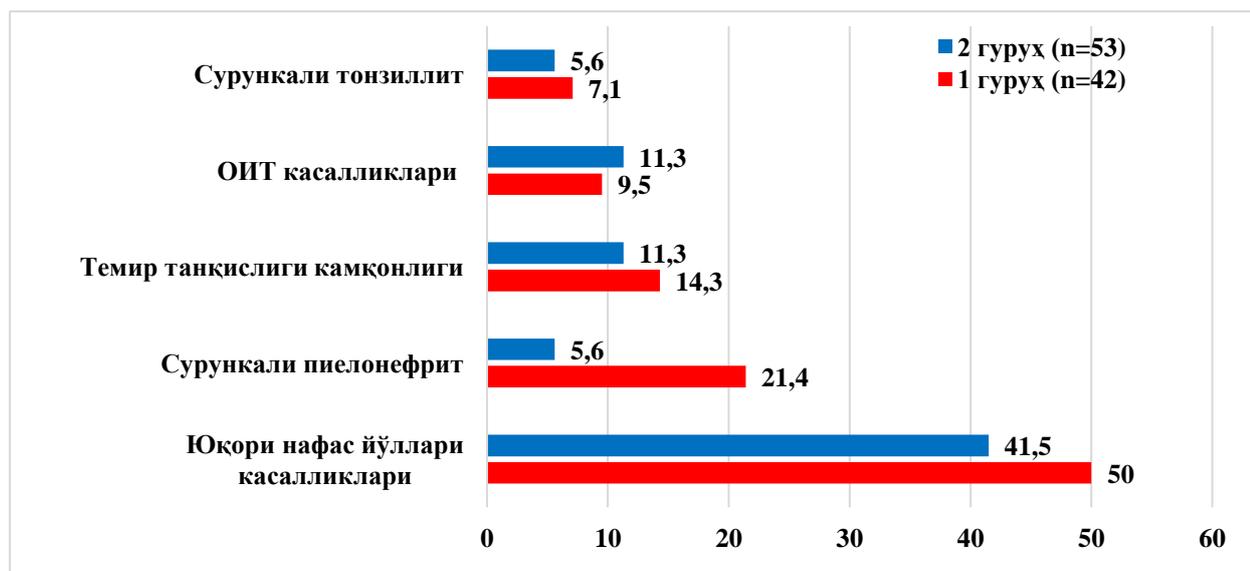
гурухда 22 (41,5%), сийдик йўллари инфекцияси эса – 9 (21.43%) 3 (5.66%) қарши II гуруҳда ($\chi^2=3.947$, $p=0.047$) аниқланди.

1-жадвал

Бепуштлиқ билан текширилган беморларнинг шикоятлари (абс., %)

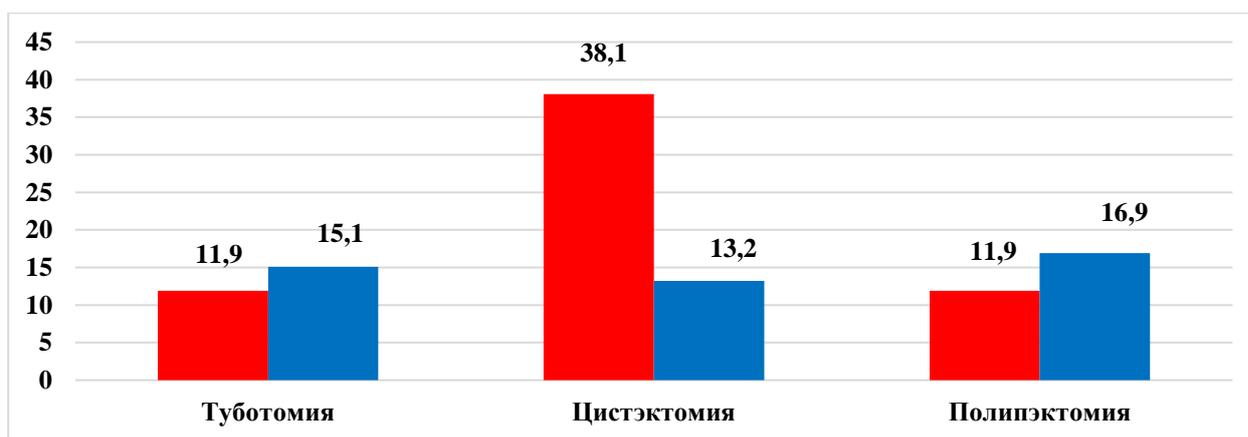
Шикоятлар	I гуруҳ (n=42)		II гуруҳ (n=53)		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Бирламчи бепуштлиқ	32	76,19	40	75,47	0.026	0.873
Иккиламчи бепуштлиқ	10	23,81	13	24,53		
Бепуштлиқнинг ўртача давомийлиги, йил ($M\pm\sigma$)	5,17 \pm 2,38		4,97 \pm 2,19		P=0.950826	
Дисменорея	27	64,29	14	26,42	12.198	<0,001
Диспареуния	16	38,10	4	7,55	11.382	<0,001

III гуруҳ билан таққослаганда, фарқ иккала гуруҳда ҳам статистик аҳамиятга эга эмас. Шунингдек, биз ўрганган аёлларда темир танқислиги анемияси – I гуруҳдаги беморларнинг 14,29 % ва II гуруҳдаги аёлларнинг 11,32 % учради ($p>0,05$). III гуруҳ билан таққослаганда, фарқ иккала гуруҳда ҳам статистик аҳамиятга эга эмас ($p>0,05$) (3- расм).



3-расм. Текширилган беморларнинг ҳамроҳ касалликлари, %

Гинекологик жарроҳликлар таҳлил қилганда, эндометриоз билан гуруҳдаги аёлларда цистэктомия частотаси 38% дан ортиқ бўлиши эътиборни жалб қилади, бу таққослаш гуруҳидан статистик жиҳатдан фарқ этади. Иккала гуруҳдаги аёлларда анамнездаги гинекологик операциялардан энг кўп туботомиялар ва полипэктомиялар топилган, бироқ статистик жиҳатдан сезиларли аҳамиятсиз (4-расм). Ёш бўйича менархе таҳлилида гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар аниқламади – I гуруҳда 12,31 \pm 0,23 ёш, II гуруҳда 12,92 \pm 0,89 ва III гуруҳда 13,12 \pm 0,33 ёш мос равишда ($p>0,05$). I гуруҳдаги атиги 11 (26,2%) беморларда ва II гуруҳдаги 20 (37,7%) аёлларда мунтазам ҳайз цикли кузатилган.



4-расм. Бепуштлик билан беморларнинг ўтказган жарроҳлик амалиётлари, %

Ўрганилган аёллар гуруҳлари орасида тиббий аборт жуда кенг тарқалган бўлиб, эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик гуруҳида-20 (46,7%) ва таққослаш гуруҳида - 23 (43,09%) беморларда учради. Шундай қилиб, абортлар эндометриоз касаллигининг намоён бўлиши ёки ривожланишига олиб келадиган билвосита хавф омили сифатида қаралиши мумкин.

I гуруҳнинг 32 (76,19%) ва II гуруҳнинг 35 (66,04%) беморлари туғмаган, ҳамда гуруҳлараро фарқнинг статистик аҳамияти бўлмади ($\chi^2 < 3.841$, $p > 0.05$), III гуруҳдаги атиги 10 (31,25%) аёл туғмаган. I ва III гуруҳлар ($p < 0,001$) ва II ва III гуруҳлар ўртасидаги статистик жиҳатдан муҳим фарқ ($p = 0.002$) аниқланди.

Биз гуруҳлар ўртасида анамнезида 1 туғруқ бўлган аёллар нисбатида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ йўқлигини аниқладик ($p > 0,05$). I ва II гуруҳларда анамнезида 2 ёки ундан ортиқ туғруқ бўлган аёлларнинг III гуруҳга нисбатан паст улушида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ кузатилди (мос равишда $p = 0,003$ ва $p = 0,005$), I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг статистик аҳамияти йўқ эди ($p = 0,897$). II ва III гуруҳларнинг анамнезида туғруқнинг ўртача сонини III гуруҳга нисбатан қиёсий таҳлилида бир хил тенденция қайд этилди (мос равишда $p = 0,0003$ ва $p = 0,036$).

Бейхтиёр ҳомила тушишидан азият чекмаган аёллар устунлиги – I гуруҳда 33 (78,57%) ва II гуруҳда 34 (64,15%), гуруҳлараро фарқнинг статистик аҳамияти бўлмаган ҳолда ($\chi^2 < 3.841$, $p > 0.05$) ва III гуруҳга нисбатан қайд этилди. Ҳар қандай гуруҳда, шу жумладан III гуруҳда анамнезида 1 бейхтиёр ҳомила тушишидан ва 2 ёки ундан ортиқ бейхтиёр ҳомила тушишидан бўлган аёллар улушида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ йўқ эди.

I гуруҳни II ва III гуруҳлар билан гуруҳлараро таққослашда МРТда "шоколадли кисталари" учраш частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқни топдик ($\chi^2 = 65.802$, $p < 0,001$), II ва III гуруҳларда бундай фарқ топилмади (2-жадвал), бу бепуштлик билан оғриган беморларда ушбу хусусият ўртасидаги аниқ фарқларни кўрсатади, лекин бу хусусиятнинг аксарияти ЭКни тавсифлайди. Аденомиозни яққол аниқлаш учун гистологик текширув билан эндометрий биопсия билан гистероскопия ўтказилди.

Бепуштлик билан оғриган беморларнинг МРТ ва УТТда текшилган кўрсаткичлари (абс., %)

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=42)		II гуруҳ (n=53)		III гуруҳ (n=32)		P1	P2	P3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
«Шоколадли кисталар» (МРТ бўйича)	31	73,81	0	0	0	0	<0.001	<0.001	-
Аденомиоз	11	26,19	0	0	0	0	<0.001	<0.001	-
Тухумдон кисталарининг аденомиоз билан комбинацияси	6	14,29	0	0	0	0	0.005	0.026	-
Тухумдонларнинг катталашиши	22	52,38	8	15,09	2	6,25	<0.001	<0,001	0.221
Гидросальпингс	6	14,29	5	9,43	0	0,0	0.463	0.026	0.074
Тухумдон экзогенлигининг пасайиши	8	19,05	10	18,87	1	3,13	0.810	0.038	0.037
Тухумдон капсуласининг қалинлашиши	3	7,14	6	11,32	0	0,0	0.472	0.123	0.049
Ўрта АФС	5,2±1,5		7,1±2,7		13,8±2,3		0.539	0.0025	0.062

Илова: P1 –I ва II гуруҳларни таққослаш, P2 –I ва III гуруҳларни таққослаш, P3 –II ва III гуруҳларни таққослаш.

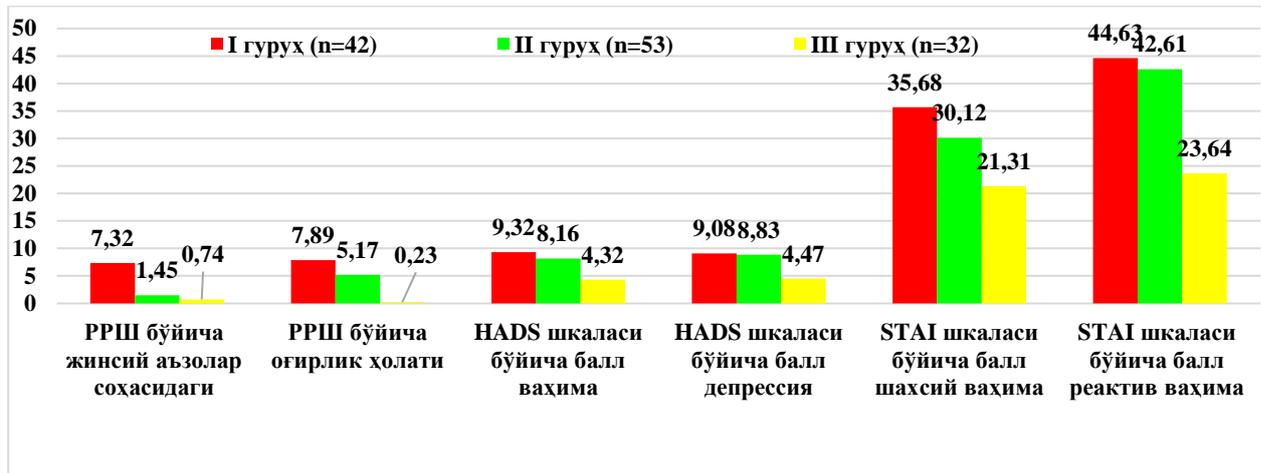
Гистероскопия вақтида бачадон бўшлиғининг баъзи ассиметрияси, бачадон деворларининг қалинлашиши, эндометриядаги "кўзчалар" (кўкимтир тусли нуқтали тешиқлар) мавжудлиги, кўкимтир -бинафша тусли қўшимчали майдонлар, васкуляризациянинг кучайиши, гиперемия ва тегилганда эндометрийдан қон кетиши ўзига эътибор жалб қилади.

Асосий колпоскопик белгилар: бачадон бўйни нотекис юзаси - қалинлашган майдонлар, нотекис-"ғадир-будур" зоналар, баъзида эндометриод инфилтратларни эслатадиган; кўкимтир-бинафша ёки жигарранг тусли ўчоқлари, айниқса, циклнинг иккинчи босқичида ёки ҳайз кўришдан олдин сезилади.

Гистологик текширувда миометрийдagi эндометриал безлар ва стромаларни аниқлаш билан биргаликда силлиқ мушак толаларининг гиперплазияси ва сурункали яллиғланишли фибротик ўзгаришларига эътибор қаратилади.

Биз гуруҳлараро таққослашда Рақамли Рейтинг Шкаласи бўйича жинсий аъзолар соҳасидаги оғрикни субъектив баҳолашда статистик жиҳатдан муҳим фарқни топдик - I гуруҳда ўртача симптом баллари 7,32±0,45 балл, II - 1,45±0,86 балл (P=0,000001), бу белги эндометриознинг клиник маркерига айланди.

Беморларнинг аҳволини субъектив баҳолаш натижаларига кўра, эндометриоз билан беморларнинг психологик ҳолатига сезиларли таъсир кўрсатиши сабабли тиббий ва ижтимоий муаммо сифатида қаралиши керак, HADS шкаласи бўйича ваҳима ва депрессияни субклиник даражага, STAI шкаласи бўйича шахсий ва реактив ваҳималарни сезиларли даражада оширади, бу статистик жиҳатдан НГ ёш меъёрларидан сезиларли даражада фарқ қилди ($p \leq 0,05$) (5 -расм).



5-расм. Беморларнинг ўз ҳолатини шкала ва сўровномалардаги балларда субъектив баҳолаши, баллар

I гуруҳдаги АМГнинг қон зардобидаги даражаси статистик жиҳатдан III гуруҳга (2.2 ± 0.3 нг/мл) қараганда анча паст эканлиги аниқланди 1.1 ± 0.4 нг/мл, II гуруҳда 1.3 ± 0.5 нг/мл ($p=0,030$ и $p=0,036$) I ва II гуруҳлар ўртасида гуруҳлараро фарқ бўлмади ($p=0,755$). Аммо, биз I ва II гуруҳлардаги АМГ концентрациясининг III гуруҳ даражасига нисбатан статистик жиҳатдан деярли икки баравар пасайишини топдик (мос равишда $p=0,030$ ва $p=0,036$).

Қон зардобидаги ФСГ концентрацияси I гуруҳда 8.2 ± 0.5 мМЕ/л ва II гуруҳда – $7.9 \pm 0,4$ мМЕ/л, III гуруҳда эса – $6.5 \pm 0,4$ мМЕ/л ни ташкил этди, I ва II гуруҳлар ўртасида гуруҳлараро фарқ кузатилмасда ($p=0,009$ ва $p=0,015$) III гуруҳ нормадан статистик жиҳатдан анча юқори ($p=0,640$) бўлди.

Қон зардобидаги ЛГ даражаси I гуруҳда 7.5 ± 0.4 мМЕ/л ва II гуруҳда – 6.8 ± 0.3 мМЕ/л, III гуруҳда – $6.2 \pm 0,3$ мМЕ/л ни ташкил этди, бунда I ва II гуруҳлар ўртасида гуруҳлараро фарқ бўлмаганда ($p=0,010$ ва $p=0,160$) III гуруҳ меъёридан статистик жиҳатдан анча юқори эди ($p=0,164$).

Қон зардобидаги эстрадиол концентрацияси I гуруҳда 150.2 ± 14.7 пг/мл ва II гуруҳда – 140.1 ± 13.6 пг/мл, III гуруҳда эса – 120.3 ± 11.2 пг/мл ни ташкил этди, I ва II гуруҳлар ўртасида гуруҳлараро фарқ кузатилмасда ($p=0,110$ ва $p=0,285$) III гуруҳ нормадан статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ($p=0,627$) бўлди.

Қон зардобидаги прогестерон концентрацияси I гуруҳда 12.5 ± 0.9 нг/мл ва II гуруҳда – 13.2 ± 1.1 нг/мл, III гуруҳда эса – 14.5 ± 0.7 пг/мл ни ташкил этди, гуруҳлараро таққослаш ҳеч қандай статистик аҳамиятга эга ($p \geq 0,05$) (2-жадвал).

Антрал фолликулларнинг ўртача сони I гуруҳда $5,2 \pm 1,5$ ни, II гуруҳда $7,1 \pm 2,7$ ни, III гуруҳда эса $13,8 \pm 2,3$ ни ташкил этди, бу $p=0.002329$ ва $p=0.042060$ даражасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқга эга бўлди, яъни ТЗнинг пасайиши ўрганилаётган гуруҳлардаги, асосан I гуруҳдаги аёллар учун хосдир.

3- жадвал

Текширилган беморларнинг қон зардобидagi гормонлар концентрацияси ($M \pm m$)

Гормонлар	I гуруҳ (n=42)	II гуруҳ (n=53)	III гуруҳ (n=32)	P1	P2	P3
АМГ, нг/мл	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.3	2.2 ± 0.3	0.755	0.030	0.036
ФСГ, мМЕ/л	8.2 ± 0.5	7.9 ± 0.4	6.5 ± 0.4	0.640	0.009	0.015
ЛГ, мМЕ/мл	7.5 ± 0.4	6.8 ± 0.3	6.2 ± 0.3	0.164	0.010	0.160
Эстрадиол, пг/мл	150.2 ± 14.7	140.1 ± 13.6	120.3 ± 11.2	0.627	0.110	0.285
Прогестерон, нг/мл	12.5 ± 0.9	13.2 ± 1.1	14.5 ± 0.7	0.623	0.082	0.321

Илова: P1 –I ва II гуруҳларни таққослаш, P2 –I ва III гуруҳларни таққослаш, P3 –II ва III гуруҳларни таққослаш.

Биз полиморфизмларнинг пайдо бўлишининг частотали таҳлилини ўтказдик. Эндометриоз билан оғриган беморлар ва соғлом аёллар ўртасида rs6165 генотипларини тақсимланишида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди ($\chi^2=6.18$, $p=0.0456$), бу ушбу полиморфизмнинг эндометриоздаги бепуштлиқ хавфи билан боғлиқлигини тасдиқлайди ($p<0.05$) (4- жадвал).

4- жадвал

Генотиплар ва аллелларнинг гуруҳлар бўйича тақсимланиши

№	rs6165 ген FSHR	Аллелларнинг частотаси				Генотиплар тақсимланишининг частотаси					
		C		T		CC		CT		TT	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	I гуруҳ (n=42)	51	60,7	33	39,3	15	35,7	21	50	6	14,3
2	II гуруҳ (n=53)	59	55,7	47	44,3	18	34	23	43,4	12	22,6
3	III гуруҳ (n=32)	31	48,4	33	51,6	11	34,4	9	28,1	12	37,5

№	rs6166 ген FSHR	Аллелларнинг частотаси				Генотиплар тақсимланишининг частотаси					
		A		G		AA		AG		GG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	I гуруҳ (n=42)	49	58,3	35	41,7	12	28,6	25	59,5	5	11,9
2	II гуруҳ (n=53)	60	56,6	46	43,4	15	28,3	30	56,6	8	15,1
3	III гуруҳ (n=32)	33	51,6	31	48,4	10	31,2	13	40,6	9	28,1

Ҳар бир гормон учун гуруҳлар бўйича ўртача қийматлар, шунингдек фарқларнинг статистик аҳамиятини кўрсатадиган p - қийматлари ҳисоблаб чиқилган. Бунда, ЛГ учун ўртача қийматлар I гуруҳда 6.24 мМЕ/мл ва III гуруҳда 5.50 мМЕ/мл ($p=0,0053$) ташкил этди. ФСГ учун ўртача қийматлар

мос равишда 8,02 мМЕ/мл ва 4,50 мМЕ/мл ($p < 0,0001$), АМГучун эса ўртача даражалар мос равишда 1,93 нг/мл ва 3,00 нг/мл ташкил этди ($p=0.0003$).

Регрессия таҳлили ўтказганимизда биз АМГ даражасининг пасайиши бепуштлиқ хавфининг муҳим башоратчиси эканлигини аниқладик. Хусусан, АМГ даражасининг 1 нг/мл га ортиши бепуштлиқ хавфини 35% га камайтиради ($OR = 0.654$; 95% CI: 0.440–0.973; $p=0.036$).

Регрессия модели шуни кўрсатдики, қон зардобидаги юқори ФСГда бепуштлиқ хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада ортади. ФСГ даражасининг 1 мМЕ/мл га ортишида бепуштлиқ хавфини 2,68 баробар ошириши кўрсатилган ($OR = 2.678$; 95% CI: 1.781–4.025; $p < 0.001$). Бу даволаш натижаларини башорат қилишда гормонал профилнинг аҳамияти муҳимлигини таъкидлайди.

rs6166 полиморфизмининг генотиплари бепуштлиқ билан статистик жиҳатдан муҳим боғлиқликни намоиш этди ($\chi^2=8.16$, $p=0.0169$). Бу репродуктив бузулишлар патогенезида ушбу генетик вариантнинг мумкин бўлган иштирокини кўрсатади.

Бирок, алоҳидаги генотипларни кейинги таҳлил қилиш (масалан, AG) фақат натижа билан заиф ва беқарор муносабатни кўрсатади ($OR=1.33$, 95% CI: 0.67–2.66), бу катта намуналарда қўшимча тасдиқлашни талаб қилади.

Қуйидаги натижалар олинди: АМГ ↔ ФСГ «-0,3» III гуруҳда, «-0.2» I гуруҳда, бу салбий муносабатларни кўрсатади. ЛГ ↔ ФСГ III гуруҳда «0.3», I гуруҳда «0.6», ўртача ижобий муносабатлар англатади, АМГ ↔ ЛГ, «0.02» в I гуруҳда, «-0.09» III гуруҳда – заиф, деярли нолли корреляция.

Шундай қилиб, АМГ ва ФСГ ўртасидаги аниқланган салбий боғлиқлик, ҳамда ФСГ ва ЛГ ўртасидаги ижобий корреляция тухумдон захирасининг пасайиши билан адаптив ўзгаришларни акс эттиради ва фертиллиги бузилган аёлларда клиник кузатилган кўринишларни тасдиқлади.

Биз генотип ва гормонлар концентрацияси ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилдик. СТ полиморфизм билан беморлар (1.0 ± 0.3 нг/мл) СС полиморфизм (1.0 ва 0.3 нг/мл) билан беморларга (1.8 ± 0.5 нг/мл) нисбатан АМГ қуйи даражасини намоиш этди. ЛГ ва ФСГ даражаларидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлди ($p < 0.05$). СТ полиморфизми эндометриоз кассалиқда тухумдон захираси камайиши хавфининг таъсирчан белгисидир ва клиник амалиётда кенг қўлланилиши мумкин.

Беморларда rs 6166 генотипини баҳолаш шунга ўхшаш кўрсаткичларни намоиш қилди: AG полиморфизмида АМГ I гуруҳда пасайган (1.1 ± 0.4 нг/мл), III гуруҳдаги нормада (2.0 ± 0.6 нг/мл), эстрадиол эса AG полиморфизмида GG полиморфизмига қараганда юқори.

rs 6165 ва rs 6166 генотиплар ташувчилари бўлган беморларда ЛГ ва ФСГ даражасини баҳолаш эндометриоз касаллиги ва бепуштлиқни даволашда медикаментоз ФСГга жавобни башорат қилиш имконини беради. АМГнинг паст концентрацияси овуляция стимуляциясини шахсийлаштирилган усулини назарда тутаяди.

Биз rs 6165 ва rs 6166 генотипларининг полиморфизмларининг қон зардоби гормонлари даражаси ҳамда эндометриоз касаллиги ва бошқа

репродуктив касалликлари бўлган беморларда бепуштлиқ хавфи билан статистик жиҳатдан муҳим корреляциясини қайд этдик.

rs 6165 ва rs 6166 генотипларининг полиморфизмлари ген FSHR бепуштлиқ хавфининг статистик жиҳатдан муҳим башоратчилари эканлиги аниқланди: СТ АМГ ва тухумдонлар захирасини кўпроқ бостирилиши билан боғлиқ. Хавф генотипларнинг маълум полиморфизмлари ва уларнинг бирикмаларидан келиб чиқади, бу уларни эндометриоз касаллигининг ташхисий белгиларига айлантиради.

Шундай қилиб, қон зардобада АМГнинг паст концентрацияси билан бирга ФСГ ва ЛГ даражасининг ортиши - бепуштлиқ учун муҳим хавф омиллари бўлиб, эндометриоз касаллигининг ташхисий белгиларидир, ҳамда бундай беморлар учун шахсийлаштирилган олиб бориш тактикасининг самарадорлигини башорат қилади.

Таҳлил натижасида аниқланди:

- барча уч гуруҳда rs 6166 генотипининг полиморфизмларининг тарқалиши, rs 6165 генотипининг I ва II гуруҳларида Харди–Вайнберг тенгламасидан статистик жиҳатдан муҳим оғишларни кўрсатмади, бу олинган маълумотларнинг тўғрилигини ва генотиплаш вақтида кўпол хатоларнинг йўқлигини тасдиқлайди (барча ҳолатларда $p > 0.05$) (5- жадвал).

5- жадвал

Харди-Вайнберг тенгламасига мувофиқлигини таҳлил қилиш натижалари (HWE)

Гуруҳ	p / q (аллеллар)	Кутилаётган частоталар	χ^2	p-value
rs6165				
I гуруҳ (n=42)	p=0.6071 q=0.3929	15.48 20.04 6.48	0.0973	0.7551
II гуруҳ (n=53)	p = 0.557 q = 0.443	16.42 26.16 10.42	0.774	0.6793
III гуруҳ (n=32)	p=0.4844 q=0.5156	7.51 15.98 8.51	6.1096	0.0134
rs6166				
I гуруҳ (n=42)	p =0.557 q =0.443	13.64 21.72 8.64	1.006	0.6046
II гуруҳ (n=53)	p =0.566 q =0.434	16.98 26.04 9.98	1.227	0.5414
III гуруҳ (n=32)	p =0.521 q = 0.479	26.04 47.92 22.04	2.62	0.2698

- III гуруҳда rs 6165 генотипининг полиморфизмларини таҳлил қилиш тенгламадан энгил оғишни аниқлади, бу ўрганилган намунанинг кичик сони – кичик популяцияларда аллел частоталари (популяцион тўлқинлар) тебранишларининг таъсири билан изоҳланиши мумкин.

Ўтказилган таҳлил тадқиқотдаги генотипик маълумотларнинг ишончилигини тасдиқлайди. Мувозанатдан оғишнинг йўқлиги гуруҳлар ўртасидаги аниқланган частотали ва ассоциатив фарқларни тасодифий ёки техник хатолар натижасида эмас, балки потенциал биологик аҳамиятга эга деб талқин қилиш имконини беради. Бу ушбу иш доирасида чиқарилган хулосаларнинг илмий ишончилигини оширади.

"Бепуштлиқ билан оғриган беморларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш" номли диссертациясининг IV бобида эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган беморларни олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш доирасида ўтказилган амалий тадқиқот усуллариининг ташхисий аҳамияти таҳлил қилинган, бунда эндометриоз касаллигининг асосий фарқловчи хусусиятлари дисменорея ва диспареуниядир, эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ ва бошқа келиб чиқадиган бепуштлиқ (II гуруҳ)да учраш частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди $p < 0.001$, улар эндометриоз касаллигининг ўзига хос шикоятлари деб ҳисобланиши мумкин.

АМГ бепуштлиқ билан оғриган аёлларнинг иккала гуруҳида ҳам норма билан статистик жиҳатдан сезиларли фарқни кўрсатди, унинг сезгирлиги 90,1% ва ўзига хослиги 93,8% ни ташкил этди. АМГ даражасининг пастлиги ($< 1,1$ нг/мл) бепуштлиқ хавфининг уч барабар ортиши билан боғлиқ ($OR = 3.6$, 95% ДИ: 1.8–6.7). ФГС концентрациясини ўрганиш 88,7% сезгирлик ва 65,8% ўзига хослик билан тавсифланди. Агар эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиққа шубҳа қилинган бўлса, қон зардобиди ЛГ концентрациясини аниқлашнинг сезгирлиги 70,9% га, етади, ўзига хослиги 60,3% га етади.

Генетик таҳлил 98,4% сезгирлик ва 95,7% ўзига хосликни намоиш этди, бу уни репродуктив касалликлар хавфини аниқлашнинг энг аниқ усулига айлантиради.

Олинган натижалар асосида "Эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан оғриган беморларни олиб бориш тактикаси" алгоритми ишлаб чиқилган (8 -расм), бунда репродуктив касалликлар шакллариининг патогенезини фарқлашнинг барча олинган критик даражаларини ҳисобга олинди, бу бизга эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ билан касалланган бепуштлиқ беморларнинг ташхисот тактикаси ва олиб боришни шахсийлаштиришга имкон берди.

Биринчи навбатда анамнезни батафсил ирсий омил билан ўрганиш ва шкалада оғриқни балли баҳолашни ўтказиш лозим.

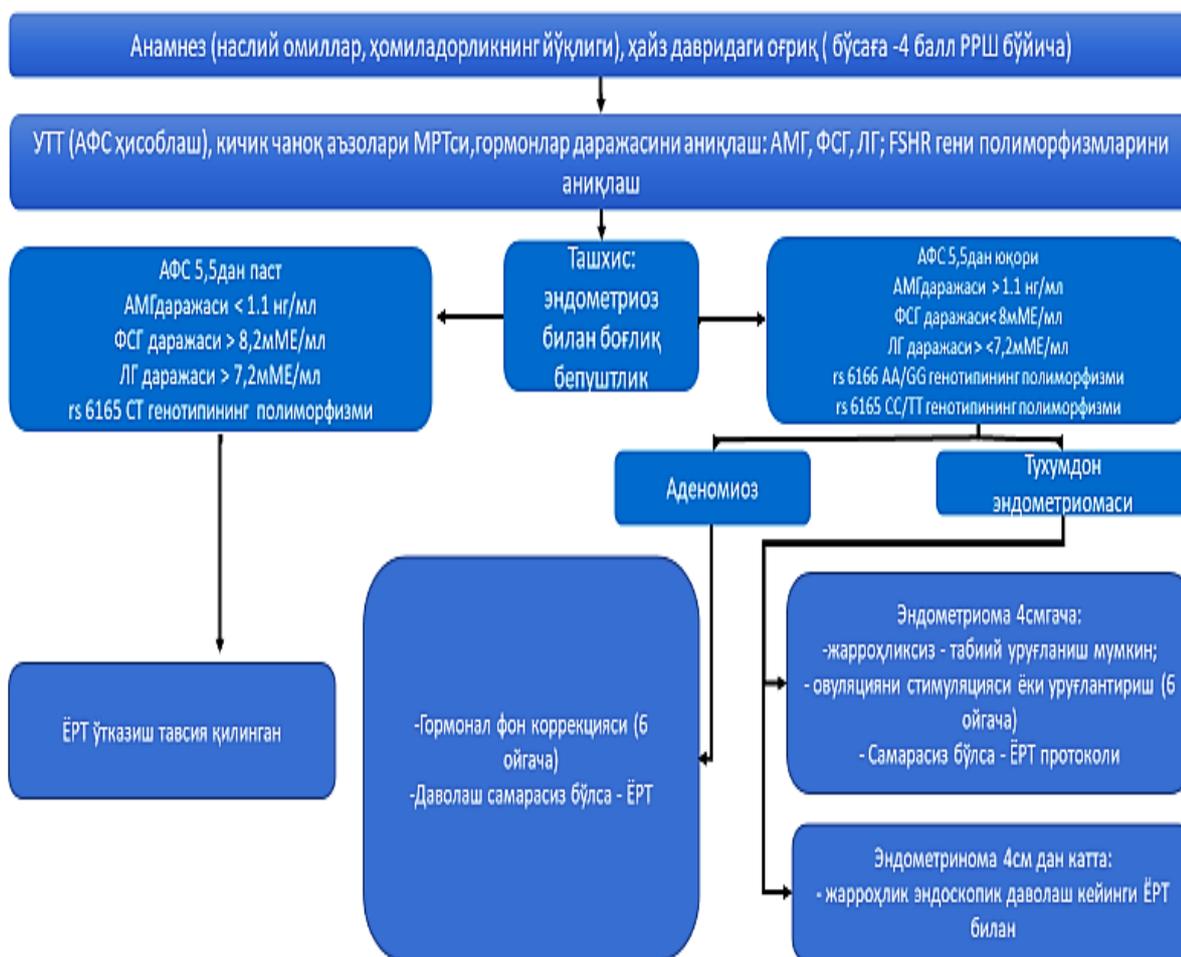
Кейин тухумдонлар заҳирасини баҳолаш керак: антрал фолликуллар сонини ҳисоблаш билан чаноқ аъзолариининг УТТи, АМГ, ФГС, ЛГ қон зардобидидаги даражасини баҳолаш, FSHR генининг Thr307Ala (rs6165) ва Asn680Ser (rs6166) полиморфизмларини аниқлаш учун тадқиқот ўтказиш.

Шундан сўнг эндометриоз билан боғлиқ бепуштлиқ ташхиси қўйилади. Тухумдон захирасининг ҳолатига қараб, 2 та олиб бориш тактикаси таклиф этилган.

Тухумдон захирасининг пасайиши (<5.5 миқдоридаги антрал фолликулалари, АМГ < 1.1, ФСГ > 8,2, ЛГ >7,2) ва rs 6165 генотипида СТ полиморфизми мавжудлиги билан консерватив даво усуллариغا мурожаат қилмаслик керак, балки дарҳол ЁРТ протоколига ўтиш лозим.

Эндометриоз кассалиги билан боғлиқ бепуштлиқ билан беморларни олиб бориш тактикаси

Алгоритм



8-расм. ЭББ билан беморларни олиб бориш тактикаси

Нормал тухумдон захираси (антрал фолликулалар > 5,5, АМГ > 1.1, ФСГ < 8,2, ЛГ < 7,2) ва rs 6166 генотипида АА/ГГ, rs 6165 генотипида СС/ТТ полиморфизмлари мавжудлиги билан, агар фақат бачадон эндометриози кузатилса, тузатиш 6 ой ичида амалга оширилиши керак. Самарасиз бўлса - ЁРТ протоколига ўтиш. Ўлчами < 4,0 см тухумдон эндометриомаси мавжуд бўлса - табиий уруғланиш мумкин ёки овуляцияни стимуляцияси ёки уруғлантириш билан консерватив даводан фойдаланиш (6 ой давомида) лозим. Самарасиз бўлса - ЁРТ протоколига ўтиш. Ўлчами > 4,0 см бўлган тухумдон

эндометриомалари учун дастлабки эндоскопик даволаш, сўнгра шунга ўхшаш тактика қўлланилади.

Ишлаб чиқилган алгоритмни гинеколог амалиётида қўллаш эндометриоз билан боғлиқ бепуштликнинг энг кўп учрайдиган прогностик маркерларини эрта ва шахсийлаштирилган тарзда аниқлашга қаратилган. Мазкур алгоритмни бажариш уни деярли ҳар қандай шароитда қўллаш имкониятини беради ва унда кўрсатилган таҳлиллардан ташқари кўшимча таҳлиллар ўтказишни талаб этмайди, шунингдек турли хил репродуктив бузилишларни самаралироқ ташхислаш имконини яратади. Бу эса биз ўтказган тадқиқот натижалари билан исботланган.

ХУЛОСА

«Эндометриоз касаллиги билан боғлиқ бепуштликни олиб бориш тактикасини такомиллаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Эндометриоз билан боғлиқ бепуштликнинг клиник хусусияти қорин пастки қисмидаги доимий оғриқ бўлиб, аёлларнинг 69,1 %да ҳайз кўришдан олдин ортган, бу Спилбергер шкаласи бўйича $7,3 \pm 0,5$ баллни ($p \leq 0,0001$) ($p < 0,0001$) ташкил қилган. Оғриқнинг доимий характери шахсий ва реактив ваҳиманинг ортиши билан намоён бўладиган психологик бузулишларга имкон беради.

2. Эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган беморларда тухумдонлар захирасининг кескин пасайиши аниқланган, бунда антрал фолликулаларининг ўртача сони $5,2 \pm 1,5$ гача пасайган бўлиб, соғлом аёлларга қараганда 2,7 баравар паст ($p \leq 0,05$). Шунингдек, соғлом аёллар билан таққослаганда АМГ миқдори $1,1 \pm 0,4$ нг/мл гача пасайган, ФСГ $8,2 \pm 0,5$ мМЕ/лгача ортган ($p \leq 0,05$).

3. Эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик ривожланишида FSHR генининг Thr307Ala (rs6165) ва Asn680Ser (rs6166) генотиплари полиморфизмларининг роли топилган. Генотипларнинг тарқалишида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланган: rs 6165 генотиби ($\chi^2=6.18$, $p=0.0456$) бепуштлик билан кучли статистик ассоциацияга эга, rs 6166 генотиби ($\chi^2=8.16$, $p=0.0169$) эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан заиф, аммо статистик жиҳатдан муҳим ассоциацияга эга.

4. FSHR генининг полиморфизмлари гормонал фон бузулишларига олиб келган: АМГнинг пасайиши ва ФСГнинг ортиши ($OR=0.612$; 95% CI: 0.482–0.962; $p=0.034$), шунингдек, тухумдонлар захирасининг кескин пасайиши ($OR=0.661$; 95% CI: 0.427–0.889; $p=0.038$), бу анъанавий даволаш усулларини самарасиз қилган ва ёрдамчи репродуктив технологиялардан фойдаланишни талаб этган.

5. Эндометриоз билан боғлиқ бепуштлик билан оғриган беморларни олиб боиш учун тавсия этилган алгоритм рационал ташхисот усуллари ва даволашга шахсийлаштирилган ёндошувни танлаш имкониятини берган, бу

эса тиббий муолажалар самарадорлигини ошириш, даволаниш вақтини қисқартириш ва шу билан беморларнинг 45%да фертилликни тиклаш имконини берган.

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

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАРАМАНЯН АРТУР АРАРАТОВИЧ

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ,
АССОЦИИРОВАННОГО С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

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 № В2023.3.PhD/Tib3690.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и Информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу www.ziyonet.uz.

Научный руководитель: **Пахомова Жанна Евгеньевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Курбанов Джахонгир Джамалович**
доктор медицинских наук, профессор

Локшин Вячеслав Нотанович
доктор медицинских наук, профессор, академик

Ведущая организация: **Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025г. в __ часов на заседании Научного совета 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).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2025 года).

А.В. Алимов

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

Х.А. Акрамова

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

К.Н. Хаитов

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. Эндометриоз или эндометриозидная болезнь – это хроническое прогрессирующее эстрогензависимое заболевание, широко распространенное среди женщин репродуктивного возраста. По данным ВОЗ распространенность эндометриозидной болезни в общей популяции достигает 10%, среди женщин с бесплодием она составляет 25-80%, а у женщин с хроническими тазовыми болями – 40-80%¹. При эндометриозидной болезни пациентки зачастую предъявляют жалобы на достаточные сильные хронические тазовые боли, причем клиническая симптоматика последних в аспекте частоты, вида и силы боли не зависит от стадии эндометриозидной болезни, хотя весомо ухудшает качество жизни пациенток².

Вопросы восстановления, нарушенной эндометриозидной болезнью, репродуктивной функции в современном мире, как никогда актуальны, так как в структуре женского бесплодия эндометриоз составляет, в среднем, около 50%³. В мире проведено много различных исследований аспектов эндометриоза, включая этиопатогенез, клиническую характеристику и лечебную тактику. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, проблема снижения овариального резерва при эндометриозе и последующего бесплодия остаётся крайне актуальной. Остаются дискуссионными вопросы, как информативности диагностических методов определения рецидивов, эффективности методик терапии и хирургических вмешательств, так и реабилитации⁴.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе создание благоприятных условий для эффективной медицинской помощи женщинам, планирующим беременность, ранней диагностики, лечения и профилактики тех или иных осложнений. В связи с этим, в соответствии с приоритетными направлениями развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в повышении уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, решаются такие задачи, как «...совершенствование системы высокотехнологической помощи женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, детям...»⁵. Исходя из этих задач, целесообразным является исследование по разработке

¹ El-Ali AM, Tong A, Smereka P, Lala SV. MRI for endometriosis in adolescent patients. // *Pediatr Radiol.* 2025 - №55(1) – p.24-35

² Dumancic S, Bakotin Jakovac M, Mimica MD, Zekic Tomas S, Marusic J. CD56-Positive NK Cells and CD138-Positive Plasma Cells in Basal Decidua of Term Placentas in Singleton Pregnancies After Assisted Reproductive Technology Treatment of Endometriosis-Related Infertility. // *Life (Basel).* 2025 - №15(2) – p.240-258.

³ Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С. и др. Анализ эффективности различных методов ведения пациенток с эндометриозом и обоснование длительной персонализированной противорецидивной терапии дидрогестероном в рамках стратегии их комбинированного лечения. // *Проблемы репродукции.* 2024 - №30(2) – с.102-111.

⁴ Dai Y, Luo H, Zhu L, Yang W. Dysmenorrhea pattern in adolescences informing adult endometriosis. // *BMC Public Health.* 2024 - №24(1) – p.373-384.

⁵ Указ президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28.01.2022г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

персонифицированных подходов к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Данное диссертационное исследование служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-156 от 6 сентября 2023 года «О мерах по дальнейшему усовершенствованию деятельности Министерства здравоохранения», Указе Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановлениях Президента Республики Узбекистан УП-6221 от 25 мая 2021 года «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников», ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении защиты материнства и детства в период 2022-26 годы», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», ПП-4899 от 25 ноября 2020 года «О комплексных мерах по развитию биотехнологий и совершенствовании системы обеспечения биобезопасности страны», УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, а также в других нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Современные обзоры подтверждают, что эндометриоз-ассоциированное бесплодие имеет полиэтиологическую природу. В работе Vonavina и соавт. (2022) подробно рассматриваются патофизиологические механизмы и предлагается дифференцированная тактика, основанная на сочетании хирургического лечения и применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Аналогичные выводы представлены в исследовании Cano-Herrera и соавт. (2024), где акцентируется влияние заболевания не только на фертильность, но и на качество жизни, психоэмоциональное состояние и социальную адаптацию женщин. В последние годы особое внимание уделяется вопросам овариального резерва и сохранения фертильности. По данным La Marca и соавт. (2025), эндометриоз ассоциирован со значительным снижением уровня антимюллерова гормона и числа антральных фолликулов, что обосновывает необходимость раннего применения программ ВРТ. Кроме того, в работах Elizur и соавт. (2025) подчёркивается необходимость персонализированного подхода к ведению пациенток.

Исследования, проведённые в России и Беларуси (Малышкина А.И., 2020; Зайцев С.А., 2021), подтверждают, что эндометриоз-ассоциированное бесплодие имеет мультифакторный характер. Ведущими механизмами снижения фертильности рассматриваются хроническое воспаление, формирование спаечного процесса, снижение овариального резерва и

нарушение овуляторной функции. Ряд авторов (Боярская Л.А., 2021; Петрова Н.В., 2022) указывают на снижение уровня антимюллера гормона и числа антральных фолликулов у женщин с эндометриозом. Эти исследования подтверждают необходимость раннего мониторинга гормонального профиля и индивидуализации лечебной тактики.

В Узбекистане проведен ряд научных исследований по эндометриозной болезни, так в Андижанском государственном медицинском институте Х. Каримжонов и соавт. (2020) провели анализ встречаемости и патоморфологических изменений при эндометриозе у женщин репродуктивного возраста. Было установлено, что эндометриоз встречается преимущественно у женщин 25–35 лет, сопровождается выраженными морфологическими изменениями яичников и нередко ассоциирован с длительным анамнезом бесплодия. В Бухарском государственном медицинском институте Н.Н. Умидова (2021) подготовила аналитический обзор, посвящённый наружному генитальному эндометриозу и его влиянию на репродуктивную функцию. В работе Г.М. Мардиевой, Х.Н. Бекназаровой и У.Н. Хусанова (2022) представлены данные об эффективности ультразвуковой диагностики внутреннего генитального эндометриоза. В публикации С.А. Тиляевой (2022) проанализированы результаты комплексного лечения бесплодия у женщин с эндометриозом. Показано, что восстановление естественной фертильности достигнуто в 44% случаев после применения комбинированной терапии.

Таким образом, приведенные выше данные позволяют сделать вывод о необходимости проведения современных генетических исследований и разработки персонифицированных тактик ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, которые позволили бы с новых позиций взглянуть на патогенез эндометриоза и его осложнений, а также разработать меры по лечению бесплодия.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено согласно плану научных исследований кафедры акушерства и гинекологии Ташкентской медицинской академии № Гос.регистрации 012300281 «Медико-социальные проблемы здоровья женщины и ребёнка. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики».

Цель исследования: оценить функциональный резерв яичников у женщин, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием для разработки персонифицированных подходов к лечению.

Задачи исследования:

определить клинические особенности бесплодия у женщин при эндометриозной болезни;

провести оценку овариального резерва у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием;

определить роль полиморфизмов rs6165 и rs6166 гена FSHR в развитии эндометриозной болезни;

определить триггерные механизмы в развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин;

разработать тактику ведения с эндометриоз-ассоциированным бесплодием у женщин.

Объектом исследования являлись 127 пациенток в возрасте 21-40 лет (средний возраст – $33,55 \pm 5,06$ лет), из них 42 (33,1%) пациентки, которые страдали эндометриоз-ассоциированным бесплодием, 53 (41,7%) больных женщин с другими факторами бесплодия и 32 (25,2%) здоровые женщины, изученные в период 2022-2024 гг.

Предмет исследования: явились образцы сыворотки крови женщин с бесплодием.

Методы исследования: общеклинические, клинико-биохимические, рентгенологические (УЗИ и МРТ), морфологические, эндоскопические, молекулярно-генетические, а также статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказаны клинико-анамнестические детерминанты снижения овариального резерва у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включающие длительность заболевания, частоту рецидивов и объем поражения, которые оказывают значимое влияние на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий;

доказана оценка гормонального профиля и КАФ (снижение уровня антимюллерова гормона, повышение ФСГ и ЛГ, уменьшение количества антральных фолликулов) в качестве объективных биомаркеров ухудшения репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием;

доказана ассоциация полиморфизмов генотипов rs6165 (THR307ALA) и rs6166 (ASN680SER) гена FSHR с особенностями овариального ответа на стимуляцию и уровнем гонадотропных гормонов, что позволяет рассматривать данные молекулярно-генетические варианты как значимые предикторы индивидуальной чувствительности яичников и прогноза фертильности;

доказана эффективность внедрения разработанного алгоритма в клиническую практику, что позволило повысить результативность лечебных мероприятий, сократить сроки достижения беременности, снизить число неэффективных циклов стимуляции и обеспечить экономическую целесообразность применения персонализированного подхода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснована эффективность разработанного оригинального алгоритма диагностики и ведения женщин с эндометриозом, включающего многоуровневую стратификацию риска на основе клинических данных, оценки гормонального статуса, показателей овариального резерва и анализа генетических предикторов, что обеспечивает формирование персонализированной тактики лечения;

обоснована сравнительная оценка и определена ценность методов диагностики эндометриоз-ассоциированного бесплодия, что позволило оптимизировать тактику ведения женщин с данным заболеванием;

обоснованы изменения гормонального статуса, овариального резерва и полиморфизм генов, ассоциированных с концентрацией гонадотропных гормонов у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием;

обоснована высокая эффективность разработанной персонализированной тактики лечения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, и разработан алгоритм: «Тактика ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием».

Достоверность результатов исследования подтверждается примененными современными апробированными взаимодополняющими клиническими, инструментальными, лабораторными, цитологическими, молекулярно-генетическими и статистическими методами; достаточным числом пациенток в исследовании, сопоставимостью результатов исследования теоретическим и практическим выкладкам, сочетаемостью результатов с выводами зарубежных и отечественных исследований, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов лечения заключается в том, что расширены представления о патогенетических механизмах снижения овариального резерва при эндометриозе, что углубляет понимание роли генетической предрасположенности, гормональных нарушений и структурных изменений в яичниках в формировании репродуктивных нарушений; проведена оценка клинико-anamnestических особенностей эндометриоз-ассоциированного бесплодия и других форм бесплодия в сравнительном возрастном аспекте; дана корреляция изменений гормонального статуса (лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), эстрадиола, а также антимюллерова гормона (АМГ)) и овариального резерва женщин, страдающих эндометриозной болезнью; изучены полиморфизмы генотипов rs6165 (THR307ALA) и rs6166 (ASN680SER) гена FSHR, ассоциированных со снижением овариального резерва и секреции гонадотропных гормонов в аспекте изучения реакции рецепторов на стимуляцию препаратами ФСГ; установлены маркеры эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработана оптимальная тактика ведения женщин с данной патологией.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что проведена сравнительная оценка и определена ценность методов диагностики эндометриоз-ассоциированного бесплодия, что позволило оптимизировать тактику ведения женщин с данным заболеванием; определены изменения гормонального статуса, овариальный резерв и полиморфизм генов, ассоциированных с концентрацией гонадотропных гормонов у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием; доказана высокая эффективность разработанной персонализированной тактики лечения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, и

разработан алгоритм: «Тактика ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием».

Внедрение результатов исследования в практику. На основании полученных научных результатов по совершенствованию диагностики и лечения женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием разработаны и внедрены:

Первая научная новизна. Проведена оценка клиничко-анамнестических особенностей бесплодия при эндометриозной болезни, что было внедрено в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в соответствии с приказом № 42 от 06.06.2025 Межрайонного перинатального центра №9 г.Ташкента и приказом №55-I от 05.06.2025 Хорезмского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка (справка научно-технического совета МЗРУз №21/62 от 07.07.2025 г.). **Социальная значимость** заключается в оценке клиничко-анамнестических особенностей эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин репродуктивного возраста. При эндометриозной болезни снижение овариального резерва отмечается в 36% случаев. При уровне АМГ ниже 1,1 нг/мл у женщин старше 30 лет снижение овариального резерва максимально ($p=0,00012$). Сниженный овариальный резерв обладает сильной корреляционной связью с возрастом (старше 30 лет), наличием в анамнезе проведенных операций на яичниках, рецидивирующим течением эндометриозных кист яичников, двусторонним поражением яичников эндометриозными кистами и большими (свыше 4,0 см) их размерами и длительностью бесплодия $5,17 \pm 2,42$ лет. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** комплексная оценка овариального резерва, включающая исследование сывороточных концентраций АМГ и ФСГ с определением количества антральных фолликулов при трансвагинальном УЗИ, рекомендована всем пациенткам репродуктивного возраста с эндометриозными кистами яичников, так как она позволяет с высокой эффективностью предварительно оценить объем хирургических манипуляций и тактику последующей комплексной терапии эндометриозной болезни с учетом возможности сохранения репродуктивной функции. Экономически является более выгодным комплексная диагностика – в 1,23 раза относительно только УЗИ и в 1,3 раза относительно только гормональной диагностики, что позволило сэкономить на стоимости клинической, инструментальной и лабораторной диагностики на 95 пациентках 6 325 765 сум.

вторая научная новизна: дана сравнительная оценка изменений гормонального статуса (лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), эстрадиола, а также антимюллерова гормона (АМГ)) и овариального резерва женщин, страдающих эндометриозной болезнью, что было внедрено в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в соответствии с приказом № 42 от 06.06.2025 Межрайонного

перинатального центра №9 г.Ташкента и приказом №55-I от 05.06.2025 Хорезмского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка (справка научно-технического совета МЗРУз №21/62 от 07.07.2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** определены особенности изменений гормонального статуса ЛГ, ФСГ, эстрадиола и АМГ наряду с определением овариального резерва женщин, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием и другими формами бесплодия, что позволило более целенаправленно дифференцировать данные патологии. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** определены особенности изменений гормонального статуса наряду с определением овариального резерва женщин, страдающих эндометриоз-ассоциированным и другими формами бесплодия, что позволило более целенаправленно дифференцировать данные патологии и, в свою очередь, позволило сэкономить 5 788 255 сум на 95 пациенток. **Заключение:** определены особенности изменений гормонального статуса ЛГ, ФСГ, эстрадиола и АМГ наряду с определением овариального резерва женщин, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием и другими формами бесплодия, что позволило более целенаправленно дифференцировать данные патологии, что приводит к сокращению финансовых затрат и позволяет сэкономить материальные средства в количестве 60 929 сумов на 1 пациентку.

третья научная новизна: изучены полиморфизмы генотипов rs6165 (THR307ALA) и rs6166 (ASN680SER) гена FSHR, ассоциированных со снижением овариального резерва и секреции гонадотропных гормонов, что было внедрено в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в соответствии с приказом № 42 от 06.06.2025 Межрайонного перинатального центра №9 г.Ташкента и приказом №55-I от 05.06.2025 Хорезмского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка (справка научно-технического совета МЗРУз №21/62 от 07.07.2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** изучены полиморфизмы генотипов rs6165 (THR307ALA) и rs6166 (ASN680SER) гена FSHR, ассоциированных со снижением овариального резерва и секреции гонадотропных гормонов у женщин с эндометриоз-ассоциированным и другими формами бесплодия, что позволило более целенаправленно дифференцировать данные патологии. Пациентки с гетерозиготным полиморфизмом СТ генотипа rs6165 гена FSHR демонстрировали более низкие уровни АМГ по сравнению с пациентками с гомозиготным полиморфизмом СС этого генотипа. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** изучение полиморфизмов rs6165 (THR307ALA) и rs6166 (ASN680SER) гена FSHR, ассоциированных со снижением овариального резерва позволило оптимизировать диагностику и сэкономить 73 836 000 сум на 42 пациенток. **Заключение:** изучение полиморфизмов rs6165 (THR307ALA) и rs6166 (ASN680SER) гена FSHR, ассоциированных со снижением овариального

резерва позволило оптимизировать диагностику, тем самым сократить экономические затраты и позволяет сэкономить материальные средства в количестве 1 758 000 сумов на 1 пациентку.

четвертая научная новизна: установлены маркеры эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработана оптимальная тактика ведения женщин с данной патологией, что было внедрено в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в соответствии с приказом № 42 от 06.06.2025 Межрайонного перинатального центра №9 г.Ташкента и приказом №55-I от 05.06.2025 Хорезмского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка (справка научно-технического совета МЗРУз №21/62 от 07.07.2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** установлены маркеры эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработана оптимальная тактика ведения с учётом генетических и гормональных характеристик для каждой пациентки фертильного возраста с данной патологией. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** установлены маркеры эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработана оптимальная тактика ведения пациенток с данной патологией, что позволило оптимизировать диагностику и сэкономить на 95 пациентках 6 325 765 сум. **Заключение:** установленные маркеры эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработанная тактика ведения женщин с данной патологией приводит к сокращению финансовых затрат и позволяет сэкономить материальные средства в количестве 66 587 сумов на 1 пациентку.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, из них 6 международных и 4 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 тезиса и 5 статей, 2 из них в зарубежных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении раскрыта актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, освещена степень изученности проблемы, показана связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ. Автором изложены цели и задачи исследования, объект, предмет и методы исследования, научная новизна и

научно-практическая значимость, представлены данные о внедрении результатов исследования, об опубликованности результатов исследования, а также о структуре и объеме диссертации.

В I главе диссертации **«Современные аспекты распространенности, этиопатогенеза, диагностики, классификации и лечения эндометриозной болезни и ассоциированного с ней бесплодия (обзор литературы)»** приведены результаты анализа современных научных исследований, посвященных определению, истории и актуальным данным о распространенности эндометриозной болезни, аспектам этиологии и патогенеза эндометриоз-ассоциированного бесплодия, методам диагностики и классификации этой патологии, современным методикам консервативного и хирургического лечения данного заболевания с проведением сравнительного анализа их эффективности, описана роль генетического полиморфизма в развитии эндометриозной болезни в аспектах эффективности его диагностики и лечения, проведенных за рубежом и в нашей стране.

Во II главе диссертации **«Общая характеристика и методы исследования пациенток»** излагается описание материала и методов исследования – 127 пациенток в возрасте 21-40 лет (средний возраст – $33,55 \pm 5,06$ лет), из них 42 (33,1%) пациентки, которые страдали эндометриоз-ассоциированным бесплодием, 53 (41,7%) больных женщин с другими факторами бесплодия и 32 (25,2%) здоровые женщины, изученные в период 2022-2024 гг.

Также описано проведенное комплексное обследование пациенток.

Данное сравнительное когортное исследование с проспективным анализом в кросс-секционном дизайне включало 3 группы:

I группа – 42 пациентки 21-40 лет (в среднем $34,07 \pm 4,88$ лет) с эндометриоз-ассоциированным бесплодием;

II группа – 53 женщины 22-40 лет (в среднем $32,89 \pm 5,19$ лет) с другими формами бесплодия;

III группа (контрольная) – 32 женщины 21-40 лет (в среднем $34,12 \pm 4,97$ лет) – здоровые.

Анализ трудовой деятельности показал, что 36 (85,71%) пациенток в I группе и 44 (83,02%) пациенток во II группе пациенток работали, а в III группе работающие женщины составили 27 (84,37%) представительниц. Домохозяйками являлись 6 (14,29%) женщин в I группе, 9 (16,98%) женщин во II группе и 5 (15,63%) – в III группе. В зарегистрированном браке жили большинство пациенток всех групп – 33 (78,57%), 42 (79,25%) и 25 (78,13%) представительниц соответственно (рис. 1).

Исследуемые группы изучали применением клинико-анамнестического метода, использованием шкал тревоги и депрессии, обследованием на магнитно-резонансных томографах, проведением УЗИ органов малого таза, оценкой результатов общего и биохимического анализов крови, сывороточной концентрации половых гормонов, молекулярно-генетического анализа полиморфизмов генотипа rs6165 (THR307ALA) и генотипа rs6166 гена FSHR

(ASN680SER) и описаны методы адекватной и достаточной статистической обработки полученных результатов исследования.

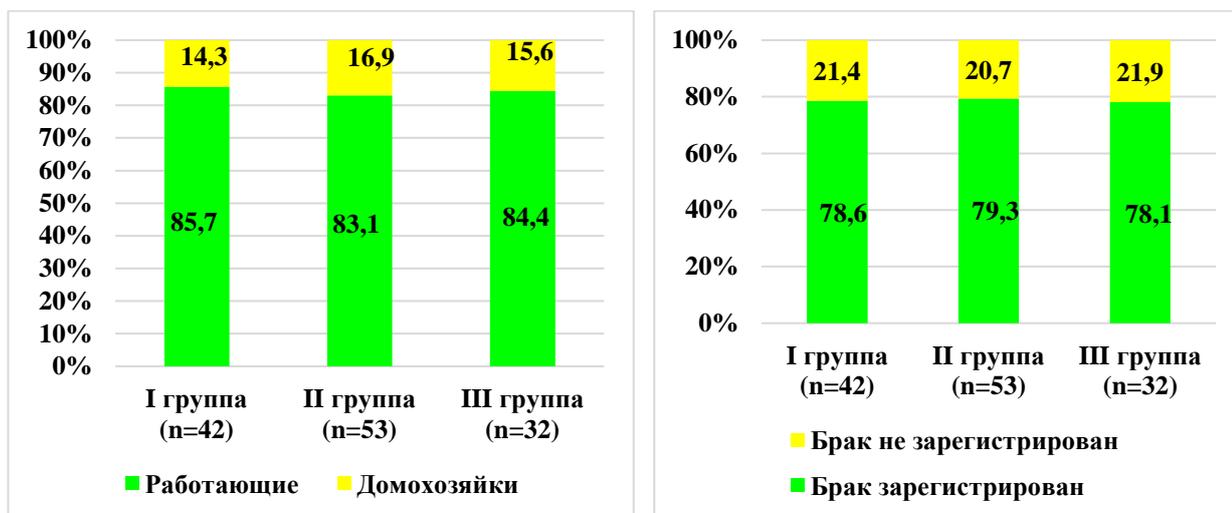


Рис. 1. Медико-социальная характеристика исследуемых женщин, %

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики с помощью программ Microsoft Office Excel-2019, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметического изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD или σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %).

Для усложненного математического анализа использовалась программа Statistica 12.1. Использовался критерий χ^2 для выявления различий в распределении признаков между группами. Статистическая значимость признака начиналась со значения $\chi^2 = 3,841$. При наличии статистически значимых различий между контролем (или популяционной выборкой) и исследуемой группой вычисляли коэффициент соотношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ или coincidence interval – CI).

Для определения прогностической значимости тестов определяли чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата, прогностическую ценность отрицательного результата, отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата теста.

В III главе диссертации «Клиническая, лабораторно-инструментальная и молекулярно-генетическая характеристика исследуемых пациенток с бесплодием» приводится подробная анамнестическая, клиническая, гинекологическая, радиологическая, инструментальная, лабораторная и молекулярно-генетическая характеристика обследованных пациенток в разрезе групп исследования с оценкой их сравнительным анализом.

Большинство женщин I группы (n=42) приходилось на возрастную категорию 30-40 лет – 23 (54,76%) исследуемых, в возрасте до 30 лет было 19 (45,24%) пациенток. Во II группе (n=53) в возрасте 30-40 лет было 28 (52,83%)

женщин, до 30 лет – 25 (47,17%). Схожее распределение по условным возрастным категориям мы констатировали и в III группе (n=32) – 17 (53,13%) и 15 (46,87%) соответственно (рис. 2). В этом аспекте группы были практически идентичны и не имели статистически значимой разницы ($p \geq 0,05$).

При анализе поведенческих факторов риска бесплодия нами выявлено, что средний возраст начала половой жизни составил в I группе $20,68 \pm 2,68$ лет и $21,03 \pm 2,45$ лет – во II группе. Этот показатель не имел статистически значимых отличий от III группы ни в какой исследуемой группе ($p \geq 0,05$).

Главной жалобой в обеих группах было бесплодие, в структуре преобладало первичное бесплодие в обеих исследуемых группах – 32 (76,19%) в I группе и 40 (75,47%) пациенток во II группе. Средняя длительность бесплодия в I группе равна $5,17 \pm 2,38$ лет, во II группе – $4,97 \pm 2,19$ лет ($p \geq 0,05$).

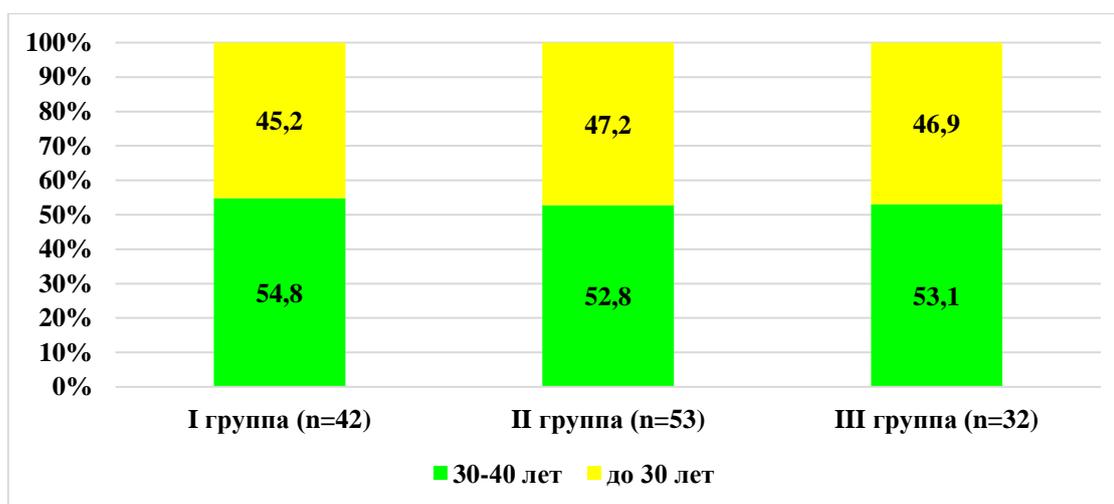


Рис. 2. Распределение пациенток по возрастным группам, %

Данные о паритете, длительности бесплодия, профессиональной деятельности и семейном положении женщин в I и II группах статистически значимо не различались ($p \geq 0,05$).

Дисменорею фиксировали у 27 (64,29%) исследуемых I группы и только у 14 (26,42%) женщин во II группе. Разница статистически значима ($\chi^2=12.198$, $p < 0,001$). Следует отметить отсутствие таких жалоб в III группе, что также имело статистическую значимость при сравнении с I группой ($\chi^2=17.884$, $p < 0,001$) и II группой ($\chi^2=4.898$, $p=0,046$).

Диспареуния диагностирована у 16 (38,10%) пациенток I группы и только у 4 (7,55%) женщин во II группе. Разница статистически значима ($\chi^2=11.382$, $p < 0,001$). Следует отметить отсутствие таких жалоб в III группе, что также имело статистическую значимость при сравнении с I группой ($\chi^2=7,658$, $p < 0,005$) и II группой ($\chi^2=3.456$, $p=0,054$). (табл. 1). Среди женщин I группы выявлялись частые инфекции верхних дыхательных путей в анамнезе – 21 (50,0%) и 22 (41,5%) во II группе, инфекция мочевого тракта – 9 (21,43%) против 3 (5,66%) во II группе ($\chi^2=3.947$, $p=0.047$).

Таблица 1

Жалобы исследуемых пациенток с бесплодием (абс., %)

Жалобы	I группа (n=42)		II группа (n=53)		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Бесплодие первичное	32	76,19	40	75,47	0.026	0.873
Бесплодие вторичное	10	23,81	13	24,53		
Средняя длительность бесплодия, лет (M±σ)	5,17±2,38		4,97±2,19		P=0.950826	
Дисменорея	27	64,29	14	26,42	12.198	<0,001
Диспареуния	16	38,10	4	7,55	11.382	<0,001

При сравнении с III группой разница статистически не значима у обеих групп. Также, у исследуемых нами женщин встречалась железодефицитная анемия – у 14,29% пациенток I группы и у 11,32% женщин во II группе ($p>0,05$). При сравнении с III группой разница статистически не значима у обеих групп ($p>0,05$) (рис. 3).

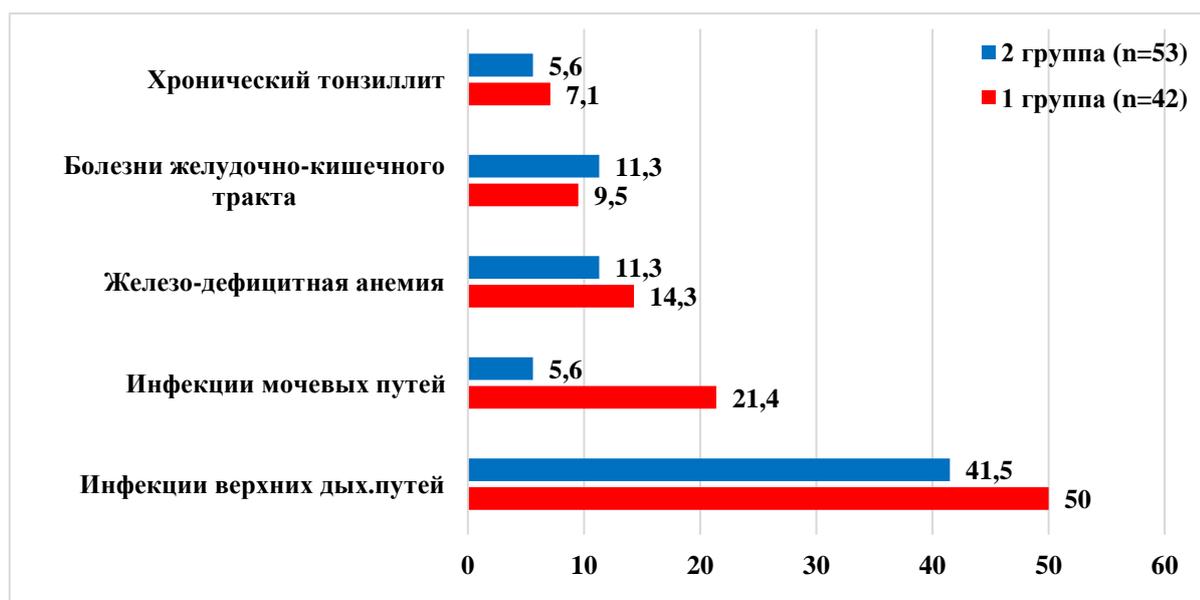


Рис. 3. Сопутствующие заболевания обследуемых пациенток, %

При анализе перенесенных гинекологических операций обращает на себя внимание частота перенесенных цистэктомий у женщин в группе с эндометриоз-ассоциированным бесплодием – более 38%, что статистически отличается от группы сравнения. Также из гинекологических операций в анамнезе у женщин в обеих группах встречались туботомии и полипэктомии, но без статистически значимой разницы (рис. 4). Анализ не выявил существенных различий между группами по возрасту менархе – 12,31±0,23 лет в I группе, 12,92±0,89 лет во II группе, и соответственно 13,12±0,33 лет в III группе ($p>0,05$). Регулярный менструальный цикл отмечен только у 11 (26,2%) пациенток в I группе и 20 (37,7%) женщин во II группе.

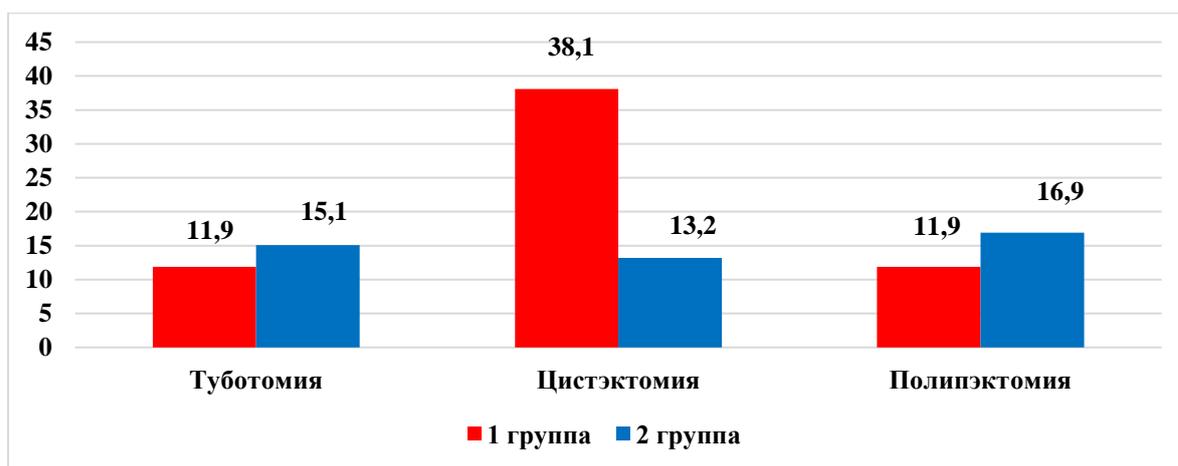


Рис. 4. Перенесенные операции пациенток с бесплодием, %

Среди исследуемых групп женщин достаточно часто встречался медицинский аборт, так в группе с эндометриоз-ассоциированным бесплодием - у 20 (46,7%) пациенток, а в группе сравнения – 23 (43,09%). Таким образом, аборты могут рассматриваться как опосредованный фактор риска, способствующий манифестации или прогрессированию эндометриозной болезни.

Нерожавшими были 32 (76,19%) пациентки I группы и 35 (66,04%) представительниц II группы, также без статистической значимости межгрупповой разницы ($\chi^2 < 3.841$, $p > 0.05$), в III группе не рожали только 10 (31,25%) женщин. Статистически значимая разница I и III групп ($p < 0,001$) и II и III групп ($p = 0.002$).

Нами констатировано отсутствие статистически значимой разницы в доле женщин с 1 родами в анамнезе между группами ($p > 0,05$). Констатирована статистически значимая разница меньшей доли женщин с 2 и более родами в анамнезе I и II групп в сравнении с III группой ($p = 0,003$ и $p = 0,005$ соответственно), при отсутствии статистической значимости разницы I и II групп ($p = 0.897$). Идентичная тенденция отмечена при сравнительном анализе среднего числа родов в анамнезе II и III групп в сравнении с III группой ($p = 0,0003$ и $p = 0,036$ соответственно).

Зафиксировано преобладание женщин, не переносивших самопроизвольные выкидыши – 33 (78,57%) в I группе и 34 (64,15%) во II группе, без статистической значимости межгрупповой разницы ($\chi^2 < 3.841$, $p > 0.05$) и в сравнении с III группой. Статистически значимой разницы не имели и доли женщин с 1 выкидышем в анамнезе и с 2 и более выкидышами ни в одной из групп, включая III группу.

Нами выявлена статистически значимая разница в частоте встречаемости «шоколадных кист» на снимках МРТ при межгрупповом сравнении I группы с II и III группами ($\chi^2 = 65.802$, $p < 0,001$) при отсутствии таковых во II и III группах (табл. 2), что говорит о явных отличиях данного признака у пациенток с бесплодием, но более всего этот признак характеризует ЭБ. Для точной верификации аденомиоза проводилась гистероскопия со взятием биоптата эндометрия для гистологического исследования.

Таблица 2

Исследуемые показатели МРТ и УЗИ пациенток с бесплодием (абс., %)

Показатель	I группа (n=42)		II группа (n=53)		III группа (n=32)		P1	P2	P3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
«Шоколадные кисты» (по МРТ)	31	73,81	0	0	0	0	<0.001	<0.001	-
Аденомиоз	11	26,19	0	0	0	0	<0.001	<0.001	-
Сочетание кист яичников с аденомиозом	6	14,29	0	0	0	0	0.005	0.026	-
Увеличение яичников	22	52,38	8	15,09	2	6,25	<0.001	<0,001	0.221
Гидросальпингс	6	14,29	5	9,43	0	0,0	0.463	0.026	0.074
Снижение эхогенности яичников	8	19,05	10	18,87	1	3,13	0.810	0.038	0.037
Утолщение капсулы яичников	3	7,14	6	11,32	0	0,0	0.472	0.123	0.049
Среднее КАФ	5,2±1,5		7,1±2,7		13,8±2,3		0.539	0.0025	0.062

Примечание: P1 – сравнение I и II групп, P2 – сравнение I и III групп, P3 – сравнение II и III групп

При гистероскопии обращает на себя внимание некоторая асимметрия полости матки, утолщение стенок матки, наличие «глазков» (точечных отверстий с синюшным оттенком) на эндометрии, участки синюшно-фиолетовых вкраплений, усиленная васкуляризация, гиперемия и контактная кровоточивость эндометрия.

Основные кольпоскопические признаки: неравномерность поверхности шейки – участки утолщения, неровные, «бугристые» зоны, иногда напоминающие эндометриоидные инфильтраты; очаги синюшно-фиолетового или бурого оттенка – особенно заметны во второй фазе цикла или перед менструацией.

При гистологическом исследовании обращает на себя внимание обнаружение эндометриальных желез и стромы в миометрии с сопутствующей гиперплазией гладкомышечных волокон и хроническими воспалительно-фиброзными изменениями.

Нами констатирована статистически значимая разница в субъективной оценке боли в области гениталий по ЦРШ при межгрупповом сравнении – в I группе средний балл симптома составил 7,32±0,45 балла, а в ГС – 1,45±0,86 балла (P=0.000001), что делает этот симптом клиническим маркером Э.

По результатам субъективной оценки состояния пациентками, ЭБ следует считать медико-социальной проблемой, вследствие весомого влияния на психологическое состояние пациенток, значимо усиливая тревогу и депрессию по шкале HADS до субклинического уровня, личностную и реактивную тревожность по STAI, которая статистически значимо отличается от возрастных норм КГ (p≤0,05) (рис. 5). Сывороточный уровень АМГ

представительниц I группы констатирован статистически значимо ниже III группы (2.2 ± 0.3 нг/мл) – 1.1 ± 0.4 нг/мл, во II группе – 1.3 ± 0.5 нг/мл ($p=0,030$ и $p=0,036$) при отсутствии межгрупповой разницы I и II групп ($p=0,755$).

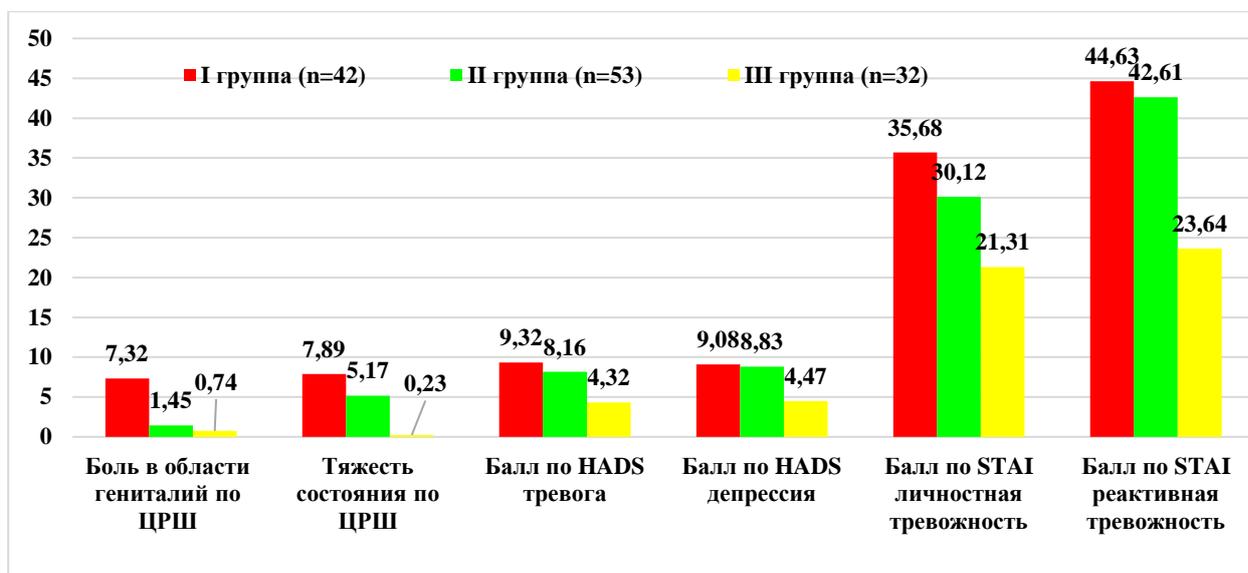


Рис. 5. Субъективная оценка собственного состояния пациентками в баллах шкал и опросников, баллы

Но нами констатировано статистически значимое практически двукратное снижение концентрации АМГ в I и II группах относительно уровня III группы ($p=0,030$ и $p=0,036$ соответственно).

Сывороточная концентрация ФСГ в I группе была равна 8.2 ± 0.5 мМЕ/л и во II группе – $7.9 \pm 0,4$ мМЕ/л, в то время как в III группе – $6.5 \pm 0,4$ мМЕ/л, что статистически значимо выше нормы III группы ($p=0,009$ и $p=0,015$) при отсутствии межгрупповой разницы I и II групп ($p=0,640$).

Сывороточный уровень ЛГ в I группе был равен 7.5 ± 0.4 мМЕ/л и во II группе – 6.8 ± 0.3 мМЕ/л, в то время как в III группе – $6.2 \pm 0,3$ мМЕ/л что было статистически значимо выше нормы III группы ($p=0,010$ и $p=0,160$) при отсутствии межгрупповой разницы I и II групп ($p=0,164$).

Сывороточная концентрация эстрадиола в I группе – 150.2 ± 14.7 пг/мл, во II группе – 140.1 ± 13.6 пг/мл, а в III группе – 120.3 ± 11.2 пг/мл, что статистически незначимо превышало норму III группы ($p=0,110$ и $p=0,285$) при отсутствии межгрупповой разницы I и II групп ($p=0,627$).

Сывороточная концентрация прогестерона в I группе – 12.5 ± 0.9 нг/мл, во II группе – 13.2 ± 1.1 нг/мл, в III группе – 14.5 ± 0.7 пг/мл без какой-либо статистической значимости при межгрупповом сравнении ($p \geq 0,05$). (табл.3).

Среднее количество антральных фолликулов в I группе составило $5,2 \pm 1,5$, в то время как во II группе – $7,1 \pm 2,7$, а в III группе – $13,8 \pm 2,3$, что имело статистически значимую разницу на уровне $p=0.002329$ и $p=0.042060$, т.е. снижение ОР характерно для женщин исследуемых групп, в основном в I группы.

Нами проведен частотный анализ встречаемости полиморфизмов. Выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов

rs6165 между пациентками с ЭБ и здоровыми женщинами ($\chi^2=6.18$, $p=0.0456$), что подтверждает наличие ассоциации данного полиморфизма с риском бесплодия при ЭБ ($p<0.05$). (табл.4).

Таблица 3

Сывороточные концентрации гормонов исследуемых пациенток (M±m)

Гормоны	I группа (n=42)	II группа (n=53)	III группа (n=32)	P1	P2	P3
АМГ, нг/мл	1.1±0.4	1.3±0.3	2.2±0.3	0.755	0.030	0.036
ФСГ, мМЕ/л	8.2±0.5	7.9±0.4	6.5±0.4	0.640	0.009	0.015
ЛГ, мМЕ/мл	7.5±0.4	6.8±0.3	6.2±0.3	0.164	0.010	0.160
Эстрадиол, пг/мл	150.2±14.7	140.1±13.6	120.3±11.2	0.627	0.110	0.285
Прогестерон, нг/мл	12.5±0.9	13.2±1.1	14.5±0.7	0.623	0.082	0.321

Примечание: P1 – сравнение 1 и 2 групп, P2 – сравнение 1 и 3 групп, P3 – сравнение 2 и 3 групп.

Для каждого гормона были рассчитаны медианные значения по группам, а также значения p, показывающие статистическую значимость различий. Так, для ЛГ медианные значения составили 6.24 мМЕ/мл в I группе, и 5.50 мМЕ/мл в III группе ($p=0.0053$). Для ФСГ медианные значения были 8.02 мМЕ/мл, и 4.50 мМЕ/мл соответственно ($p < 0.0001$). Для АМГ медианные уровни составили 1.93 нг/мл и 3.00 нг/мл соответственно ($p=0.0003$).

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей по группам

№	rs6165	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		C		T		CC		CT		TT	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	I группа (n=42)	51	60,7	33	39,3	15	35,7	21	50	6	14,3
2	II группа (n=53)	59	55,7	47	44,3	18	34	23	43,4	12	22,6
3	III группа (n=32)	31	48,4	33	51,6	11	34,4	9	28,1	12	37,5
№	rs6166	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		AA		AG		GG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	I группа (n=42)	49	58,3	35	41,7	12	28,6	25	59,5	5	11,9
2	II группа (n=53)	60	56,6	46	43,4	15	28,3	30	56,6	8	15,1
3	III группа (n=32)	33	51,6	31	48,4	10	31,2	13	40,6	9	28,1

При проведении регрессионного анализа нами констатировано, что снижение уровня АМГ является важным предиктором риска бесплодия. Так, повышение уровня АМГ на 1 нг/мл снижает риск бесплодия на 35% (OR = 0.654; 95% CI: 0.440–0.973; p=0.036).

Регрессионная модель продемонстрировала, что при высокой сывороточной ФСГ статистически значимо возрастает риск бесплодия. Было показано, что повышение уровня ФСГ на 1 мМЕ/мл увеличивает риск бесплодия в 2.68 раза (OR = 2.678; 95% CI: 1.781–4.025; p<0.001). Это подчёркивает важность гормонального профиля в прогнозировании исходов лечения.

Генотипы полиморфизма rs6166 продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с бесплодием ($\chi^2=8.16$, p=0.0169). Это указывает на возможное участие данного генетического варианта в патогенезе нарушений репродуктивной функции.

Тем не менее, дальнейший анализ отдельных генотипов (например, AG) показывает лишь слабую и нестабильную связь с исходом (OR=1.33, 95% CI: 0.67–2.66), требующую дополнительного подтверждения на больших выборках.

Получены следующие результаты: АМГ ↔ ФСГ «-0,3» в III группе, «-0.2» в I группе, что показывает отрицательную связь. ЛГ ↔ ФСГ в III группе «0.3», в I группе «0.6», что означает умеренную положительную связь, АМГ ↔ ЛГ, «0.02» в I группе, «-0.09» в III группе – слабая, почти нулевая корреляция.

Так, выявленная отрицательная связь между АМГ и ФСГ, а также положительная корреляция между ФСГ и ЛГ отражают адаптивные изменения при снижении овариального резерва и подтверждают клинически наблюдаемые паттерны у женщин с нарушением фертильности.

Нами был проведен анализ взаимосвязи генотипа и концентрации гормонов. Пациентки с полиморфизмом СТ демонстрировали более низкие уровни АМГ (1.0±0.3 нг/мл) по сравнению с пациентками с полиморфизмом СС (1.8±0.5 нг/мл). Различия в уровнях ЛГ и ФСГ были статистически значимыми (p<0.05). Полиморфизм СТ является влиятельным маркером риска обеднения овариального резерва при эндометриозной болезни и вполне применим в клинической практике.

Оценка генотипа rs6166 у пациенток продемонстрировала схожие показатели: при полиморфизме AG - АМГ снижен в I группе (1.1±0.4 нг/мл) при норме в III группе (2.0±0.6 нг/мл), а эстрадиол выше при полиморфизме AG, чем при полиморфизме GG.

Оценка уровней ЛГ и ФСГ при носительстве генотипов rs6165 и rs6166, позволяют прогнозировать реакцию на медикаментозный ФСГ в аспекте терапии эндометриозной болезни и бесплодия. Низкие концентрации АМГ в обязательном порядке подразумевают персонализированный метод стимуляции овуляции.

Нами констатированы статистически значимые взаимосвязи полиморфизмов генотипов rs6165 и rs6166 с сывороточными уровнями

гормонов и риском формирования бесплодия у пациенток с эндометриозной болезнью и другими репродуктивными нарушениями.

Полиморфизмы генотипов rs6165 и rs6166 констатированы статистически значимыми предикторами риска бесплодия: СТ связан с большим угнетением АМГ и овариального резерва. Риск обусловлен определенными полиморфизмами генотипов и их комбинациями, что делает их диагностическими маркерами эндометриозной болезни.

Так, прирост сывороточных концентраций уровни ФСГ и ЛГ наряду с низкой концентрацией АМГ – весомые факторы риска формирования бесплодия и являются диагностическими маркерами эндометриозной болезни, а также прогнозирования эффективности персонифицированной тактики ведения таких пациенток.

В результате анализа установлено, что:

- во всех трех группах распределение полиморфизмов генотипа rs6166, в I и II группах генотипа rs6165 не демонстрирует статистически значимых отклонений от уравнения Хардди – Вайнберга, что подтверждает корректность полученных данных и отсутствие грубых ошибок при проведении генотипирования. (во всех случаях $p > 0.05$) (табл. 5).

Таблица 5

Результаты анализа соответствия уравнению Харди-Вайнберга (HWE)

Группа	p / q (аллели)	Ожидаемые частоты	χ^2	p-value
rs6165				
I группа (n=42)	p=0.6071 q=0.3929	15.48 20.04 6.48	0.0973	0.7551
II группа (n=53)	p = 0.557 q = 0.443	16.42 26.16 10.42	0.774	0.6793
III группа (n=32)	p=0.4844 q=0.5156	7.51 15.98 8.51	6.1096	0.0134
rs6166				
I группа (n=42)	p =0.557 q =0.443	13.64 21.72 8.64	1.006	0.6046
II группа (n=53)	p =0.566 q =0.434	16.98 26.04 9.98	1.227	0.5414
III группа (n=32)	p =0.521 q = 0.479	26.04 47.92 22.04	2.62	0.2698

- в III группе при анализе полиморфизмов генотипа rs6165 выявлено незначительное отклонение от уравнения что возможно объясняется малочисленностью изученной выборки – эффект колебания частот аллелей (популяционные волны) в малых популяциях.

Проведённый анализ подтверждает достоверность генотипических данных в исследовании. Отсутствие отклонения от равновесия позволяет интерпретировать выявленные частотные и ассоциативные различия между группами как потенциально биологически значимые, а не как результат случайных или технических ошибок. Это повышает научную надёжность выводов, сделанных в рамках настоящей работы.

В IV главе диссертации «**Разработка алгоритма диагностики и тактики ведения пациенток с бесплодием**» приводится анализ диагностической ценности применяемых методов исследования, проводимого в рамках разработки алгоритма ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, при этом основными отличительными характеристиками эндометриоидной болезни являются дисменорея и диспареуния, которые продемонстрировали статистически значимые отличия по частоте встречаемости как при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, так и бесплодии другого генеза (II группа) со статистической значимостью $p < 0.001$, что можно считать отличительными жалобами эндометриоидной болезни.

АМГ продемонстрировал статистически значимую разницу с нормой в обеих группах женщин с бесплодием, его чувствительность составила 90,1%, специфичность – 93,8%. Низкий уровень АМГ (< 1.1 нг/мл) ассоциируется с трёхкратным увеличением риска бесплодия (OR = 3.6, 95% ДИ: 1.8–6.7). Изучение концентрации ФСГ характеризуется чувствительностью 88,7%, специфичность – 65,8%.

При подозрении на эндометриоз-ассоциированное бесплодие чувствительность определения концентрации ЛГ в сыворотке крови достигает 70,9%, специфичность – 60,3%.

Генетический анализ продемонстрировал чувствительность 98,4%, специфичность – 95,7%, что позволяет считать его самым точным методом определения риска репродуктивных нарушений.

По полученным результатам нами разработан алгоритм: «Тактика ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием» (рис. 6), в которой учли все полученные критические уровни дифференциации патогенеза форм репродуктивных нарушений, что позволило нам персонифицировать диагностическую тактику и ведение инфертильных пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Первым шагом необходимо изучить анамнез с детализацией наследственного фактора и провести бальную оценку боли по шкалам.

Затем следует провести оценку овариального резерва: УЗИ органов малого таза с подсчётом количества антральных фолликулов, оценить сывороточные уровни АМГ, ФСГ, ЛГ, провести исследование на

определение полиморфизмов Thr307Ala (rs6165) и Asn680Ser (rs6166) гена FSHR.

После чего устанавливается диагноз бесплодие, ассоциированное с эндометриозом. В зависимости от состояния резерва яичников, предложено 2 пути тактики ведения. При сниженном овариальном резерве (антральные фолликулы в количестве < 5,5, АМГ < 1.1, ФСГ > 8,2, ЛГ > 7,2) и наличии полиморфизма СТ в генотипе rs 6165 – не следует прибегать к консервативным методам лечения, а сразу вступать в протокол ВРТ.

Тактика ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Алгоритм

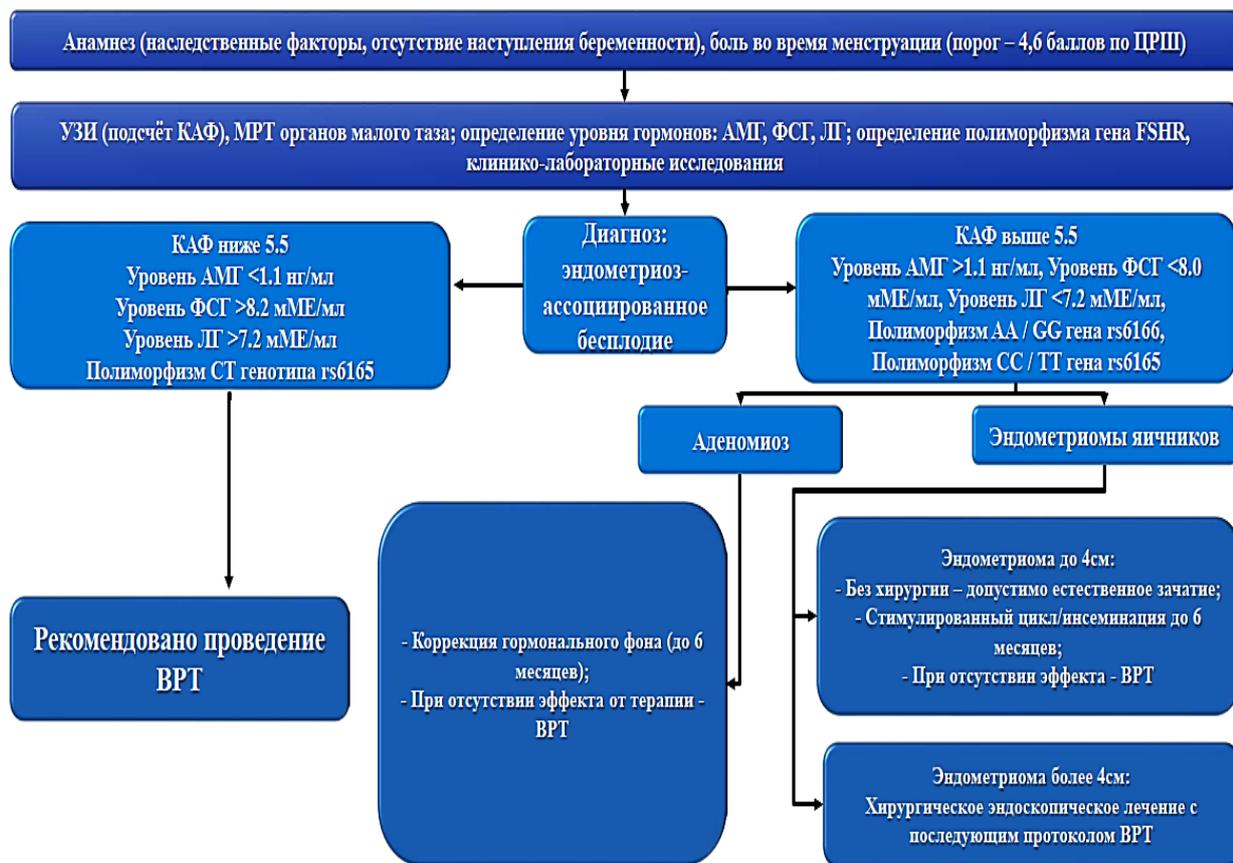


Рис. 6. Тактика ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

При нормальном овариальном резерве (антральные фолликулы >5,5, АМГ >1.1, ФСГ <8,2, ЛГ <7,2) и наличии полиморфизмов AA/GG в генотипе rs 6166, CC/TT в генотипе rs 6165), если имеет место только эндометриоз матки, то следует провести коррекцию в течение 6 месяцев. При неэффективности – вступать в протокол ВРТ. В случае наличия эндометриом яичников, при размере <4,0 см – возможно естественное зачатие или использование консервативного лечения со стимуляцией овуляции или инсеминация (в течение 6 месяцев). При отсутствии эффекта – вступать в протокол ВРТ. При эндометриомах яичников размером >4,0 см

– предварительное эндоскопическое лечение с последующей аналогичной тактикой.

Применение разработанного алгоритма в практике гинеколога направлено на раннее персонифицированное определение наиболее распространённых прогностических маркеров эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Выполнение данного алгоритма дает возможность применения его практически в любых условиях и не требует проведения каких либо дополнительных анализов, кроме представленных в нем, а также дает намного более эффективную диагностику различных форм репродуктивных нарушений, что доказывают результаты проведенного нами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования на соискание ученой степени доктора наук по медицине на тему: **«Усовершенствование тактики ведения бесплодия, ассоциированного с эндометриозной болезнью»**, были сделаны следующие выводы:

1. Клинической особенностью эндометриоз-ассоциированного бесплодия являются постоянные боли внизу живота, усиливающиеся перед менструацией у 69,1% женщин, которые по интенсивности составляют $7,3 \pm 0,5$ баллов ($p \leq 0,0001$) по шкале Спилбергера. Постоянный характер боли способствует психологическим нарушениям, проявляющимся повышенной личностной и реактивной тревожностью.

2. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием установлено резкое снижение овариального резерва, так, среднее количество антральных фолликулов снижено до $5,2 \pm 1,5$, что в 2,7 раз ниже, чем у здоровых женщин ($p \leq 0,05$). Также, снижено содержание АМГ до $1,1 \pm 0,4$ нг/мл, повышен ФСГ до $8,2 \pm 0,5$ мМЕ/л по сравнению со здоровыми женщинами ($p \leq 0,05$).

3. Установлена роль полиморфизмов генотипов Thr307Ala (rs6165) и Asn680Ser (rs6166) гена FSHR в развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Так, выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов: генотип rs6165 ($\chi^2=6.18$, $p=0.0456$), который имеет сильную статистическую ассоциацию с бесплодием, а генотип rs6166 ($\chi^2=8.16$, $p=0.0169$) – слабую, но статистически значимую ассоциацию с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

4. Полиморфизмы гена FSHR приводят к нарушению гормонального фона: снижению АМГ и повышению ФСГ (OR=0.612; 95% CI: 0.482–0.962; $p=0.034$), а также к резкому снижению овариального резерва (OR=0.661; 95% CI: 0.427–0.889; $p=0.038$), что делает традиционные методы терапии неэффективными и требует применения вспомогательных репродуктивных технологий.

5. Предложенный алгоритм ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием обеспечивает возможность выбрать

рациональные методы диагностики и персонифицированные подходы к лечению, что обеспечивает возможность повысить эффективность медицинских процедур, сократить сроки лечения и тем самым восстановить фертильность у 45% пациенток.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

KARAMANYAN ARTUR ARARATOVICH

**IMPROVEMENT OF MANAGEMENT TACTICS FOR INFERTILITY
ASSOCIATED WITH ENDOMETRIOTIC DISEASE**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under No. V2023.3. PhD/Tib3690.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, and English [resume]) on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “Ziyonet” Information and educational portal www.ziyonet.uz.

Scientific supervisor:

Paxomova Janna Evgenevna

Doctor of Medical Sciences, associate Professor

Official opponents:

Kurbanov Jakhongir Djamalovich

Doctor of Medical Sciences, professor

Lokshin Vyacheslav Notanovich,

Doctor of Medical Sciences, professor Academician

Leading organization:

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

Defense will take place on “___” _____ 2025 at ___ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01 at Tashkent state medical university (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad District, Bogishamol Street, Building 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation is registered in Information Resource Center of the Tashkent state medical university (registered under No. _____). The text of the dissertation is available at the Information Resource Center at the following address: 100140, Tashkent, Yunusabad District, Bogishamol Street, Building 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Abstract of the dissertation was distributed on « ___ » _____ 2025y.

(Register of distribution protocol No. ___ dated « ___ » _____ 2025y.

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

X.A. Akramova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate professor

K.N. Khaitov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the Study to assess the functional ovarian reserve in women with endometriosis-associated infertility in order to develop personalized treatment approaches.

Object of the Study. The study involved 127 patients aged 21–40 years (mean age 33.55 ± 5.06 years), including 42 (33.1%) patients with endometriosis-associated infertility, 53 (41.7%) women with infertility due to other factors, and 32 (25.2%) healthy women, examined during 2022–2024.

The scientific novelty of the research consists of the following:

clinical and anamnestic determinants of ovarian reserve decrease in women with endometriosis-associated infertility, including the duration of the disease, frequency of relapses, and extent of damage, have been proven to significantly influence the outcomes of assisted reproductive technology programs;

it has been proven to assess the hormonal profile and CAF (decreased levels of antimüllerian hormone, increased FSH and LH, decreased number of antral follicles) as objective biomarkers of reproductive function deterioration in patients with endometriosis-associated infertility;

the association of rs6165 (THR307ALA) and rs6166 (ASN680SER) genotype polymorphisms of the FSHR gene with the peculiarities of the ovarian response to stimulation and the level of gonadotropic hormones has been proven, which allows us to consider these molecular genetic variants as significant predictors of individual ovarian sensitivity and fertility prognosis;

the effectiveness of implementing the developed algorithm in clinical practice has been proven, which made it possible to increase the effectiveness of treatment measures, reduce the timing of pregnancy, reduce the number of ineffective stimulation cycles, and ensure the economic feasibility of applying a personalized approach.

Implementation of research results into practice. Based on the obtained scientific results on improving the diagnosis and treatment of women with endometriosis-associated infertility, the following were developed and implemented:

first scientific novelty: An assessment of the clinical and anamnestic features of infertility in endometrioid disease was conducted and introduced into the practical activities of healthcare institutions of the Republic of Uzbekistan in accordance with Order No. 42 dated 06.06.2025 of the Interdistrict Perinatal Center No. 9 of Tashkent and Order No. 55-I dated 05.06.2025 of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (certificate of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 21/62 dated 07.07.2025). **The social significance lies** in assessing the clinical and anamnestic features of endometriosis-associated infertility in women of reproductive age. In endometrioid disease, a decrease in ovarian reserve is noted in 36% of cases. With an AMH level below 1.1 ng/ml in women over 30, the decrease in ovarian reserve is maximal ($p=0.00012$). Decreased ovarian reserve has a strong correlation with age (over 30 years), history

of ovarian surgery, recurrent endometrioid ovarian cysts, bilateral endometrioid ovarian cysts, large cyst size (over 4.0 cm), and infertility duration of 5.17 ± 2.42 years. ***The economic efficiency of this scientific novelty is as follows:*** a comprehensive assessment of ovarian reserve, including the study of serum AMH and FSH concentrations with determination of antral follicle count during transvaginal ultrasound, is recommended for all women of reproductive age with endometrioid ovarian cysts. This allows for an efficient pre-evaluation of the extent of surgical interventions and subsequent comprehensive therapy for endometrioid disease, considering the possibility of preserving reproductive function. Comprehensive diagnostics is more cost-effective - 1.23 times compared to ultrasound alone and 1.3 times compared to hormonal diagnostics alone, which allowed saving 6,325,765 soums on clinical, instrumental, and laboratory diagnostics for 95 patients.

second scientific novelty: A comparative assessment of changes in hormonal status (luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, and anti-Müllerian hormone (AMH)) and ovarian reserve in women with endometrioid disease was introduced into the practical activities of healthcare institutions of the Republic of Uzbekistan in accordance with Order No. 42 dated 06.06.2025 of the Tashkent Interdistrict Perinatal Center No. 9 and Order No. 55-I dated 05.06.2025 of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (certificate of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 21/62 dated 07.07.2025). ***The social effectiveness of this scientific novelty is as follows:*** the characteristics of changes in LH, FSH, estradiol, and AMH levels, along with ovarian reserve assessment in women with endometriosis-associated infertility and other forms of infertility, have been determined. This has allowed for more targeted differentiation of these pathologies. ***The economic efficiency of this scientific novelty is as follows:*** identifying the characteristics of hormonal changes alongside ovarian reserve assessment in women with endometriosis-associated and other forms of infertility has enabled more targeted differentiation of these pathologies, resulting in savings of 5,788,255 soums for 95 patients. ***Conclusion:*** The characteristics of changes in LH, FSH, estradiol, and AMH levels, along with ovarian reserve assessment in women with endometriosis-associated infertility and other forms of infertility, have been determined. This has allowed for more targeted differentiation of these pathologies, leading to reduced financial costs and savings of 60,929 soums per patient.

third scientific novelty: Polymorphisms of rs6165 (THR307ALA) and rs6166 (ASN680SER) genotypes of the FSHR gene associated with a decrease in ovarian reserve and secretion of gonadotropic hormones were studied. This was implemented into the practical activities of healthcare institutions of the Republic of Uzbekistan in accordance with Order No. 42 of 06.06.2025 of the Interdistrict Perinatal Center No. 9 of Tashkent and Order No. 55-I of 05.06.2025 of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (certificate of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 21/62 dated

07.07.2025). ***The social effectiveness of this scientific novelty is as follows:*** Polymorphisms of rs6165 (THR307ALA) and rs6166 (ASN680SER) genotypes of the FSHR gene, associated with a decrease in ovarian reserve and secretion of gonadotropic hormones in women with endometriosis-associated and other forms of infertility, were studied, which allowed for more targeted differentiation of these pathologies. Patients with heterozygous CT polymorphism of the rs6165 genotype of the FSHR gene exhibited lower levels of AMH compared to patients with homozygous CC polymorphism of this genotype. ***The economic efficiency of this scientific novelty is as follows:*** The study of rs6165 (THR307ALA) and rs6166 (ASN680SER) polymorphisms of the FSHR gene associated with a decrease in ovarian reserve made it possible to optimize diagnosis and save 73,836,000 soums for 42 patients. ***Conclusion:*** Studying the rs6165 (THR307ALA) and rs6166 (ASN680SER) polymorphisms of the FSHR gene associated with a decrease in ovarian reserve made it possible to optimize diagnostics, thereby reducing economic costs and saving material resources in the amount of 1,758,000 soums per patient.

fourth scientific novelty: Markers of endometriosis-associated infertility have been established and optimal management tactics for women with this pathology have been developed. These have been implemented in the practical activities of healthcare institutions of the Republic of Uzbekistan in accordance with Order No. 42 dated 06.06.2025 of the Interdistrict Perinatal Center No. 9 of Tashkent and Order No. 55-I dated 05.06.2025 of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (certificate of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 21/62 dated 07.07.2025). ***The social effectiveness of this scientific novelty is as follows:*** Markers of endometriosis-associated infertility have been established, and optimal management tactics have been developed for each fertile-age patient with this pathology, taking into account genetic and hormonal characteristics. ***The economic efficiency of this scientific novelty is as follows:*** Markers of endometriosis-associated infertility have been established and optimal management tactics for patients with this pathology have been developed, which made it possible to optimize diagnosis and save 6,325,765 soums for 95 patients. ***Conclusion:*** The established markers of endometriosis-associated infertility and the developed management tactics for women with this pathology lead to a reduction in financial costs and allow saving material resources in the amount of 66,587 soums per patient.

Approbation of the Results. The results were presented at 10 scientific-practical conferences, including 6 international and 4 republicans.

Publications. A total of 12 scientific papers were published on the dissertation topic: 4 abstracts and 5 articles, including 2 articles in international journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan.

Structure and Volume of the Dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of references. Total volume: 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Караманян А.А., Пахомова Ж.Е. Бесплодие, связанное с эндометриозом: Обзор тактики ведения// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2023. - №2 (102). - С. 71-75. (14.00.00; №14)

2. Илмуратова С.Х., Валиев Р.К., Ойдинов, Р.Б. Караманян А.А. Исходы беременностей после переноса замороженных эмбрионов// Научно-практический журнал Репродуктивная медицина. – 2023. - №3 (56). - С. 12-19. (Scopus, CiteScore, 2024. - 0,1)

3. Пахомова Ж.Е., Караманян А.А. Эндометриоз: аналитический обзор аспектов проблемы XXI века// Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – 2025. - №1. - С.34-36. (14.00.00; №13)

4. Пахомова Ж.Е., Караманян А.А. Генетические аспекты бесплодия при эндометриозе// Journal of education and scientific medicine, Tashkent Medical Academy. – 2025. - Issue 5. - С.560-567 (протокол № 346/6 от 30.11. 2023 года)

5. Караманян А.А., Пахомова Ж.Е. Оценка овариального резерва при эндометриозах яичников// Journal Of Reproductive Health And Uro-Nephrology Research. – 2025. - vol. 6, Issue 3 – С. 46-50. DOI: 10.26739/2181-0990 (ISSN: 2181-0990).

II қисм (II часть; II part)

6. Караманян А.А., Пахомова Ж.Е. Роль генов FSHR в развитии эндометриозной болезни: возможности исследования в Узбекистане// AJHMS специальный выпуск Современные аспекты репродукции человека. – 2024. - №2 (9). - С. 112-116.

7. Караманян А.А., Пахомова Ж.Е. Анализ показателей наступления беременности у пациенток с низким овариальным резервом и тонким эндометрием// Журнал репродуктивной медицины и генетики. – 2024. - №01. - С. 49-51.

8. Караманян А.А., Пахомова Ж.Е. Ультразвуковая оценка овариального резерва у женщин с инфекцией, передаваемой половым путем// Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной юбилею д.м.н., профессора Ю. К. Джаббаровоу «Проблема дефицита железа у женщин в разные периоды жизни». - Ташкент, 2023 - С. 112.

9. Караманян А.А., Пахомова Ж.Е. Клинические особенности бесплодия при эндометриозной болезни// XVIII Международный конгресс репродуктивной медицины. - Москва, 2024. – С.271.

10. Пахомова Ж.Е., Караманян А.А. Оценка частоты наступления беременности у пациенток с истощенным овариальным резервом и тонким эндометрием// Сборник тезисов международной научно-практической конференции, посвященной памяти А.А. Кадыровой. - Ташкент, 2024. - С. 214.

11. Пахомова Ж.Е., Караманян А.А. Комплексная диагностика овариального резерва при эндометриомах яичников: алгоритм оценки клинико-экономический анализ: методические рекомендации. - Ташкент, 2025. - 20 с.

12. Пахомова Ж.Е., Караманян А.А. Метод молекулярно-генетической оценки риска бесплодия при эндометриозе на основе генотипов RS6165 и RS6166 гена FSHR: методические рекомендации. - Ташкент, 2025. - 21 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, рус, ўзбек ва инглиз
тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилган.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 31 октябрь 2025 года
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж 40 – Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 5101 -2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa
уи»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru