

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05. 2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАДИРОВА АЗИЗА ШАВКАТОВНА

**ТУРЛИ ЁШ ТОИФАЛАРИДАГИ АЁЛЛАРДА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР
КАСАЛЛИКЛАРНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ,
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.13 – Неврология

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 the doctor of philosophy (PhD)

Кадирова Азиза Шавкатовна

Турли ёш тоифаларидаги аёлларда
цереброваскуляр касалликларнинг
клиник-патогенетик хусусиятлари,
диагностикаси ва даволашни оптималлаштириш..... 3

Кадырова Азиза Шавкатовна

Клинико-патогенетические особенности
цереброваскулярных заболеваний у
женщин разных возрастных категорий,
диагностика и оптимизация лечения..... 21

Kadirova Aziza Shavkatovna

Clinical and pathogenetic characteristics
of cerebrovascular diseases in women of
different age groups, diagnostics
and treatment optimization..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of publications 47

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05. 2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАДИРОВА АЗИЗА ШАВКАТОВНА

**ТУРЛИ ЁШ ТОИФАЛАРИДАГИ АЁЛЛАРДА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР
КАСАЛЛИКЛАРНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ,
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2025.2.PhD/Tib3805 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Рахматуллаева Гулнора Кутпитдиновна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Раимова Малика Мухамеджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети хузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+998) 78–150–78–28, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ -рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+998) 71–214–82–90

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Р.Ж. Матмуродов

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

Р.Б. Азизова

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

Д.К. Хайдарова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра¹, цереброваскуляр касалликлар (ЦВК), жумладан инсульт, инсоният саломатлигига таҳдид солаётган энг кенг тарқалган касалликлардан бири бўлиб, ногиронлик ва ўлимнинг етакчи сабаблари қаторида туради. Сўнгги ўн йилликларда инсульт билан касалланиш даражаси бутун дунё бўйича барқарор ўсиш тенденциясини намоён этмоқда. Айниқса, аёллар орасида бу кўрсаткич юқори бўлиб, уларда гормонал ўзгаришлар, ёшга оид физиологик хусусиятлар ва ижтимоий-психологик омиллар таъсирида инсульт хавфи янада ортиб боради. ЖССТ нинг сўнгги ҳисоботларига кўра, ҳар йили дунё бўйича 12 миллиондан ортиқ инсон инсультга чалинади, уларнинг тахминан 6,5 миллиони ҳаётдан кўз юмади. Шунингдек, инсультдан омон қолганларнинг ярмидан кўпи турли даражадаги неврологик нуқсонлар билан яшашга мажбур бўлади. Аёлларда инсульт ҳолатлари умумий ҳолатларнинг 55 фоизга яқинини ташкил этади ва уларда касалликнинг кечиши кўп ҳолларда оғирроқ бўлади.

Жаҳонда цереброваскуляр касалликлар (ЦВК), хусусан инсульт, нафақат юқори ўлим кўрсаткичлари, балки доимий ногиронлик билан яқунланиши сабабли глобал соғлиқни сақлаш тизими олдидаги энг муҳим муаммолардан бири сифатида баҳоланмоқда. Илмий манбалар ва Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, инсультдан кейин аёлларда ногиронлик ва эрта ўлим ҳолатлари (DALY) кўрсаткичлари эркакларга нисбатан анча юқори. Бу ҳолат ЦВК патогенезида гендерлик ва ёшга оид фарқларни чуқур ўрганиш зарурлигини таъкидлайди. Сўнгги йилларда гендерга хос патогенетик механизмлар, гормонал омиллар ва васкуляр реактивликнинг аёллар организмидаги ўзига хос хусусиятлари бўйича изланишлар фаол олиб борилмоқда. Айниқса, фертил ёшдаги аёллардаги инсульт ҳолатларини ўрганиш долзарб аҳамият касб этади, чунки ушбу тоифа меҳнатга лаёқатли аҳоли қатламига киради ва тиббий ёрдам кўрсатишда индивидуал ёндашувни талаб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасида амалга оширилаётган ислохотлар доирасида, айниқса, цереброваскуляр касалликларнинг олдини олиш, уларни эрта аниқлаш ва самарали даволаш тизимини ривожлантиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада «...юрак-қон томир касалликларини эрта аниқлаш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш, юқори хавф гуруҳига кирувчи беморларни мунтазам скрининг текширувларидан ўтказиш ва уларга диспансер кузатувини йўлга қўйиш орқали инсульт ва бошқа цереброваскуляр касалликлардан ўлим ҳолатларини камайтириш»² га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган.

¹<https://www.who.int/ru/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28-январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2023 йил 11-сентябрдаги ПФ-158-сон «Ўзбекистон – 2030» стратегияси тўғрисида»ги фармонлари, 2021-йил 28-июлдаги ПҚ-5199-сон "Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида", 2023-йил 8-сентябрдаги ПҚ-296-сон "Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида", 2020-йил 12-ноябрдаги ПҚ-4891-сон "Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида"ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг фан ва техникаси ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI устувор йўналиши - «Тиббиёт ва фармакология» бўйича амалга оширилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги ўн йилликда аёллар орасида цереброваскуляр касалликлар бўйича илмий изланишлар кенг қулоч ёзди. Бу тенденция инсультнинг аёллар ўртасида юқори тарқалиши, унинг гендерга хос клиник ва патогенетик хусусиятлари билан изоҳланади. Замонавий тадқиқотларда бу муаммо молекуляр-генетик, гормонал ва ижтимоий-эпидемиологик жиҳатлардан ҳар томонлама ўрганилмоқда.

J. Bushnell ўз тадқиқотларида инсультнинг гендер хусусиятларига алоҳида эътибор қаратган ва аёллар учун махсус диагностик ҳамда терапевтик алгоритмлар ишлаб чиқиш зарурлигини таъкидлаган. Appelros S. ва ҳаммуаллифлар аёлларда инсультдан кейин когнитив етишмовчилик ва депрессия ҳолатлари эркакларга нисбатан кўпроқ учрашини кўрсатган. J. F. Meschia ишемик инсульт хавфига таъсир этувчи MTHFR C677T ва F5 G1691A ген полиморфизмларини илмий асосда тасдиқлаган. Шунингдек, R.L.Sacco (2017) ва V.J.Howard (2019) аёлларда инсульт хавфини эрта аниқлашда скрининг тадбирларининг аҳамиятини ҳамда гормонал, аутоиммун ва метаболик триггерларни ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлашган. P. V. Gorelick (2020) эса генетик, нейровизуал ва нейропсихологик маълумотларни ягона прогностик моделга бирлаштиришни таклиф этган.

Шу билан бирга, Марказий Осиё мамлакатларида ҳам бу йўналишда изланишлар фаол олиб борилмоқда. Масалан, Н.А.Шамалов ва О.В.Лебедев аёлларда инсультнинг клиник-неврологик хусусиятлари, гормонал фон ва соматик патология билан боғлиқ жиҳатларни таҳлил қилган. Г. Н. Ткач эса постменопаузал аёлларда ишемик инсульт кечиш хусусиятларини ўрганган.

Ўзбекистонда мазкур йўналишдаги тадқиқотлар сўнгги йилларда шаклланаётган бўлиб, Б.Т.Муҳаммаджонова ва Ш.К.Саидова раҳбарлигида репродуктив анамнез ва гормонал ҳолатни инобатга олган ҳолда ЦВК патогенези бўйича илмий изланишлар олиб борилган. Шунингдек,

Х.С.Арипов ва Р.Х.Муҳаммедов турли ёш тоифаларидаги аёлларда ЦВКда тромбофилиянинг молекуляр-генетик маркерларини ўрганиш бўйича илмий ишлар амалга оширганлар. Қимматли илмий манбалардан бири сифатида М.М.Якубованинг “Асоратили инсульт шакллари: клинко-молекуляр-генетик жиҳатлари” мавзусидаги диссертацияси алоҳида аҳамият касб этади.

Шу сабабли, бу йўналишда аёл организмининг физиологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда патогенетик механизмларни чуқур ўрганиш ҳамда инсультнинг олдини олиш ва реабилитация дастурларини такомиллаштириш муҳим илмий ва амалий аҳамият касб этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800232 «Айрим патологик ҳолатларни ривожланиши ва уларни тузатишнинг молекуляр-хужайравий механизмлари» ва №01.11.00.158 «Дорилар билан даволаш тамойилларини оптималлаштириш, бош миянинг қон томир касалликларини асосий патогенетик механизмлари» (2021-2023 йй.) мавзулари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аёлларда цереброваскуляр касалликларнинг ривожланишида генетик, гормонал, метаболик ва психоэмоционал хавф омиллари ўртасидаги ўзаро патогенетик боғлиқликни аниқлаш, эрта диагностика ва терапия усулларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

аёлларда церебровасуляр касалликларнинг клиник, неврологик ва нейрпсихологик хусусиятларини ёш гуруҳлари кесимида таҳлил қилиш ҳамда уларнинг клиник аҳамиятини аниқлаш;

церебровасуляр касалликларнинг ривожланишида иштирок этувчи метаболик, эндокрин, генетик, акушерлик ва аутоиммун хусусиятларга эга хавф омилларининг ўзаро таъсирини ёшга оид фарқлар билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш;

аёлларда тромбофилик полиморфизмлар тарқалишини ёш гуруҳлари кесимида клиник, лаборатор ва доплерографик кўрсаткичларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш;

хавф омиллари, клиник-анамнестик маълумотлар ва генетик маркерлар ўртасидаги ўзаро корреляцион боғлиқликни таҳлил қилиш ва уларнинг церебровасуляр касалликларнинг ривожланишидаги аҳамиятини баҳолаш;

ёш ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда аёлларда церебровасуляр касалликларнинг эрта профилактикаси ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича дифференциал мезон ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2022–2024 йиллар давомида Тошкент шаҳридаги 7-шаҳар клиник шифохонасида стационар даволанган 24 ёшдан 74 ёшгача бўлган 97 нафар аёл беморлар ҳамда назорат гуруҳи сифатида 28–65 ёш оралиғидаги 30 нафар клиник соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник кузатув маълумотлари, беморлар ва назорат гуруҳидан олинган веноз қон намуналаридан ажратилган

ДНК материаллари ҳамда MTHFR, F5, F2 ва PAI-1 генларидаги полиморфизм вариантларини таҳлил қилиш ташкил этди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот усулларида клиник-неврологик текширув, нейропсихологик тестлар (SAGE, HDRS, HARS), лаборатор ва нейровизуал таҳлиллар (нейросонография), шунингдек, MTHFR, F5, F2 ва PAI-1 генларидаги полиморфизмларни аниқлаш мақсадида молекуляр-генетик таҳлил (ПЦР), шунингдек, олинган маълумотларни замонавий дастурий таъминот ёрдамида статистик таҳлил қилиш усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

аёлларда цереброваскуляр касалликларнинг ривожланишида ёшга оид фарқланувчи этиопатогенетик омиллар таҳлил қилиниб, фертил ёшдаги аёлларда цереброваскуляр касалликлар ирсий тромбофилия ва генетик мутациялар билан, постменопаузал ёшда эса қон-томир ва метаболик ўзгаришлар билан чамбарчас боғлиқлиги аниқланган;

фертил ёшдаги аёлларда цереброваскуляр касалликлар ривожланишида MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A ва PAI-1 4G/5G ген полиморфизмларининг гипергомоцистеинемия, тромбофилия ва эндотелиал дисфункция билан боғлиқлиги ҳамда уларнинг артериал гипертензия, дислипидемия ва акушерлик анамнези билан биргаликда ишемик касалликларнинг эрта ва оғир кечишини белгилайдиган асосий молекуляр-генетик омиллар экани асосланган;

ёш аёлларда цереброваскуляр касалликларнинг ривожланиш хавфини баҳолашда, клиник кўрсаткичлар меъёрида сақланган ҳолатларда ҳам яширин ирсий тромбофилияни эрта аниқлашда молекуляр-генетик скринингни қўллаш инсулт хавфини эрта башорат қилиши исботланган;

генетик мутация тури, ёшга оид физиологик хусусиятлар ва тромбофилия ҳолатини ҳисобга олган ҳолда цереброваскуляр касалликлар учун дифференциал даво мезони ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

аёлларда ишемик цереброваскуляр касалликларни баҳолаш ва ташхислаш учун нейропсихологик шкалалар (SAGE, HDRS, HARS), нейровизуализация ва лаборатор кўрсаткичларни ўз ичига олган клиник-диагностик мезон таклиф этилган.

Инсулт профилактикаси ва унинг қайталаниш хавфини камайтиришни оптималлаштириш доирасида генетик профил ва ёш тоифасини ҳисобга олган ҳолда индивидуал профилактик ва терапевтик тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувлардан фойдаланилгани, назарий материаллар билан олинган натижалар ўртасидаги мувофиқлик, ўтказилган тадқиқотларнинг методологик аниқлиги, етарли миқдорда беморлар қамраб олингани, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологиялари ёрдамида ишлаб чиқилгани, шунингдек, тадқиқот натижалари хорижий ва маҳаллий тадқиқотлардаги тасдиқланган маълумотлар билан таққослангани, хулосалар

ва олинган натижалар тегишли соҳадаги мутахассислар ва ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқотнинг натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шунда намоён бўладики, аёлларда турли ёш тоифаларидаги ўткир ишемик ҳолатлар патогенезида тромбофилиянинг генетик маркерлари (MTHFR C677T, F5 G1691A) нинг роли асосланиб, олинган натижалар ирсий мутациялар билан анъанавий қон-томир ва метаболик хавф омиллари ўртасидаги ўзаро таъсир механизмларини намоён этиши янги терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шунда намоён бўладики, аниқланган молекуляр-генетик ва клиник маркерлар асосида ёш ва генетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда инсулт хавфи юқори бўлган аёлларни эрта аниқлаш, хавф гуруҳини белгилаш ва индивидуал профилактика ҳамда даволаш тактикасини танлаш имкони беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: аёлларда цереброваскуляр касалликларни аниқлаш ва даволашда генетик профиль ҳамда ёш тоифасини инобатга олган индивидуал ёндашувлар бўйича олинган натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: аёлларда аёлларда цереброваскуляр касалликларнинг ривожланишида ёшга оид фарқланувчи этиопатогенетик омиллар илмий жиҳатдан асосланиб, фертил ёшдаги аёлларда касалликнинг генетик тромбофилия ва мутациялар билан, постменопаузал ёшда эса қон-томир ва метаболик ўзгаришлар билан чамбарчас боғлиқлигини кўрсатувчи таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши қарори билан 2024 йил 22 августда тасдиқланган «Алгоритм клинико-неврологической диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом» номли услубий тавсияномага киритилган бўлиб, улар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги, №08-24/350-т. Тадқиқот натижалари Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Сурхондарё вилояти филиали клиник амалиётига (2025 йил 28 апрелдаги № 94-Т буйруғи) ва Тиббиёт ходимларини малакасини ошириш маркази кўп тармоқли клиникасига (2025 йил 13 февралдаги № 36 буйруғи) жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлик:* ёш гуруҳларда клиник намоён бўлишидан олдин скрининг ўтказиш имконияти яратилди, бу эса юқори хавф гуруҳларини аниқлаш ва профилактик тадбирларни эртароқ бошлаш имконини берди. *Иқтисодий самарадорлик:* ишемик инсулт билан касалланган аёл беморни бир йил давомида кузатиш ва даволаш харажатлари - стационар даволаш (тахминан 5000000 сўм), дори-дармонлар (1000000 сўм), амбулатор кузатув ва лаборатория текширувлари (3 00000 сўм) - жами 1200000 сўмни ташкил этади. Скрининг орқали касалликка мойиллик эрта аниқланганда бу харажатлар 9400000 сўмгача тушади, яъни ҳар бир беморга 2600000 сўм иқтисодий фойда (12000000 – 9400000). 30 нафар аёлни қамраб олган ҳолда умумий иқтисодий самара 78000000 сўмни ташкил қилади. *Хулоса:* ёш аёлларда генетик детерминанталарни аниқлаш инсултнинг эрта скрининги ва индивидуал профилактикасини асослаш

имконини берди, бу эса инсулт ҳолатларини камайтириш ва соғлиқни сақлаш тизими харажатларини оптималлаштиришга ёрдам беради.

иккинчи илмий янгилик: фертил ёшдаги аёлларда ишемик ҳодисалар ривожланиши билан боғлиқ MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A ва PAI-1 4G/5G ген полиморфизмларининг гипергомоцистеинемия, тромбофилия ва эндотелиал дисфункция билан боғлиқлиги, шунингдек ишемик касалликларнинг эрта ва оғир кечишини белгилайдиган асосий молекуляр-генетик омиллар эканини кўрсатувчи таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши қарори билан 2024 йил 22 августда тасдиқланган «Алгоритм клиничко-неврологической диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом» номли услубий тавсияномага киритилган бўлиб, улар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги, №08-24/350-т. Тадқиқот натижалари Республика шошинч тиббий ёрдам илмий марказининг Сурхондарё вилояти филиали клиник амалиётига (2025 йил 28 апрелдаги № 94-Т буйруғи) ва Тиббиёт ходимларини малакасини ошириш маркази кўп тармоқли клиникасига (2025 йил 13 февралдаги №36 буйруғи) жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлик:* генетик жиҳатдан мойил аёл беморларни эрта аниқлаш имкони яратилди, бу эса уларнинг хабардорлигини ошириш, профилактик кузатувни ташкил этиш ва натижада репродуктив ҳамда меҳнат салоҳиятини сақлаб қолишга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлик:* мойилликни эрта аниқлаш ва ишемик ҳолатларнинг олдини олиш имконияти орқали харажатларни сезиларли даражада камайтириш мумкин. Фертил ёшдаги аёлларда скрининг жорий этилганда бир беморни бир йил мобайнида кузатиш ва профилактик даволаш харажатлари (маслаҳатлар, профилактик терапия ва генетик тестларни ўз ичига олган ҳолда - тахминан 1400000 сўм) инсулт ривожланган ҳолдаги даволаш харажатларига (йилига 12000000 сўмгача) нисбатан анча паст ҳисобланади. Демак, бир бемор учун йилига 10600000 сўмгача тежамга эришиш мумкин бўлади, бу эса мазкур моделни эрта аралашув дастурлари доирасида юқори самарали деб баҳолаш имконини беради. *Хулоса:* полиморфизмларни ишемик инсултлар предиктори сифатида аниқлаш репродуктив ёшдаги аёлларда эрта ташхис аниқлигини ошириш, шунингдек, ижтимоий ва иқтисодий жиҳатдан самарадорлиги исботланган персоналлаштирилган профилактикани жорий этиш имконини яратади.

учинчи илмий янгилик: ёш аёлларда цереброваскуляр касалликларнинг ривожланиш хавфини баҳолашда, клиник кўрсаткичлар меъёрда сақланган ҳолатларда ҳам яширин генетик тромбофилияни эрта аниқлашда молекуляр-генетик скринингни қўллаш инсулт хавфини эрта башорат қилиш имконини бериши ҳақидаги таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши қарори билан 2024 йил 22 августда тасдиқланган «Методы лабораорно-инструментальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом» номли услубий тавсияномага киритилган бўлиб, улар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги, № 08-

24/350-т. Тадқиқот натижалари Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Сурхондарё вилояти филиали клиник амалиётига (2025 йил 28 апрелдаги № 94-Т буйруғи) ва Тиббиёт ходимларини малакасини ошириш маркази кўп тармоқли клиникасига (2025 йил 13 февралдаги № 36 буйруғи) жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлик:* ушбу ёндашув эрта ташхис қўйиш имкониятларини кенгайтириш ва аввал аниқланмаган хавф гуруҳлари учун профилактик кузатувни таъминлаш имконини берди. Бу, айниқса, инсультлар бўйича оилавий тарихга, ТИА эпизодларига, шунингдек, туғруқдан кейинги ёки гормонал фон ўзгариши даврида кузатилган тромботик асоратларга эга аёллар учун долзарб ҳисобланади. *Иқтисодий самарадорлик:* Генетик ҳолат ҳақидаги маълумотлар мавжуд бўлмаган ва юқори ирсий хавфга эга деб гумон қилинган аёллар учун тўлиқ лаборатор таҳлиллар (ўртача 600000 сўм), камида икки мутахассис билан маслаҳатлашув, шунингдек, антиагрегантлар, антигипертензив ва гиполипидемик воситаларни ўз ичига олган эмпирик даволаш курслари талаб этилади. *Хулоса:* таклиф этилган ташхис модели нафақат иқтисодий жиҳатдан асосланган, балки хатарни эрта аниқлаш имконини оширади, бу эса ёш аёлларда цереброваскуляр патологияни бошқаришда индивидуал ёндашувни таъминлайди.

тўртинчи илмий янгилик: генетик мутация тури, ёшга оид физиологик хусусиятлар ва тромбофилия ҳолатини ҳисобга олган ҳолда цереброваскуляр касалликлар учун дифференциал даво мезони ишлаб чиқилиб, унинг ишлатилиши индивидуал терапия тактикаси ва клиник натижаларни яхшилашга хизмат қилишини кўрсатувчи таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши қарори билан 2024 йил 22 августда тасдиқланган «Методы лабораорно-инструментальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом» номли услубий тавсияномага киритилган бўлиб, улар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги, № 08-24/350-т. Тадқиқот натижалари Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Сурхондарё вилояти филиали клиник амалиётига (2025 йил 28 апрелдаги № 94-Т буйруғи) ва Тиббиёт ходимларини малакасини ошириш маркази кўп тармоқли клиникасига (2025 йил 13 февралдаги № 36 буйруғи) жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлик:* меҳнатга лаёқатлилиқни сақлаб қолиш ва ногиронлик ҳолатларини камайтириш орқали аҳоли саломатлигини яхшилашда намоён бўлади. *Иқтисодий самарадорлик:* бир беморни даволаш харажатлари ўртача 12000000 сўмни ташкил этади, рецидив хавфи 50% га камайганда эса 6000000 сўм тежалади. 30 нафар беморда бу кўрсаткич 180000000 сўмни ташкил қилади. *Хулоса:* Генетик асосланган дифференциал даво алгоритмининг жорий этилиши аёлларда цереброваскуляр касалликларнинг олдини олиш, қайталаниш ҳолатларини камайтириш ва даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 4 та республика миқёсидаги конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация материаллари асосида 22 та илмий иш чоп этилган. Улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида, 5 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 1 таси халқаро илмий журналда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш қисми, 5 та боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида аёлларда турли ёш тоифаларида кузатиладиган цереброваскуляр касалликлар (ЦВК)ни ўрганишнинг долзарблиги асослаб берилган, ишемик инсултнинг ногиронлик ва ўлим сабаби сифатидаги юқори тиббий ва ижтимоий аҳамияти таъкидланган. Тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети аниқ баён этилган. Қўйилган вазифаларнинг Ўзбекистон Республикасида илм-фан ва технологиялар ривожининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган. Молекуляр-генетик, лаборатор ва инструментал таҳлиллар асосида олинган натижаларнинг илмий янгилиги ва амалиёт учун аҳамияти асослаб берилган. Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилгани ва синовдан ўтказилгани ҳақида маълумотлар келтирилган, диссертациянинг тузилиши баён этилган.

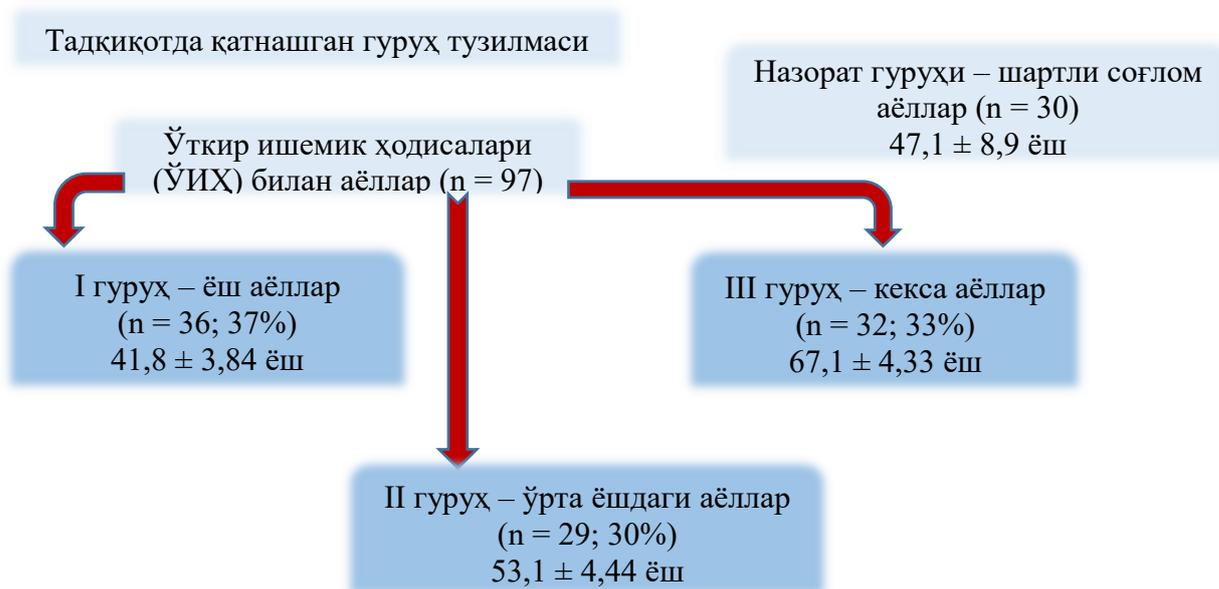
Диссертациянинг **«Аёлларда цереброваскуляр патологиянинг патогенетик асослари ва молекуляр-генетик хусусиятлари (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида ишемик турдаги ЦВКларнинг эпидемиологияси, патогенези ва клиник хусусиятлари бўйича долзарб муаммоларга бағишланган. Бобда анъанавий ва специфик (жумладан, ирсий) хавф омиллари, тромбофилияга хос генетик маркерлар (MTHFR, F5, F2, PAI-1), ёш ва жинсга хос фарқлар, шунингдек, инсултнинг нейрпсихологик жиҳатлари батафсил ёритилган. Айниқса, қон-томир касалликларининг ғайриоддий дебюти билан кечаётган ёш аёлларга ва уларни аниқлаш ҳамда даволашда шахсий ёндашувнинг аҳамиятига алоҳида эътибор қаратилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқотга олинган беморларнинг умумий тавсифи ва текшириш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида ўрганилган гуруҳларнинг клиник, лаборатор ва генетик хусусиятлари, қўлланилган ташхис усуллари, тадқиқот дизайни ҳамда статистик таҳлил усуллари баён этилган.

Тадқиқот 2022–2024 йиллар давомида Тошкент шаҳридаги 7-шаҳар клиник шифохонасида амалга оширилиб, жами 97 нафар аёл бемор қамраб олинган. Улардан барчасида цереброваскуляр касалликларнинг турли шакллари - яъни ўткир ишемик ходисалар (ЎИХ), жумладан ўткир ишемик инсулт (ЎИИ), ўткинчи ишемик ҳужум (ЎИХ) ва ЎИИ оқибатлари (ЎИИО) аниқланган.

Беморлар ЖССТ классификацияга асосан кўйидаги ёш гуруҳларига тақсимланган: ёшлар (n=36); ўрта ёшдаги аёллар (n=29); кекса аёллар (n=32).

Назорат гуруҳи (n=30) - қон-томир патологияси бўлмаган, шартли соғлом аёллар (1-расм).



1-расм. Тадқиқотга жалб этилган гуруҳлар тузилиши

Беморлар гиперкоагуляцион синдром белгилари (≥ 2 та мутация мавжудлиги, D-димер даражасининг ошиши, анамнезда тромбозлар ва бошқалар) асосида ҳам шартли равишда гиперкоагуляцияси бор (n=55, 56,7%) ва гиперкоагуляциясиз (n=42, 43,3%) бўлган икки кичик гуруҳга ажратилди.

Тадқиқотда замонавий клинко-неврологик усуллар, шкалалар орқали баҳолаш (SAGE, HDRS, HARS), лаборатор таҳлиллар (умумий қон таҳлили, липидограмма, коагулограмма, D-димер), брахиоцефал қон томирларининг ультратовушли доплерографияси ва молекуляр-генетик тестлар (MTHFR, F5, F2 ва PAI-1 генларидаги мутациялар) қўлланилди. Статистик таҳлил микдорий ва сифат кўрсаткичларни таққослаш, χ^2 , OR, p-ахамиятлилик даражаси, ишончли интерваллар, ROC-эгриликлар ҳамда корреляцион боғланишларни ўз ичига олди.

Олинган маълумотлар аёлларда ЎИХ кечишининг ёш ва генетик омилларга боғлиқ хусусиятларини аниқлаш, шахсийлаштирилган даволаш усуллари асослаш ва томир, метаболик ва молекуляр профилни ҳисобга олган ташхис алгоритминини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертациянинг «Аёллардаги ўткир ишемик цереброваскуляр касалликларнинг клиник-диагностик тавсифи» деб номланган учинчи бобида клиник кузатиш натижалари, ЎИХ билан касалланган аёлларда ёшга боғлиқ ҳолда хавф омиллари, шикоятлар, неврологик статус ҳамда эмоционал-когнитив бузилишлар спектрида аниқ фарқлар мавжудлигини кўрсатди.

97 нафар аёлда кузатилган ўткир ишемик ҳолатлар (ЎИХ) бўйича ўтказилган таққослама таҳлил натижалари ёш тоифалари ўртасида хавф омиллари тузилишида аниқ фарқлар мавжудлигини кўрсатди.

Репродуктив ёшдаги аёллар гуруҳига хос равишда гормонал ва генетик хусусиятлар билан боғлиқ кўзғатувчи омиллар устунлик қилди. Жумладан, комбинирланган орал контрацептивлар (КОК) қабул қилувчи беморлар 14% ни, оғир акушерлик анамнези (ОАА) мавжуд бўлганлар 47%ни, наслий тромбофилияга мойиллик эса 33% ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар репродуктив ёшда тромбофилия ва иммун тизимидаги бузилишлар ишемик инсультнинг асосий триггерлари сифатида аҳамиятга эга эканини тасдиқлайди. Шу билан бирга, ёш аёллар орасида транзитор ишемик хуружлар (28%) ва тромбоз эпизодлари (19%) каби қон-томир патологиясининг оқибатий кўринишлари ҳам кузатилиб, цереброваскуляр асоратларга ирсий мойилликнинг эрта клиник намоён бўлишини кўрсатди.

Ўрта ёш ва қария аёллар гуруҳларида эса хавф омилларининг асосий қисмини фон метаболик ва кардиал бузилишлар ташкил этди. Беморларнинг деярли барчасида артериал гипертония (100%) аниқланди, шунингдек қандли диабет (59%), атеросклероз (66%), семириш (25%) ва гиподинамия (81%) ҳолатлари юқори улушни эгаллади. Ўрта ёшдаги беморларда ҳам шунга яқин тенденциялар кузатилди: гипертония (90%), қандли диабет (24%), атеросклероз (21%), семириш ва гиподинамия (17%) (1-жадвал).

1-жадвал

Ўткир ишемик ҳодисалар билан касалланган аёлларда ёшга оид хавф омиллари ва анамнез хусусиятларининг фарқлари

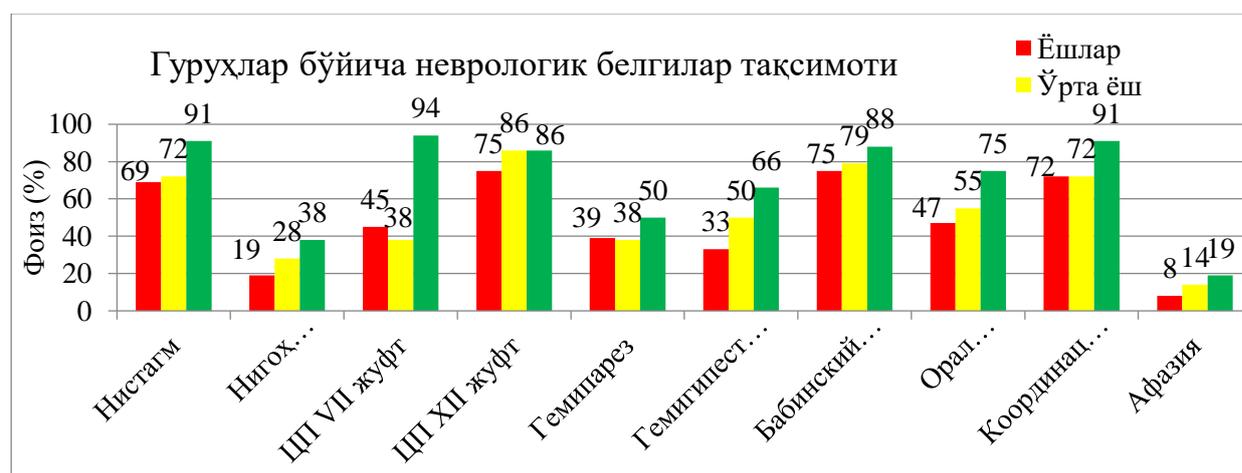
Хавф омили	Беморлар						χ^2	p-value (ANOVA)
	1 гуруҳ		2 гуруҳ		3 гуруҳ			
	n	%	n	%	n	%		
Чекиш	9	25	3	10	3	9	3.99	p > 0.05
КОК қабул қилиш	5	14	0	0	0	0	8.93	p < 0.05
ТИА	10	28	5	17	2	6	5.43	p > 0.05
Наслий тромбозга мойиллик	12	33	4	14	4	13	5.67	p > 0.05
ОАА	17	47	4	14	3	9	1.56	p > 0.05
Тромбозлар	7	19	2	7	0	0	7.89	p < 0.05
АИК	3	8	3	10	1	3	1.29	p > 0.05
COVID-19	6	17	4	14	10	31	3.38	p > 0.05
АГ	27	75	26	90	32	100	9.92	p < 0.01
ҚД	3	8	7	24	19	59	21.71	p < 0.0001
ИЮК	3	8	2	7	7	22	4.01	p > 0.05
Юрак клапанлари Нуксонлари	1	3	2	7	1	3	0.81	p > 0.05
БФ	1	3	1	3	1	3	0.02	p > 0.05
Атеросклероз	7	19	6	21	21	66	19.62	p < 0.0001
Семизлик	1	3	5	17	8	25	3.43	p > 0.05
Гиподинамия	4	11	5	17	26	81	42.5	p < 0.0001

Изоҳ: АГ - артериал гипертония; ҚД - сахар диабети; ИЮК - ишемик юрак касаллиги; БФ - булмачалар фибрилляцияси, ОАА - оғир акушерлик анамнези, АИК - аутоиммун касалликлар. Кўрсаткичларни таққослаш учта ёш гуруҳи беморлари ўртасида χ^2 Пирсон мезони (категорияли ўзгарувчилар учун) ёрдамида амалга оширилди. p < 0,05 қийматлар статистик аҳамиятли, p < 0,01 - юқори аҳамиятли, p < 0,001 - жуда юқори аҳамиятли деб баҳоланди.

Ёш аёлларда асосан транзитор ишемик эпизодларга хос бўлган шикоятлар устунлик қилди: бош оғриғи (75%), бош айланиши (67%), юришда нотурғунлик (58%), тананинг уйушиши (56%) ва ҳаракат бузилишлари (53%). Шу билан бирга, нутқ бузилишлари (8%) ҳолатларининг нисбатан паст учраши, мия устунли хосилалари ва бош мия ярим шарлари оқ моддасининг кўпроқ зарарланишига ишора қилади. Кўзларда иккиланиш ва диспепсия симптомлари (кўнгил айланиши/қусиш) 36–39% ҳолатларда кузатилган бўлиб, бу орқа мия артерияси тизими ёки вестибуляр аппарат иштирокини кўрсатиши мумкин. Ўрта ёшдаги аёлларда шикоятлар нисбати ўхшаш бўлса-да, бироқ ўчоқли белгилар устунлиги кузатилди: ҳаракат бузилишлари - 59%, уйушиш - 62%, нутқ бузилишлари - 31%, юрганда нотурғунлик ҳолатлари 72% га етган, бу бош айланиши эпизодлари (69%) ва кўриш бузилишлари (41%) кўпайишини ҳисобга олган ҳолда, орқа-базиляр соҳада кўп сонли ишемик ўчоқлар шаклланганлигини тахмин қилиш имконини беради.

3 гуруҳидаги координация бузилишлари ва ноустуворлик 94% ҳолатда, бош айланиши - 81%, уйушиш - 72%, кўзларда иккиланиш - 47% ҳолатда кузатилган. Эътиборга молик жиҳати шундаки, бош оғриғи бошқа гуруҳлар билан солиштирганда бир хил даражада (75%) учраган бўлса-да, айнан шу когортада юриш ва мувозанатнинг доимий бузилиши олдинга чиққан, бу эса мияча ва ўтказувчи нейрон тузилмаларнинг чуқур шикастланишини кўрсатади. Неврологик статус таҳлили ушбу хулосаларни тасдиқлади.

Ёш аёлларда нистагм (69%), координация бузилишлари (72%), Бабинский патологик рефлекси (75%). VII ва XII жуфтлар марказий парези мос равишда 36% ва 75% ҳолатда кузатилган. Мотор афазия 8% беморда кузатилган бўлиб, бу жараенга нутқ марказларининг нисбатан кам жалб этилганини кўрсатади (2-расм).



2-расм. ЎИХ бўлган аёлларда неврологик белгиларнинг ёшга боғлиқ таҳлили.

Ўрта ёшдаги аёллар гуруҳида марказий парезлар (VII жуфт - 45%, XII жуфт - 76%), координатор бузилишлар (72%) ва Бабинский патологик рефлекси (79%) частотаси сезиларли даражада ошган. Бу натижалар лакунар ва атеротромботик инсультларга хос кортикал-субкортикал ва мия хосилаларининг жалб этилиши билан боғлиқ.

Катта ёшдаги (МҚАЎБ) билан касалланган аёлларда неврологик дефицитнинг энг юқори даражаси кузатилган: нистагм - 91%, координация бузилишлари - 91%, орал автоматизм рефлекслари - 75%, VII жуфт марказий парези - 94%. Нигоҳ фалажи 38% ҳолатда, мотор афазия - 19% ҳолатда кузатилган бўлиб, бу миянинг пешона, чўнтак ва ствол бўлимларининг кенг зарарланишини кўрсатади. Бабинский симптоми 88% беморда аниқланган, бу касалликнинг оғир кечишини тасдиқлайди.

Нейропсихологик шкалаларни таққослаш натижасида ёш ортиши билан когнитив қобилиятларнинг босқичма-босқич пасайиши кузатилди: ёш гуруҳда SAGE бўйича ўртача кўрсаткич $17,53 \pm 2,99$; ўрта ёшдаги аёлларда - $15,28 \pm 3,43$; – қарияларда - $13,97 \pm 3,22$.

HDRS ва HARS шкалалари бўйича натижалар депрессив ва хавотирли бузилишлар кучайиш тенденциясига эга эканини кўрсатди: ёшларда: HDRS - $11,19 \pm 6,76$, HARS - $6,25 \pm 5,42$; ўрта ёшда: HDRS - $5,28 \pm 6,15$, HARS - $15,28 \pm 6,15$; қарияларда: HDRS - $15,00 \pm 6,44$, HARS - $13,00 \pm 6,32$.

Неврологик белгиларнинг тарқалиш ва оғирлик даражалари бўйича ёш гуруҳлар ўртасида қуйидаги фарқлар аниқланган:

Ёш гуруҳдаги беморларда, чекланган ўчоқ белгилари устун бўлиб, улар кўпроқ ўткир ости характерда ва регрессияга мойилликка эга бўлди. Беморларда когнитив етишмовчилик ва эмоционал бузилишлар кам кузатилган, бу МНСнинг сақланган компенсацион захиралари мавжудлигини кўрсатади. Ўрта ёшда мотор, сенсор ва афатик бузилишлар, шунингдек дизартрия белгилари билан ифодаланган кўп қиррали клиник манзара кузатилган, бу таламо-кортикал ва субкортикал структураларнинг жалб этилганини англатади. Ушбу фондаги кучли тревожно-депрессив симптоматика нейропсихологик функцияларнинг декомпенсацияси ва нейропластикаликнинг чекланганлигини тасдиқлайди.

2-Жадвал

Ёш тоифаларига кўра ЎИХ билан касалланган аёлларда гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлар

Кўрсаткичлар	Беморлар			p-value (ANOVA)
	Ёшлар	Ўрта ёш	Қариялар	
HGB (г/л)	$109,6 \pm 11,8$	< 0.05	$105,6 \pm 11,8$	< 0.05
PLT ($\times 10^9$ /л)	$219,7 \pm 62,1$	< 0.0001	$219,8 \pm 26,4$	< 0.0001
Фибриноген (г/л)	$3,68 \pm 0,75$	≥ 0.05	$3,86 \pm 0,48$	≥ 0.05
ПТИ (%)	$108,4 \pm 6,1$	< 0.0001	$123,6 \pm 12,6$	< 0.0001
D-димер (нг/мл)	$456,1 \pm 83,3$	< 0.0001	$290,6 \pm 18,5$	< 0.0001
Холестерин (ммоль/л)	$5,02 \pm 0,44$	< 0.0001	$5,89 \pm 0,90$	< 0.0001
ПЗЛП (ммоль/л)	$2,64 \pm 0,25$	< 0.0001	$3,40 \pm 0,88$	< 0.0001
ЮЗЛП (ммоль/л)	$1,51 \pm 0,19$	< 0.0001	$1,08 \pm 0,35$	< 0.0001
Атерогенлик индекси	$2,35 \pm 0,26$	< 0.0001	$5,03 \pm 2,10$	< 0.0001

Изоҳ: HGB - гемоглобин, PLT - тромбоцитлар, ПТИ - протромбин индекси, ПЗЛП - паст зичликли липопротеидлар, ЮЗЛП - юқори зичликли липопротеидлар. Кўрсаткичларни таққослаш учта ёш гуруҳи беморлари ўртасида бир факторли дисперсион таҳлил (ANOVA) усули ёрдамида амалга оширилди. $p < 0,05$ қийматлар статистик аҳамиятли, $p < 0,01$ - юқори аҳамиятли, $p < 0,001$ - жуда юқори аҳамиятли деб баҳоланди.

Гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили ёшга хос фарқларни намоён қилди, бу ЎИХ билан касалланган аёлларда қон-томир ва метаболик ўзгаришларни акс эттиради (2-жадвал).

Ёш гуруҳда енгил анемия ($HGB=109,6\pm 11,8$ г/л), меъёрдаги фибриноген ва ПТИ фонида D-димер даражаси юқори ($456,1\pm 83,3$ нг/мл) бўлиб, гиперкоагуляцион фаолликдан далолат беради. Липид профилида ўртача дислипидемия (ПЗЛП - $2,64\pm 0,25$ ммоль/л, ЮЗЛП - $1,51\pm 0,19$ ммоль/л), атерогенлик индекси чегарада ($2,35\pm 0,26$).

Ўрта ёшда D-димер ($390,5\pm 103,5$ нг/мл), тромбоцитлар ($343,9\pm 60,0\times 10^9$ /л) ва фибриноген ($3,88\pm 0,60$ г/л) даражалари ошган. Холестерин ($6,13\pm 0,85$) ва ПЗЛП ($3,96\pm 0,82$ ммоль/л) кўтарилган, атерогенлик индекси - $4,89\pm 2,10$ тенг.

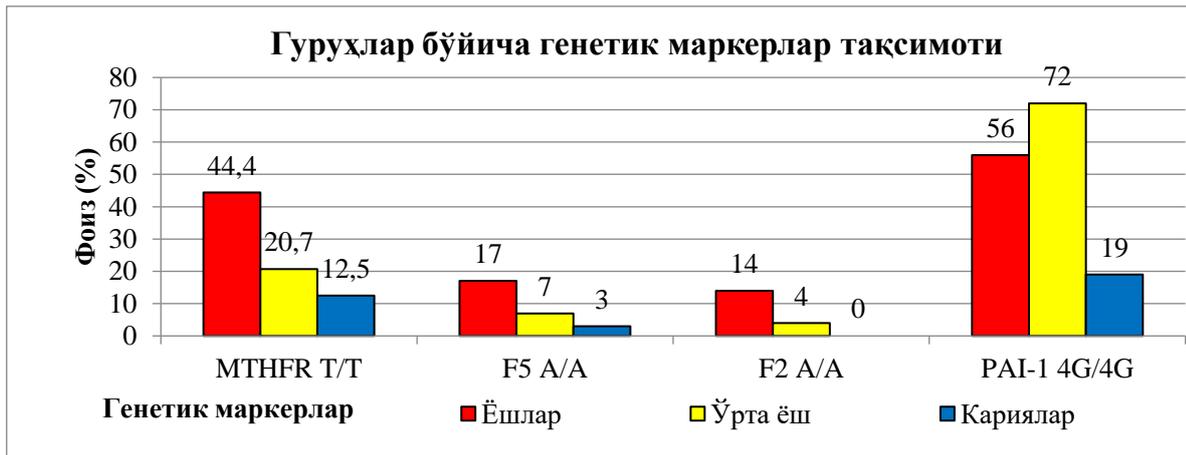
Қарияларда ПТИ ($123,6\pm 12,6\%$), D-димер ($290,6\pm 18,5$ нг/мл) ва фибриноген ($3,86\pm 0,48$ г/л) даражалари ортиб, ЮЗЛП паст ($1,08\pm 0,35$ ммоль/л), индекс атерогенлик - $5,03\pm 2,10$, бу декомпенсацияланган дислипидемияни кўрсатади.

Брахиоцефал артерияларининг ултратовуш доплерографияси (БЦА УТД) натижалари томир тўсиғининг ёшга боғлиқ равишда ўсувчи дисфункциясини, стенозлаш ва гемодинамик бузилишларнинг кучайиши билан намоён бўлишини тасдиқлади.

Брахиоцефал артерияларининг ултратовуш доплерографияси (БЦА УТД) натижалари томир деворида ёшга боғлиқ равишда ўсувчи дисфункциясини, стенозлаш ва гемодинамик бузилишларнинг кучайиши билан намоён бўлишини тасдиқлади. Брахиоцефал артерияларининг ултратовуш доплерографияси (БЦА УТД) натижалари томир девори ёшга боғлиқ равишда ўсувчи дисфункциясини, стенозлаш ва гемодинамик бузилишларнинг кучайиши билан намоён бўлишини тасдиқлади. Ёш аёлларда умумий уйқу артериясида интима-медиа комплекси қалинлиги (ИМКК) $0,75\pm 0,15$ мм, стеноз даражаси - $18,9\pm 9,9\%$ ни ташкил этиб, томир деворининг бошланғич ўзгаришларини кўрсатди. Резистентлик индекси (RI) меъёр доирасида сақланди, томир кенглиги эса минимал даражада камайган. Ўрта ёшли аёлларда ИМКК қалинлиги $0,85-0,90$ мм гача ўсди, RI $0,77-0,79$ гача кўтарилди ва умумий уйқу артерияси (УУА) ҳамда ички уйқу артериясида (ИУА) стеноз $34-42\%$ гача етиб борди. Бу маълумотлар субклиник атеросклероз ва унинг гемодинамик оқибатларини тасдиқлайди. Қарияларда эса энг аниқ ўзгаришлар қайд этилди: ИМКК $1,23\pm 0,45$ мм гача, стеноз даражаси - $61-62\%$ гача, айниқса ИУА ва умуртқа артериясида (УА), RI - $1,06$ гача етиб, томир эластиклигининг йўқолиши ва бош миёда қон айланишининг пасайишини кўрсатади.

4-боб «Беморларда туғма тромбофилияларнинг молекуляр-генетик тавсифи» да гемостаз ва фибринолиз бузилишлари билан боғлиқ ген полиморфизмлари (MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A, PAI-1 675 4G/5G) тез-тезликнинг таҳлили ёш тоифалари ва цереброваскуляр касалликларнинг клиник шакллари ўртасида ишонарли фарқларни аниқлади. Мутациялар ташувчилиги ёшга, касаллик босқичига ва қон-томир бузилишларининг хусусиятига қараб ўзгариши белгиланди. Шу билан бирга, генетик мойиллик анъанавий қон-томир хавф омиллари таъсирини кучайтириб, турли когорталарда тромбофилия ҳолатининг ифодаланиш даражасини белгилаб берди.

Ёш гуруҳда MTHFR C677T гени учун T/T гомозиготалик энг юқори (44,4%) бўлиб, T-аллел умумий тарқалиши 56,9% ни ташкил қилди, бу эса D-димер даражасининг ошиши ва ТИА ҳолатлари билан боғлиқ бўлди. Назорат гуруҳи билан солиштирилганда T/T учун OR = 1,64, бу мутациянинг эрта тромбоемболик инсулт учун прогностик аҳамиятини тасдиқлайди. F5 G1691A (Лейден мутацияси) бўйича A-аллел (24%) ва A/A генотиби (17%) ҳам энг кўп ёшларда учради. Назорат гуруҳида A/A учрамади. A: p = 0,019; OR = 3,4 даражасида статистик аҳамият қайд этилди. Қолган гуруҳларда ташувчилик паст (A/A: 3–7%) бўлган (3-расм).



3-расм. Мутант гомозигот генотипларнинг ёш ва клиник гуруҳлар бўйича тақсимланиши.

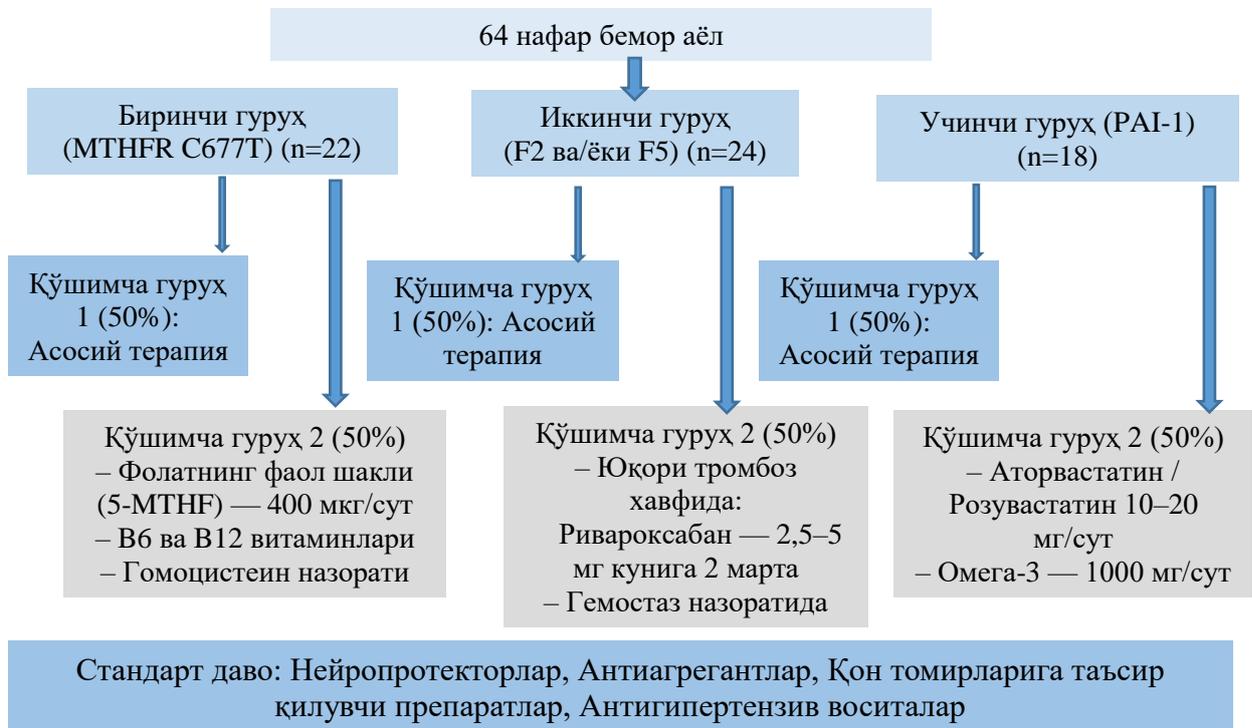
PAI-1 675 4G/5G бўйича 4G аллели ва 4G/4G гомозиготалик ўрта ёшдаги аёлларда юқори бўлган (81% ва 72%), кекса гуруҳда эса аксинча - 5G аллели устун, 5G/5G генотиби - 43%. Бу фибринолиз фаоллигининг ёш ва патология шаклига боғлиқ ўзгарувчанлигини кўрсатади. Олинган маълумотлар MTHFR, F5, F2 ва PAI-1 мутацияларининг аёлларда инсулт хавфини шакллантиришдаги ролини ва ёш гуруҳларида энг яққол фарқларнинг мавжудлигини тасдиқлайди.

Комбинацияланган таҳлил (ген-ген ўзаро таъсири) шуни кўрсатдики, 2 ёки ундан ортиқ мутацияга эга бўлган аёлларда ЦВК хавфи ишончли равишда юқори бўлган (OR>3,0), айниқса, MTHFR T/T + PAI-1 4G/4G ёки F5 A/A + F2 A/A мутациялари биргаликда учраган ҳолларда. Бундай комбинациялар D-димер даражасининг кескин ошиши ва атеросклеротик ўзгаришлар кучли бўлмаган ҳолатларда ҳам инсулт эпизодлари билан намоён бўлди.

Жамланган клиник-неврологик, лаборатор, инструментал ва генетик маълумотлар асосида турли ёшдаги аёллардаги цереброваскуляр патологиянинг стратификация қилинган профили шакллантирилди. Мутациялар тарқалиши, когнитив ва соматик дефицит даражаси, шунингдек, томир ўзгаришларининг хусусиятлари бўйича аниқланган фарқлар ташхис ва даволаш тактикасини танлашда индивидуал ёндашув зарурлигини кўрсатади.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи, 5-боб «Аёлларда ўткир ишемик инсултни клинко-патогенетик ривожланиш механизмларини ҳисобга олган ҳолда даволашни оптималлаштириш» да баён этилган бўлиб,

тромбофилия генлари мутациялари (MTHFR C677T, F2 G20210A, F5 G1691A, PAI-1 4G/5G) ҳамда қон-томир бузилишларининг ёшга хос хусусиятларини ҳисобга олишга асосланган оптимал даволаш моделини асослашга бағишланди (4-расм).



4-расм. Аниқланган мутацияларга қараб бемор аёлларни персоналлаштирилган даволаш мезонлари.

Тадқиқот доирасида 97 нафар аёл беморлар орасида 64 нафари танлаб олиниб, уларда аниқланган мутациялар (MTHFR C677T, F2 G20210A, F5 G1691A, PAI-1 4G/5G) асосида даво муолажалари ўтказилди. Барча иштирокчилар генотип бўйича 3 гуруҳга ва кўшимча равишда терапия тури (асосий ёки персоналлаштирилган) бўйича стратификация қилинди.

Ушбу мезонни амалиётда қўллаш натижасида клиник ҳолатнинг яхшиланиши, когнитив ва лаборатор кўрсаткичларнинг барқарорлашиши, қон ивиш тизимидаги бузилишлар даражасининг пасайиши ва қайталанишлар сонининг камайишига эришилди. Бу таклиф этилган ёндашувнинг юқори самарадорлигини тасдиқлади ҳамда уни турли томир-генетик профилга эга аёлларда ЦВКнинг иккинчи даражали профилактикасини таъминловчи асосий усул сифатида кўриб чиқиш имконини берди.

Хотима бўлимида диссертация тадқиқотининг моҳияти аниқ баён этилган бўлиб, муаллиф тадқиқ этилаётган параметрларнинг ўзаро боғлиқлигини изчил равишда намоён этади. Қўйилган вазифалар тизимли ва ҳар томонлама ҳал этилади. Тадқиқотнинг ҳар бир босқичи ёки яқунланади, ёки олдингисини мантиқий равишда давом эттиради, бу эса ишнинг ички яхлитлиги ва мувофиқлигини таъминлайди.

ЦВКнинг олдини олиш ва даволаш бўйича индивидуал хусусиятларга мослаштирилган, мақсадли клиник тавсияларни ишлаб чиқиш ушбу

тадқиқотнинг қон-томир неврологияси ва генетик йўналтирилган тиббиётни ривожлантиришга қўшган муҳим илмий-амалий ҳиссаси ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

«Турли ёш тоифаларидаги аёлларда цереброваскуляр касалликларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, диагностикаси ва даволашни оптималлаштириш» мавзусида тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Аёллардаги цереброваскуляр бузилишлар характери ёшга боғлиқ экани аниқланди: 45 ёшгача бўлган беморларда ўрта неврологик дефицит, когнитив ва эмоционал ўзгаришлар кам даражада кузатилган бўлса, (SAGE - $17,53 \pm 2,99$; HDRS - $11,19 \pm 6,76$; HARS - $6,25 \pm 5,42$), кекса ёшли беморларда эса нутқ ва ҳаракат координацияси бузилиши, ҳамда нисбатан оғир психоневрологик фон (SAGE - $13,97 \pm 3,22$; HDRS - $15,00 \pm 6,44$; HARS - $13,00 \pm 6,32$) кўпроқ учради.

2. Турли ёш тоифаларидаги аёлларда хавф омиллари тузилишида ишонарли фарқлар аниқланди. Репродуктив ёшдаги беморларда кўпроқ нохуш акушер-гинекологик анамнез (47,2%), комбинирланган орал контрацептивларни қабул қилиш (13,9%) ва тромбофилияга ирсий мойиллик (33,3%) кузатилди. Қария ёшда эса классик қон-томир ва метаболик хавф омиллари - артериал гипертензия (100%), қандли диабет (59%), атеросклероз (66%) ва жисмоний фаолликнинг кескин пасайиши (81%) устунлик қилди.

3. Аниқландики, ёш аёлларда гемоваскуляр бузилишлар тромбофилик полиморфизмларнинг юқори тақсимоти (MTHFR T/T - 44 %, F2 A/A - 42 %, F5 A/A - 17 %) ва нормал гемостаз кўрсаткичлари шароитида D-димернинг 2 марта ошиши билан боғлиқ эди. Қария когорталарида ушбу полиморфизмлар анча кам учраган ёки умуман кузатилмаган бўлиб, бу ҳолат селектив тирик қолиш билан изоҳланади; уларда гемоваскуляр бузилишлар асосан қон-томир-метаболик ўзгаришлар билан боғлиқ эди (ИМКҚ - 1,27 мм гача; RI - 1,06 гача; ПЗЛП - 3,40 ммоль/л; АИ - 5,03).

4. Корреляцион таҳлил натижасида генетик маркерлар ва клиник-анамнестик омиллар ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланди. Оғир акушерлик анамнези - MTHFR билан ($r=0,334$), чекиш - F5 билан ($r=0,322$), ирсий тромбофилия - F2 билан ($r=0,266$) боғлиқ экани аниқланди. Шунингдек, D-димер даражаси F2 ($r=0,568$), PAI-1 ($r=0,363$), F5 ($r=0,335$) ва MTHFR ($r=0,285$) мутациялари билан ижобий боғлиқ экани тасдиқланди.

5. Прецизион терапия самарадорлиги исботланди, у мақсадли дори тайинлашларни ўз ичига олди (MTHFR да — фолатлар, F2/F5 да - антикоагулянтлар, PAI-1 4G/4G да - статинлар) ва бу ҳолат фибриноген даражасининг ишончли пасайиши (2,30–2,60 г/л гача), D-димер (180–280 нг/мл гача), ПЗЛП (2,8–3,0 ммоль/л гача), атерогенлик индекси (2,0–2,1 гача) ҳамда ЮЗЛП ошиши (1,5–1,6 ммоль/л гача) билан кузатилди. Энг юқори самара модификация қилинган терапия қўлланилган иккинчи тоифадаги беморларда қайд этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАДЫРОВА АЗИЗА ШАВКАТОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ
ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ, ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ
ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером № B2025.2.PhD/Tib3805

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Рахматуллаева Гулнора Кутпитдиновна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Раимова Малика Мухамеджановна**
доктор медицинских наук, профессор
Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 при Ташкентском государственном медицинском университете (адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99878) 150–78–28, e-mail: info@tma.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99871)214–82–90.

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

Р.Ж. Магмуродов

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

Р.Б. Азизова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Хайдарова

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

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации кандидата наук (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным¹ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), включая инсульт, являются одними из самых распространенных заболеваний, угрожающих здоровью человека, и входят в число ведущих причин инвалидности и смертности. В последние десятилетия уровень заболеваемости инсультом демонстрирует устойчивую тенденцию роста во всем мире. Этот показатель особенно высок среди женщин, у которых риск инсульта возрастает под влиянием гормональных изменений, возрастных физиологических особенностей и социально-психологических факторов. Согласно последним отчетам ВОЗ, ежегодно более 12 миллионов человек во всем мире страдают от инсульта, из которых примерно 6,5 миллиона умирают. Более того, более половины выживших после инсульта вынуждены жить с неврологическими нарушениями различной степени. Случаи инсульта у женщин составляют около 55% от общего числа случаев, и течение заболевания у них чаще протекает тяжелее.

В мире цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в частности инсульт, оцениваются как одна из важнейших проблем, стоящих перед глобальной системой здравоохранения, поскольку они заканчиваются не только высокой смертностью, но и постоянной инвалидностью. По данным научных источников и Всемирной организации здравоохранения, показатели инвалидности и преждевременной смерти (DALY) у женщин после инсульта значительно выше, чем у мужчин. Это обстоятельство подчеркивает необходимость углубленного изучения гендерных и возрастных различий в патогенезе ЦВЗ. В последние годы активно проводятся исследования гендерно-специфических патогенетических механизмов, гормональных факторов и особенностей сосудистой реактивности в женском организме. Особую актуальность приобретает изучение случаев инсульта у женщин фертильного возраста, так как эта категория относится к слою трудоспособного населения и требует индивидуального подхода к оказанию медицинской помощи.

В нашей стране в рамках проводимых реформ в области совершенствования системы здравоохранения и охраны здоровья населения особое внимание уделяется развитию системы профилактики, раннего выявления и эффективного лечения цереброваскулярных заболеваний. В связи с этим определены важные задачи, направленные на "...²снижение смертности от инсульта и других цереброваскулярных заболеваний путем раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний, пропаганды здорового образа жизни среди населения, проведения регулярных скрининговых обследований

¹<https://www.who.int/ru/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide>

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года No УП-60 "О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы."

пациентов из групп высокого риска и установления для них диспансерного наблюдения".

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года "О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы," № УП-158 от 11 сентября 2023 года "О стратегии "Узбекистан - 2030," Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5199 от 28 июля 2021 года "О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения," №ПП-296 от 8 сентября 2023 года "О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения," № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года "О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике" а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последнее десятилетие научные исследования цереброваскулярных заболеваний среди женщин получили широкое распространение. Эта тенденция объясняется высокой распространенностью инсульта среди женщин, его гендерно-специфическими клинико-патогенетическими особенностями. В современных исследованиях эта проблема всесторонне изучается с молекулярно-генетической, гормональной и социально-эпидемиологической точек зрения.

Дж.Бушнелл в своих исследованиях уделял особое внимание гендерным особенностям инсульта и подчеркивал необходимость разработки специальных диагностических и терапевтических алгоритмов для женщин. Appelros S. и соавторы показали, что состояния когнитивной недостаточности и депрессии после инсульта у женщин встречаются чаще, чем у мужчин. J. F. Meschia научно подтвердил полиморфизмы гена MTHFR C677T и F5 G1691A, влияющие на риск ишемического инсульта. Также R.L.Sacco (2017) и V.J.Howard (2019) подчеркнули важность скрининговых мероприятий в раннем выявлении риска инсульта у женщин и необходимость учета гормональных, аутоиммунных и метаболических триггеров. P. V. Gorelick (2020) предложил объединить генетическую, нейровизуальную и нейропсихологическую информацию в единую прогностическую модель.

В то же время в странах Центральной Азии также активно ведутся исследования в этом направлении. Например, Н.А.Шамалов и О.В.Лебедев проанализировали клинико-неврологические особенности инсульта у женщин, аспекты, связанные с гормональным фоном и соматической патологией. Г.Н.Ткач изучала особенности течения ишемического инсульта у женщин в постменопаузе.

В Узбекистане исследования в этом направлении формируются в последние годы, и под руководством Б.Т.Мухаммаджоновой и Ш.К.Саидовой были проведены научные исследования по патогенезу ЦВЗ с учетом репродуктивного анамнеза и гормонального статуса. Также Х.С.Арипов и Р.Х.Мухаммедов провели исследования по изучению молекулярно-генетических маркеров тромбофилии при ЦВЗ у женщин различных возрастных категорий. Одним из ценных научных источников является диссертация М.М.Якубовой на тему "Осложненные формы инсульта: клиничко-молекулярно-генетические аспекты."

В связи с этим, углубленное изучение патогенетических механизмов с учетом физиологических особенностей женского организма, а также совершенствование программ профилактики и реабилитации инсульта имеет важное научное и практическое значение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках тем №011 800 232 «Молекулярно-клеточные механизмы развития отдельных патологических состояний и их коррекции» и №01.11.00.158 «Оптимизация принципов лекарственной терапии, основные патогенетические механизмы цереброваскулярных заболеваний» (2021–2023 гг.).

Целью исследования является выявление патогенетических взаимосвязей между генетическими, гормональными, метаболическими и психоэмоциональными факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний у женщин, оптимизировать методы ранней диагностики и терапии.

Задачи исследования:

проанализировать клинические, неврологические и нейропсихологические особенности цереброваскулярных заболеваний у женщин в разрезе возрастных групп и определить их клиническое значение;

провести сравнительный анализ взаимодействия факторов риска с метаболическими, эндокринными, генетическими, акушерскими и аутоиммунными характеристиками, участвующих в развитии цереброваскулярных заболеваний, с учётом возрастных различий;

определить распространённость тромбофильных полиморфизмов у женщин различных возрастных групп и оценить прогностическое значение клинических, лабораторных и доплерографических показателей;

проанализировать корреляционные взаимосвязи между факторами риска, клиничко-анамнестическими данными и генетическими маркерами и оценить их роль в развитии цереброваскулярных заболеваний;

разработать дифференциальные критерии для повышения эффективности ранней профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний у женщин с учётом возрастных и генетических факторов.

Объектом исследования были выбраны 97 женщин в возрасте от 24 до 74 лет, проходивших стационарное лечение в 7-й городской клинической больнице г. Ташкента в период 2022–2024 гг., а также контрольная группа, включающая 30 клинически здоровых женщин в возрасте от 28 до 65 лет.

Предметом исследования послужили клинические данные наблюдений, ДНК-материалы, выделенные из венозной крови пациентов и лиц контрольной группы, а также анализ вариантов полиморфизмов генов MTHFR, F5, F2 и PAI-1.

Методы исследования. В исследовании использовались клиничко-неврологическое обследование, нейропсихологические тесты (SAGE, HDRS, HARS), лабораторные и нейровизуализационные методы (нейросонография), а также молекулярно-генетический анализ (ПЦР) для выявления полиморфизмов в генах MTHFR, F5, F2 и PAI-1. Полученные данные были обработаны методами статистического анализа с применением современного программного обеспечения.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что у женщин фертильного возраста развитие цереброваскулярных нарушений тесно связано с наследственной тромбофилией и генетическими мутациями, тогда как в постменопаузальном возрасте ведущую роль играют сосудистые и метаболические изменения;

научно обосновано, что полиморфизмы генов MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A и PAI-1 4G/5G, ассоциированные с гипергомоцистеинемией, тромбофилией и эндотелиальной дисфункцией, в сочетании с артериальной гипертензией, дислипидемией и отягощённым акушерским анамнезом формируют ведущий молекулярно-генетический комплекс факторов, определяющих раннее и тяжёлое течение ишемических цереброваскулярных поражений у женщин фертильного возраста;

доказано, что применение молекулярно-генетического скрининга для выявления латентной наследственной тромбофилии позволяет прогнозировать риск инсульта у молодых женщин даже при отсутствии выраженных клинических проявлений и нормальных показателей стандартных анализов;

разработан дифференцированный терапевтический критерий, учитывающий тип генетических мутаций, возрастные физиологические особенности и состояние тромбофилии, что позволяет оптимизировать профилактику и лечение цереброваскулярных заболеваний у женщин.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложен клиничко-диагностический критерий для оценки и диагностики ишемических цереброваскулярных заболеваний у женщин, включающий нейропсихологические шкалы (SAGE, HDRS, HARS), нейровизуализационные и лабораторные показатели.

в рамках оптимизации профилактики инсульта и снижения риска его рецидива разработаны индивидуальные профилактические и терапевтические рекомендации с учётом генетического профиля и возрастной категории пациенток.

Достоверность результатов исследования. Результаты исследования являются достоверными благодаря обоснованному выбору методологических подходов, корректному проведению клинических и молекулярно-генетических процедур, а также применению современных статистических методов. Надёжность подтверждается сопоставлением полученных данных с отечественными и международными научными источниками, а также признанием результатов ведущими профессиональными сообществами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что установлена роль генетических маркеров тромбофилии (MTHFR C677T, F5 G1691A) в патогенезе острых ишемических состояний у женщин разных возрастных групп. Полученные данные раскрывают механизмы взаимодействия наследственных мутаций с традиционными сосудистыми и метаболическими факторами риска, что создаёт основу для разработки новых терапевтических подходов.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что выявленные молекулярно-генетические и клинические маркеры позволяют с учётом возрастных и генетических особенностей женщин проводить раннюю идентификацию лиц с высоким риском инсульта, формировать группы риска и подбирать индивидуальные стратегии профилактики и лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных данных об индивидуальных подходах к диагностике и лечению цереброваскулярных заболеваний у женщин с учётом их генетического профиля и возрастных особенностей научно обоснована роль возрастных этиопатогенетических факторов в развитии цереброваскулярных заболеваний у женщин. В результате проведённого исследования установлены следующие научные новизны:

первая научная новизна: предложения, подтверждающие, что у женщин фертильного возраста развитие заболевания тесно связано с наследственной тромбофилией и генетическими мутациями, тогда как в постменопаузальном возрасте преобладают сосудистые и метаболические нарушения включены методические рекомендации «Алгоритм клиничко-неврологической диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом», утверждённые решением Координационно-экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 22 августа 2024 года и согласованные с Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (№08-24/350-т). Результаты исследования внедрены в клиническую практику Сурхандарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №94-Т от 28 апреля 2025 года) и в многопрофильную клинику Центра повышения квалификации медицинских работников (приказ №36 от 13 февраля 2025 года). *Социальная эффективность:* заключается в создании возможности проведения скрининга у женщин до появления клинических проявлений заболевания, что позволяет своевременно выявлять группы высокого риска и начинать профилактические мероприятия на ранних этапах. *Экономическая*

эффективность: выражается в снижении затрат на лечение: среднегодовые расходы на наблюдение и терапию одной пациентки с ишемическим инсультом составляют около 12000000 сум (включая 5000000 сум на стационарное лечение, 1000000 сум на медикаменты и 300000 сум на амбулаторное наблюдение и лабораторные исследования). При раннем выявлении предрасположенности к заболеванию посредством скрининга эти затраты сокращаются до 9400000 сум, что обеспечивает экономию в размере 2600000 сум на одну пациентку. При охвате 30 женщин общий экономический эффект составляет 78000000 сум. Вывод: выявление генетически детерминированных механизмов инсульта у молодых женщин позволило обосновать ранний скрининг и персонализированную профилактику. Это снижает частоту инсультов и оптимизирует затраты здравоохранения.

вторая научная новизна: предложения, подтверждающие, что полиморфизмы генов MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A и PAI-1 4G/5G у женщин фертильного возраста связаны с гипергомоцистеинемией, тромбофилией и эндотелиальной дисфункцией, а также определяют раннее развитие и тяжёлое течение ишемических событий, были включены в методические рекомендации «Алгоритм клиничко-неврологической диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом», утверждённые решением Координационно-экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 22 августа 2024 года и согласованные с Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (№ 08-24/350-Т). Результаты исследования внедрены в клиническую практику Сурхандарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №94-Т от 28 апреля 2025 года) и многопрофильной клиники Центра повышения квалификации медицинских работников (приказ №36 от 13 февраля 2025 года). *Социальная эффективность:* заключается в том, что создана возможность раннего выявления женщин с генетической предрасположенностью к ишемическим заболеваниям, что способствует повышению их информированности, организации профилактического наблюдения и, как результат, сохранению репродуктивного и трудового потенциала. *Экономическая эффективность:* проявляется в том, что раннее выявление предрасположенности и профилактика ишемических событий позволяют значительно снизить расходы на лечение. При внедрении скрининга среди женщин фертильного возраста годовые затраты на наблюдение и профилактическую терапию одной пациентки (включая консультации, профилактическое лечение и генетические тесты) составляют около 1400000 сум, тогда как при развитии инсульта годовые затраты на лечение достигают 12000000 сум. Вывод: определение указанных генетических полиморфизмов как предикторов ишемического инсульта у женщин репродуктивного возраста повышает точность ранней диагностики и создаёт возможности для внедрения персонализированной профилактики, доказавшей свою социальную и экономическую эффективность.

третья научная новизна: предложения о том, что применение молекулярно-генетического скрининга при оценке риска развития цереброваскулярных заболеваний у молодых женщин позволяет прогнозировать риск инсульта на ранних этапах, даже при сохранении нормальных клинических показателей и наличии скрытой генетической тромбофилии, включены в методические рекомендации «Методы лабораторно-инструментальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом», утверждённые решением Координационно-экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 22 августа 2024 года и согласованные с Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (№08-24/350-т). Результаты исследования внедрены в клиническую практику Сурхандарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №94-Т от 28 апреля 2025 года) и многопрофильной клиники Центра повышения квалификации медицинских работников (приказ №36 от 13 февраля 2025 года). *Социальная эффективность:* заключается в том, что предложенный подход расширил возможности ранней диагностики и обеспечил проведение профилактического наблюдения среди ранее невыявленных групп риска. Это особенно актуально для женщин с отягощённым семейным анамнезом по инсультам, эпизодами транзиторных ишемических атак, а также с тромботическими осложнениями, наблюдавшимися в послеродовом периоде или на фоне гормональных изменений. *Экономическая эффективность:* заключается в том, что при отсутствии информации о генетическом статусе и подозрении на высокий наследственный риск проведение полного лабораторного обследования обходится в среднем в 600000 сум, консультации как минимум двух специалистов (невролог, гематолог, кардиолог) — около 800000 сум, а также требуется проведение эмпирической терапии, включающей антиагреганты, антигипертензивные и гиполипидемические средства. *Вывод:* предложенная диагностическая модель не только экономически обоснована, но и повышает возможности раннего выявления риска, обеспечивая индивидуализированный подход в управлении цереброваскулярной патологией у молодых женщин.

четвертая научная новизна: предложения о разработке дифференцированных терапевтических критериев для лечения цереброваскулярных заболеваний с учётом типа генетической мутации, возрастных физиологических особенностей и состояния тромбофилии, а также о том, что их применение способствует улучшению индивидуальной тактики терапии и клинических исходов, включены в методические рекомендации «Методы лабораторно-инструментальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом», утверждённые решением Координационно-экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 22 августа 2024 года и согласованные с Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (№ 08-24/350-т). Результаты исследования внедрены в клиническую практику Сурхандарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной

медицинской помощи (приказ №94-Т от 28 апреля 2025 года) и многопрофильной клиники Центра повышения квалификации медицинских работников (приказ №36 от 13 февраля 2025 года). *Социальная эффективность*: проявляется в улучшении здоровья населения за счёт сохранения трудоспособности и снижения числа случаев инвалидности. *Экономическая эффективность*: заключается в том, что средние расходы на лечение одного пациента составляют около 12000000 сум, тогда как при снижении риска рецидива на 50% экономия достигает 6000000 сум на одного пациента. Для 30 пациентов общий экономический эффект составляет 180000000 сум. *Вывод*: внедрение генетически обоснованного дифференцированного терапевтического алгоритма способствует профилактике цереброваскулярных заболеваний у женщин, снижению числа рецидивов и повышению эффективности лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 4 республиканского уровня.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 22 научные работы. Из них 5 статей - в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, включая 4 статьи в республиканских и 1 статью в международном научном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Общий объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность изучения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), наблюдаемых у женщин в различных возрастных категориях, подчеркнута высокая медико-социальная значимость ишемического инсульта как причины инвалидизации и смертности. Четко изложены цель, задачи, объект и предмет исследования. Показано соответствие поставленных задач приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан. Научная новизна и практическая значимость результатов, полученных на основе молекулярно-генетического, лабораторного и инструментального анализов, обоснованы. Приведены сведения о внедрении в практику и апробации результатов исследования, изложена структура диссертации.

Первая глава диссертации «**Патогенетические основы и молекулярно-генетические особенности цереброваскулярной патологии у женщин (обзор литературы)**» посвящена актуальным проблемам эпидемиологии, патогенеза и клинических особенностей ЦВЗ ишемического типа. В главе подробно описаны традиционные и специфические (в том числе

наследственные) факторы риска, генетические маркеры, характерные для тромбофилии (MTHFR, F5, F2, PAI-1), возрастные и гендерные различия, а также нейропсихологические аспекты инсульта. Особое внимание уделяется молодым женщинам с необычным дебютом сосудистых заболеваний и важности индивидуального подхода к их выявлению и лечению.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика обследованных больных и методы исследования**» описаны клиничко-лабораторные и генетические особенности исследуемых групп, использованные методы диагностики, дизайн исследования и методы статистического анализа.

Исследование проводилось в течение 2022-2024 годов в 7-й городской клинической больнице города Ташкента, всего было охвачено 97 пациенток. У всех из них были выявлены различные формы цереброваскулярных заболеваний - острые ишемические явления (ОИЯ), включая острый ишемический инсульт (ОИИ), транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и последствия ОИИ (ПИИ). Пациентки были стратифицированы по возрастным категориям: молодые (n=36); женщины среднего возраста (n=29); пожилые (n=32).

Контрольная группа (n=30) - условно здоровые женщины без сосудистой патологии (Рисунок 1).

Кроме возрастной стратификации, по признакам гиперкоагуляционного синдрома (наличие ≥ 2 мутаций, повышение D-димера, тромбозы в анамнезе и др.) условно выделены подгруппы с гиперкоагуляцией (n=55, 56,7%) и без неё (n=42, 43,3%).



Рисунок 1. Дизайн обследуемой группы.

В исследовании применены современные клиничко-неврологические методы, шкальные оценки (SAGE, HDRS, HARS), лабораторные анализы (ОАК, липидограмма, коагулограмма, D-димер), ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов и молекулярно-генетическое тестирование на мутации в генах MTHFR, F5, F2 и PAI-1. Статистический анализ включал сравнение количественных и качественных признаков, расчёт χ^2 , OR, p-значений, доверительных интервалов, ROC-кривых и корреляционных связей.

Представленные данные послужили основой для выявления возрастных и генетически обусловленных особенностей течения ОИС у женщин, обоснования персонализированного подхода к лечению и разработки алгоритма диагностики с учётом сосудистого, метаболического и молекулярного профиля.

В третьей главе диссертации «Клинико-диагностическая характеристика острых ишемических cerebrovascularных заболеваний у женщин», результаты клинического наблюдения показали, что существуют четкие различия в возрастных факторах риска, жалобах, неврологическом статусе и спектре эмоционально-когнитивных нарушений у женщин с ОИЭ.

При сравнительном анализе, проведённом среди 97 женщин с острыми ишемическими событиями (ОИС), были выявлены чёткие возрастные различия в структуре факторов риска. У молодых пациенток преобладали провоцирующие факторы, связанные с гормональными и генетическими особенностями: использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) отмечалось у 14% женщин, осложнённый акушерский анамнез (ОАА) - у 47%, отягощённая наследственность (семейный анамнез по тромбозам) - у 33% (Таблица 1).

Таблица 1

Распределение факторов риска и анамнестических особенностей у женщин с ОИС в зависимости от возраста

Фактор риска	Пациенты с ОИС (n=97)						χ^2	p-value (ANOVA)
	Молодые		Средний возраст		Пожилые			
	n	%	n	%	n	%		
Курение	9	25	3	10	3	9	3.99	p > 0.05
Прием КОК	5	14	0	0	0	0	8.93	p < 0.05
Частые ТИА	10	28	5	17	2	6	5.43	p > 0.05
Сем. анамнез по тромбозам	12	33	4	14	4	13	5.67	p > 0.05
ОАА	17	47	4	14	3	9	1.56	p > 0.05
Тромбозы	7	19	2	7	0	0	7.89	p < 0.05
Аутоимунные заболевания	3	8	3	10	1	3	1.29	p > 0.05
COVID-19	6	17	4	14	10	31	3.38	p > 0.05
АГ	27	75	26	90	32	100	9.92	p < 0.01
СД	3	8	7	24	19	59	21.71	p < 0.0001
ИБС	3	8	2	7	7	22	4.01	p > 0.05
Пороки клапанов	1	3	2	7	1	3	0.81	p > 0.05
ФП	1	3	1	3	1	3	0.02	p > 0.05
Атеросклероз	7	19	6	21	21	66	19.62	p < 0.0001
Ожирение	1	3	5	17	8	25	3.43	p > 0.05
Гиподинамия	4	11	5	17	26	81	42.5	p < 0.0001

Примечание: АГ - артериальная гипертония; СД - сахарный диабет; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФП - фибрилляция предсердий; ОАА - отягощённый акушерский анамнез; АИЗ - аутоиммунные заболевания. Сравнение показателей проводилось между тремя возрастными группами пациенток с использованием критерия χ^2 Пирсона (для категориальных переменных). Значения p < 0,05 расценивались как статистически значимые, p < 0,01 - как высоко значимые, p < 0,001 - как крайне значимые.

Эти данные отражают значимость тромбофилических и иммунных нарушений как ключевых триггеров инсульта в репродуктивном возрасте. Вместе с тем у части молодых пациенток уже наблюдались следственные проявления сосудистой патологии - транзиторные ишемические атаки (28%) и эпизоды тромбозов (19%), что подтверждает раннюю клиническую манифестацию предрасположенности к цереброваскулярным осложнениям.

У женщин среднего и пожилого возраста ведущую роль играли преимущественно фоновые метаболические и кардиальные нарушения. Так, в пожилой группе артериальная гипертония регистрировалась практически у всех пациенток (100%), сахарный диабет - у 59%, атеросклероз - у 66%, ожирение - у 25%, выраженная гиподинамия - у 81%. В среднем возрасте также преобладали схожие изменения: гипертония выявлялась у 90%, сахарный диабет - у 24%, атеросклероз - у 21%, ожирение и гиподинамия - у 17%. Дополнительно у части пациенток этой группы отмечались структурные и функциональные кардиальные патологии: пороки клапанов (7%) и фибрилляция предсердий (ФП) (3%). Отсюда следует, что механизмы формирования инсульта демонстрируют выраженную возрастную специфику: у молодых женщин ключевую роль играют провоцирующие триггеры гормонального и генетического характера, тогда как в среднем и пожилом возрасте на первый план выходят следственные и фоновые состояния - метаболические и кардиальные изменения.

Следующим этапом был сбор жалоб у пациентов. У женщин молодого возраста преобладали жалобы, характерные для транзиторных ишемических эпизодов: головная боль (75%), головокружение (67%), неустойчивость при ходьбе (58%), онемение (56%), двигательные нарушения (53%). При этом относительно низкая частота речевых расстройств (8%) и афазий указывает на преимущественное поражение подкорково-стволовых и лакунарных структур. Двоение в глазах и диспепсические проявления (тошнота/рвота) были зафиксированы в 36–39% случаев, что может свидетельствовать о вовлечении задней циркуляции или вестибулярного аппарата.

У женщин среднего возраста структура жалоб была схожа, однако увеличилась доля выраженных очаговых нарушений: двигательные расстройства - 59%, онемение - 62%, нарушение речи - 31%. Частота неустойчивости достигала 72%, что, в совокупности с ростом числа эпизодов головокружения (69%) и зрительных нарушений (41%), может указывать на формирование множественных ишемических очагов в задне-базиллярной зоне.

В пожилой группе жалобы имели полиморфный и стойкий характер. Частота координационных нарушений и неустойчивости достигала 94%, головокружение наблюдалось у 81% пациенток, онемение - у 72%, двоение - у 47%. Примечательно, что несмотря на сопоставимую с другими группами частоту головной боли (75%), именно в этой когорте на первый план выходили стойкие нарушения походки и равновесия, указывающие на выраженную церебральную дисфункцию с вовлечением мозжечковых и проводящих структур.

В молодом возрасте преобладали обратимые нарушения: нистагм (69%), координаторные расстройства (72%), рефлекс Бабинского (75%). Центральные парезы VII и XII пар черепных нервов встречались в 36% и 75% случаев соответственно. Частота моторной афазии составляла 8%, что подтверждает ограниченное вовлечение речевых зон коры (Рисунок 2).

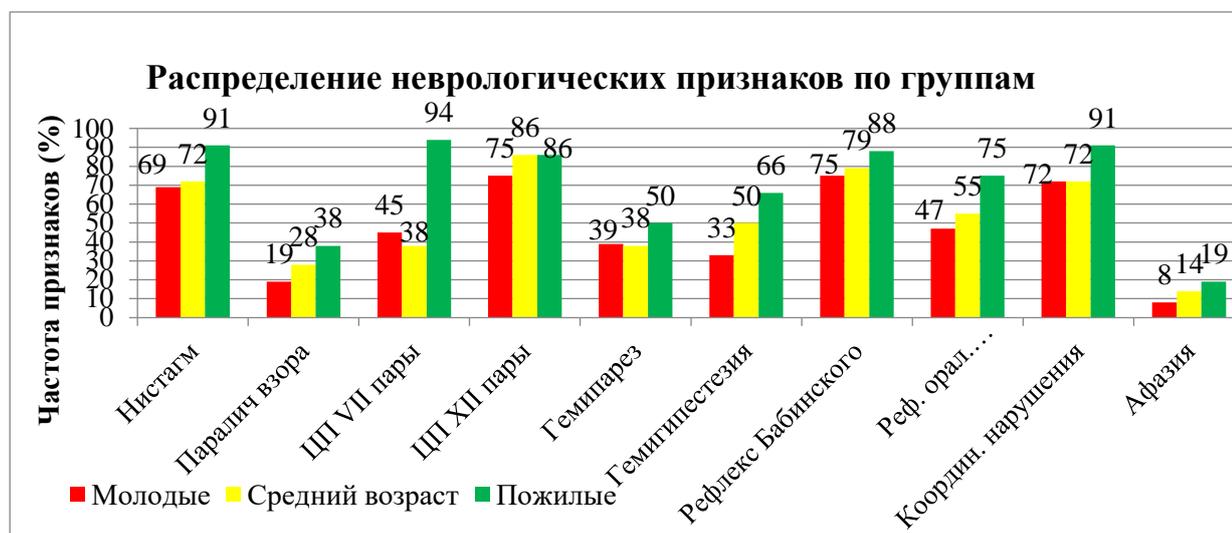


Рисунок 2. Частота неврологических признаков у женщин с ОИС в зависимости от возраста (%).

В среднем возрасте значительно возросла частота центральных парезов (VII пара - 45%, XII пара - 76%), а также координаторных расстройств (72%) и рефлекса Бабинского (79%). Эти данные указывают на вовлечение обширных корково-подкорковых и мозжечковых структур, типичное для лакунарных и атеротромботических инсультов.

У пожилых женщин с ОНМК наблюдалась максимальная выраженность неврологического дефицита: нистагм - 91%, координаторные расстройства - 91%, оральные автоматизмы - 75%, центральные парезы VII пары - 94%. Парезы зрения фиксировались у 38% больных, моторная афазия - у 19%, что подтверждает широкое поражение лобно-височных и стволовых отделов мозга. Рефлекс Бабинского отмечен у 88% пациенток, что коррелирует с тяжёлым течением заболевания.

Сравнение нейропсихологических шкал выявило прогрессивное снижение когнитивных способностей с возрастом: в молодой группе среднее значение по SAGE составило $17,53 \pm 2,99$; у женщин среднего возраста - $15,28 \pm 3,43$; в пожилой группе - $13,97 \pm 3,22$. При этом показатели шкал HDRS и HARS отражали тенденцию к усилению депрессивных и тревожных расстройств: у молодых: HDRS - $11,19 \pm 6,76$, HARS - $6,25 \pm 5,42$; у среднего возраста: HDRS - $15,28 \pm 6,15$, HARS - $15,28 \pm 6,15$; у пожилых: HDRS - $15,00 \pm 6,44$, HARS - $13,00 \pm 6,32$.

Продолжая изложение результатов, необходимо отметить ряд ключевых различий, выявленных при сопоставлении групп по тяжести и распространённости неврологических симптомов.

У пациенток молодого возраста преобладали изолированные очаговые симптомы, чаще проявлявшиеся в подострой форме и имевшие тенденцию к обратимости. Установлено, что при ОНМК в данной группе минимальный

уровень когнитивного дефицита сочетался с относительно низкой выраженностью эмоциональных расстройств, что отражает сохранённый компенсаторный потенциал ЦНС. У женщин среднего возраста спектр нарушений был более полиморфным: наряду с моторными дефицитами чаще отмечались сенсорные расстройства, афатические проявления и признаки дизартрии, свидетельствующие о вовлечении таламо-кортикальных и подкорковых звеньев.

У пожилых пациенток зафиксирована максимальная частота сочетанных нарушений - когнитивных, координаторных, бульбарных, с преобладанием грубых изменений на уровне лобных и стволовых структур. Это, в совокупности с выраженной тревожно-депрессивной симптоматикой, указывает на декомпенсацию нейропсихологических функций и ограниченность нейропластичности.

Анализ гематологических и биохимических параметров выявил выраженные возрастные различия, отражающие особенности сосудисто-метаболического фона у женщин с ОИС.

У пациенток молодого возраста отмечались умеренная анемия (HGB=109,6±11,8 г/л), нормальные уровни фибриногена и ПТИ, но значимое повышение D-димера (456,1±83,3 нг/мл), что указывает на гиперкоагуляционную активацию. В липидном профиле преобладала умеренная дислипидемия с повышением ЛПНП (2,64±0,25 ммоль/л) при удовлетворительном уровне ЛПВП (1,51±0,19 ммоль/л), а индекс атерогенности оставался на пограничном уровне (2,35±0,26).

У женщин среднего возраста имели место выраженные признаки тромбофилического синдрома: D-димер 390,5±103,5 нг/мл при одновременном нарастании уровня тромбоцитов (343,9±60,0×10⁹/л) и фибриногена (3,88±0,60 г/л). Достоверно повышались холестерин и ЛПНП (6,13±0,85 и 3,96±0,82 ммоль/л соответственно), а индекс атерогенности достигал 4,89±2,10, что подтверждает развитие атерогенной дислипидемии.

Таблица 2

Гематологические и биохимические показатели у женщин с цереброваскулярными заболеваниями в зависимости от возраста

Показатель	Пациентки с ОИС			p-value
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилый возраст	
HGB (г/л)	109,6 ± 11,8	105,8 ± 12,3	105,6 ± 11,8	< 0.05
PLT (×10 ⁹ /л)	219,7 ± 62,1	343,9 ± 60,0	219,8 ± 26,4	< 0.0001
Фибриноген (г/л)	3,68 ± 0,75	3,88 ± 0,60	3,86 ± 0,48	≥ 0.05
ПТИ (%)	108,4 ± 6,1	105,2 ± 5,8	123,6 ± 12,6	< 0.0001
D-димер (нг/мл)	456,1 ± 83,3	390,5 ± 103,5	290,6 ± 18,5	< 0.0001
Холестерин (ммоль/л)	5,02 ± 0,44	6,13 ± 0,85	5,89 ± 0,90	< 0.0001
ЛПНП (ммоль/л)	2,64 ± 0,25	3,96 ± 0,82	3,40 ± 0,88	< 0.0001
ЛПВП (ммоль/л)	1,51 ± 0,19	1,11 ± 0,25	1,08 ± 0,35	< 0.0001
Индекс атерогенности	2,35 ± 0,26	4,89 ± 2,10	5,03 ± 2,10	< 0.0001

Примечание: HGB - гемоглобин; PLT - тромбоциты; ПТИ - протромбиновый индекс; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ЛПВП - липопротеины высокой плотности. Значения p < 0,05 расценивались как статистически значимые, p < 0,01 - как высоко значимые, p < 0,001 - как крайне значимые.

В пожилой группе выявлена максимальная выраженность атеросклеротических изменений: ПТИ=123,6±12,6%, D-димер=290,6±18,5 нг/мл, фибриноген - 3,86±0,48 г/л. Индекс атерогенности (5,03±2,10) и низкие значения ЛПВП (1,08±0,35 ммоль/л) свидетельствуют о декомпенсированной форме дислипидемии (Таблица 2).

Результаты доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) подтвердили возраст-зависимую прогрессирующую дисфункцию сосудистой стенки, проявляющуюся усилением стенозирования и гемодинамических нарушений.

У пациенток молодого возраста толщина комплекса интима–медиа (ТКИМ) в ОСА составляла 0,75±0,15мм, степень стеноза - 18,9±9,9%, что указывает на начальные проявления сосудистой перестройки. Показатели резистентности (RI) были в пределах нормы, диаметр сосудов - минимально сниженный. У женщин среднего возраста наблюдалось утолщение ТКИМ (до 0,85–0,90 мм), рост RI до 0,77–0,79 и увеличение стенозов до 34–42%, особенно в ОСА и ВСА. Эти данные подтверждают развитие субклинического атеросклероза с гемодинамическими последствиями. У пожилых пациенток выявлены наиболее выраженные изменения: ТКИМ до 1,23±0,45мм, стенозы - до 61–62%, особенно в ВСА и ПА, RI - до 1,06 в ВСА, что свидетельствует о выраженном нарушении эластичности сосудов, их сужении и снижении мозгового кровотока.

В главе 4 **«Молекулярно-генетическая характеристика врождённых тромбофилий у пациентов»**, анализ частоты полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением гемостаза и фибринолиза (MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A, PAI-1 675 4G/5G), выявил достоверные различия между возрастными подгруппами и клиническими формами цереброваскулярных заболеваний. Установлено, что носительство мутаций варьирует в зависимости от возраста, фазы заболевания и специфики сосудистых расстройств. При этом генетическая предрасположенность усиливала влияние традиционных сосудистых факторов риска, определяя различную степень выраженности тромбофилического статуса у пациенток разных когорт.

У пациенток молодого возраста зафиксирована максимальная частота гомозиготного варианта Т/Т гена MTHFR C677T (44,4%) при общей частоте Т-аллеля 56,9%, что сопровождалось высоким уровнем D-димера и частыми ТИА. Расчёт OR для Т/Т в сравнении с контролем составил 1,64, что подтверждает роль данного полиморфизма как предиктора раннего тромбоэмболического инсульта.

По F5 G1691A (Лейденская мутация) максимальная частота мутационного аллеля А (24%) и генотипа А/А (17%) также зарегистрирована у молодых. В контроле А/А не встречался. Различия оказались статистически значимыми (А: $p = 0,019$; OR = 3,4). В других возрастных подгруппах и при ДЭ показатели носительства были ниже (А/А: 3–7%).

Анализ полиморфизма F2 G20210A (протромбин) выявил доминирование А-аллеля и генотипа А/А в молодом возрасте (А - 60%, А/А - 42%), тогда как у пожилых наблюдалось преобладание G/G. Учитывая частоту А/А в контроле (3%), это может свидетельствовать о патогенетической роли мутации в манифестации инсульта у молодых, и благоприятном прогнозе при её отсутствии в старшем возрасте.

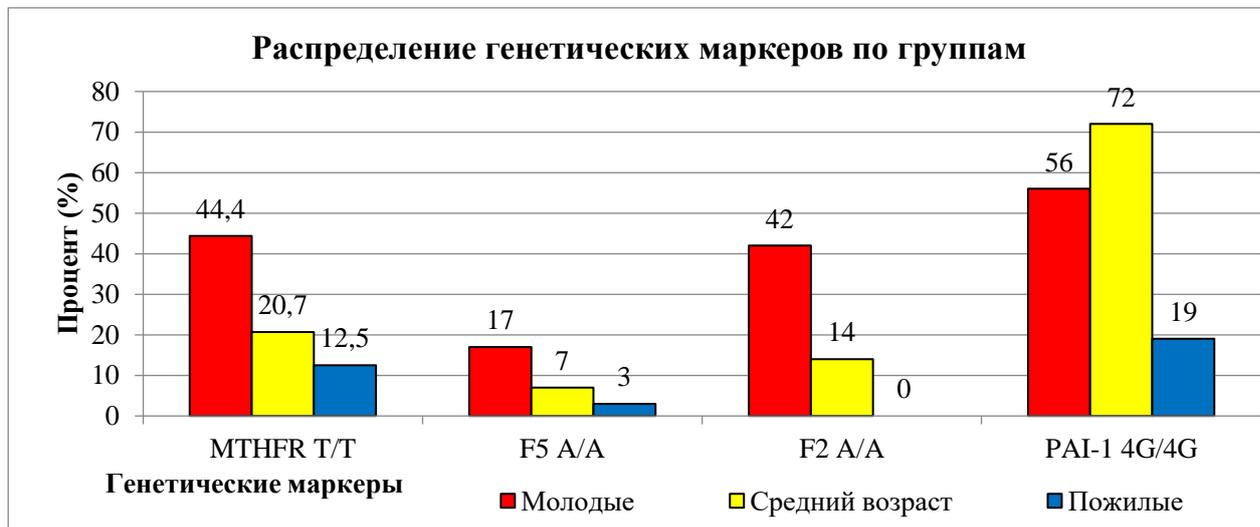


Рисунок 3. Распределение мутантных гомозиготных генотипов по возрастным и клиническим группам.

Для PAI-1 675 4G/5G наибольшее носительство аллеля 4G и гомозиготы 4G/4G отмечено в среднем возрасте (81% и 72% соответственно), а у пожилых - наоборот - преобладал 5G, и генотип 5G/5G встречался у 43%. Это подчёркивает различия фибринолитической активности в зависимости от возраста и формы патологии. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли мутаций MTHFR, F5, F2 и PAI-1 в формировании сосудистого риска у женщин с инсультом, с наиболее выраженными отличиями в молодом возрасте (Рисунок 3).

Комбинированный анализ (ген-генные взаимодействия) показал, что у женщин с ≥ 2 мутациями риск ЦВЗ был достоверно выше ($OR > 3,0$), особенно при сочетании MTHFR T/T + PAI-1 4G/4G или F5 A/A + F2 A/A. Эти комбинации сопровождалась наиболее высоким уровнем D-димера и частыми эпизодами инсульта даже при отсутствии выраженной атеросклеротической патологии.

На основании обобщённых клинико-неврологических, лабораторных, инструментальных и генетических данных удалось сформировать стратифицированный профиль цереброваскулярной патологии у женщин разных возрастных категорий. Установленные различия в частоте мутаций, степени когнитивного и соматического дефицита, а также характере сосудистых нарушений свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к диагностике и последующему выбору терапевтической тактики.

Следующий этап исследования, изложенный в главе 5 «**Оптимизация лечения острого ишемического инсульта у женщин с учётом клинико-патогенетических механизмов развития**», был посвящён обоснованию оптимальной модели лечения, в основе которой лежит учёт выявленных мутаций генов тромбофилии (MTHFR C677T, F2 G20210A, F5 G1691A, PAI-1 4G/5G) и возрастных особенностей сосудистых нарушений. Для анализа эффективности персонализированного подхода из 97 пациенток выделена когорта из 64 женщин, получавших терапию с учётом генотипа (Рисунок 4).

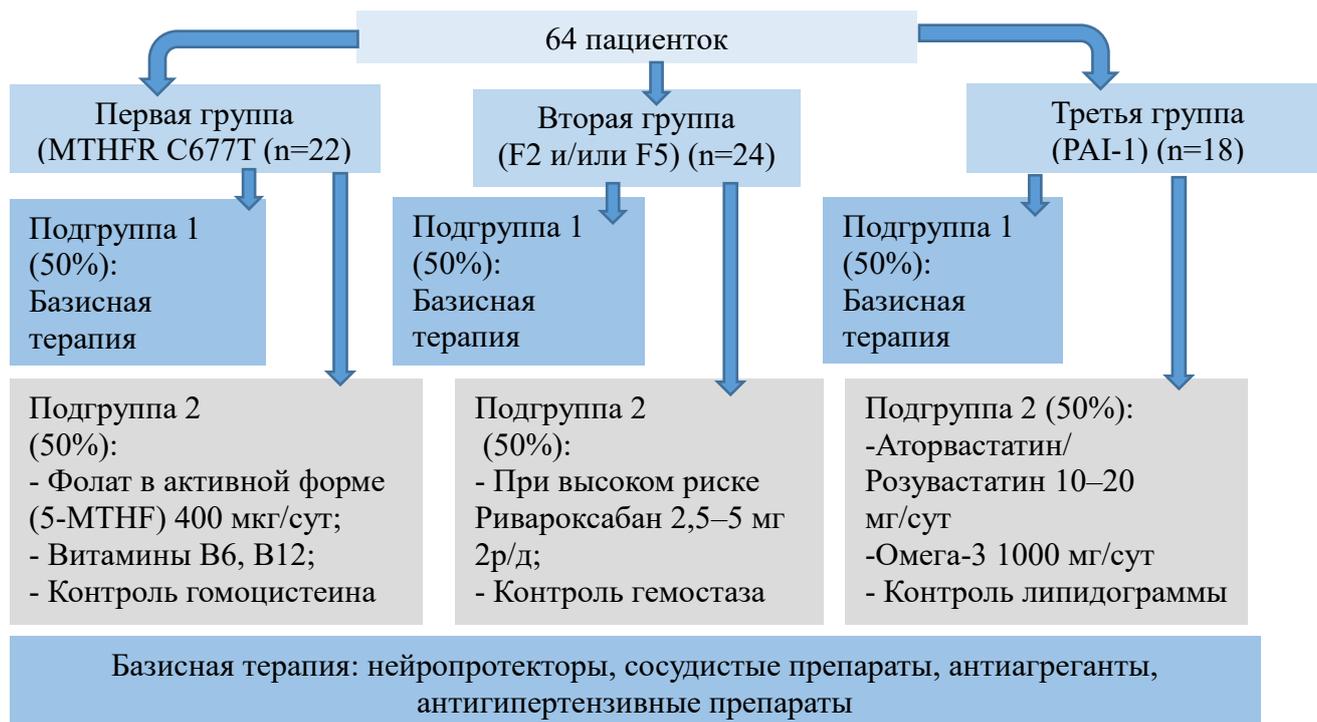


Рисунок 4. Схематическое изображение персонализированного лечения пациенток в зависимости от выявленных мутаций.

В результате апробации данной модели было достигнуто улучшение клинического статуса, стабилизация когнитивных и лабораторных показателей, снижение выраженности коагуляционных нарушений и уменьшение частоты рецидивов. Это подтвердило высокую эффективность предложенного подхода и позволило рассматривать его как основу для вторичной профилактики ОИС у женщин с различным сосудисто-генетическим профилем.

В разделе «Заключение» четко представлена суть диссертационного исследования, где автор последовательно демонстрирует взаимосвязь исследуемых параметров. Поставленные задачи решаются системно и всесторонне. Каждый этап исследования либо завершает, либо логически продолжает предыдущий, что создает внутреннюю целостность и согласованность работы.

Формулировка целенаправленных рекомендаций по профилактике и терапии ОИС, адаптированных под индивидуальные особенности

пациенток, представляет собой один из ключевых вкладов данной работы в развитие сосудистой неврологии и генетически ориентированной медицины.

ВЫВОДЫ

На основе результатов диссертационной работы на тему «**Клинико-патогенетические особенности цереброваскулярных заболеваний у женщин разных возрастных категорий, диагностика и оптимизация лечения**», выполненной для получения учёной степени доктора философии по медицине (PhD), сформулированы следующие выводы

1. Установлено, что характер цереброваскулярных нарушений у женщин зависит от возраста: у пациенток до 45 лет отмечался умеренный неврологический дефицит и менее выраженные когнитивно-эмоциональные изменения (SAGE - $17,53 \pm 2,99$; HDRS - $11,19 \pm 6,76$; HARS - $6,25 \pm 5,42$), в то время как у пожилых пациенток этой же группы чаще регистрировались нарушения речи, координации и более тяжёлый психоневрологический фон (SAGE - $13,97 \pm 3,22$; HDRS - $15,00 \pm 6,44$; HARS - $13,00 \pm 6,32$).

2. Установлены достоверные возрастные различия в структуре предрасполагающих состояний: у женщин репродуктивного возраста чаще отмечались неблагополучный акушерско-гинекологический анамнез (47,2%) и использование КОК (13,9%), а также наследственная предрасположенность к тромбофилии (33,3%). В пожилом возрасте доминировали классические сосудисто-метаболические факторы риска - артериальная гипертензия (100%), сахарный диабет (59%), атеросклероз (66%) и выраженная гиподинамия (81%).

3. Выявлено, что у молодых женщин гемоваскулярные нарушения ассоциированы с высокой частотой тромбофилических полиморфизмов (MTHFR T/T - 44 %, F2 A/A - 42 %, F5 A/A - 17 %) и повышением D-димера в 2 раза при нормальных показателях гемостаза. В пожилых когортах данные полиморфизмы встречались существенно реже или отсутствовали, что объясняется механизмом селективной выживаемости; при этом гемоваскулярные нарушения у них были обусловлены преимущественно сосудисто-метаболическими изменениями (ТКИМ до 1,27 мм, RI до 1,06; ЛПНП - 3,40 ммоль/л, ИА - 5,03).

4. Проведённый корреляционный анализ выявил значимые связи между генетическими маркерами и клинико-анамнестическими факторами. Отягощённый акушерский анамнез - с MTHFR ($r=0,334$), курение - с F5 ($r=0,322$), наследственная тромбофилия - с F2 ($r=0,266$). Кроме того, установлена положительная корреляция уровня D-димера с генетическими вариантами F2 ($r=0,568$), PAI-1 ($r=0,363$), F5 ($r=0,335$) и MTHFR ($r=0,285$).

5. Доказана эффективность прецизионной терапии, предусматривающей таргетированные назначения (фолаты при MTHFR,

антикоагулянты при F2/F5, статины при РАІ-1 4G/4G), что сопровождалось достоверным снижением уровня фибриногена (до 2,30–2,60 г/л), D-димера (до 180–280 нг/мл), ЛПНП (до 2,8–3,0 ммоль/л), ИА (до 2,0–2,1) и ростом ЛПВП (до 1,5–1,6 ммоль/л). Наиболее выраженные эффекты отмечены во 2-х подгруппах, где применялась модифицированная терапия.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

KADIROVA AZIZA SHAVKATOVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF
CEREBROVASCULAR DISEASES IN WOMEN OF DIFFERENT AGE
GROUPS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OPTIMIZATION**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number № B2025.2.PhD/Tib3805

The dissertation was carried out at the Tashkent State Medical University.

The abstract of the dissertation in three languages (Russian, Uzbek, and English (summary)) has been published on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the Information and Educational Portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Rakhmatullaeva Gulnora Kutpitdinovna**
Doctor of Medical Sciences, docent

Official opponents: **Raimova Malika Mukhamedjanovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Djurabekova Aziza Takhirovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Bukhara State Medical Institute named of
Abu Ali ibn Sina**

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2025, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 at Tashkent State Medical University (Address: 2 Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (+998) 78-150-78-28; e-mail: info@tma.uz).

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent State Medical University (registered under №_____). Address: 2 Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (+998) 71-214-82-90.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2025.

(Registry record №. _____ dated “___” _____ 2025)

R.J. Matmurodov

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

R.B. Azizova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

D.K. Khaydarova

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

INTRODUCTION (PhD Dissertation Annotation)

The study aims is to determine the pathogenetic relationship between genetic, hormonal, metabolic, and psychoemotional risk factors in the development of cerebrovascular diseases in women and to optimize methods of early diagnosis and therapy based on them.

The task of the research are:

analysis of the clinical, neurological, and neuropsychological features of cerebrovascular diseases in women by age groups and determination of their clinical significance;

analysis of the interaction of metabolic, endocrine, genetic, obstetric, and autoimmune risk factors involved in the development of cerebrovascular diseases in relation to age differences;

determination of the prognostic significance of clinical, laboratory, and doppler ultrasound parameters of the prevalence of thrombophilic polymorphisms in women by age group;

analysis of the correlation between risk factors, clinical and anamnestic data, and genetic markers and assessment of their significance in the development of cerebrovascular diseases;

development of a differentiated criterion for early prevention and increasing the effectiveness of treatment of cerebrovascular diseases in women, taking into account age and genetic factors.

The object of the study is 97 women aged 24 to 74 years who underwent inpatient treatment at the 7th City Clinical Hospital between 2022 and 2024. A control group consisted of 30 healthy women aged 28 to 65 years.

Scientific novelty of the study includes:

age-differentiated etiopathogenetic factors in the development of cerebrovascular diseases in women were analyzed, and it was found that in women of fertile age, cerebrovascular diseases are closely related to hereditary thrombophilia and genetic mutations, and in postmenopausal age - to vascular and metabolic changes;

The relationship of MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A and PAI-1 4G/5G gene polymorphisms with hyperhomocysteinemia, thrombophilia and endothelial dysfunction in the development of cerebrovascular diseases in women of fertile age, as well as their combination with arterial hypertension, dyslipidemia and obstetric history, are the main molecular genetic factors determining the early and severe course of ischemic diseases;

It has been proven that the use of molecular genetic screening for the early detection of latent hereditary thrombophilia in assessing the risk of developing cerebrovascular diseases in young women, even with normal clinical indicators, has an early prediction of the risk of stroke;

criteria for differentiated treatment of cerebrovascular diseases have been developed, taking into account the type of genetic mutation, age-related physiological features, and the state of thrombophilia.

Implementation of the research results: Based on the results of individual approaches to the diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases in women, taking into account the genetic profile and age category:

the first scientific novelty: scientifically substantiated age-related differentiated etiopathogenetic factors in the development of cerebrovascular diseases in women, proposals indicating the close relationship of the disease with genetic thrombophilia and mutations in women of fertile age, and with vascular and metabolic changes in postmenopausal age, were included in the methodological recommendations "Laboratory and instrumental methods of diagnosing acute cerebrovascular disorders in young people with hypercoagulation syndrome," approved by the decision of the coordinating expert council of the Tashkent Medical Academy on August 22, 2024, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, №. 08-24/350-t. The results of the study were introduced into the clinical practice of the Surkhandarya regional branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (order № 94-T dated April 28, 2025) and the multidisciplinary clinic of the Center for Advanced Training of Medical Workers (order № 36 dated February 13, 2025). *Social effectiveness:* the possibility of screening in younger groups before clinical manifestations was created, which made it possible to identify high-risk groups and start preventive measures earlier. *Economic efficiency:* the costs of observing and treating a female patient with ischemic stroke for one year - inpatient treatment (about 5000000 soums), medicines (1000000 soums), outpatient observation and laboratory tests (300000 soums) - a total of 1200000 soums. With early detection of predisposition to the disease through screening, these costs amount to 9,400,000 soums, that is, 2600000 soums of economic benefit per patient (120000 - 9400000). With the coverage of 30 women, the total economic effect is 780,000,000 soums. *Conclusion:* identification of genetic determinants in young women made it possible to substantiate early screening and individual prevention of stroke, which contributes to the reduction of stroke cases and optimization of healthcare system costs.

second scientific novelty: Proposals indicating the association of MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A and PAI-1 4G/5G gene polymorphisms associated with the development of ischemic phenomena in women of fertile age with hyperhomocysteinemia, thrombophilia and endothelial dysfunction, as well as the main molecular genetic factors determining the early and severe course of ischemic diseases, were included in the methodological recommendations "Laboratory and instrumental methods of diagnosing acute cerebrovascular disorders in young people with hypercoagulation syndrome," approved by the decision of the coordinating expert council of the Tashkent Medical Academy on August 22, 2024, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, № 08-24/350-t. The results of the study were introduced into the clinical practice of the Surkhandarya regional branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (order №94-T dated April 28, 2025) and the multidisciplinary clinic of the Center for Advanced Training of Medical Workers *Social effectiveness:* the possibility of early detection of genetically predisposed

female patients has been created, which serves to increase their awareness, organize preventive observation, and as a result, preserve reproductive and labor potential. *Scientific effectiveness:* the possibility of early detection of predisposition and prevention of ischemic conditions allows for a significant reduction in costs. When screening is introduced in women of fertile age, the costs of monitoring and preventive treatment of one patient for one year (including consultations, preventive therapy and genetic testing - about 1400000 soums) are significantly lower than the costs of treatment in the case of stroke development (up to 1200000 soums per year). Thus, it will be possible to save up to 10600000 soums per patient per year, which makes it possible to assess this model as highly effective within the framework of early intervention programs. *Conclusion:* identification of polymorphisms as predictors of ischemic strokes makes it possible to increase the accuracy of early diagnosis in women of reproductive age, as well as to introduce personalized prevention, the social and economic effectiveness of which has been proven.

the third scientific novelty: Proposals for assessing the risk of developing cerebrovascular diseases in young women, the use of molecular genetic screening for the early detection of latent genetic thrombophilia even in the presence of normal clinical indicators, allowing for early prediction of stroke risk, were included in the methodological recommendations "Laboratory and instrumental methods of diagnosing acute cerebrovascular disorders in young people with hypercoagulation syndrome," approved by the decision of the coordinating expert council of the Tashkent Medical Academy on August 22, 2024, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, No. 08-24/350-t. The research results were introduced into the clinical practice of the Surkhandarya regional branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (order № 94-T dated April 28, 2025) and the multidisciplinary clinic of the Center for Advanced Training of Medical Workers (order № 36 dated February 13, 2025). *Social effectiveness:* this approach made it possible to expand the possibilities of early diagnosis and ensure preventive observation for previously undetected risk groups. This is especially relevant for women with a family history of strokes, episodes of TIA, as well as thrombotic complications observed during the period of postpartum or hormonal background changes. *Economic efficiency:* For women who do not have information about the genetic status and are suspected of having a high hereditary risk, complete laboratory tests (on average 600000 soums), consultations with at least two specialists (neurologist, hematologist, cardiologist - about 800000 soums), as well as empirical treatment courses, including antiplatelet agents, antihypertensive and hypolipidemic agents, are required. *Conclusion:* the proposed diagnostic model is not only economically justified, but also increases the possibility of early risk identification, which ensures an individual approach to the management of cerebrovascular pathology in young women.

the fourth scientific novelty: taking into account the type of genetic mutation, age-related physiological characteristics, and the state of thrombophilia, a differentiated treatment criterion for cerebrovascular diseases has been

developed, and proposals indicating that its use serves to improve the tactics of individual therapy and clinical results are included in the methodological recommendations "Laboratory and instrumental methods of diagnosing acute cerebrovascular disorders in young people with hypercoagulation syndrome," approved by the decision of the coordinating expert council of the Tashkent Medical Academy on August 22, 2024, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, No. 08-24/350-t. The results of the study were introduced into the clinical practice of the Surkhandarya regional branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (order No. 94-T dated April 28, 2025) and the multidisciplinary clinic of the Center for Advanced Training of Medical Workers (order No. 36 dated February 13, 2025). *Social effectiveness*: manifests itself in improving public health by maintaining working capacity and reducing disability. *Economic efficiency*: the cost of treating one patient averages 120000000 soums, and when the risk of recurrence decreases by 50%, 60000000 soums are saved. In 30 patients, this indicator is 180,000,000 soums. *Conclusion*: The introduction of a genetically based differentiated treatment algorithm serves to prevent cerebrovascular diseases in women, reduce relapses, and increase the effectiveness of treatment.

Publication of research results. Based on the dissertation findings, 22 scientific papers were published. Among them, 5 articles were published in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the dissemination of doctoral research results, including 4 in national journals and 1 in an international journal.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, final summaries, a list of references, and appendices. The total length of the dissertation is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Rakhmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh. Clinical and immunological parallels of non-ischemic damage to the nervous system in pregnant women with antiphospholipid syndrome // Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences. – 2023. – №12. – P. 92–95. (India; Web of Science).

2. Rakhmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh. Etiological aspects of ischemic stroke in young women: a case report // Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №3. – P. 382–391. (E-ISSN 2181-1326; OAK №268/7, 30.08.2019).

3. Rakhmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh. The role of molecular-genetic markers of thrombophilia in the development of ischemic stroke in women of different age groups // Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №8. – P. 123–131. (E-ISSN 2181-1326; OAK №268/7, 30.08.2019).

4. Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Генетические маркёры тромбофилии как инструмент прогнозирования и стратификации риска ЦВЗ у женщин // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2025. – №5. – С. 39–42. (ISSN 2181-0982; OAK, решение президиума от 27.09.2024, №361/6).

5. Рахматуллаева Г.К., Ким И.Г., Кадырова А.Ш. Оптимизация лечения цереброваскулярных заболеваний у женщин с гиперкоагуляционным синдромом // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2025. – №26(9). – С. 304-310. (14.00.00, OAK раёсатининг 337-сон қарори).

II бўлим (Часть II; Part II)

6. Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Особенности эмоционально-поведенческих и нейропсихологических расстройств у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от возраста больных // Журнал современной медицины. – 2025. – №1(8). – С. 725–733.

7. Rakhmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh. Частые и редкие причины возникновения инсульта у лиц молодого возраста // O'zbekiston tibbiyot jurnali. – 2023. – №1. – С. 105–111. (ISSN 0025-830X).

8. Рахматуллаева Г.К., Мирзаева К.С., Кадырова А.Ш. Анализ риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения на фоне беременности // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2023. – №3. – С. 38–41. (ISSN 2181-0982).

9. Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Анализ факторов риска ишемического инсульта у женщин фертильного возраста // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №13(08). – С. 125–128. (ISSN 2181-4007).

10. Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Роль гиперкоагуляционного синдрома в развитии ишемического инсульта у лиц молодого возраста // *Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali*. – 2025. – №19(02). – С. 152–157.

11. Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Эпидемиологические особенности цереброваскулярных заболеваний у молодых женщин: сравнительный анализ данных из разных стран // *Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии*. – 2025. – Вып. 2(7). – С. 249–255.

12. Rakhmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh. Comprehensive assessment of coagulographic parameters in ischemic stroke // *Advances in Medical Research and Practice Conference*. – May 23, 2023. – P. 115. (Only English).

13. Рустамова Х.Е., Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш., Рустамова М.А. Антифосфолипидный синдром как причина инсультов // *Journal of Healthcare and Life-Science Research*. V Международная научно-практическая конференция. – 2023. – С. 92–95.

14. Rakhmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh. Clinical and neurological features of cognitive dysfunctions in young people with hypercoagulation syndrome and stroke // *International Conference on Patient-centered Approaches to Medical Intervention*. – September 27–28, 2024. – P. 267–269.

15. Kadirova A., Rahmatullaeva G., Khudayarova S. Ischemic and non-ischemic damage of the nervous system in pregnant women with antiphospholipid syndrome // *International Journal of Stroke*. – 2024. – Vol. 19(2S). – P. 489. (ISSN 1747-4930).

16. Kadirova A., Rahmatullaeva G., Khudayarova S. Analysis of risk factors for ischemic stroke in women of fertile age // *International Journal of Stroke*. – 2024. – Vol. 19(2S). – P. 489. (ISSN 1747-4930).

17. Kadirova A., Rahmatullaeva G., Khudayarova S. Cognitive impairments in young people with ischemic stroke and hypercoagulability syndrome // *International Journal of Stroke*. – 2024. – Vol. 19(2S). – P. 352–353. (ISSN 1747-4930).

18. Rakhmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh. The role of neuroimaging methods in the diagnosis of congenital angiodysplasia // *Advances in Medical Research and Practice Conference*. – May 23, 2023. – P. 197–201. (Only English).

19. Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Этиологические особенности ишемического инсульта у молодой женщины: клинический анализ случая // *Вестник Ташкентской медицинской академии*. – 2025. – С. 108. (ISSN 2181-7812).

20. Rahmatullaeva G.K., Kadirova A.Sh., Khudayarova S.M. Ёшлардаги бош миёда ўткир қон айланиши бузилишининг хавф омиллари таҳлили // *O‘zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi*. – №DGU 33428, 17.01.2024.

21. Халимова Х.М., Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Алгоритм клиничко-неврологической диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом // *Услубий тавсиянома – Тошкент, 2024*. – 20 бет.

22. Халимова Х.М., Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. Методы лабораторно-инструментальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с гиперкоагуляционным синдромом // Услубий тавсиянома – Тошкент, 2024. – 16 бет.

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: _____ 2025 года
Объем – 2,45 уч. изд. л. Тираж – Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № -2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa
uyi»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru