

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚАЮМОВА ДИЛРАБО ТАЛМАСОВНА**

**ПЕРИМЕНОПАУЗА ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРДА ДАВОЛАШ-  
ПРОФИЛАКТИКА ЧОРА-ТАДБИРЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Қаюмова Дилрабо Талмасовна**

Перименопауза давридаги аёлларда даволаш-профилактика  
чора-тадбирларини оптималлаштириш..... 3

**Қаюмова Дилрабо Талмасовна**

Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий  
у женщин в перименопаузе..... 31

**Қаюмова Дилрабо Талмасовна**

Optimization of therapeutic and preventive  
measures of the perimenopausal women..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of pulished works..... 63

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚАЮМОВА ДИЛРАБО ТАЛМАСОВНА**

**ПЕРИМЕНОПАУЗА ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРДА ДАВОЛАШ-  
ПРОФИЛАКТИКА ЧОРА-ТАДБИРЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.DSc/Tib300 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва "ZiyoNet" Ахборот-таълим порталига ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ниязметов Рахматулла Эрматович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Камилова Умида Кабировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Новосибирск давлат тиббиёт университети**  
**(Россия Федерацияси)**

Диссертация химояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «12» декабр куни соат 11<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (622 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «10» декабр куни таркатилди.  
(2020 йил «    » даги 98 рақамли реестр баённомаси).



**А. В. Алимов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**К.Н.Хаитов**

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

**Д.И. Ахмедова**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Тиббий хизматни таъминлаш миллий тизимида «соғлом қариш» тамойилини Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) янги устуворлик сифатида белгилаб берди<sup>1</sup>. Бундай стратегия танланишининг боиси шундаки, менопаузага қадам қўётган аёллар сони йил сайин ортиб бормоқда ва 2020 йилга келиб, у 47 млн ташкил этди, 2050 йилга келиб эса бу рақамнинг 1,2 млрд га яқинлашиши кузатилмоқда<sup>2</sup>. Аёллар умрининг узайиши билан организмнинг умумий қариши, шунингдек, эстрогенлар ишлаб чиқарилишининг тўхтатилиши билан боғлиқ касалликлар сони ортиб боради. Ўсиб бораётган эстроген танқислиги климактерик синдром (КС) ривожланишига олиб келади, нотўғри ҳаёт тарзи эса менопаузадаги метаболик синдромнинг (ММС) шаклланишига сабаб бўлади, бу эса ҳаёт сифати (ҲС)га салбий таъсир кўрсатиб, ногиронлик ҳамда эрта ўлимга олиб келади. Шу сабабли перименопаузада аёллар саломатлиги ва ҲСни сақлаб қолиш ва қўллаб-қувватлаш масалалари долзарб бўлиб, муҳим ижтимоий-иқтисодий аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида сўнгги йилларда репродуктив ёшдан ўтган аёллар саломатлигини сақлаш, климактерийнинг патологик кечиш ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш ҳамда индивидуал ёндашув тамойилларига асосланган инновацион даволаш-профилактика чораларини ишлаб чиқиш ва танлашга қаратилган илмий тадқиқотлар сони ортиб бормоқда. Нейро-вегетатив, эндокрин алмашинув ва психоэмоционал бузилишлар ҳамда гиперпластик жараёнларнинг клиник-патогенетик механизмларини ўрганиш аёлларга тиббий ёрдам кўрсатиш даражасини ошириш имконини беради. ЖССТ концепциясига таяниб айтиш мумкинки, тўлақонли ҳаёт кечириш учун яхши кайфият ва ҲСни яхшилашга қаратилган саломатлик дастурлари керак бўлади<sup>2</sup>. Саломатлик ҳолати ва ҲСни баҳолаш даволаш-профилактика чораларнинг самарадорлигини ва олиб бориш тактикасини аниқлаб беради, ҳамда перименопауза давридаги аёлларни ногиронликка ва эрта ўлимга олиб келувчи коморбидликни олдини олади.

Республикада соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштиришга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда, «...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Соғлом қариш глобал устуворликка айланиши керак. Янгиликлар тўплами // ЖССТ. 06.11.2014.

<sup>2</sup> ЖССТ Бюллетени. 91-чиқариш, 9-сон, 2013 йил сентябрь, 621-715. Махсус мавзуй сон: репродуктив ёшдан ўтган аёллар саломатлиги. Соғлиқни сақлаш тизимларининг ҳаёт цикли давомида аёллар саломатлигини сақлашга қайта мослашуви. <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/9/ru/index.html>

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони.

мақсадида коморбид патологияли репродуктив ёшдан ўтган аёллар саломатлигини, предикторларни ўз вақтида аниқлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги ПФ-4310 сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча 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 республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Тадқиқот иши республикамизда фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишлари доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** Климатерийнинг патологик кечиш патогенези, молекуляр-генетик, морфологик, биокимёвий ва клиник-лаборатория усулларни қўллаб ташхислаш, замонавий терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий ва олий ўқув-таълим марказларида, жумладан, University of Sydney (Австралия), Christchurch Women's Hospital (Янги Зеландия), King's College Hospital, (Буюк Британия), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (АҚШ), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), академик В.И. Кулаков номидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология миллий тиббий тадқиқотлар маркази (Россия)да олиб борилмоқда.

Пери- ва постменопаузадаги аёллар саломатлигига бағишланган, тизимли узгаришларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида катор илмий натижалар олинган, жумладан: климатерик даврдаги бузилишлар ва менопаузал гормонал терапияни (МГТ) куллаш бўйича АҚШда - Women's Health Initiative (WHI), Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS); Европада - Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI); ҳозирги пост-WHI даврида «терапевтик имкониятлар дарчаси»да МГТ даври гипотезасининг асослилиги сўнгги йилларда амалга оширилган рандомизирланган когорт

---

<sup>4</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий тадқиқотлар шарҳи [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.cdhb.health.nz](http://www.cdhb.health.nz), [www.kch.nhs.uk](http://www.kch.nhs.uk), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.mad.nyu.edu](http://www.mad.nyu.edu), [www.stanford.edu](http://www.stanford.edu), [www.columbia.edu](http://www.columbia.edu), [www.illinois.edu](http://www.illinois.edu), [www.wcm-3.unipv.it](http://www.wcm-3.unipv.it), [www.unipi.it](http://www.unipi.it), [u-paris.fr](http://u-paris.fr), [www.bg.ac.rs](http://www.bg.ac.rs), [www.ncagp.ru](http://www.ncagp.ru) сайтлари маълумотлари асосида бажарилди.

тадқиқотларда ишончли тасдиқланган: Kronos Early Estrogen Study (KEEPS), Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Климактерик давридаги аёлларда ҲСни ўрганишга кўплаб тадқиқотлар бағишланган: кучли вазомотор симптомларда (академик В.И. Кулаков номидаги Миллий акушерлик, гинекология ва перинатология тиббий тадқиқот маркази, Россия Федерацияси), тўлиқ КСда (И.И. Мечников номидаги Санкт-Петербург Давлат тиббиёт академияси), МСда (Н.И. Пирогов номидаги Россия илмий тадқиқот тиббиёт университети) ҲС сезиларли пасайган ва коррекциянинг номедикаментоз: жисмоний фаоллик (Г.А. Альберхт номидаги Санкт-Петербург илмий ногиронлар реабилитация маркази), йога машгулотлари (University of Washington School of Medicine, USA, University of Duisburg-Essen, Germany), акупунктура ёрдамида (Taipei Medical University, Taiwan) ва медикаментоз усуларидан (ACOG, University of Pavia, Italy) сўнг ҲС яхшиланган.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида перименопауза давридаги аёлларда даволаш-профилактика чора-тадбирларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: ташхислашга персонал ёндошувни таъминловчи молекуляр-генетик текширув усулларини ва кейинчалик эндометрийнинг гиперпластик жараёнларини, психоэмоционал, нейро-вегетатив, метаболик бузилишларни даволаш бўйича; перименопаузал даврдаги аёлларни юқори коморбидлигини эътиборга олган ҳолда эрта anti-age-терапияни буюриш, факатгина турли миқдор ва комбинацияларни ўз ичига олган МГТ бўлиб қолмасдан, балки ёш ўзгаришларини коррекция қилиш ва олдини олишга қаратилган комплекс ёндошувли ҳаёт давомийлиги ва сифатига таъсир ўтказувчи даволаш-профилактик чора-тадбирларни такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Адабиётларда кенг спектрли клиник белгилар билан намоён бўладиган климактерийнинг патологик кечиш патогенезига катта эътибор қаратилмоқда. Масалан, Россия ва Европа олимлари сурункали психосоматик касалликлар КСнинг атипик ва узок (7,4-11,8 йил) давом этишига таъсир қилишини аниқладилар (Ильина Л.М. ва ҳаммуал., 2016; Avis N.E. et al., 2014). КСнинг кризли кечишига мойиллиги бўлган, симпатик тонуснинг икки қарра ошиши ва оқибатда шошилишч госпитализацияга олиб келиши билан тавсифланадиган вегетоневротик белгилари аниқланди (Расулева М.И., 2008; Агабабян Л.Р. ва ҳаммуал., 2017; Доброхотова Ю.Э. ва ҳаммуал., 2017; Freeman E.W. et al., 2014; Shams T. et al., 2014; Thurston R.C. et al., 2015). Хорижий муаллифлар маълумотларига қараганда (Randolph J.F. Jr. et al., 2013; Rossouw J.E. et al., 2013; Shazal S, et al., 2013; Avis N.E. et al., 2015), климакснинг эрта пайдо бўлиши ва патологик кечишига алоқадор натижалар турлича. Е.А. Сандакова ва ҳаммуал., (2014) чекиш, эрта менархе каби КС ривожланишига мойил айрим омилларни аниқладилар. Бошқа тадқиқотчилар ижтимоий (Reed S.D. et al., 2014), соматик (Tooher J. et al., 2013), психик (Bhat A. et al., 2017; Garay R.P. et al., 2019; Mulhall S. et al., 2017; Raglan G.B. et al., 2020) омиллар, шунингдек, асоратланган акушерлик-гинекологик анамнезининг таъсири юқори

эканлигини қайд этишади (Сметник В.П., 2014). Вазомотор белгилар билан эндотелиал бузилиш ва яллиғланиш маркерлари миқдори (Schoenaker D.A. et al., 2014; Thurston R.C. et al., 2015), шунингдек, кейинчалик юрак-қон томири касалликлари ҳамда когнитив бузилишлар ривожланиши хавфи ўртасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланди (Franco O.H. et al., 2015; Van Driel C.M.G. et al., 2018; Greendale G.A. et al., 2020). МС ва КСни ташкил этувчи «ёпик доира» ҳосил бўлиши исботланган (Шишкин А.Н. ва ҳаммуал., 2013; Нейфельд И.В. ва ҳаммуал., 2014; Joseph L.J. et al., 2014). Шу билан бирга МС ва унинг алоҳида компонентлари, хусусан семиришнинг эндометрий гиперплазияси (ЭГП) ривожланишидан (Шакирова Е.А. ва ҳаммуал., 2016; Станоевич И.В. ва ҳаммуал., 2016; Чехоева А.Н. ва ҳаммуал., 2019; Singh S. et al., 2013; Özdemir S. et al., 2015) эндометрий саратони (2-50% ҳолатда) пайдо бўлиши ва ривожланишига мойиллигига таъсири аниқланди (Özdemir S. et al., 2015; Gon S. et al., 2016; NICE, 2018). Эндометрий рецептивлиги муаммосига бағишланган кўплаб тадқиқотлар чоп этилишига қарамай, ҳозирга қадар ЭГП шаклланишининг универсал молекуляр-генетик предикторлари аниқланмаган (Ордянец И.М. ва ҳаммуал., 2014; Слюсарева О.А., 2016; Solomatina A. et al., 2012).

Ўзбекистонда менопаузал метаболик синдромда генлар полиморфизмини ўрганиш бўйича ишлар олиб борилган (Мирзахмедова Н.А., 2019), КСни даволаш бўйича ягона тўғри усул сифатидаги МГТ даволаш чизмалари ишлаб чиқилган ва уни қўллаш тўғрилиги ва патогенетик асосланганлиги борасида мунозаралар давом этмоқда (Асранкулова Д.Б. ва ҳаммуал., 2014), унинг турли кўринишда кечишида айниқса МГТга қарши кўрсатма бўлган вазиятларда даволашнинг муқобил вариантлари таклиф этилган (Расулева М.И., 2008; Агабабян Л.Р. ва ҳаммуал., 2017).

Бугунги кунда МГТни профилактика мақсадида тайинлаш бўйича умумқабул қилинган тавсиялар мавжуд эмас (IMS, 2016), ваҳоланки қариб бораётган аҳоли умрини узайтириш ва ХСни оширишнинг асосий тамойили профилактика эмас, балки терапиядир. Дори воситаларини қабул қилиш бошқа профилактика чора-тадбирлари сингари ҳаёт тарзини ўзгартириш умумий стратегиясининг бир қисми бўлиши керак. Турли гормонал терапия ёки ногормонал воситаларни бевосита таққослаш асосида бажарилган ишлар кўп эмас. Кўпинча белгиланган даво муҳим тиббий-ижтимоий муаммога ечим топа олмайди: қайталанишларни баратарф этиш, касалликнинг барқарор чекиниши, юрак-қон томир тизими, вегетатив қон томир ва психоэмоционал бузилишларга комплекс таъсир кўрсатиш имконияти ҳар доим ҳам мавжуд эмас. Перименопауза муаммолари мажмуи позициясидан аёлларни даволаш ва парваришлашга бўлган аниқ қарашнинг мавжуд эмаслиги таъсир механизми ва йўналиши турлича бўлган препаратларни қўллаб терапия ўтказиш чизмаларини қиёсий ўрганиш, шунингдек, клиник, метаболик ва психоэмоционал ўзгаришлар динамикасини таққослаш заруратини талаб қилади. Ташхислаш ва аёлларни даволаш алгоритмларининг йўқлиги ва уларнинг тизимлаштирилмаганлиги ушбу тадқиқотни ўтказишни тақозо этди.



**Тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ №01.1500213 «Акушерлик ва гинекологик патологияси бўлган аёлларда ташхислаш, даволаш, башорат қилиш, профилактикасини олиб боришнинг замонавий технологиялари» (2015-2018 йиллар) тадқиқот ишлари режаси, шунингдек, П-А-9-059 «Перименопауза даврида аёллар саломатлигини баҳолаш ва ҳаёт сифатини яхшилаш чораларини ишлаб чиқиш» (2008-2010) амалий ва И-8 31/19 «Пери- ва постменопаузада аёллар саломатлигини баҳолашга бўлган комплекс ёндашув ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида ишлаб чиқилган даволаш-профилактика чораларини жорий этиш» (2010-2011) инновацион лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** аёлларда перименопауза даври кечишини патогенетик асосланган ташхислаш, олдини олиш усуллари ҳамда уларни индивидуал ва персонал олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

кеч репродуктив, пери- ва постменопауза давридаги аёлларнинг саломатлигини ва ҳаёт сифатини баҳолаш;

перименопауза кечишидаги ўзига хосликларни аниқлаш, климактерий синдроми ривожланиш предикторларини белгилаш;

климактерий фазасига қараб, менопаузадаги метаболик синдром компонентлари белгиларининг учраш сонини аниқлаш;

пери- ва эрта менопаузада бачадондан аномал қон кетиш (БАҚК) кузатилган аёлларда эндометрийнинг морфологик ва гистокимёвий хусусиятларини аниқлаш;

пери- ва эрта менопаузада БАҚК кузатилган аёллардаги метаболик ва яллиғланиш каби ўзгаришлар TP53, TNF- $\alpha$ , ER, PR генлари полиморфизмлари вариантларига патогенетик жиҳатдан боғлиқлигини асослаш;

перименопаузадаги аёлларда психовегетатив ҳолати ва жинсий ҳаётни баҳолаш;

климактерик синдромни дифференциациялашган МГТ ва муқобил терапия усулида даволаш тамойилларини асослаш ҳамда даволаш-профилактика тадбирларининг клиник-лаборатор самарадорлигини баҳолаш;

перименопаузадаги аёлларда тизимли бузилишлар коррекциясига қаратилган ташхислаш, парваришлаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2006-2018 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академиясининг 2-клиникаси Аёллар саломатлиги марказида, Тошкент, Андижон, Фарғона, Бухоро шаҳарларида, Тошкент вилояти шаҳарларида, шунингдек, Тошкент, Андижон, Фарғона ва Бухоро вилоятларида назоратда булган 35-68 ёш оралиғидаги 1525 нафар аёллар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида аёлларнинг амбулатор варақалари, қон зардобини, сийдик, бачадон ва эндометрийнинг биоптатлари текшируви утказилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, гинекологик ва махсус: морфологик, гистологик, гистокимёвий, биокимёвий, молекуляр-генетик, психометрик, статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

климактерик даврнинг асоратли ўтиши предикторлари аниқланган, перименопаузадаги аёлларнинг ХСга таъсир қилувчи омилларнинг аҳамияти очиқ берилган, 82,1% аёлларда КС ривожланиши, уларнинг 1/5 қисмида бу жараён атипик ва аёлларнинг ярмида постменопаузада асоратли кечиши аниқланган;

аёлларда климактерик даврида қаришга олиб келувчи руҳий-жинсий муаммолар, шунингдек, пери- ва постменопаузадаги вегетатив-неврологик, когнитив бузилишлар тизимлаштирилган;

ёши ва КСнинг клиникаси мавжудлигига қараб ММС компонентлари аниқланган;

ЭГПнинг бошланиши, ривожланиши ва қайталаниши ҳамда бачадонд қон кетиши пери- ва постменопаузадаги метаболик бузилишлар билан патогенетик боғлиқлиги исботланган;

перименопауза даврида семизлик фонидаги ЭГПси ва бачадонда қон кетишининг генетик детерминантлар – эстроген (rs2228480 ER1); прогестерон (rs1042838 PR) рецепторлари; ўсма некрози омили (rs1042522 rs1800629 TNF- $\alpha$ ) ва апоптоз (Arg72Pro TP53) генларнинг аллеллар ва генотипик вариантлари учрашиш сони ўртасидаги концептуал боғлиқлиги аниқланган;

перименопаузадаги аёлларни даволаш, профилактика чоратадбирларини, дифференциал ёндашувни танлаш мақсадга мувофиқлиги асосланган ва уларнинг самарадорлиги қиёсий баҳоланган;

пери- ва постменопаузадаги аёлларни ташхислаш ва парваришлашга асосланган инновацион ёндашувлар ишлаб чиқилган, тадқиқот натижаларини комплекс баҳолаш асосида аёлнинг ҳолатини интеграцион баҳолаб, даволашнинг оптимал усули ишлаб чиқилган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

пери-ва постменопауза патологик кечишининг ривожланиш хавф гуруҳлари (предикторлари)ни шакллантириш мезонлари ишлаб чиқилган: КС, ММС, руҳий-жинсий бузилишлар эстрогентанкис шароитларига аёл организмнинг дезаптациясига боғлиқ бўлиб, бу ўз навбатида аёллар саломатлигини ифодалаши аниқланган;

тадқиқотда амалга оширилган анамнестик, метаболик (семизлик) ва молекуляр-генетик текширув найжаларини клиник баҳолаш (предикторлар) асосида PR гени Т/Т полиморфизми, TNF- $\alpha$  гени G/A rs1800629 ва TP53 гени Pro Arg72Pro аллели вариантларга эгаликнинг ЭГП ривожланиши, унинг қайталаниши ва кучайиши мумкинли билан боғлиқлиги аниқланган.

ЭГП билан боғлиқ БАҚК ривожланишида генлар полиморфизмини аниқлашнинг прогностик аҳамияти исботланган, хусусан: TP53 гени Pro Arg72Pro аллели, шунингдек, ЭГП қайталаниши хавфининг юқориги ҳамда метаболик генезли стандарт прогестерон терапияга толерантликнинг PR гени

T/T полиморфизмига ва яллиғланишнинг TNF- $\alpha$  генининг G/A rs1800629 гетерозигота вариантыга боғлиқлиги исботланган;

КС, ММС, руҳий-эмоционал бузилишлар бўлган перименопаузадаги аёлларни парваришlash учун индивидуал эҳтиёжлар, клиник ва лаборатор текширув натижаларига асосланган миқдорга қаратилган, шунингдек, молекуляр-генетик усулларга асосланган персоналлашган даволаш-профилактика усуллари ишлаб чиқилган;

перименопаузадаги аёлларни ташхисlash ва уларни парваришlash 2 электрон дастур-алгоритмлари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, маълумотларга статистик текширув усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти перименопаузадаги аёллар ҲСни яхшилаш мақсадида климактерий патологик кечишига патогенетик медикаментоз ва номедикаментоз таъсир чораларини кўриш ва аёллар саломатлигини баҳолашга дифференциациялашган ёндашувни белгиловчи янги билимларни кенгайтириш ва назарий асослари яратиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, тадқиқот климактерик ва ёндош тизимли бузилишларни ташхисlash, даволаш ва олдини олишга қаратилган. Перименопаузадаги аёлларни парваришlashга қаратилган индивидуаллашган ва персоналлашган ёндашув клиник-лаборатор кўрсаткичларини ҳамда умуман ҲСни яхшилайдди. Алгоритм кўринишидаги инновацион ишланмадан пери- ва постменопаузанинг патологик кечиши: КС, ММС, ЭГПни клиникасигача ташхисlash ва даволаш тактикасини аниқlashда фойдаланиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларнинг жорий қилиниши.** Перименопауза даври аёлларни даволаш-профилактика чораларини такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

«Климактерик синдром. Ташхисlash ва парваришlashга комплекс интеграцияланган ёндашув» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 июлдаги 8н-р/227–сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома КСнинг ташхисlash алгоритминини ишлаб чиқиш ва жорий этиш имконини берган ва климактерик даврдаги аёлларни парваришlashда даволаш-профилактика шахсий ёндашувлари ишлаб чиқилган;

«Менопаузал метаболик синдром. Ташхисlash ва парваришlashга интеграцияланган ёндашув» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 20 июлдаги 8н-р/228–сон

маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома перименопаузадаги аёлларнинг анамнестик, клиник, биокимёвий кўрсаткичлари асосида ММСнинг предикторларини ташхислаш алгоритми ишлаб чиқарилган;

Климактерик даврининг патологик кечишини комплекс ташхислаш, перименопаузадаги аёлларни парваришlashга индивидуал ёндашув бўйича олинган натижалар Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази қошидаги “Оила ва никоҳ” илмий-маслаҳат поликлиникаси, Наманган, Андижон вилоятлари перинатал марказлари ва Андижон шаҳри поликлиникаси фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 11 ноябрдаги 8н-з/149–сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар пери- ва постменопауза даврларида аёлларни парваришlashга қаратилган индивидуал ва персонал ёндашув умумий ҲСни яхшилайти ҳамда КС, ММС, депрессияларни ташхислаш ва даволаниш муддатини қисқартириш орқали, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 15 та, жумладан, 3 та халқаро ва 12 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 63 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 21 та мақола, жумладан 17 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етита боб, хулоса, адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертация ҳажми 204 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети кўрсатилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, олинган натижаларнинг илмий янгилиги, илмий ва назарий аҳамияти баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, чоп этилган ишлар, диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Перименопауза муаммолари. Патогенетик, диагностик даволаш-профилактик жиҳатлар»** деб номланиб, унда климактерий кечишининг патологик жиҳатлари назарий томондан ёритилган, КС, ММС, БАҚК келтирилган, ЭГПнинг клиник, гистологик ва молекуляр-генетик тавсифлари баён қилинган, психоэмоционал ва вегетатив бузилишлар пайдо бўлиш сабаблари ва клиник белгилари, тури терапия усуллариининг ютуқ ва камчиликлари, фойдали ва зарарли томонлари таҳлил қилинган, шунингдек, перименопаузадаги

аёлларни соғломлаштириш дастурларини яратиш муаммолари кўриб чиқилган, ушбу муаммоларнинг ҳал қилинмаганлиги ва аниқлаштириши кераклиги келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Пре-, пери- ва постменопаузадаги аёлларни ўрганиш материали ва усуллари**» деб номланиб, унда клиник материалнинг умумий тавсифи ва Тошкент тиббиёт академияси 2-клиникаси базасида ТТАнинг 2-сонли акушерлик ва гинекология кафедрасида бажарилган тадқиқот усуллари келтирилган. Тадқиқотлар учта босқичда амалга оширилган. Дастлабки босқичда тўлдирилган анкеталар таҳлили, умумий ва гинекологик кўрик натижалари, клиник-лаборатор таҳлиллар асосида 1525 нафар аёлнинг ҳолати қиёсий таҳлил қилинган. Аёллар 3 хил ёш тоифасига ажратилди: 1-гурухга (n=627) 35-44 ёш чегарасидаги репродуктив ёшдаги аёллар олинди; 2-гурухга (n=642) асосан перименопауза ёшидаги 45-54 чегарасидаги аёллар киритилди; 3 гурухни (n=256) асосан постменопауза давридаги 55-68 ёшдаги аёллар ташкил этди. Аёлларнинг ўртача ёши  $46,9 \pm 0,2$  ни ташкил этди. 1-гурух эрта ва вақтидан олдин менопаузанинг, шунингдек, пери- ва постменопаузлар патологик кечишининг предикторларини аниқлаш учун хизмат қилди. Иккинчи босқичда КСнинг тарқалиши, КС белгиларининг намоён бўлиш даражаси ва предикторлари аниқланди. Учинчи босқичда 44 дан 56 ёшгача бўлган (ўртача ёш  $54,7 \pm 3,7$ ) 265 та аёлдаги даволаш-профилактика чораларининг самарадорлиги ўрганилди, улар терапевтик ёндашувга қараб 7 та гурухга тақсимланган. Назорат гурухини даволаш олиб борилмаган 43 нафар аёл ташкил этди.

Дифференциацияланган персоналлашган даволашни олиб бориш учун БАҚК бўлган аёлларга (n=120) пери- ва эрта постменопауза даврида эндометрийдан алоҳида даволаш-диагностик қиринди олиниб, кейинчалик биоптатлари морфологик ва гистокимёвий текширувдан ўтказилди, ЭГП қайталаниши ва ривожланиши омиллари таҳлил қилинди ҳамда ЭГП қайталанишининг молекуляр-генетик маркерлари аниқланди. Якуний босқичда даволаш-профилактик ёрдам кўрсатишга бўлган алоҳида ва шахсий ёнлашув бўйича аёлларни даволашнинг 2 та электрон дастури ҳамда 2 та алгоритми ишлаб чиқилди.

Аёлларни тадқиқотга жалб қилиш мезонлари: ёши 35-68, тадқиқот бошланишига қадар камида 6 ой давомида МГТ, гормонал контрацепция, антидепрессантлар, шунингдек МСни даволаш препаратларини қабул қилмаганлик. Гурухга киритмаслик мезонлари: сут безида шиш бўлса, ҳозирги вақт ҳамда анамнезда эстрогенли ва бошқа хавфли ўсмалар мавжудлиги; декомпенсация ёки кучайиш босқичидаги сурункали касалликлар, ҳомиладорлик.

Аёллар комплекс текширувдан ўтказилиб, бунда қуйидаги умумклиник ва махсус тадқиқот усуллари қўлланди: психологик, биокимёвий, морфологик, гистокимёвий, молекуляр-генетик, инструментал, экспресс-гормонал ва статистик.

Аёлда КС борлиги ҳамда унинг оғирлик даражаси модификацияланган менопауза Купперман индекси (ММИК) бўйича баҳоланган. ВНС криз ҳолатларини баҳолаш А.М. Вейн саволномаси (2003)га асосан амалга оширилди, вегетатив жавоб типи – Кердо вегетатив индексини (ВИ) ҳисоблаш йўли билан, депрессия – CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression) саволномси бўйича, когнитив бузилишлар – Мини Ког тести ёрдамида, ҲС – Россия тиббиёт фанлар академияси қошидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий марказида ишлаб чиқилган саволнома (1998) бўйича баҳоланди. Кичик тос органлари УТТ LandWind medical Model Mirror2 50V60Hz500VA ультратовушли аппаратда амалга оширилган бўлиб, реал вақт режимида 3,5 МГц частотали конвекс трансабдоминал датчик ва иш частотаси 7,5 МГц га тенг вагинал датчик (Хитой) қўлланди.

ММС ташхиси антропометрия ҳамда биокимёвий тадқиқотлар асосида белгиланди: умумий холестерин (УХс), зичлиги паст (ЗПЛХ), зичлиги жуда паст (ЗЖПЛХ) ва зичлиги юқори липопротеинлар холестерини (ЮЗЛХ), атерогенлик коэффицентини ҳисобланди, Human (Германия) фирмаси реактивларидан фойдаланган ҳолда «Hoffman-La-Roche» (Австрия) фирмаси анализаторларида энзиматик ферментатив усулда триглицеридлар (ТГ) аниқланди; 5010V5+ (Германия) биокимёвий ярмаавтомат анализатор-фотометрда глюкозотолерант тест ўтказиш орқали глюкоза миқдори аниқланди, ООО «Хема» (Россия) тест-тизими орқали ELISA иммунофермент анализаторида С-реактив оқсил (СРО) аниқланди.

Пери- ҳамда эрта постменопаузада БАҚК табиатини аниқлаш, шунингдек, кейинги индивидуал даволаш тактикасини аниқлаб олиш мақсадида эндометрий морфологик ва гистокимёвий текширувдан ўтказилди. Бачадон бўшлиғини аспирация/қириш орқали олинган биоптатлар ва гистерэктомиядан сўнг олинган операцион материал ёрдамида серияли кесимлар тайёрланди, гистологик текширувлар учун гематоксилин ва эозин билан бўялди, турли структураларни аниқлаш учун – гистокимёвий текширувлар ўтказилди: бириктирув тўқималарининг коллаген толалари – Ван-Гизон бўйича, углевод ва мукополисахаридлар – ШИК-реакция бўйича, РНК - Унна-Браше бўйича, ДНК – Фельген бўйича бўялди. Препаратлар окуляр микрометр-15 (ОМ)ли МБИ-6 (Россия), Leica (Германия) нур-оптик микроскопда кўрилди.

Генетик ўзгаришлар ўзига хослигини аниқлаш ҳамда БАҚК ли аёлларни индивидуал даволашни ишлаб чиқиш учун молекуляр-генетик текширувлар ўтказилди. Қон намуналари олингандан сўнг «ИнтерЛабСервис» МЧЖнинг (Россия, Москва) «Рибо-преп» реагентлар тўплами ёрдамида периферик қон лимфоцитларидан геном ДНК ажратилиб (Sambrook J. et al., 1989), ДНК намуналари сифати NanoDrop 2000 «Thermo Scientific» (USA) спектрофотометрида текширилди. 4 та ген: позициялардаги rs1800629I TNF-a, G-308A гени, TP53a гени Arg72Pro, шунингдек, ER гени G/A (rs2228480) ва PR гени G/T (rs1042838) НПФ Литех МЧЖ ва НПО Снтол (Москва) фирмаси тўплами орқали амалга оширилди. Ўрганилган локуслар детекцияси ва

амплификацияси GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, США) ва CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) термоциклерлари ёрдамида махсус ПЗР ва реал вақт режимидаги ПЗР нинг аллеллар усули орқали амалга оширилди. ДНК фрагменти узунлиги маркери сифатида MspI рестриктазаси («СибЭнзим», Новосибирск) билан парчаланган pUC19 плазмидаси олинди. Амплификация ўзига хослиги ҳамда ҳосил бўлган амплификат миқдори горизонтал электрофорез усулида ажратилиб, текширилди, фотокамера ўрнатилган УФ-трансиллюминатор ёрдамида аниқлаштирилди.

Олинган натижалар «OpenEpi 2009, Version 2.3» амалий дастурлар пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. ДНК (rs1800629I TNF-а в позициях G-308A гена, Arg72Pro гена TP53, а также G/A (rs2228480) гена ER и G/T (rs1042838) гена PR)нинг ўрганилган локуслари генотиплари тақсимланишининг Харди-Вайнбер (РХВ) анъанавий тақсимланишидан қанчали оғиши «GenePop» дастури ёрдамида амалга оширилди. Ҳар бир генетик маркернинг прогностик аҳамияти (<http://vigg.ru/fileadmin/user-upload/Rubanovich/>) дастури орқали аниқланади. Ассоциациялар даражаси odds ratio (OR) шанслари ва relative risk (RR) ривожланиши хавфи нисбати кўрсаткичи қийматларида баҳоланиб, белгилар боғлиқлиги Спирмен (г) корреляцияси коэффициенти билан ҳисобланди.

**«Пре-, пери- ва постменопаузада аёллар саломатлиги ҳолати ва ҳаёт сифати»** деб номланган учинчи бобда организмнинг репродуктив ҳамда умумий қариш динамикасини баҳолаш натижалари келтирилган, шикоятлар, анамнез ва клиник текширувлар натижаларини ўрганиш йўли билан климактерик синдром патогенезининг асосий бўғинлари очиб берилган.

Ёш ўтиши билан соматик, психик ва гинекологик ҳолатларнинг қиёсий таҳлили кейинчалик МСни келтириб чиқарадиган касалликлар учраш сони ошишини кўрсатди: юрак ишемик касаллиги - 1,3 дан 11,3%га, қандли диабет (ҚД) – 1,1 дан 5,5%га, гипертоник касаллиги (ГК) - 9,7 дан 38,3%га, семизлик - 29,7 дан 51,5%гача ва депрессия - 13,6 дан 19,1%га. Бундай тенденция перименопауза билан айниқса кўпроқ кузатилди. Ўртача ҳисобда оғриқ (турли жойлардаги оғриқ, кўпроқ бош оғриғи) ва тез-тез сийиш омили 2 баравар ошган, бу эса аёллар ХСни жиддий пасайишига олиб келган. Шу билан бирга, ёш ўтиши билан тарқалиши камайган касалликлар ҳам аниқланди: гастрит ва ошқозон яраси – 23,4 дан 18,4%га, пиелонефрит – 22,3 дан 15,6%га ва анемия – 21,7 дан 2,7%%га. Акушерлик анамнези кўп тукқанлар, аборт қилдирган ва ҳомиласи тушган аёллар улуши юқорилигини кўрсатди, бунда туғруқ жараёнига жарроҳлик аралашуви ёши катта аёллар гуруҳига қараганда кеч туғруқ ёшидаги аёлларда 1,6-2,5 баравар кўпроқ учради. Перименопаузадаги аёлларда бошқа ёш тоифасидаги аёлларга қараганда миометрий (16,4%) ва эндометрий (8,4%) гиперпластик жараёнлари кўпроқ учрайди. Жаҳондаги ўртача менопауза ёши (49,24±1,73 ёш)га қараганда бизнинг минтақада аёлларимиз менопаузаси эртароқ бошланишини аниқладик (46,7±0,2 ёш). Жарроҳлик менопаузаси (ЖМ) 5,5% ҳолатда кузатилиб, ўртача ҳисобда 42,6±0,6 ёшда бошланган, деярли ҳар ўнинчи аёлда (11,8%) муддатидан олдинги ва эрта менопауза кузатилган,

яъни ўртача ҳисобда  $40,9 \pm 0,3$  (26 ёшдан 45 гача) ёшда бошланган, ваҳоланки IMS (2016) маълумотларига кўра, спонтан муддатидан олдинги ва эрта менопауза учраш сони 1%ни ташкил этади. Тахминан аёлларнинг 26%ида менопауза 45 ёшдан олдин, 54% да – 45-50 ёш оралиғида ва 20% да 50 ёшдан сўнг бошланаган.

Ўтиш даврида юзага келадиган гормонал ўзгаришлар йиғиндиси олий мия структуралари – гипокамп, лимбик тизим, терморегуляторлик, қон томирни ҳарактлантирувчи марказ фаолияти бузилишига олиб келади, бу эса нейровегетатив синдром ва психоневрологик ҳолатлар клиник белгиларини келтириб чиқаради. Дарҳақиқат, ММИКни баҳолаш шуни кўрсатдики, биз текширувдан ўтказган аёлларимизнинг аксарияти КС билан оғриган (91,6-95,4%) ва ўртача ҳисобда 7,7% аёллардагина шаклланган КС белгилари бор. Патогномоник ва менопауза билан боғлиқ қизиқ кетиш белгиси пременопаузадаги ҳар иккинчи ва пери- ҳамда постменопаузадаги (мос равишда 49,4 ва 51,9%) ҳар 5чи аёлда (22,8%) кузатилган. Барча ёш тоифаларидаги аёлларда КСнинг енгил кечиши кузатилди, пери- ва постменопаузадаги 1/3 аёлларда ўртача оғир тури қайд этилган, оғир климактерик бузилишлар - у 1,2% аёлларда кузатилган. Перименопауза даври КС атипик кечиши ва манифестацияси кўшилиши (20,5%да) ҳамда КСнинг соматик патология билан асоратланган (27%) ва постменопаузада учраш сони бақарор ортадиган (49,1%) шаклининг ишончли кўпайиши жиҳатидан энг нозик давр саналади, бу эса ҲС ҳамда унинг давомийлиги пасайишига олиб келади.

ММИКни баҳолаш пре- дан постменопаузагача бўлган нейро-вегетатив бузилишлар, перименопаузада кучли психоэмоционал ва нейровегетатив бузилишлар, постменопаузада эса моддалар алмашинуви-эндокрин бузилишлар давомийлигини кўрсатди. Демак, даволаш-профилактика йўналиши STRAW (2012) бўйича кўриб чиқиладиган барча ёш тоифалари давомида (3b кеч репродуктивдан тортиб +2 постменопаузагача) нейро-вегетатив бузилишлар баратараф этилишига йўналтирилганган бўлиши керак; перименопаузада психоэмоционал соҳада коррекция талаб этилади, метаболик бузилишларнинг профилактик йўналиши иложи борича эртароқ ёшдан бошланиши керак (-3b, -3a, +2), даволаш эса – кеч постменопаузагача (+2) давом этиши лозим.

КС ривожланиши предикторларига ҳам алоҳида эътибор қаратилмоқда, соғломлаштириш дастурини танлаш ва юритишга бўлган индивидуал ёндашув айнан шунга асосланиш лозим. КС предикторлари қуйидагилар: соматик касалликлар: қалқонсимон без (OR=8,4) ва буйрак (OR=4,4), ҚД (OR=3,3), семириш (OR=2,3) ва ГК (OR=2,2); акушер-гинекологик ҳолат: ЖМ (OR=7,9), бачадоннинг қин усти ампутацияси (БҚУА) (OR=6,7), бачадон бўшлиғини қўл билан текшириш (ББҚТ) (OR=6,0), анамнездаги кесарча кесиши (OR=2,6) ва бачадон миомаси (OR=3,9), шунингдек, ижтимоий ҳолат: шаҳарда яшаш (OR=2,1). КС ривожланиши ҳимоя (протектор) омиллари қуйидагилар: эрга тегмаганлик (OR=0,3); тиббиёт ходимлари (OR=0,6). КС



оғирлик даражаси ҳамда кечиш давомийлиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланди ( $r=0,75$ ).

Аёлларда ҲСнинг қиёсий таҳлили кўрсатишича, пери- ва постменопаузада жисмоний фаоллик (ЖисФ) кўрсаткичлари ишончли пасаяди, генитоуринар атрофия, клиник диспареуния, жинсий мойиллик ва жинсий қониқиш пасайиши, шунингдек, эр йўқлиги туфайли жинсий муаммолар пайдо бўлади. Менопауза даврида саломатликнинг субъектив баҳоси (ССБ) бошқа гуруҳларга қараганда ишончли тарзда юқори бўлиб ( $P\leq 0,05$ ) кўпинча уйқунинг бузилиши, тез-тез сийиш/сийдик тутмаслик, оғриқ синдроми билан боғлиқ бўлган. Перименопаузадаги ҳар бир 10чи аёл ҲСнинг қоникарсиз баҳоси (11,3%) гонадотроп гормонлар флюктуацияси фонида аёлларнинг эстрогентанқис ҳолатига ўтиши мураккаб кечишдан далолат беради. КС борлиги ва ҲС паст баҳоланиши ўртасида боғлиқлик борлигини аниқладик ( $r=0,55$ ). ҲСнинг деярли барча КС ташкилий белгилари бор аёлларда бундай белгилар бўлмаган аёлларга қараганда ишончли пасайган: ЖисФ, рухий ҳолат (РХ), жамоатчилик ва шахсий фаолият (ЖамФ ва ШФ), шунингдек, жинсий фаолият (ЖинФ) ўртача баллари перименопаузадаги аёлларда 1,5 барабар юқори бўлган. Ундан ташқари, КС оғирлик даражасининг ортиши билан ҲС кўрсаткичлари деярли 2 барабар прогрессив ошган ( $P\leq 0,05$ ).

КС бўлган аёлларни текшириш натижалари кўрсатишича, унинг оғирлик даражаси ошиши билан, соматик патология прогрессив ортиши кузатилди: юрак қон-томир касалликлари – 45,3 дан 72,2%гача, эндокринопатиялар – 22,0 дан 44,4% гача ( $P\leq 0,05$ ). Енгил даражали КС бўлган ҳар бир 4-аёл ва оғир даражали ҳар бир 3-аёл сийдик чиқариш тизимида муаммолари борлигини айтишган. ОИТ патологияси климактерий физиологик кечадиган аёллар гуруҳига қараганда КС ли аёлларда 3-3,8 барабар кўпроқ кузатилган. ССБ кўрсатишича, КСнинг енгил кечиши белгиси кўпгина ҳолларда умумий ҳолатини ёмонлаштирмади, 2-даражали КС да деярли ҳар бир 5-аёл, 3-даражали КС да эса аёлларнинг 2/3 қисми ёмон ҲСдан шикоят қилишган, бу эса аёл ҳаётининг барча жабҳаларига эстрогентанқислик жиддий таъсир қилишини кўрсатади.

Шу тариқа, перименопаузада ЖисФ, ЖинФ, шунингдек, ССБ нинг пасайиши ҲС даражасининг пасайишида хал қилувчи омил саналади; постменопаузада эса бундай омил ЖисФ пасайиши ҳамда соматик ва асаб-психик ҳолатига бўлган шикоятлар, қатор ҳолатларда аёллар ўз саломатлиги борасида юқори фикрда эканлиги кузатилди. КС бўлган аёлларда ҲСнинг барча ташкил қилувчилари ёмонлашган, айниқса ЖисФ, соғлиқдаги хавотир-депрессия, сексуал қоникмаслик ва сексуал мойиллик пасайиши кучайган.

Диссертациянинг «Менопаузали метаболик синдром» номли бобида ёш ва КС белгилари борлигига қараб МС ташкил қилувчилари учраш сони қиёсий таҳлил қилинган.

Бел айланаси – МС нинг бош мезони бўлиб, ёш ўтиши билан тана вазни индекси (ТВИ) тинимсиз ўсиб боради,  $P<0,05$ . Ундан ташқари, кеч репродуктив даврдан бошлаб ҳар бир учинчи, постменопаузага келиб эса –

хар бир иккинчи аёл семизликдан азият чеккан. КС оғирлик даражасига қараб, бел айланаси ва ТВИ кўрсаткичлари жадалроқ ортиб борган,  $P \leq 0,05$ . Бел айланаси  $< 80$  см кўрсаткичи климактерийда фаровонлик кўрсаткичининг яққол ифодаси бўлиб КС ривожланиши хавфини 2 баравар камайтирган ( $OR=0,5$ ). Ортиқча вазн ҳамда семизлик КС ривожланиш хавфини оширади, аммо КС ривожланиш хавфи II даражали семизлик бўлган аёлларда ўта юқори ( $OR=8,1$ ). Демак, КС клиникасининг оғирлашиши билан ТВИ ва бел айланаси кўрсаткичлари кескин ортган, бу ёшга қараганда ҳам кўпроқ бўлди.

Барча текширилган аёлларнинг 18,5% идагина анамнезда ГК қайд этилган, ММС -  $AB \geq 135/85$  мезони эса 1,5 баравар кўпроқ кузатилган. Ҳар бир бешинчи аёлда текширувда гипертензия илк бор аниқланган. Ёшига қараб АБнинг 135/85 мм.сим.уст. ва ундан ортиққа ошиши кузатилган: 1-гуруҳда - ҳар бир бешинчи аёлда, 2-гуруҳда – ҳар бир учинчи аёлда, 3-гуруҳда – ҳар иккинчи аёлда. ГК борасида ҳам худди шундай манзара кузатилган (9,7 дан 38,3%га). ГК ҳам, АГ ҳам КС ли аёлларда 2 марта кўпроқ қайд этилган, КС оғирлик даражасининг ривожланиши билан АГ ва ГК учрашишни ҳам, АБ ўртача қийматларининг ҳам ортиши кузатилган. Таъкидлаш жоизки, КС борлиги ҳам, унинг оғирлик даражаси ҳам ёш омилидан ҳам кўпроқ АБ кўрсаткичларига таъсир қилган: КС оғирлиги даражаси ортиши билан АГ частотаси 21,7 дан 77,8%гача ортган, ГК – 16,4 дан 55,6%га ортган. 3-даражали КС ли ҳар бир иккинчи аёлда АБ ҳам юқори бўлган, висцерал семизлик ҳам кузатилган.

МС кеч репродуктив ёшдан (27,5%) тортиб постменопаузагача (28,1%) бўлган деярли ҳар бир учинчи аёлда ривожланган бўлиб, перименопауза (33,9%)да бўлган аёлларда МС ишончсиз кўпроқ қайд этилган. Перименопауза бўлган аёлларда МСнинг асосий компонентлари учраш частотасига кўра қуйидаги кетма-кетликда жойлашди: Бел айланаси  $> 80$  см – 73,7%, дислипидемия – 33,1%, АГ – 31,9%, қўшимча компонентлар - семириш – 38,6%, ортиқча вазн 32,6%, гиперхолестеринемия – 65,3%, юқори атерогенлик коэффиценти – 66,9%. Бу ММС қонунийлиги ва унинг ортиб бораётган эстрогенанқислик шаклланишидан далолат беради. Перименопауза ММС пайдо бўлиши ва кейинчалик дунёда ҳам, Ўзбекистонда ҳам ўлимнинг бош сабабчиси бўлган юрак-қон томир касалликларига айланиши жиҳатидан энг хавфлидир. Юрак-қон томир касаллиги ривожланишининг мустақил предиктори СРО кўрсаткичи бўлиб, унинг даражаси аёлларда юқори бўлиб, ММС бош кўрсаткичи – бел айланаси ( $r=0,43$ ) билан корреляцияланган. Биз ММИК клиник кўрсаткичлари ва атероген гипертриглицеридемия ( $r=0,6$ ), кўрсаткичлар бел айланаси ( $r=0,43$ ) ва ТВИ ( $r=0,38$ ), шунингдек, ҲС ва ТГ ( $r=0,31$ ) ҳамда атерогенлик коэффиценти ( $r=0,62$ ) кўрсаткичлари ўртасидаги бевосита ишончли корреляцияни аниқладик. КС оғирлик даражаси бўлган аёлларда углевод ва липид алмашинуви частотаси климактерий физиологик кечадиган аёлларга қараганда 1,2-2,9 баравар ошган. Атерогенлик коэффиценти ( $OR=6,9$ ), ТВИ $\geq 25$ ( $OR=7,0$ ), ММС ( $OR=3,9$ ) ва унинг таркиби: бел айланаси $> 80$  см ( $OR=2,1$ ), НТГ ва КД, ( $OR=2,9$ ) кўрсаткичлари юқори бўлган ва

дислипидемия ( $OR=2,9$ ) бўлган аёлларда КС ривожланиш хавфи юқори бўлган. КСда УХс миқдори 19,5%га, ТГ эса – 23,5%га, ПЗЛХ эса – 26%га, атерогенлик коэффициенти – 44,7%га ошди, қон томир яллиғланиши кўрсаткичи ва юрак-қон томир касалликлари предикторлари ошиш фониди – КС белгиларисиз аёллар гуруҳида СРО 1,6 марта ошган.

Шу тариқа, КС ва МС бир-бирига таъсир қилади. МС ни ташкил этувчилар частотаси ёш ўтиши билан ортади, аммо КС бўлганда ва унинг оғирлик даражаси ошганда унинг ўсиш динамикаси яққолроқ намоён бўлади. КС да дислипидемия атероген хусусиятга эга бўлади, бу эса атерогенлик коэффициенти ва СРО кўрсаткичлари ошишида кўринади. Олинган натижалар пери-, постменопаузадаги аёлларда ҳамда КСли аёлларда ММС алоҳида белгилари, тўла шаклланган ММСнинг кенг тарқалишидан далолат беради, бу эса ХС паст кўрсаткичи билан ифодаланади.

**«Перименопаузада бачадон қон кетишлари бўлган аёлларда эндометрий ҳолати»** деб номланган бешинчи бобда клиник, морфологик, гистокимёвий, молекуляр-генетик белгилар ўрганилган бўлиб, улар БАҚК бўлган 41-56 ёш оралиғидаги 120 нафар беморда ЭГП пайдо бўлиши, ривожланиши ва қайталаниши омиллари, патогенетик бўғинларини аниқлаш, ушбу патологияни даволашга бўлган нафақат индивидуал, балки персоналлашган ёндашувни асослаш имконини берди.

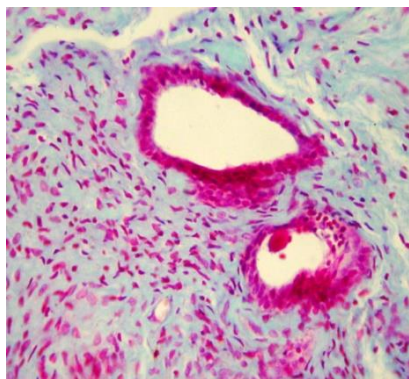
Пери- ва постменопаузада метаболик бузилишлар бўлган аёлларда ЭГП ривожланишининг юқори хавфи аниқланди: бунда семиришда ( $OR=3,3$ ), 2- даражали ҚБ ( $OR=3,6$ ), ГК ( $OR=1,3$ ), шунингдек: анамнезда акушерлик қон кетишлари ( $OR=17,3$ ), эндометриоз ( $OR=31,1$ ), бачадон миомаси ( $OR=3,2$ ), кичик чанок аъзоларини яллиғланиш касаллиги ( $OR=5,2$ ), бепуштлик ( $OR=3,5$ ), ҳомиланинг тушиб қолиши ( $OR=1,9$ ) шунингдек, сурункали гепатохолецистит ( $OR=3,0$ ), бу эса холестериннинг чиқиб кетишини пасайтириб, гиперхолестеринемия ривожланиши, шунингдек, жинсий стероидларни боғлайдиган глобулинни ишлаб чиқишнинг пасайишига олиб келади, қон зардобиди эстрогенлар ва андрогенлар эркин фракциялари циркуляцисига шароит яратиб беради, ЭГП ва МСни кучайтиради.

ЭГП бўлган 120 та бемордан 26 (21,7%) тасида БАҚК қайталаниш характерига эга бўлиб, 13 (50%) таси гормонал ва яллиғланишга қарши терапиядан иборат реабилитация курсини қабул қилишмаган. Бунда уларнинг 73,1%ида ортиқча вазн ва гистологик жиҳатдан тасдиқланган сурункали эндометрит бўлган. Перименопаузада БАҚК пайдо бўлишининг энг кўп учрайдиган сабаби ЭГП (73,3%) бўлиб, деярли ҳар бир учинчи беморда ЭГП дан ташқари бачадон миомаси, шунингдек, эндометрит (27,5%) қайд этилган (33,3%). Аденокарцинома 2 та беморда аниқланган, эндометрий саратони – битасида, учта беморда асоратланган оилавий саратон анамнези бўлган ва 2 тасида - шаклланган МС қайд этилган.

Без-эпителий ҳамда строма-қон-томир компонентларида аниқланган патоморфологик ўзгаришлар дисциркулятор, айрим ҳолларда эса эндометрий яллиғланиш ва дизрегенераторлик жараёнлари билан характерланган. Семириш фониди ЭГП ривожланиши ҳолларида қон-томир патоморфологик

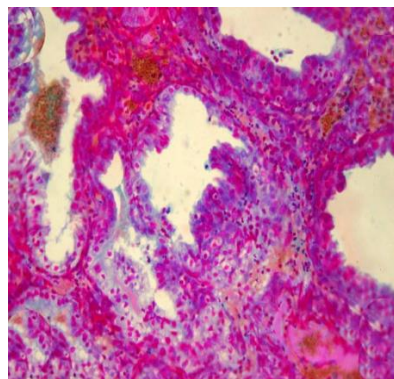
Ўзгаришлар кучлироқ бўлиб, артериал қон томирларнинг барча бўлимларига тарқалган. Бунда майда артериялар ва артериолалар деворнинг анча қалинлашуви ҳисобига торайган, айримлари эса бутунлай бекилиб қолган.

Эндометрий структур элементлари профилератив фаоллигини аниқлаш учун гистокимёвий текширувлар ўсиб бораётган без эпителийсида РНК концентрацияси энг юқорилигини ва без эпителийсида ҳам, строма хужайраларида ҳам ДНК тугунлари бир хил эмаслигини кўрсатди.



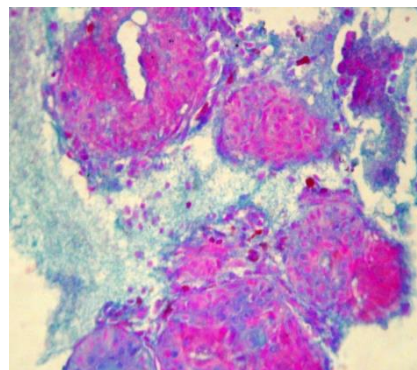
1-расм. Атипиясиз оддий ЭПП.  
Ранги: Унна-Браше бўйича. Ув: ок.10, об.40.

Безлар эпителийсида РНКнинг юқори миқдори



2-расм. Атипиясиз мураккаб ЭПП.  
Ранги Фельген бўйича. Ув: ок.10, об.40

Ядро эпителийсининг безларда ДНК моддасининг юқори миқдори.



3-расм. Атипиясиз мураккаб ЭПП.  
Ранги: Унна-Браше бўйича. Ув: ок.10, об.40.

Пролифератив фаол безлар хужайрада РНКнинг булаклари

Атипиясиз оддий ЭПП кистоз бўшлиқлари ҳосил бўлиши, эпителийнинг бир хил қалинлашмаслиги, РНК миқдори юқорилигида намоён бўлди (1-расм), у айниқса эпителий цитоплазмасининг қизил-пушти рангига бўялган каби пролиферацияланган кўп қаторли эпителий безларида кўп бўлган. Сурункали яллиғланиш ва склероз фондаги атипиясиз оддий ЭПП ДНК миқдори юқори бўлган, киста кўринишида кенгайган деформацияланган безлар ҳосил бўлишида намоён бўлган. Атипиясиз мураккаб ЭПП зич жойлашган, гиперплазияланган безсимон, аденаматоз ўзгарган тузилмалар кўринишида намоён бўлган. Юқори ва кўп қаторли эпителийнинг кучли пролифератив фаоллиги билан бир қаторда ядроларда ДНК миқдорининг юқорилиги (2-расм) ва айниқса кўпқаторли ва аконтотик пролиферацияланган безларларда РНК миқдорининг юқорилиги (3-расм) ва ШИК-ижобий модданинг юқори миқдори кузатилди.

ЭПП молекуляр механизмларини ўрганиш ва уларнинг фармакологик коррекциясини излаш — замонавий молекуляр тиббиётнинг тезкор ривожланиб бораётган соҳаларидан биридир. Тадқиқотлар кўрсатишича, БАҚК бўлган аёллар гуруҳида ER гени полиморфизми (rs2228480/594) G/G генотиби ЭПП ривожланиши генетик детерминантлари эмас. Ундан ташқари, унинг аниқланиши семириш фонда ЭПП ривожланишида протекторлик вазифасини ўтайди ( $\chi^2=5,7$ ;  $P=0,02$ ;  $RR=0,8$ ;  $OR=0,3$ ). Бу яна бир марта ЭПП эстроген боғлиқлигини кўрсатиб, унинг эстрогентерапияга бўлган оқилона жавобини олдиндан белгилаб беради. Семиришда метаболик дисфункция сурункали яллиғланиш билан кечади, бу эса ДНК зарарланишига олиб келади, ЭПП ривожиди, айниқса унинг семириш ва МГТ фонда қайталаниш

сабабли ривожланишида генлар полиморфизми (хусусан, кўп учрайдиган ER гени полиморфизми (rs2228480/594) G/G генотиби) протекторлик ролининг пасайишини айнан шу билан изоҳлаш мумкин. Семириш фонида қайталанаётган БАҚК ( $\chi^2=6,2$ ;  $P=0,01$ ;  $RR=8,9$ ;  $OR=9,6$ ) бўлган аёлларда PR гени T/T полиморфизмининг камёб гомозиготали варианты (s1042838)нинг етакчилик қилиши БАҚКдаги анъанавий прогестеронли қайталанишга қарши терапияга бўлган жавобнинг йўқлигидан ишончли тарзда далолат бериши мумкин. Семизлик ва пери- ва постменопаузада ЭГП ўртасида фенотипик боғлиқлик аниқланиб, БАҚК ва семизлик бўлган аёлларда PR гени G/T полиморфизми (rs1042838) самарадорлиги тасдиқланган, ( $OR=2,1$ ;  $P=0,02$ ) ушбу ген полиморфизмини пери- ва постменопаузада ЭГП ривожига номзод деб ҳисоблаш мумкин. Семизлиги бор, семизлиги йўқ БАҚКли аёлларда назорат гуруҳига қараганда А аллели ( $\chi^2=4,2$ ;  $P=0,06$ ;  $RR=1,7$ ;  $OR=1,8$ ), TNF- $\alpha$  гени G/A rs1800629 генотиби ( $\chi^2=4,3$ ;  $P=0,04$ ;  $RR=1,7$ ;  $OR=1,9$ )нинг статистик аҳамиятли ошганлиги қайд этилган. БАҚК ва семизлик бўлган аёлларда TP53 гени Arg72Pro полиморфизми маркерининг прогностик самарадорлигини аниқладик ( $OR=2,2$ ;  $P<0.05$ ). Arg/Arg ни семириш фонида БАҚК ривожланишининг нисбатан ишончли протектори, Pro/Rго ни эса унинг предиктори деб ҳисоблаш мумкин.

Метаболик бузилишлар коррекцияси этиопатогенетик асосланган бўлиб, ЭГП ва семизлик бўлган аёлларни комплекс даволаш терапиясига кириши керак. Ундан ташқари, анамнезни аниқлаш БАҚК бўлган аёлларда, айниқса оиласида онкоанамнез оғир бўлган бўлган аёлларда генетик полиморфизмни ўрганишга сабаб бўлди, зеро фақатгина морфологик ўзгаришларни ўрганиш малигнизациягача ЭГП ривожланиши хавфи прогнозини тузиш имконини бермайди. Шу муносабат билан прояслиғланиш маркери (TNF- $\alpha$ ), ангио- и неогенез TP-53 маркерлари генлари полиморфизми, шунингдек, жинсий стероидлар рецепторлари генлари – ER1 ва PR ларни ўрганиш клиникадан олдин эрта ташхислаш ва гиперпластик жараёнларни оптимал даволаш йўллари излаш имконини бериши мумкин, натижада бу хавфли жараён билан якун топиши мумкин. Шу тариқа, шахсий ва оилавий анамнези мураккаб бўлган 3 та аёлда камёб “мутант” TP53 гени Pro/Pro гомозиготаси аниқланди. Пери- ва постменопаузада ЭГПли бўлган аёлларни анамнезни, гистологик, гистокимёвий таҳлиллар натижалари ва генетик мойилликни ҳисобга олиб бориш бўйича таклиф этилган алгоритм даволашда юқори самарадорликка эришиш имконини берди (95%).

**«Климактерий даврида аёлларда невротик ва жинсий бузилишлар феноменологияси»** деб номланган олтинчи бобда аёлларда ёшига, шунингдек, КС оғирлик даражасига қараб психоэмоционал, нейровегетатив ҳамда жинсий бузилишлар кўрсатилган.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, менопаузал ўтиш даврида 1-ёш тоифадаги аёлларга қараганда депрессия учраш сони 1,4 баравар ошади (19%). Оқилона даволаш-профилактика чораларининг эртароқ бажарилмаганлиги сабабли депрессив ҳолат аёлларда постменопауза (19,1%) даврида ҳам сақланб қолди. Депрессия пайдо бўлиши, шунингдек, когнитив

бузилишлар ривожланиши жиҳатидан энг хавфли ёш бу 45-55 ёш оралиғидир. КС борлиги ҳамда унинг оғирлик даражасига қараб, психоэмоционал бузилишлар тарқалиши таҳлили шуни кўрсатдики, хавотирланиш ва депрессия ҳолати КС клиникасида КС бўлмаган бошқа аёллар гуруҳига қараганда 2 барабар кўпроқ учраган. Айтиш мумкинки, депрессия бош мия биологик субстратларидаги патологик ўзгаришлар, эстрогентакислик ривожланиши билан боғлиқ ҳолат бўлиши мумкин. Депрессия ривожланиш хавфи анамнезида оғриқ синдроми (OR=2,9) тез-тез сийиш (OR=2,8), миёда қон айланишининг ўткир бузилиши, гепатит, бепуштлик (OR=2,6), шунингдек, радикулоневропатия ва ҚД (OR=2) бўлган аёлларда ҳам юқори бўлган. Депрессия аёллар ҲСни анчагина камайтиради, бу эса беморлар берган баҳода кўринади. Хавотирли ҳолатлар учун аниқ белгиланган ёш критерийлари мавжуд эмас, кўркувлар эса ёшроқ аёлларга хос. Шу тариқа, дистимия, депрессия ва когнитив бузилишлар частотаси ёш ўтиши билан ортади, кўпинча, перименопауза давридан бошланади, депрессия кўпинча оғирроқ характер касб этади, хавотирланиш, лабиллик эса ёшроқ аёлларга хос.

Перименопауза СА кризлари, шунингдек, хавотир компоненти бўлганда ваҳима кучайиши жиҳатидан энг хавфли давр ҳисобланади. Климактерий патологик кечишида СА кризлари КС 1 ва КС 2 бўлган ҳар бир учинчи аёлда қайд этилган, КС 3чи оғирлик даражаси бўлганда эса икки баробар кўпроқ – 61,1% аёлда. Тескари боғлиқлик кузатилади: КС оғирлик даражаси ошганда симпатикотония ошиб, ваготония пасаяди. Кутилганидек, когнитив бузилишлар аёллар ёшининг ошиши, КС оғирлик даражасига қараб прогрессив кўпайган. КС оғирлик даражаси ортиши (OR=4,5) билан аёлларда КС сиз аёллар гуруҳига қараганда когнитив функция бузилишлари частотаси ортишини аниқладик.

Жинсий дисфункция барча ёш тоифасидаги аёлларда кузатилган, аммо максимал учраши перименопауза ва айрим белгиларига кўра постменопауза даврида аниқланди. Ушбу кўрсаткичлар куйидаги омиллар билан корреляция қилинган: жинсий ҳамроҳининг йўқлиги, функционал (жинсий органлар атрофик ўзгаришларини ва унинг натижасида диспаренунияни келтириб чиқарадиган эстрогентакислик) ва психологик («юракнинг бўшаб қолиши синдроми», депрессия, ишга лаёқатлик билан боғлиқ муаммолар, нафақага чиқиш туфайли ишни йўқотиш). КС1 даража 10% аёл, КС 2 даража 55 % ва КС 3 даража бўлган 61,1 % аёл жинсий ҳаётдаги ўзгаришлар тўғрисида айтиб ўтишган. Жинсий дисфункция белгиларининг борлиги КС ривожланиши хавфини оширади: жинсий мойиллик пасайиши/йўқлиги (OR=10,2-10,4), ўртача ва кучли диспаренуния (OR=1,8-1,9), жинсий алоқага киришишга розилик бермаслик (OR=2,3), жинсий алоқадан тез-тез воз кечиш (OR=6,1), жинсий қониқмаслик (OR=5,5), жинсий мойиллик пасайиши (OR=3).

Шу тариқа, психоэмоционал соҳадаги функционал бузилишлар барча ёш тоифадаги аёлларнинг ярмида кузатилган бўлиб, депрессиянинг оғир кўринишлари ҳамда депрессив-фобик бузилишлар кўпроқ менопауза даврида, айниқса КС бўлганда кузатилган. Ёшига қараб рухий саломатлик

нуқтаи назаридан аёллар  $X_{Si}$  тўлқинсимон ўзгаради – етилган репродуктив ёшдаги оптимал ҳолат перименопауза даврида ёмонлашади ва постменопауза даврига келиб барқарорлашади. КС бўлган аёлларда оғирлик даражаси ортиши билан ПС кўрсаткичлари барқарор ёмонлашади ( $P < 0,05$ ). Бу эса  $X_{Si}$ , жумладан, ПС ни баҳолаш заруратини тақозо этади, уларнинг кўрсаткичлари депрессия ва ваҳима борлиги ва унинг даражасини аниқлашга қаратилган махсус саволномалар билан бевосита боғлиқ ( $r=0,78$ ), бу эса саломатлик ҳолатини яхшилашга ва перименопауза патологик даври ва ундан кейинги, узоқ давр давом этадиган постменопауза даври профилактикасига қаратилган индивидуаллашган дастурни ишлаб чиқиш имконини беради.

**«Перименопаузадаги аёлларни соғломлаштириш дастурига индивидуал ёндашув»** номли еттинчи бобда клиник, инструментал-лаборатор кўрсаткичларга қараб, патогенетик асосланган даволаш-профилактика чоралари, шунингдек, бемор танлови натижалари кўрсатилган, бу эса аёлларни парваришлагга бўлган ёндашувларни индивидуаллаштириш ва персонификациялаш имконини берди.

Гормонал дисбаланс, кучли БАҚК фонида биз аниқлаган эндометрий патологияси генетик детерминантлари перименопаузада БАҚК бўлган 120 нафар аёлда дифференциацияланган, шахсга қаратилган даволашни олиб бориш имконини бериб, қайталанишга қарши реабилитация даволашни ўз ичига олган. Масалан, ЭГП сабабли БАҚК бўлган 52 та аёлга (семизлик фонида қайталанаётган БАҚК бўлган аёлларда PR гени T/T (s1042838) генотиби бўлган аёлларни истисно қилган ҳолда) прогестинлар перорал буюрилган – циклик ва узлуксиз узоқ режимларда норэтистерон 10-20 мг/сут – 48 (92,3%) беморда терапия самарали бўлган. Семизлиги бор ва семизлиги йўқ БАҚКли 32 нафар аёлда ER2 гени (rs2228480/594) полиморфизми G/G генотиби ва TP53 гени Arg/Arg Arg72Pro полиморфизми (онкогенездан ҳимояловчи) бўлганлиги учун уларга аралаш МГТ буюриш имконини берди, унинг самарадорлиги 93,8%ни ташкил этди. Дистрофик ўзгаришлар фонида эндометрит гистологик тасдиқланган БАҚК бўлган, А аллелли ҳам, TNF- $\alpha$  гени G/A rs1800629 генотиби ҳам бўлган аёлларга танланган консерватив гормонал терапия билан бирга яллиғланишга қарши терапия ҳам ўтказилди. БАҚК, мураккаб атипик ЭГП, РЭ ва оилавий онкоанамнез бўлган, шунингдек, TP53 гени Pro/Pro Arg72Pro генотиби ва PR гени T/T (s1042838) генотиби бўлган беморлар учун жарроҳлик даволаш тактикаси танланган. Терапия танлашнинг персонифицирланган усули юқори самарадорлигини кўрсатди (95%).

Кўрсатмалар, аёлнинг танловига қараб климактрий патологик кечган 222 нафар аёл даволаш-профилактика чораларининг у ёки бу курсини олишган:

1 гуруҳ (n=68) даги аёллар шейпинг машғулотларига қатнашган, улар кунига 40 дақиқадан дозаланган жисмоний машғулотлар қилишган;

КС бўлган 2-гуруҳдаги аёлларга (n=156) аралаш циклик МГТ тайинланган –17 бетта-эстрадиол 1 мг дан (циклнинг 1-28 кунлари) + 10 мг дан дидрогестерон/сут (циклнинг 14-28 кунлари);

КСнинг нейровегетатив белгилари кучли бўлган, аммо МГТга қарши кўрсатма бўлган ёки МГТни рад этган 3-гуруҳ аёллар (n=68) кунига 2 маҳал 1 тадан ёки кунига 2 маҳал 30 томчидан фитоэстроген *Cimicifuga Rasemosa* - Климадинон қабул қилишган.

ММС бўлган 4- гуруҳ (n=60) – статинлар - симвастатин 10 мг/сут.

Семизлиги бўлган пери- ва постменопаузадаги 5-гуруҳ аёллар (n=32) – сибутрамин 10 мг/сут. Дори қабул қилинган 1-ойда тана вазни 5%га камаймаса, доза 20 мг/сут гача оширилди.

КС белгилари бор ва жинсий бузилишлар бўлган постменопаузадаги 6-гуруҳ аёлларга (n=32) тиболон 2,5 мг/сут тайинланди.

Хавотирланиш-депрессия белгилари бўлган ва жинсий бузилишларга эга 7-гуруҳ аёлларга (n=28) – анксиолитик таъсирга эга антидепрессант – серотонин ва норадреналин қайта ушлаш селектив ингибитори (СваНҚУСИ) – пароксетин 10 мг/сут тайинланган.

Назорат гуруҳи (n=43) – перименопаузанинг оғир кечиши хавфи бўлган, даволанмаган аёллар. Амалга оширилган чора-табдиирларнинг клиник ва лаборатор самарадорлиги динамикада 3 ва 6 ойдан сўнг текширилган. Барча аёлларга соғлом турмуш тарзини юритиш бўйича тавсиялар берилган.

Ҳозирги босқичда КСли аёлларни даволашнинг патогенетик асосланган, “олтин стандарт”ли даволаш усули МГТ бўлиб, превентив, нейротроп, метаболит қон томир афзалликларига эга. Аммо гормонотерапияга бўлган салбий қараш, қарши кўрсатмалар борлиги ва МГТ қўллашнинг сўнгги натижаларидан хабардор бўлмаслик натижасида альтернатив ва медикаментоз ҳамда дорисиз терапия олаётган, климактерий патологик кечаётган аёллар сонини оширмоқда. ММИКни баҳолашдаги энг кучли ижобий ўзгариш МГТ қабул қилганлар гуруҳида кузатилиб, 61,2%ни ташкил этди, дозаланган жисмоний машқлар самараси нисбатан камроқ бўлган – 45,2%, фитотерапияли СваНҚУСИ даволаш чоралари самарадорлигида 3-ўрин эгаллади (мос равишда 33,9 ва 32,2%) (1-жадвал). Сибутрамин ва тиболон ижобий таъсири сезилмас бўлди (23,6 ва 25,7%). Терапиясиз ММИК кўрсаткичи 59,3%га пасайди. Клиник самара ва натижа, масалан, КС белгиларининг бартараф этилиши кўпинча МГТ (соғломлашиш – 71,9%, яхшиланиш – 28,1%), СваНҚУСИ (мос равишда 50 ва 42,3%), дозаланган жисмоний машқлар олган (29 и 36,7%) ва фитотерапия (23,3 ва 33,3%) қабул қилган аёлларда кузатилди. МГТ қўллашга қаршиликлари бор ёки уни олишни истамаган аёллар учун вазомотор белгиларни бартараф этиш ва депрессиани йўқотишда СваНҚУСИ муқобил даволаш усули саналади, уларни гинеколог бемалол қўллайдилар, кўпинча беморлар иккинчи даволаш усули сифатида фитотерапияни белгилашади, ваҳоланки биз дозаланган жисмоний машқларнинг самарадорлиги юқори эканлигини аниқладик. Патологик климакс хавфи омили бўлган, аммо терапия олмаган аёлларнинг 58,1% ида КС ривожланиши сабабли саломатлиги ёмонлашган. Шу тариқа, тадқиқотимиз КС терапиясини танлашда объектив жиҳатдан устувор йўналишларни белгилаш имконини берди.



1-жадвал.

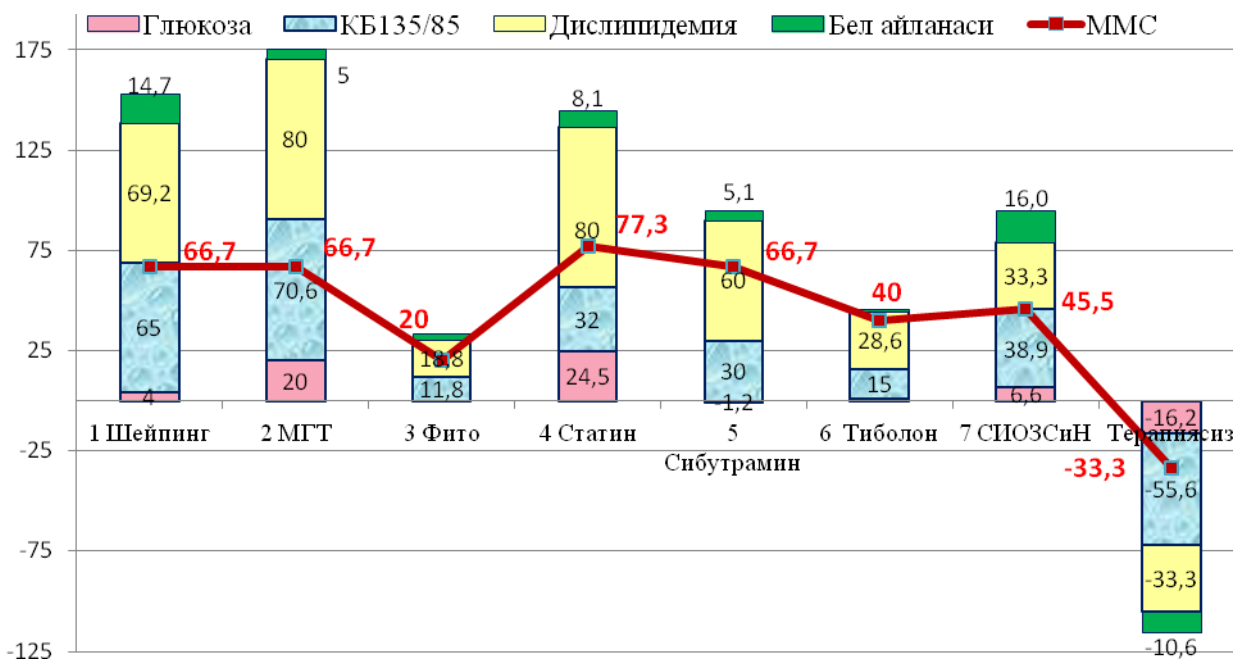
Даволаш ва кузатув динамикасида оғирлик даражасига кўра КС бўлган аёлларнинг қайд этилиши, абс, %

	1 гуруҳ шейпинг, n=38		2 гуруҳ МГТ, n=32		3 гуруҳ фитоэстроген лар, n=30		4 гуруҳ симвастатин, n=30		5 гуруҳ Сибутрамин, n=32		6 гуруҳ тиболон, n=32		7 гуруҳ СваНҚУСИ, n=28		Терапиясиз 43	
	аб с	%	аб с	%	аб с	%	аб с	%	абс %	абс %	аб с	%	абс %	абс %	абс %	
Даволашгача																
КС сиз	0	0	0	0	0	0	4	13,3±6,2*	8	25±7,7*	4	12,5±5,9*	2	7,1±4,8*	43	100*
КС	38	100	32	100	30	100	26	81,3±7,1	24	75±7,6	28	87,5±5,9	26	92,9±4,9	0	0
КС1	21	55,3±8,1	11	34,4±8,4**	17	56,7±9,1	22	73,3±8,1**	13	40,6±8,7	14	43,8±8,8	10	35,7±9,1*	0	0
КС 2	17	44,7±8,1	19	59,4±8,6*	13	43,3±9,1	0	0	11	34,4±8,4	12	37,5±8,6	11	39,3±9,2	0	0
КС3	0	0	2	6,3±4,3	0	0	4	13,3±6,2	0	0	2	6,25±4,3	5	17,9±7,2	0	0
Даволашдан сўнг																
КС сиз	11	29,0±7,4^	23	71,9±7,9^	7	23,3±7,7	2	6,7±4,5	12	37,5±8,6	7	21,9±7,3^	15	53,7±9,5	18	41,9±7,5
КС	27	71,1±7,4	9	28,1±7,9	23	76,7±7,7	28	87,5±6,1	20	62,5±9,6	25	78,1±7,3	13	46,3±9,4	25	58,1±7,5
КС 1	27	71,1±7,4^	9	28,1±7,9^	23	76,7±7,7^	19	63,3±8,8^	17	53,1±8,8	21	65,6±8,4^	8	28,6±8,2^	16	37,2±7,5
КС 2	0	0	0	0	0	0	9	30,0±8,4^	3	9,4±5,2*	4	12,5±5,9^	5	17,9±7,2^	8	18,7±5,9^
КС 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,3±2,3
соғай ган	11	29,0	23	71,9	7	23,3	-2	-7,7	4	16,7	3	10,7	13	50	25	-58,1
яхши лан	14	36,8	9	28,1	10	33,3	-3	-11,5	4	16,7	12	42,9	11	42,3	25	-58,1
дина мика	25	65,8	32	100	17	56,6	-5	-19,2	8	33,3	15	53,6	24	92,3	25	-58,1

\*P≥0,05 КС бўлган гуруҳга нисбатан фарқланишлар ишончли      ^P≥0,05 Даволанмаганлар гуруҳига қараганда фарқланишлар ишончли

\*\*P≥0,05 КС бўлган гуруҳга қараганда фарқланишлар ишончли

Тадқиқотчиларнинг эътироф этишича, статинлар нафақат липид (80%), балки гликеми (24,5%) профилга ҳам ижобий таъсир кўрсатади, МГТ ни қабул қилиш эса бу кўрсаткичларни мос равишда 80 ва 20%га яхшилади (4-расм). Бу мазкур препаратларнинг ижобий патогенетик таъсири ҳамда инсулинрезистентлик, гиперинсулинемия ва гипергликемияга таъсир кўрсатади. Шейпинг билан шуғулланадиган ва СваНҚУСИ қабул қиладиган аёлларда статинлар, МГТ, сибутрамин миқдорига ижобий таъсир қилиб, шунингдек метаболитик профилдаги ижобий ўзгаришлар кузатилди, буни КА (42,7 ва 11,6%га) ва СРО (55,2 ва 55,6%га) кўрсаткичлари ҳам тасдиқлайди.

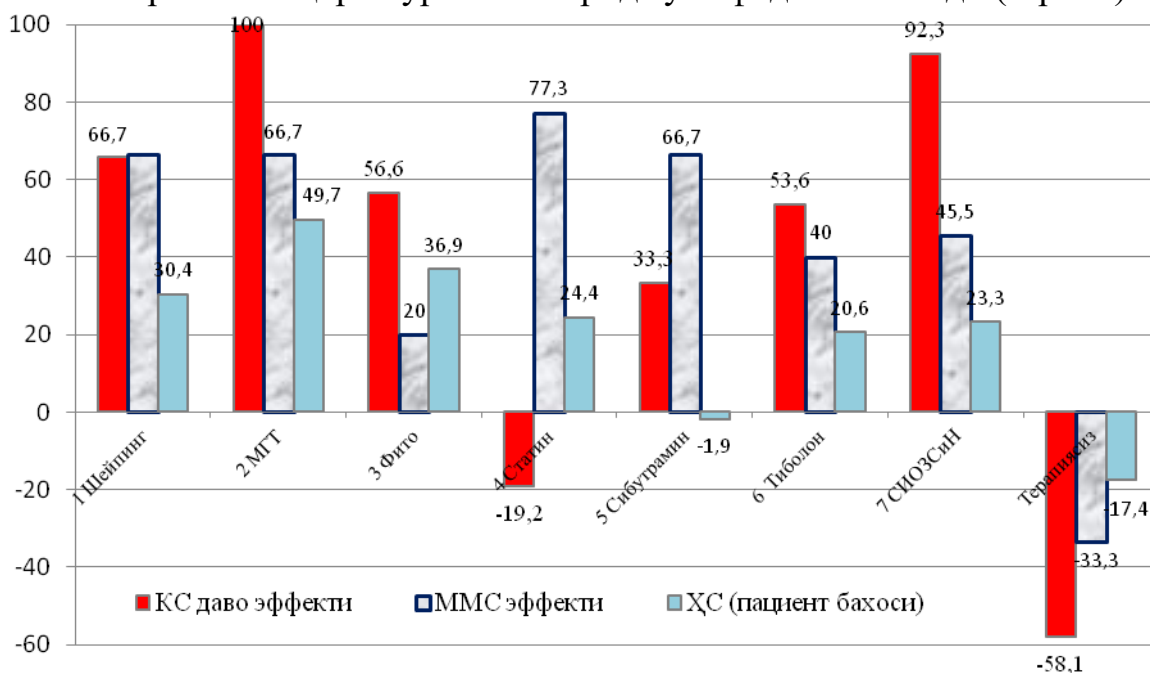


4-расм. Даволаш ва кузатув динамикасида аёлларда компонентлар ва ММС регистратсияси частотасига кўра терапия самарадорлиги, %.

Юқорида кўрсатилганидек, ММС терапиянинг энг сезгир кўрсаткичларидан бири бу – БА ва ТВИ кўрсаткичларидир. СваНҚУСИ (16%) қабул қилган ва шейпинг билан (14,7%) шуғулланган аёллар гуруҳида БА анча қисқарган, уларнинг асосий мақсади тана вазнини камайтириш бўлган. Бу кўрсаткич ТВИ билан корреляцияланган, бу кўрсаткич эса кўрсатилган гуруҳларда ҳам (мос равишда 16,9 ва 16,2%), статинларни (19,6%) ва МГТ (12,3%) қабул қиладиган гуруҳларда ҳам сезиларли даражада пасайган. Демак, статинлар, МГТ, дозаланган жисмоний машқлар ММС бўлган аёлларни даволашнинг патогенетик асосланган даволаш усули саналади, уларнинг самарадорлиги беморларнинг 2/3 (66,7 дан 77,3%) қисмида кузатилади. СваНҚУСИ кучли антидепрессив ва анксиолитик самара кўрсатди (самарадорлик 57%ни ташкил этди), шу сабабли умумий амалиёт шифокори учун амалиётда уларни қўллаш учун тўғридан-тўғри кўрсатма бўла олади, шу сабабли етакчи психиатр ҳамда невропатологлар айнан уни тавсия қиладилар. Аммо антидепрессантлар жинсий бузилишлар бўлган ҳолларда бирламчи дори воситалар қаторига кирмайди, бундай вазиятларда самарадорлиги бўйича биринчи ўринда фитоэстрогенлар туради (бошланғич кўрсаткичдан 19,9%га

ошган), МГТ (16,1%) ва статинлар (15,2%). Фитоэстрогенлар таъсири механизми серотонин, норадреналин ва дофамин синтези ва алмашинуви нормаллашуви, шунингдек, терморегулятор маркази ҳамда ВНС функциялари нормаллашувини таъминловчи эндорфин ва нейротензин миқдорининг ошиши билан боғлиқ. Жинсий бузилишларни даволашда эстрогенларни тайинлаш патогенетик асосланган бўлиб, МГТ таркибидаги дидрогестерон эса оддий прогестеронлар каби жинсий хоҳишни (либидо) камайтирмаган, антиандроген таъсир кўрсатмаган. Статинларнинг жинсий фаолиятга бўлган ижобий плейотроп таъсири биз учун кутилмаган ҳолат бўлди. Прогестаген, проэстроген ва проандроген – тиболон қабул қиладиган аёлларда жинсий бузилиш яхшиланиши кутилган бўлса-да, кутилган натижага эришилмади, эҳтимол бу ҳолат унинг кеч (яъни постменопаузада) тайинланганлиги ҳамда вақтинчалик “перименопауза дарчаси”да терапевтик таъсир захираси қўлдан бой берилганлиги билан боғлиқ бўлса керак. Перименопаузада психоэмоционал ва сексуал бузилишлар бўлган аёлларда терапиянинг олиб борилмаслиги бу бузилишларни янада кучайтиради, бу эса аёллар ҲСининг барча жиҳатларига жиддий таъсир кўрсатади (ЖФ бошланғичдан 31,1% га ёмонлашади). Аммо тадқиқотларимиз кўрсатишича, пери- ва постменопаузада аёлларда муаммонинг бош сабаби жинсий алоқа қилиш учун шерикнинг йўқлиги (турмушга чиқмаган, ажрашган ва бева аёлларда) ёки 42,7% ҳолатда шерикнинг фаол эмаслиги (турмушга чиққанларда).

Шу тариқа, перименопаузада МГТ “даволашнинг олтин стандарти” деган фикрни илгари сурган халқаро ҳамжамиятлар ҳамда экспертларнинг тавсиялари ўз тасдиғини топди ва бу нафақат ММИК кўрсаткичларининг яхшиланишида, балки кўп жиҳатдан – метаболик бузилишлар коррекцияси, шунингдек, беморларнинг юқори баҳо беришида намоён бўлди, бу ҲС кўрсаткичларининг юқори кўрсаткичларида ўз ифодасини топди (5-расм).



5-расм. ММИК, ММС, ҲС умумий баҳоси, даволаш-профилактика тадбирлари самарадорлигининг % и.

Дозаланган жисмоний машғулотлар, статинлар каби ММС бўлганда самарали терапевтик инструмент саналади. Соғлом турмуш тарзи, жумладан, жисмоний машқлар, айниқса МГТга қарши кўрсатма бўлган аёлларда нафақат КС, балки МСни коррекциялашнинг асосий омилларидан биридир. Сибутрамин ва тиболон метаболик бузилишларни коррекциялашда етарли даражада ижобий натижа кўрсатди, ММИКга бўлган таъсирни эса плацебо таъсири билан таққослаш мумкин. Перименопауза ҳамда КСда психоэмоционал бузилишларни ҳамда даволашда СваНҚУСИ воситаси танланади. У беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилайдди.

Климактерий патологияси ривожланиши омиллари бўлган аёлларга бўлган даволаш-профилактик таъсирнинг йўқлиги КС, ММС пайдо бўлиши ва клиникаси кучайишига таъсир кўрсатади ва ҲС кўрсаткичларининг ёмонлашувига таъсир кўрсатади.

Шу тариқа, климактерийнинг мураккаб кечиши предикторлари – хусусан КС, ММС, депрессив, безовталаниш-депрессив, жинсий бузилишлар, ЭГП билан боғлиқ қайталанувчи характерга эга БАҚК, пре-, пери- ва постменопаузада аёлларни даволаш ва парваришлагга индивидуаллашган ва персоналашган ёндашувни таъминлаш имконини берди. Климактерий муаммосининг ўз вақтида ҳал этилиши – пери- ва постменопаузада аёл саломатлиги, ишчанлигини сақлаб қолиш ва ҲСни яхшилашга бўлган реал йўлдир.

## ХУЛОСА

1. Ёши улғайиши билан аёлларда метаболик (қандли диабет – 5 баравар, гипертоник касаллиги – 4 баравар, семириш – 1,7 баравар), психоневрологик бузилишлар (депрессия – 1,4 баравар, когнитив бузилишлар – 4 баравар) билан боғлиқ коморбид ҳолатлар сони ошади, гинекологик касалликлар эса перименопаузада (миома – 2,6 ва бачадондан аномал қон кетиши – 1,7 марта) кузатилади. Перименопауза ҳаёт сифати ёмонлашуви билан характерланадиган энг нозик давр ҳисобланади, бунда ҳаёт сифатининг умумий бали ишончли тарзда бир балга ошади ( $61,2 \pm 0,9$ ), ( $P < 0,05$ ). Эрта ва муддатдан олдинги перименопаузанинг учраш сони 11%ни ташкил этиши, бизнинг ҳудудда унинг эрта, яъни  $46,7 \pm 0,2$  ёшда келиши, бу умумжаҳон кўрсаткичларига қараганда 2,5-3 йилга эртароқ эканлиги аниқланди.

2. Перименопаузадаги юқори коморбидлик 91,7% аёлларда климактерик синдром (КС) ривожланишига олиб келади, ва 27% аёлда у оғир кечади, 20,5% аёлда атипик кечади. КСнинг оғир кечиши унинг узок вақт давом этиши билан бевосита боғлиқлиги аниқланди ( $r=0,75$ ). КС предикторларига қуйидагилар киради: гинекологик касалликлар – бачадон миомаси ( $OR=3,9$ ); анамнезда: бачадон ампутацияси ( $OR=6,7$ ); жарроҳлик менопауза ( $OR=7,9$ ), бачадон бўшлиғини қўл билан текшириш ( $OR=6,0$ ); соматик касалликлар: қалқонсимон без патологияси ( $OR=8,4$ ); гипертоник касалиги ( $OR=2,2$ ); қандли диабет ( $OR=3,3$ ); семириш ( $OR=2,3$ ); сийдик чиқариш тизими касалликлари ( $OR=4,4$ ); психологик омил: депрессия ( $OR=4$ ) ва ижтимоий

омиллар - шаҳарлашиш (OR=2,1), бу эса КС ривожланиши хавфининг модификацияланган омили саналади.

3. Аёллардаги метаболик бузилишлар перименопауза давридан бошлаб прогрессив равишда ортади, улар углевод алмашинуви бузилиши (8,5-10,4%), постменопаузада барқарор сақланиб турадиган атерогенлик коэффицентни ортиши (66,9-57,3%) да намоён бўлади ва гипертензив синдром оғирлиги частотаси ва даражасининг прогрессив ортишини белгилаб беради. Ҳар бир 3чи аёлда перименопаузада метаболик синдром кузатилади, КС бўлганда уларнинг частотаси 2 баравар юқори бўлади (35,6%). Метаболик синдром белгилари бўлганда КС ривожланишининг юқори хавфи қайд этилган (OR=3,9). Юқорида кўрсатилган ўзгаришлар КС ва ММС нинг оғирлаштирувчи таъсири борлигини кўрсатди.

4. Пери- ва эрта постменопаузада бачадондан аномал қон кетган аёлларда эндометрийдаги дезорганизацион гистологик ўзгаришлар эндометрий ва силлиқ мушак хужайраларида яллиғланиш (27,3%), гиперплазия ва гипертрофия ривожланиши (73,3%) билан кечиши аниқланган. Гистокимёвий таҳлил кўрсатишича, хужайралар бўлинадиган безларнинг эпителий қатламида профицератив фаолликни ва бунда РНК концентрацияси юқорилигини, безлар эпителийси йирик ядролари ва ўзак хужайраларда ДНК доналарининг тенг тақсимланмаганлигини кўрсатди, бу эса гиперплазияланган эндометрийда митотик фаоллик юқори эканлигидан ва ушбу ўзгаришларнинг ривожланиб кетишининг олдини олиш мақсадида оқилона терапия ўтказиш заруратидан далолат беради.

5. Семириш билан бирга эндометрий гиперплазиясининг шаклланиши ва ривожланиши билан PR гени Т/Т полиморфизми номақбул варианты ўртасида (RR=8,9; OR=9,6); яллиғланиш фонидagi эндометрий гиперплазияси билан TNF- $\alpha$  гени G/A rs1800629 полиморфизми варианты (RR=1,5; OR=1,8); эндометрий гиперплазия билан Trp53 гени Pro Arg72Pro аллели (RR=1,5; OR=1,8) ўртасидаги боғлиқлик аниқланди; Arg/Arg вариант эса эндометрий гиперплазиянинг ривожланишининг паст хавфи билан алоқадр (ҳимоя эффекти) (RR=0,7; OR=0,5). Олинган натижалар бачадондан аномал қон кетишни даволаш танловини персоналлаштириш имконини бериб, даволаш самарадорлигини 95%га оширди.

6. Перименопаузада руҳий-эмоционал бузилишларнинг ўзига хос хусусиятлари аниқланди: симпатоадренал кризлар (24,4%), депрессия (19%), ваҳима-тушқунлик синдромлари (12,5%) ва жинсий бузилишлар (49,5%). КС нинг оғирлик даражаси ортиши билан симпатоадренал кризлар ва жинсий бузилишларнинг 61,1%га, депрессия частотаси 50%гача, ваҳима-тушқунлик синдроми – 33,3% га ортиши аниқланди, бу эса психовегетатив томондан компенсатор механизмлари регуляцияси бузилганлигидан далолат бериб, перименопаузадаги аёлларга оқилона даволаш-профилактика чораларини кўриш заруриятини кўрсатади.

7. КСни даволашда МГТ билан (соғайиш 71,9%; яхшиланиш – 28,1%) бир қаторда даволаш-ташхислаш чора-тадбирларини дифференциациявий ёндашув тайинлаш билан бирга юқори самарадорликка эришиш имконини

муқобил ногормонал усуллар берди: серотонин ва норадреналин қайта ушлаш селектив ингибитори (СваНҚУСИ) (50 ва 42,3%), дозаланган жисмоний машқлар (29 ва 36,8%), фитоэстрогенлар (23,3 ва 33,3%). Статинларни қабул қиладиган (56,7%), дозаланган жисмоний машқлар қиладиган (21,1%), МГТ (18,8%) ва СваНҚУСИ (17,9%) олган аёлларда менопаузал метаболик синдромнинг тўлиқ бартараф этилиши кузатилди. Пери- ва постменопаузадаги аёлларни парваришlashда даволаш-профилактика чораларини индивидуаллаштириш МГТ қабулидан сўнг ҳаёт сифати даражасини бошланғич кўрсаткичлардан 49,7%га, фитоэстрогенлар миқдорини 36,9%га, жисмоний машқларни 30,4%га, статинларни 24,4%га ва СваНҚУСИни 23,3%га яхшилаш имконини берди.

8. КС бўлган аёлларни парваришlash алгоритминини жорий этиш КС ташхисини 97,2%га, менопаузал метаболик синдром ташхисини 63,4%га яхшилаш имконини берди, бу эса беморларни текшириш ва даволашга сарфланадиган иқтисодий харажатларни 2,7 баравар камайтириш имконини берди. Жорий этилган инновацион дастур асосида даво танлашни индивидуаллаштириш перименопаузадаги аёллар ҳаёт сифатини ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берди.

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

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КАЮМОВА ДИЛРАБО ТАЛМАСОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ  
МЕРОПРИЯТИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2020**

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.2.DSc/Tib300.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

**Научный консультант:**

**Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ниязметов Рахматулла Эрматович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Камилова Умида Кабировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Новосибирский государственный медицинский университет (Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «18 декабря 2020 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №522). (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «10» декабря 2020 года.

(Реестр протокола рассылки №98 от \_\_\_\_\_ 2020 года).



**А. В. Алимов**

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

**К.Н.Хаитов**

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

**Д.И. Ахмедова**

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



## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Новым приоритетом в работе национальных систем обеспечения медицинской помощи Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила «здоровое старение»<sup>1</sup>. Данная стратегия обоснована тем, что число женщин, вступивших в менопаузу, ежегодно увеличивается и к 2020 г оно составило 47 млн, к 2050 г прогнозируется увеличение этой цифры до 1,2 млрд<sup>2</sup>. С увеличением продолжительности жизни женщин возрастает частота заболеваний, связанных как с общим старением организма, так и прекращением продукции эстрогенов. Нарастающий эстрогендефицит приводит к развитию климактерического синдрома (КС), а неправильный образ жизни способствует формированию менопаузального метаболического синдрома (ММС), оказывающих отрицательное влияние на качество жизни (КЖ), приводя к инвалидности и преждевременной смертности. В связи с этим вопросы сохранения и поддержания здоровья и КЖ женщин в перименопаузе являются актуальными и имеют важное социально-экономическое значение.

Во всем мире все большее количество научных исследований посвящается охране здоровья женщин пострепродуктивного периода, выявлению факторов риска развития патологического течения климактерия, разработке и выбору инновационных лечебно-профилактических мероприятий, основанных на принципе индивидуального подхода. Изучение клинко-патогенетических механизмов нейро-вегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений, а также гиперпластических процессов позволит повысить уровень медицинской помощи женщинам. Следуя концепции ВОЗ, для полноценной жизни необходимы хорошее самочувствие и программы здоровья, направленные на улучшение КЖ<sup>2</sup>. Оценка состояния здоровья и КЖ позволяет определить тактику ведения, эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, а также предупредить развитие у женщин в перименопаузе коморбидности, приводящей к инактивизации и преждевременной смертности.

В республике проводится широкомасштабная работа, направленная на совершенствование системы здравоохранения, особое внимание уделяется здоровью женщин пострепродуктивного возраста с коморбидной патологией, своевременному выявлению предикторов, ориентирующих на «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, формирования системы медицинской стандартизации, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных

---

<sup>1</sup> Здоровое старение должно стать глобальным приоритетом. Выпуск новостей // ВОЗ. 06.11.2014.

<sup>2</sup> Бюллетень ВОЗ Выпуск 91, номер 9, сентябрь 2013 г., 621-715 Специальный тематический выпуск: здоровье женщин за пределами репродуктивного здоровья. Переориентация систем здравоохранения на охрану здоровья женщин на протяжении жизненного цикла. <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/9/ru/index.html>

моделей патронажа и диспансеризации...»<sup>3</sup>.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения» и № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации**<sup>4</sup>. В ряде крупных научных и высших учебно-образовательных центрах мира ведутся научные лабораторные и клинические исследовательские работы, изучающие вопросы патогенеза, диагностики – с применением молекулярно-генетических, морфологических, биохимических и клиничко-лабораторных, эпидемиологических методов, а также современные терапевтические подходы патологического течения климактерия, в частности в University of Sydney (Австралия), Christchurch Women's Hospital (Новая Зеландия), King's College Hospital, (Великобритания), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (США), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Россия).

В мире состоянию здоровья женщин в пери- и постменопаузе, системным нарушениям, их диагностике, лечению и профилактике посвящены ряд исследований по которым получены результаты: по нарушениям в период климактерия и применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в США - Women's Health Initiative (WHI), Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS); в Европе - Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI). В настоящий момент, в эру пост-WHI, правомочность гипотезы времени МГТ в «окне терапевтических возможностей» убедительно подтверждена в рандомизированных когортных исследованиях последних лет: Kronos Early Estrogen Study (KEEPS), Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE).

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года.

<sup>4</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.cdhb.health.nz](http://www.cdhb.health.nz), [www.kch.nhs.uk](http://www.kch.nhs.uk), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.mad.nyu.edu](http://www.mad.nyu.edu), [www.stanford.edu](http://www.stanford.edu), [www.columbia.edu](http://www.columbia.edu), [www.illinois.edu](http://www.illinois.edu), [www.wcm-3.unipv.it](http://www.wcm-3.unipv.it), [www.unipi.it](http://www.unipi.it), [u-paris.fr](http://u-paris.fr), [www.bg.ac.rs](http://www.bg.ac.rs), [www.ncagp.ru](http://www.ncagp.ru)

Исследованию КЖ женщин в климактерии посвящено многочисленное количество работ: КЖ значительно снижалось при выраженных вазомоторных симптомах (Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова), и сформированном КС (Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова), МС (Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) и улучшалось после проведения немедикаментозных: физической активности (Санкт-Петербургский научный центр реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта), занятиями йогой (University of Washington School of Medicine, USA, University of Duisburg-Essen, Germany), акупунктурой (Taipei Medical University, Taiwan) и медикаментозными методами коррекции (ACOG, University of Pavia, Italy).

На сегодняшний день в мире проводятся научные исследования по: оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, выявлению патогенетических механизмов развития климактерических расстройств; внедрению молекулярно-генетических методов исследований, обеспечивающих персонализированный подход к диагностике и последующему выбору лечения психоэмоциональных, нейро-вегетативных, метаболических расстройств, гиперпластических процессов эндометрия; раннему назначению anti-age-терапии ввиду высокой коморбидности женщин перименопаузального периода, причем не только МГТ, включающей различные комбинации видов и доз гормонов, а также комплексный подход, направленный на предупреждение и коррекцию возрастных расстройств, что оказывает влияние не только на продолжительность жизни, но и на ее качество.

**Степень изученности проблемы.** В литературе большое внимание уделяется патогенезу патологического течения климактерия, который проявляется широким спектром клинических проявлений. Так, российские и европейские ученые определили влияние хронических психосоматических заболеваний на атипичное и продолжительное (7,4-11,8 лет) течение КС (Ильина Л.М. с соавт., 2016; Avis N.E. et al., 2014). Определены вегетоневротические проявления КС с склонностью к кризовому течению, характеризующиеся двукратным увеличением симпатического тонуса и приводящие к экстренной госпитализации (Расулева М.И., 2008; Агабабян Л.Р. с соавт., 2017; Доброхотова Ю.Э. с соавт., 2017; Freeman E.W. et al., 2014; Shams T. et al., 2014; Thurston R.C. et al., 2015). По данным зарубежных исследователей (Randolph J.F. Jr. et al., 2013; Rossouw J.E. et al., 2013; Shazal S, et al., 2013; Avis N.E. et al., 2015), имеется неоднозначность результатов, относящихся к причинам раннего, а также патологического течения климакса. Е.А. Сандаковой с соавт., (2014) определены некоторые предрасполагающие факторы развития КС: курение, раннее менархе. Другие исследователи отмечают существенную роль социальных (Reed S.D. et al., 2014), соматических (Tooher J. et al., 2013), психических (Bhat A. et al., 2017; Garay R.P. et al., 2019; Mulhall S. et al., 2017; Raglan G.B. et al., 2020) факторов, а также отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (Сметник В.П., 2014). Выявлена корреляционная зависимость между вазомоторными симптомами с эндотелиальной дисфункцией и уровнем маркеров воспаления

(Schoenaker D.A. et al., 2014; Thurston R.C. et al., 2015), а также с риском развития в последующем с сердечнососудистых заболеваний и когнитивных нарушений (Franco O.H. et al., 2015; Van Driel C.M.G. et al., 2018; Greendale G.A. et al., 2020). Доказано формирование «порочных кругов» составляющих МС и КС (Шишкин А.Н. с соавт., 2013; Нейфельд И.В. с соавт., 2014; Joseph L.J. et al., 2014). В то же время определено влияние МС и отдельно его компонентов, а в частности ожирения, на предрасположенность развития и прогрессирования гиперплазии эндометрия (ГПЭ) (Шакирова Е.А. соавт., 2016; Станоевич И.В. с соавт., 2016; Чехоева А.Н. с соавт., 2019; Singh S. et al., 2013; Özdemir S. et al., 2015) до рака эндометрия (в 2-50% случаев) (Özdemir S. et al., 2015; Gon S. et al., 2016; NICE, 2018). До настоящего времени не выявлены универсальные молекулярно-генетические предикторы формирования ГПЭ, несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме рецептивности эндометрия (Ордянец И.М. с соавт., 2014; Слюсарева О.А., 2016; Solomatina A. et al., 2012).

В Узбекистане проведены работы по изучению особенностей полиморфизма генов при менопаузальном метаболическом синдроме (Мирзахмедова Н.А., 2019), разработаны схемы лечения и ведутся споры по оправданности и патогенетической обоснованности применения МГТ, как единственно правильного метода терапии КС (Асранкулова Д.Б. с соавт., 2014), предложены альтернативные схемы лечения при различных вариантах его течения, особенно при противопоказаниях к МГТ (Расулева М.И., 2008; Агабабян Л.Р. с соавт., 2017).

На сегодняшний день не существует общепринятых рекомендаций по профилактическому назначению МГТ (IMS, 2016), так как профилактика, а не терапия является основным принципом повышения продолжительности и КЖ стареющего населения. Применение лекарственных средств должно быть частью общей стратегии изменения стиля жизни, как и других профилактических мер. Результаты прямых сравнений с различной гормональной терапией или между негормональными средствами ограничены. Часто назначенная терапия не решает в полной мере важной медико-социальной проблемы: не всегда удается предотвратить рецидивы, добиться стойкой ремиссии заболевания и оказать комплексное влияние на состояние сердечнососудистой системы, вегетососудистых и психоэмоциональных расстройств. Отсутствие четкого взгляда на ведение женщин с позиций рассмотрения комплекса проблем перименопаузы обуславливает необходимость проведения сравнительного изучения схем терапии с применением препаратов с различным механизмом действия и направленности, а также сопоставления динамики клинических, метаболических и психоэмоциональных изменений. Отсутствие алгоритмов диагностики, ведения женщин и их систематизации способствовало проведению данного исследования.

**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 «Современные технологии в диагностике, лечении,

прогнозировании, профилактике заболеваний женщин с акушерской и гинекологической патологией» (2015-2018 гг.), регистрационный №01.1500213. а также в рамках грантов: прикладного №П-А-9-059 «Оценка состояния здоровья и разработка мер по улучшению качества жизни женщин в период перименопаузы» (2008-2010) и инновационного №И-8 31/19 «Комплексный подход к оценке состояния здоровья женщин в пери- и постменопаузе и внедрение разработанных лечебно-профилактических мероприятий с целью улучшения качества их жизни» (2010-2011).

**Цель исследования:** разработка патогенетически обоснованных методов диагностики, профилактики и алгоритма индивидуализированного и персонализированного ведения женщин в перименопаузе.

**Задачи исследования:**

оценить состояние здоровья и качество жизни женщин в позднем репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах;

выявить особенности течения перименопаузы, определить предикторы развития климактерического синдрома;

определить частоту проявлений компонентов менопаузального метаболического синдрома в зависимости от фазы климактерия;

определить морфологические и гистохимические особенности эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в пери- и ранней постменопаузе;

доказать патогенетическую значимость вариантов полиморфизма генов TP53, TNF- $\alpha$ , ER, PR во взаимосвязи с метаболическими и воспалительными изменениями у женщин с АМК в пери- и ранней постменопаузе;

оценить состояние психовегетативной и сексуальной сфер у женщин в перименопаузе;

обосновать принципы дифференцированной МГТ и альтернативной терапии климактерического синдрома, системных нарушений и оценить клинико-лабораторную эффективность лечебно-профилактических мероприятий;

разработать алгоритмы диагностики, ведения и принципы лечения женщин в перименопаузе, направленных на коррекцию системных нарушений.

**Объект исследования** составили 1525 женщин в возрасте 35-68 лет, обследованных в 2006-2018 гг в Центре здоровья женщин 2 клиники Ташкентской медицинской академии, гг. Ташкент, Андижан. Фергана, Бухара, в городах Ташкентской области, а также Ташкентской, Андижанской, Ферганской и Бухарской областях.

**Предметом исследования** явились амбулаторные карты женщин, сыворотка крови, моча, биопсийный операционный материал матки и эндометрия.

**Методы исследования.** Проведены общеклиническое, гинекологическое и специальные: морфологические, гистологические, гистохимические, биохимические, молекулярно-генетические, психометрические, статистические методы исследования.

### **Научная новизна исследования:**

установлены предикторы осложненного течения климактерического периода и определена значимость факторов, влияющих на КЖ женщин в перименопаузе, обусловленных развитием КС у 82,1%, который характеризуется атипичным течением у 1/5 женщин в перименопаузе и осложненным - у половины женщин в постменопаузе;

структурированы психосексуальные проблемы старения женщин, предшествующие климактерию, а также вегето-неврологические, когнитивные нарушения, имеющиеся в пери- и постменопаузе;

определены компоненты ММС в зависимости от возраста и наличия клиники КС;

доказана патогенетическая связь между развитием, прогрессированием и рецидивами ГПЭ и маточными кровотечениями с метаболическими нарушениями у женщин в пери- и постменопаузе;

установлена концептуальная связь ГПЭ и маточных кровотечений в перименопаузе на фоне ожирения с генетическими детерминантами - частотой распределения аллелей и генотипических вариантов - генов рецепторов эстрогенов (rs2228480 ER1); прогестерона (rs1042838 PR); фактора некроза опухоли (rs1042522 rs1800629 TNF- $\alpha$ ) и апоптоза (Arg72Pro гена TP53);

обоснована целесообразность дифференцированного подхода к выбору лечебно-профилактических мероприятий женщинам в перименопаузе и проведена сравнительная оценка их эффективности;

разработаны инновационные подходы к диагностике и ведению женщин в пери- и постменопаузе, основанные на комплексной оценке результатов исследования, позволяющие интегрированно оценивать состояние женщины и выбрать оптимальный метод лечебных мероприятий;

### **Практические результаты исследования:**

разработаны критерии формирования групп риска (определены предикторы) развития патологического течения пери- и постменопаузы: КС, ММС, психосексуальных нарушений, обусловленных дезадаптацией организма женщин к условиям эстрогендефицита, отражающие состояние здоровья женщин;

доказана возможность прогнозирования развития ГПЭ, его рецидивирующего и прогрессирующего течения с помощью клинической оценки (предикторов) анамнестических, метаболических (ожирение) и молекулярно-генетических результатов исследований: а в частности носительством неблагоприятных вариантов полиморфизма T/T гена PR, G/A rs1800629 гена TNF- $\alpha$  и аллеля Pro Arg72Pro гена Trp53.

доказана прогностическая значимость определения полиморфизма генов в развитии АМК, обусловленных ГПЭ: аллеля Pro Arg72Pro гена Trp53, а также высокого риска развития рецидивирующего течения ГПЭ и толерантности к стандартной прогестероновой терапии метаболического генеза - T/T гена PR и воспалительного генеза - гетерозиготного варианта G/A rs1800629 гена TNF- $\alpha$ ;

разработаны пациент-ориентированные, основанные на индивидуальных потребностях, результатах клинических и лабораторных, а также

персонализированных - основанных на результатах молекулярно-генетических методов, лечебно-профилактические подходы к ведению перименопаузы женщин с КС, ММС, психоэмоциональными нарушениями, АМК;

разработаны 2 ЭВМ-программы алгоритма диагностики и ведения женщин в перименопаузе.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением теоретических подходов и современных, взаимодополняющих, информативных клинических, инструментальных, морфологических, гистохимических, биохимических, молекулярно-генетических, психометрических и статистических методов исследований, проведенных на достаточном количестве больных, а также сопоставлением полученных научных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключении, полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

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

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении знаний и создании теоретических основ, определяющих дифференцированный подход к оценке состояния здоровья и выбору патогенетического медикаментозного и немедикаментозного лечебного воздействия на патологическое течение климактерия с целью улучшения КЖ женщин в перименопаузе.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что работа направлена на диагностику, лечение и профилактику климактерических и сопутствующих системных нарушений. Разработанный индивидуализированный и персонализированный подход к ведению женщин в перименопаузе улучшает как клинико-лабораторные показатели, так и КЖ в целом. Инновационная разработка в виде алгоритма может быть использована для доклинической диагностики и лечения КС, ММС, ГПЭ.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных результатов исследования по усовершенствованию лечебно-профилактических мероприятий женщинам в перименопаузе:

утверждены методические рекомендации «Климактерический синдром. Комплексный интегрированный подход к диагностике и ведению» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/227 - от 17 июня 2020 года). Методические рекомендации позволили разработать и внедрить алгоритм диагностики КС и индивидуализировать лечебно-профилактические подходы при ведении женщин в климактерии;

утверждены методические рекомендации «Менопаузальный метаболический синдром. Интегрированный подход к диагностике и ведению» (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/149 - от 11 ноября 2020 года). Методические рекомендации позволили внедрить алгоритм диагностики и ведения ММС на основании анамнестических, клинических, биохимических показателей у женщин в перименопаузе.

Полученные результаты по комплексной диагностике патологического течения климактерия, индивидуализированному подходу к ведению женщин

перименопаузе внедрены в работу научно-консультативной поликлиники «Семья и брак» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, Наманганского и Андижанского областных перинатальных центров и 1 поликлиники г. Андижана (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-3/149 от 11 ноября 2020 года).

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 15 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 12 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 63 научные работы, в том числе 21 статья в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них - 17 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 204 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи исследования, а также объект и предмет исследований, указано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Проблемы перименопаузы. Патогенетические, диагностические лечебно-профилактические аспекты»** проанализированы теоретические аспекты возникновения патологического течения климактерия, проявляющиеся КС, ММС, АМК, представлены клинические, гистологические и молекулярно-генетические характеристики ГПЭ, предпосылки возникновения и клинические проявления психоэмоциональных и вегетативных расстройств, преимущества и недостатки, показания и противопоказания различных видов терапии, а также определены нерешенные, требующие дальнейшего изучения и разработки, программы оздоровления женщин в перименопаузе.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования женщин в пре-, пери- и постменопаузе»** дана общая характеристика клинического материала и методов исследования, выполненных на кафедре акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии на базе 2 клиники ТМА. Исследования проведены в три этапа. На первом этапе проведена сравнительная оценка состояния здоровья 1525 женщин путем анализа заполненных анкет, результатов общего и гинекологического осмотров, клинико-лабораторных исследований. Женщины были разделены



на 3 возрастные группы: 1 группа, (n=627) – 35-44 лет, в зрелом репродуктивном периоде; 2 группа, (n=642) – 45-54 лет в основном в перименопаузальном периоде; 3 группа, (n=256) – 55-68 лет, в основном, находящиеся в постменопаузе. Средний возраст женщин составил  $46,9 \pm 0,2$  лет. 1 группа женщин служила для выявления ранней и ПрМ, а также определения предикторов патологического течения пери- и постменопаузы. На втором этапе изучена распространенность, степень выраженности и определены предикторы КС. На третьем этапе изучалась эффективность лечебно-профилактических мероприятий у 265 женщин в возрасте от 44 до 56 лет (средний возраст  $54,7 \pm 3,7$  лет), которые в зависимости от терапевтических подходов были определены в 7 групп. Контрольную группу составили 43 женщины, не получавшие лечение.

Для проведения дифференцированного персонализированного лечения женщинам с АМК (n=120) в пери- и ранней постменопаузе проводили раздельное лечебно-диагностическое выскабливание/аспирацию эндометрия с последующим морфологическим и гистохимическим исследованием биоптатов, анализировали факторов рецидива и прогрессирования ГПЭ, определены молекулярно-генетические маркеры рецидивов ГПЭ. На заключительном этапе были разработаны 2 электронные программы и 2 алгоритма по ведению женщин в пери- и постменопаузе по индивидуализированному и персонализированному подходам к оказанию лечебно-профилактической помощи.

Критерии включения женщин в исследование: возраст 35-68 лет, отсутствие приема МГТ, гормональной контрацепции, антидепрессантов, а также препаратов для лечения МС в течение минимум за 6 месяцев до начала исследования. Критерии исключения: наличие опухолей молочной железы, эстроген-зависимых и других злокачественных новообразований в настоящее время и в анамнезе; хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения, беременность.

Женщинам проводилось комплексное обследование, включающее общеклинические и специальные методы исследования: психологический, биохимический, морфологический, гистохимический, молекулярно-генетический, инструментальный, экспресс-гормональный и статистический.

Наличие и степень тяжести КС женщины оценивались по Модифицированному менопаузальному индексу Куппермана (ММИК). Оценка кризовых состояний ВНС проводилась по вопроснику А.М. Вейна (2003), типа вегетативного реагирования – путем подсчета вегетативного индекса (ВИ) Кердо, депрессии – по вопроснику CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), когнитивных нарушений – тестом Мини Ког, оценки КЖ – вопросник, разработанный в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (1998). УЗИ органов малого таза проводилось на ультразвуковом аппарате LandWind medical Model Mirror2 50V60Hz500VA с использованием конвексного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и вагинального датчика с рабочей частотой 7,5 МГц (Китай) в режиме реального времени.

Диагноз ММС устанавливали на основании результатов антропометрии, и биохимического исследования: определением общего холестерина (ОХс), холестерин липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) энзиматическим ферментативным способом на анализаторе фирмы «Hoffman-La-Roche» (Австрия) с использованием реактивов фирмы Human (Германия) с вычислением коэффициента атерогенности (КА); определением уровня глюкозы с проведением глюкозотолерантного теста на биохимическом полуавтоматическом анализаторе-фотометре 5010V5+ (Германия), С-реактивного белка (СРБ) на иммуноферментном анализаторе ELISA с помощью тест-систем ООО «Хема» (Россия).

Для определения природы АМК в пери- и ранней постменопаузе, а также для определения дальнейшей индивидуализированной тактики ведения проводили морфологическое и гистохимическое исследование эндометрия. Из биоптатов, полученных путем аспирации/выскабливания полости матки, и операционного материала после гистерэктомии готовили серийные срезы, окрашивали гематоксилином и эозином для проведения гистологических исследований, для определения различных структур - гистохимические исследования: коллагеновых волокон соединительной ткани – по Ван-Гизону, углеводы и мукополисахариды – ШИК-реакции. РНК - Унна-Браше, ДНК – Фельгена. Препараты визуализировали под светооптическим микроскопом МБИ-6 (Россия), Leica (Германия), окуляр микрометр-15 (ОМ).

Для определения специфичности генетических изменений и разработки персонализированной тактики ведения женщин с АМК проводили молекулярно-генетическое исследование. После забора образцов крови выделяли геномную ДНК из лимфоцитов периферической крови (Sambrook J. et al., 1989) с использованием набора реагентов «Рибо-преп» ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия, Москва), качество образцов ДНК проверялось на спектрофотометре NanoDrop 2000 «Thermo Scientific» (USA). Генотипирование полиморфизмов, локализованных в промоторных регионах, 4х генов: rs1800629I TNF-а в позициях, G-308A, гена, Arg72Pro гена TP53, а также G/A (rs2228480) гена ER и G/T (rs1042838) гена PR проводили набором фирмы ООО НПФ Литех и НПО Снтол (Москва). Детекцию и амплификацию изученных локусов проводили с помощью термоциклеров GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) методом аллель специфической ПЦР и ПЦР в режиме реального времени. В качестве маркера длин фрагментов ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой MspI («СибЭнзим», Новосибирск). Специфичность амплификации и количество полученного амплификата разделяли и проверяли методом горизонтального электрофореза интерпретировали с использованием УФ-трансиллюминатора с встроенной фотокамерой.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Оценка отклонения распределений генотипов изученных локусов ДНК

(rs1800629I TNF-а в позициях G-308A гена, Arg72Pro гена TP53, а также G/A (rs2228480) гена ER и G/T (rs1042838) гена PR) от канонического распределения Харди-Вайнберга (PXB) проводилась с помощью программы «GenePop». Прогностическая ценность каждого генетического маркера определялась с помощью программы (<http://vigg.ru/fileadmin/user-upload/Rubanovich/>). Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и риска развития relative risk (RR), связи признаков рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (r).

В третьей главе «Состояние здоровья и качество жизни женщин в пре-, пери- и постменопаузе» представлены результаты проведения оценки динамики репродуктивного и общего старения организма, раскрывающие основные звенья патогенеза климактерического синдрома путем изучения жалоб, анамнеза и результатов клинических исследований.

Проведенная сравнительная оценка соматического, психического и гинекологического статуса с увеличением возраста определила прогрессирование частоты болезней, формирующих в последующем МС: ишемическая болезнь сердца - от 1,3 до 11,3%, сахарный диабет (СД) – от 1,1 до 5,5%, гипертоническая болезнь (ГБ) - от 9,7 до 38,3%, ожирения - от 29,7 до 51,5% и депрессии - от 13,6 до 19,1%. Эта тенденция особенно отчетливо прослеживалась с перименопаузы. В среднем в 2 раза возрастала частота фактора боли (различной локализации, чаще – головной) и учащенного мочеиспускания, что существенно снижало КЖ женщин. В то же время определены заболевания, распространенность которых с возрастом уменьшалась: гастрит и язвенная болезнь – от 23,4 до 18,4%, пиелонефрит – от 22,3 до 15,6% и особенно анемии – от 21,7 до 2,7%. Акушерский анамнез указывал на значительную долю многорожавших, женщин с абортами и выкидышами, при этом оперативная активность в родах в 1,6-2,5-раза чаще отмечались у женщин позднего репродуктивного возраста, в отличие от женщин старшей возрастной группы. У женщин в перименопаузе чаще других возрастных групп отмечаются гиперпластические процессы миометрия (16,4%) и эндометрия (8,4%). Нами выявлено более раннее ( $46,7 \pm 0,2$  лет) наступление менопаузы у женщин нашего региона по сравнению со средним возрастом менопаузы в мире ( $49,24 \pm 1,73$  лет). Хирургическая менопауза (ХМ) наблюдалась в 5,5% случаев и наступала в среднем в  $42,56 \pm 0,6$  лет и практически каждая десятая женщина (11,8%) имела преждевременную и раннюю менопаузу – она наступала в среднем в  $40,9 \pm 0,3$  (с 26 до 45) лет, тогда как согласно данным IMS (2016), частота возникновения спонтанной преждевременной и ранней менопаузы составляет 1%. Приблизительно у 26% женщин менопауза наступает ранее 45 лет у 54% - в возрасте 45-50 лет, и у 20% - после 50 лет.

Возникающий в переходный период каскад гормональных перестроек, способствует нарушению функции высших мозговых структур – гипоталамуса, лимбической системы, терморегуляторного, сосудодвигательного центра, что влечет за собой клинические проявления нейровегетативного синдрома и психоневрологических состояний. Действительно, оценка ММИК показала,

что КС страдало подавляющее большинство обследованных нами женщин (91,6-95,4%) и лишь в среднем 7,7% женщин не имели признаков сформированного КС. Приливы, патогномичный и истинно связанный с менопаузой симптом, имела каждая 5я женщина в пременопаузе (22,8%) и каждая 2я - в пери- и постменопаузе (49,4 и 51,9%, соответственно). Наиболее часто регистрировалось легкое течение КС у женщин всех возрастных групп, у 1/3 женщин в пери- и постменопаузе отмечалась среднетяжелая форма, тяжелые климактерические нарушения - у 1,2%. Перименопаузальный период является наиболее уязвимым в плане присоединения и манифестации атипичного течения КС (в 20,5%) и прогрессивным началом достоверного увеличения осложненного соматической патологией варианта течения КС (27%) с последующим стабильным нарастанием частоты в постменопаузе (49,1%), что, априори, ведет к снижению КЖ и ее продолжительности.

Оценка ММИК показала продолжительность присутствия нейро-вегетативных расстройств – от пре- до постменопаузы, выраженные психоэмоциональные и нейровегетативные проявления - в перименопаузе, а обменно-эндокринные – в постменопаузе. Следовательно, лечебно-профилактическая направленность должна иметь вектор купирования нейро-вегетативных нарушений во время всего рассматриваемого возрастного периода (от позднего репродуктивного -3b до постменопаузы +2) по STRAW (2012); в перименопаузу - необходимо проведение коррекции в психоэмоциональной сфере, а профилактическая направленность метаболических нарушений должна начинаться как можно с более раннего периода (-3b, -3a, +2), тогда как лечебная - продолжаться до глубокой постменопаузы- (+2).

Особое значение придается определению предикторов развития КС, на чем основан и индивидуализированный подход к дальнейшему ведению и выбору программ оздоровления. Предикторами КС являются: соматические заболевания: щитовидной железы (OR=8,4) и почек (OR=4,4), СД (OR=3,3), ожирение (OR=2,3) и ГБ (OR=2,2); акушерско-гинекологический статус: ХМ (OR=7,9), надвлагалищная ампутация матки (НАМ) (OR=6,7), ручное обследование полости матки (РОПМ) (OR=6,0), кесарево сечение (OR=2,6) в анамнезе и миома матки (OR=3,9), а также социальный статус: проживание в городе (OR=2,1). Защитными факторами развития КС (протекторами) являются: отсутствие факта замужества (OR=0,3); медработники (OR=0,6). Установлена зависимость между степенью тяжести и длительностью течения КС ( $r=0,75$ ).

Проведение сравнительной оценки КЖ женщин показало достоверное ухудшение показателей физиологической активности (ФА) в пери- и постменопаузу, как и возникновение сексуальных проблем в связи с возникновением генитоуринарной атрофии, клинической диспареунии, снижением полового влечения и удовлетворенности, а также отсутствием полового партнера. Субъективная оценка здоровья (СОЗ) в менопаузальный переход была достоверно ( $P \leq 0,05$ ) выше по сравнению с другими группами и

чаще всего была связана с нарушением сна, учащенным мочеиспусканием/недержанием мочи, болевым синдромом. Неудовлетворительная оценка КЖ каждой 10й пациентки в перименопаузе (11,3%) говорила о сложности перехода женщин к условиям эстрогендефицита на фоне флюктуации гонадотропных гормонов. Нами выявлена связь между наличием КС и низкой оценкой КЖ ( $r=0,55$ ). Практически все составляющие КЖ достоверно ухудшались у женщин с проявлениями КС по сравнению с женщинами без такового: средние баллы ФА, психического состояния (ПС), общественной и личной деятельности (ОД и ЛД), а также сексуального функционирования (СФ) были в 1,5 раза выше, причем более всего КЖ страдало у женщин в перименопаузе. Кроме того, по мере нарастания степени тяжести КС показатели КЖ прогрессивно возрастали практически в 2 раза ( $P\leq 0,05$ ).

Согласно оценкам женщин с КС, с увеличением его степени тяжести, наблюдался прогрессивный рост соматической патологии: сердечнососудистых заболеваний – от 45,3 до 72,2%, эндокринопатий – с 22,0 до 44,4% ( $P\leq 0,05$ ). Каждая 4я женщина с КС легкой степени и каждая 3я – с тяжелой степенью имели жалобы со стороны мочевыводящей системы. Патология ЖКТ сопровождала КС в 3-3,8 раза чаще, нежели у женщин с физиологическим течением климактерия. СОЗ показала, что признаки легкого течения КС в большинстве не ухудшают общее самочувствие, тогда как при КС 2 степени практически каждая 5я, а при КС 3 степени – 2/3 женщин отмечали «плохое» КЖ, что свидетельствует о значительном влиянии признаков эстрогендефицита на все аспекты жизни женщин.

Таким образом, в перименопаузе, определяющими факторами снижения уровня КЖ являются пониженный уровень ФА, СФ, а также СОЗ; в постменопаузе - ФА и учащения жалоб со стороны соматического и нервно-психического здоровья, а также в ряде случаев была завышена самооценка состояния здоровья. У женщин с КС определено ухудшение всех компонентов КЖ с доминирующим фактором ФА, проявлением тревожно-депрессивного компонентов здоровья, сексуальной неудовлетворенности и снижения сексуального влечения.

В четвертой главе диссертации «**Менопаузальный метаболический синдром**» проведен сравнительный анализ частоты составляющих МС в зависимости от возраста и наличия признаков КС.

Окружность талии (ОТ) – главный критерий МС, ИМТ неуклонно увеличивались с возрастом,  $P<0,05$ . Кроме этого, начиная с позднего репродуктивного периода каждая третья, а к постменопаузе – каждая вторая женщина страдали ожирением. В зависимости степени тяжести КС показатели ОТ и ИМТ возрастали более интенсивно,  $P\leq 0,05$ . Показатель  $ОТ<80$  см явился четким показателем благополучия в климактерии и снижал вероятность развития КС в 2 раза ( $OR=0,5$ ). Избыточная масса тела и ожирение увеличивали шансы развития КС, однако наиболее высокий риск развития КС имели женщины с ожирением II степени ( $OR=8,1$ ). Следовательно, с утяжелением клиники КС отмечалось значительное увеличение показателей ИМТ и ОТ, нежели с увеличением возраста.

Из всех обследованных женщин лишь у 18,5% в анамнезе имелась ГБ, тогда как критерий ММС - АД $\geq$ 135/85 определялся в 1,5 раза чаще. У каждой пятой женщины гипертензия определялась впервые при нашем обследовании. Выявлена четкая тенденция увеличения частоты подъема АД 135/85 мм.рт.ст. и выше в зависимости от возраста: у каждой пятой – в 1й, каждой третьей - во 2 й и у каждой второй женщины – в 3й группе. Такая же тенденция отмечалась и в отношении ГБ (с 9,7 до 38,3%). Как ГБ, так и АГ выявлялись у женщин с КС в 2 раза чаще, по мере прогрессирования тяжести КС выявлено увеличение как частоты АГ и ГБ, так и средних значений АД. Следует отметить, что как наличие, так и степень тяжести КС более значительно, нежели возраст, влияли на показатели АД: частота АГ с увеличением степени тяжести КС возрастала с 21,7 до 77,8% и ГБ – с 16,4 до 55,6%. Каждая вторая женщина с КС 3 степени имела как высокое АД, так и висцеральное ожирение.

МС развился практически у каждой третьей женщины, начиная с позднего репродуктивного периода (27,5%) до постменопаузы (28,1%), при этом, достоверно чаще МС отмечался у женщин в перименопаузе (33,9%). У женщин в перименопаузе основные компоненты МС расположились по частоте встречаемости в следующей последовательности: ОТ $>$ 80 см – 73,7%. дислипидемия – 33,1%, АГ – 31,9%, дополнительные компоненты - ожирение – 38,6%, избыточная масса тела 32,6%, гиперхолестеринемия – 65,3%, повышенный коэффициент атерогенности – 66,9%. Это свидетельствует о правомочности существования ММС и его формирования в фазу нарастающего эстрогендефицита. Перименопауза явилась самым уязвимым периодом жизни женщины в плане возникновения ММС и прогрессирования в последующем коморбидности сердечнососудистой заболеваемостью – главной причиной смертности, как в мире, так и в Узбекистане. Независимым предиктором развития сердечнососудистых заболеваний является показатель СРБ, уровень которого у женщин был повышен и коррелировал с главным показателем ММС – ОТ ( $r=0,43$ ). Нами выявлена умеренная прямая корреляция между клиническими показателями ММИК и атерогенной гипертриглицеридемией ( $r=0,6$ ), показателями ОТ( $r=0,43$ ) и ИМТ ( $r=0,38$ ), а также КЖ и показателями ТГ ( $r=0,31$ ) и КА ( $r=0,62$ ). Частота нарушений показателей углеводного и липидного обменов у женщин возрастала со степенью тяжести КС в 1,2-2,9 раза по сравнению с женщинами с физиологическим течением климактерия (табл. 2). Наибольшие шансы развития КС имели женщины с высокими показателями КА (OR=6,9), ИМТ $\geq$ 25 (OR=7,0), ММС (OR=3,9) и его составляющими: ОТ $>$ 80 см (OR=2,1), НТГ и СД, (OR=2,9) а также дислипидемией (OR=2,9). Уровень ХС при КС повышался на 19,5%, ТГ – на 23,5%, ЛПНП – на 26%, КА – на 44,7% на фоне повышения уровня показателя сосудистого воспаления и предиктора сердечнососудистых заболеваний – СРБ в 1,6 раза по сравнению с группой без признаков КС.

Таким образом, КС и МС имеют взаимоотягощающее влияние. Частота составляющих МС неуклонно растет с возрастом, но более выраженная

возрастающая динамика наблюдается при КС и нарастании его степени тяжести. Дислипидемия при КС носит атерогенный характер, что подтверждается как повышением значений КА, так и СРБ. Полученные результаты свидетельствуют о достаточной распространенности, как отдельных признаков, так и сформированного ММС у женщин в пери-, постменопаузе и у женщин с КС, что сопровождается низким КЖ.

В пятой главе «Состояние эндометрия у женщин с маточными кровотечениями в перименопаузе» были изучены клинические, морфологические, гистохимические, молекулярно-генетические признаки, которые помогли определить патогенетические звенья, факторы риска развития, прогрессирования и рецидива ГПЭ у 120 пациенток 41-56 лет с АМК и обосновать не только индивидуальный, но и персонализированный подход к профилактике и лечению данной патологии.

Выявлен высокий риск развития ГПЭ у женщин с метаболическими нарушениями в пери- и постменопаузе: при ожирении (OR=3,3), СД 2 типа (OR=3,6), ГБ (OR=1,3), а также: акушерскими кровотечениями в анамнезе (OR=17,3), эндометриозом (OR=31,1), миомой матки (OR=3,2), ВЗОМТ (OR=5,2), бесплодием (OR=3,5), привычными и самопроизвольными потерями беременности (OR=1,9), а также хроническим гепатохолециститом (OR=3,0), последний способствует снижению выведения холестерина и развитию гиперхолестемии, а также снижению выработки глобулина, связывающего половые стероиды, создавая условия циркуляции в сыворотке крови свободных фракций эстрогенов и андрогенов, усугубляет ГПЭ и МС.

Из 120 пациенток с ГПЭ 26 (21,7%) имели рецидивирующий характер АМК и из них 13 (50%) - не принимали реабилитационного курса гормональной и противовоспалительной терапии. При этом, 73,1% из них имели избыточную массу тела и гистологически подтвержденный хронический эндометрит. Наиболее частой причиной АМК в перименопаузе являлась ГПЭ (73,3%), практически у каждой третьей пациентки ГПЭ сопровождалась миомой матки (33,3%), а также эндометритом (27,5%). Аденокарцинома была выявлена у 2 пациенток, рак эндометрия - у 1й, все три пациентки имели отягощенный семейный анамнез рака и 2 из них - сформированный МС.

Патоморфологические изменения, выявленные как в железисто-эпителиальном, так и в стромально-сосудистом компонентах характеризовались дисциркуляторными, в ряде случаев воспалительными, дизрегенераторными процессами эндометрия. В случаях развития ГПЭ на фоне ожирения сосудистые патоморфологические изменения были более выраженными и распространялись во все отделы артериальных сосудов. При этом мелкие артерии и артериолы за счёт значительного утолщения стенки были стенозированы, некоторые даже были обтурированы.

Гистохимическое исследование для выявления пролиферативной активности структурных элементов эндометрия выявило наиболее высокую концентрацию РНК в эпителии пролиферирующих желез и более выраженную неравномерность содержания гранул ДНК, как в эпителии

желез, так и в стромальных клетках. Простая ГПЭ без атипии проявилась образованием кистозных полостей с неравномерно утолщенным эпителием и высоким содержанием РНК (рис.1) особенно в железах с пролиферирующим многорядным эпителием в виде красно-розового окрашивания цитоплазмы эпителия. Простая ГПЭ без атипии на фоне хронического воспаления и склероза проявилась образованием кистозно расширенных деформированных желез с высоким содержанием ДНК. Сложная ГПЭ без атипии была представлена плотно расположенными гиперплазированными железистыми, аденоматозно измененными структурами. Выраженная пролиферативная активность высокого и многорядного эпителия сопровождалась большим количеством ДНК в ядрах (рис.2) и высоким содержанием РНК, особенно в эпителии многорядно и аконтотически пролиферирующих желез (рис.3) и высоким содержанием ШИК-положительного вещества.

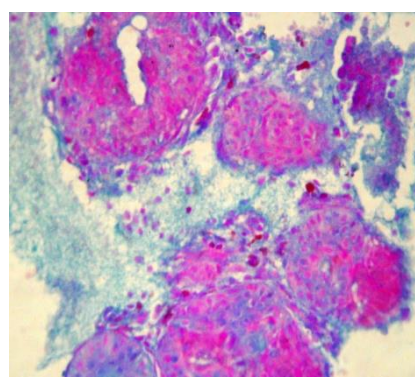
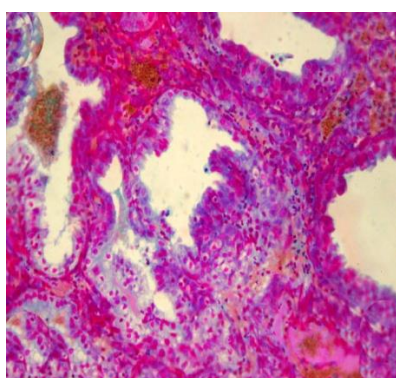
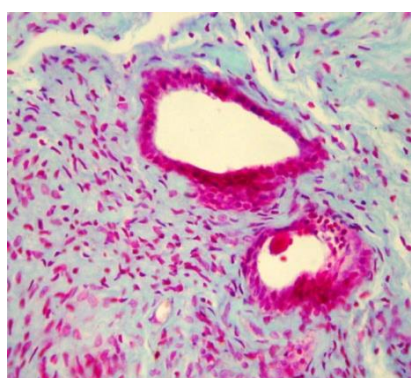


Рис. 1. Простая ГПЭ без атипии. Окраска: по Унна-Браше. Ув: ок.10, об.40. Высокое содержание РНК эпителия желез

Рис. 2. Сложная ГПЭ без атипии. Окраска: по Фельгену. Ув: ок.10, об.40. Повышенное содержание ДНК в ядрах эпителия желез

Рис. 3. Сложная ГПЭ без атипии. Окраска: по Унна-Браше. Ув: ок.10, об.40. Гранулы РНК в пролиферативно активных клетках желез

Исследование молекулярных механизмов ГПЭ и поиск их фармакологической коррекции — одно из самых динамично развивающихся областей современной молекулярной медицины. Как показали исследования, в группе женщин с АМК генотип G/G полиморфизма (rs2228480/594) гена ER не является генетическими детерминантами развития ГПЭ. Кроме того, его выявление играет протекторную роль в развитии ГПЭ на фоне ожирения ( $\chi^2=5,7$ ;  $P=0,02$ ;  $RR=0,8$ ;  $OR=0,3$ ). Это лишний раз свидетельствует об эстрогензависимости ГПЭ и предопределяет его адекватный ответ на эстрогенотерапию. Метаболическая дисфункция при ожирении сопровождается хроническим воспалением и это ведет к повреждению ДНК, чем можно объяснить снижение протекторной роли полиморфизмов генов (в частности часто встречающегося генотипа G/G полиморфизма (rs2228480/594) гена ER) в развитии ГПЭ, особенно на фоне ожирения и рецидива на фоне МГТ. Доминирование редкого гомозиготного варианта полиморфизма T/T (s1042838) гена PR у женщин с рецидивирующими АМК на фоне ожирения ( $\chi^2=6,2$ ;  $P=0,01$ ;  $RR=8,9$ ;  $OR=9,6$ ) может достоверно свидетельствовать об отсутствии ответа на традиционную прогестероновую



антирецидивную терапию при АМК. Определена фенотипическая связь между наличием ожирения и ГПЭ в пери- и постменопаузе, а также подтверждена эффективность полиморфизма G/T (rs1042838) гена PR у женщин с АМК и ожирением, (OR=2,1; P=0,02) и полиморфизм данного гена можно считать геном-кандидатом на развитие ГПЭ в пери- и постменопаузе. У женщин с АМК как с ожирением, так и без такового отмечается статистически значимое превалирование как аллеля А ( $\chi^2=4,2$ ; P=0,06; RR=1,7; OR=1,8), так и генотипа G/A rs1800629 гена TNF- $\alpha$  ( $\chi^2=4,3$ ; P=0,04; RR=1,7; OR=1,9) над группой контроля. Нами выявлена прогностическая эффективность маркера полиморфизма Arg72Pro в гена TP53 у женщин с АМК и ожирением (OR=2,2; P<0.05). Arg/Arg можно считать относительно надежным протектором развития АМК на фоне ожирения, а Pro/Rro - его предиктором.

Коррекция метаболических нарушений является этиопатогенетически обоснованной и должна обязательно входить в комплекс терапии больных с ГПЭ и ожирением. Кроме того, выяснение анамнеза дало предпосылки изучить генетический полиморфизм у женщин с АМК, особенно у женщин с отягощенным семейным онкоанамнезом, так как проведение лишь морфологических исследований не может составить прогноз риска прогрессирования ГПЭ до малигнизации. В связи с чем исследование полиморфизма генов провоспалительного маркера (TNF- $\alpha$ ), маркера ангио- и неогенеза Tr-53, а также генов рецепторов половых стероидов – ER1 и PR могут дать возможность ранней доклинической диагностики и поиска оптимального лечения гиперпластических процессов конечным этапом которых может явиться злокачественный процесс. Так, у 3х женщин с отягощенным семейным и личным онкоанамнезом было выявлено гомозиготное носительство редкого «мутантного» Pro/Pro гена Tr53. Предложенный алгоритм ведения женщин с ГПЭ в пери- и постменопаузе с учетом анамнеза, результатов гистологического, гистохимического анализов и генетической предрасположенности позволил добиться высокой эффективности (95%) лечения.

В шестой главе **«Феноменология невротических и сексуальных расстройств у женщин в период климактерия»** представлен спектр психоэмоциональных, нейровегетативных и сексуальных расстройств у женщин в зависимости от возраста, а также наличия и степени тяжести КС.

Полученные данные свидетельствуют об увеличении частоты депрессии в менопаузальный переход (у 19%) в 1,4 раза по сравнению с женщинами 1 возрастной группы. Депрессивное состояние продолжало сохраняться у женщин и в постменопаузе (19,1%) вероятно ввиду отсутствия адекватных лечебно-профилактических мероприятий в более раннем возрасте. Наиболее уязвимой группой на возникновение депрессии, а также начала и прогрессирования когнитивных нарушений явились женщины в возрасте 45-55 лет. Анализ распространения психоэмоциональных расстройств в зависимости от наличия и степени тяжести КС показал, что состояние тревоги и депрессии, сопровождало клинику КС в 2 раза чаще по сравнению

с женщинами без КС. Можно сказать, что депрессия является состоянием, вероятно зависящим от развития эстрогендефицита, сопровождающегося патологическим изменением в биологических субстратах головного мозга. Шансы развития депрессии также были высоки у женщин, имеющих болевой симптом (OR=2,9) и учащенное мочеиспускание (OR=2,8), ОНМК, гепатит, бесплодие в анамнезе (OR=2,6), а также радикулоневропатии и СД (OR=2). Депрессия значительно снижает КЖ женщин, что отражается в данной пациентами оценке. Для тревожных состояний нет четко обусловленных возрастных критериев, тогда как страхи присущи более молодым женщинам. Таким образом, частота дистимии, депрессии и когнитивных нарушений увеличивается с возрастом, также, начиная с периода перименопаузы, депрессия чаще носит более тяжелый характер, тогда как тревога, лабильность присущи более молодым женщинам.

Перименопауза является весьма уязвимым периодом жизни как в плане учащения возникновения СА кризов, а также панических атак в случаях присутствия тревожного компонента. При патологическом течении климактерия СА кризы отмечаются у каждой третьей женщины с КС 1 и КС 2, а при КС 3 степени тяжести – вдвое чаще – у 61,1%. Определяется обратная зависимость: преобладания симпатико- и снижение ваготонии при увеличении степени тяжести КС. Тогда как когнитивные функции, как и ожидалось, прогрессивно учащались как с увеличением возраста женщин, так и с тяжестью КС. Нами выявлено увеличение частоты нарушений когнитивной функции у женщин по мере нарастания степени тяжести КС (OR=4,5) по отношению к женщинам без КС.

Сексуальная дисфункция отмечалась у женщин всех возрастных групп, однако максимальная частота установлена в пери- и по некоторым признакам – в постменопаузе. Данные показатели коррелировали с факторами: отсутствия полового партнера, функциональными (эстрогендефицит, вызывающий атрофические изменения гениталий и в результате - диспаренунию) и психологическими («синдром опустевшего гнезда», депрессии, проблемы с работоспособностью, потеря работы, часто вызванная выходом на пенсию). Об изменениях в сексуальной жизни сообщали 10% женщин с КС 1, 55,5% - с КС 2 и 61,1% - 3 степени тяжести. Наличие признаков сексуальной дисфункции повышает шанс развития КС: снижение/отсутствие либидо (OR=10,2-10,4), умеренная и сильная диспареуния (OR=1,8-1,9), отказ от полового контакта (OR=2,3), очень частый отказ (OR=6,1), сексуальная неудовлетворенность (OR=5,5), снижение полового влечения (OR=3).

Таким образом, функциональные нарушения в психоэмоциональной сфере сопровождались практически у половины женщин всех возрастных групп, при этом, тяжелые проявления депрессии и депрессивно-фобические расстройства чаще наблюдались в менопаузальный переход, особенно при наличии КС. КЖ женщин в плане психического здоровья в зависимости от возраста изменяется волнообразно – от оптимального состояния в зрелом репродуктивном с ухудшением в перименопаузальном и последующей

некоторой тенденцией к стабилизации к постменопаузе. У женщин с КС с нарастанием степени тяжести показатели ПС стабильно ( $P < 0,05$ ) ухудшаются. Это диктует необходимость оценки КЖ, включая ПС, показатели которого прямо коррелируют ( $r = 0,78$ ) со специфическими вопросниками по выявлению и оценке степени тяжести депрессии и тревоги, что позволит разработать индивидуализированную программу по улучшению состоянию здоровья и профилактике патологического периода перименопаузы и последующего длительно текущего периода постменопаузы.

В седьмой главе «**Индивидуальный подход к программе оздоровления женщин в перименопаузе**» показаны результаты вариантов патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от клинических, инструментально-лабораторных показателей, а также информированного выбора пациентки, обусловившим индивидуализацию и персонификацию подхода к ведению женщин.

Выявленные нами генетические детерминанты патологии эндометрия на фоне гормонального дисбаланса, проявляющегося АМК, позволили провести дифференцированное, персонально ориентированное, включающее в себя антирецидивное реабилитационное лечение у 120 женщин с АМК в перименопаузе. Так, 52 женщинам с АМК, обусловленным ГПЭ (исключая женщин с генотипом T/T (s1042838) гена PR у женщин с рецидивирующими АМК на фоне ожирения) назначали перорально прогестины - норэтистерон 10-20 мг/сут в циклическом и непрерывном длительном режимах – у 48 (92,3%) пациенток терапия была эффективной. Принадлежность к генотипу G/G полиморфизма (rs2228480/594) гена ER2 и (протекторного к онкогенезу) полиморфизма Arg/Arg Arg72Pro гена TP53, у 32 женщин с АМК с ожирением и без ожирения позволили назначить комбинированную МГТ, эффективность составила 93,8%. Женщинам с АМК с гистологическим подтвержденным эндометритом на фоне дистрофических изменений и как наличием аллеля А, так и генотипа G/A rs1800629 гена TNF- $\alpha$  совместно с выбранной консервативной гормональной была проведена противовоспалительная терапия. Пациенткам с АМК, сложной атипичской ГПЭ, РЭ и отягощенным семейным онкоанамнезом, а также наличием генотипов T/T (s1042838) гена PR и Pro/Pro Arg72Pro в гена TP53, была выбрана оперативная тактика лечения. Персонализированный метод выбора терапии показал свою высокую (95%) эффективность.

В зависимости от показаний, выбора женщины, а также отсутствии противопоказаний, 222 женщины с патологическим течением климактерия получили тот или иной курс лечебно-профилактических мероприятий:

1 группа (n=68) женщин посещала занятия шейпинга, им проводились дозированные физические нагрузки по 40 мин через день;

женщинам 2 группы (n=156), с КС, была назначена комбинированная циклическая МГТ – 1 мг 17 бетта-эстрадиола (с 1-28 дни цикла) + 10 мг дидрогестерона/сут (с 14-28 дни цикла);

3 группе (n=68), женщины с преобладанием нейровегетативной симптоматики КС, но наличием противопоказаний к МГТ либо отказе от

МГТ принимали фитоэстроген *Cimicifuga Rasemosa* - Климадинон 1 таб 2 раза/сут или 30 кап 2 раза /сут.

4 группа (n=60) с ММС - статины - симвастатин 10 мг/сут.

5 группе (n=32) в пери- и постменопаузе с ожирением – сибутрамин 10 мг/сут. При отсутствии снижения массы тела на 5% в первый месяц приема, доза была увеличена до 20 мг/сут.

6 группе (n=32) в постменопаузе с признаками КС и сексуальными расстройствами был назначен тиболон 2,5 мг/сут.

7 группа (n=28) пациенткам с тревожно-депрессивной симптоматикой и сексуальными расстройствами - антидепрессант с анксиолитическим действием - СИОЗСиН – пароксетин 10 мг/сут.

Группа контроля (n=43) – женщины с факторами риска развития осложненного течения перименопаузы без терапии. Клиническая и лабораторная эффективность проводимых мероприятий оценивались в динамике через 3 и 6 месяцев. Всем женщинам были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни.

На современном этапе патогенетически обоснованным, «золотым стандартом» лечения женщин с КС является МГТ, благодаря превентивным, нейротропным, метаболическим сосудистым феноменам. Однако существующее предвзятое отношение к гормонотерапии, наличие противопоказаний и неосведомленность последних результатов по применению МГТ определяют когорту женщин с патологическим течением климактерия, получающих альтернативную медикаментозную и нелекарственную терапию. Наиболее выраженный положительный сдвиг в оценке ММИК наблюдался в группе принимавших МГТ и составил 61,2%, чуть менее эффективными были дозированные физические нагрузки – 45,2%, а СИОЗСиН с фитотерапией заняли 3е место в эффективности проводимых лечебных мероприятий (33,9 и 32,2%, соответственно) (табл.1). Сибутрамин с тиболоном оказывали слабый положительный эффект (23,6 и 25,7%). Без терапии показатель ММИК снизился на 59,3%. Клиническое улучшение и достижение результата, как нивелирование признаков КС наблюдалось чаще всего у женщин, принимавших МГТ (выздоровление у 71,9%, улучшение – у 28,1%), СИОЗСиН (50 и 42,3%, соответственно), дозированную физнагрузку (29 и 36,7%) и фитотерапию (23,3 и 33,3%). Общеизвестно, что действенной альтернативой в купировании вазомоторных симптомов наряду с депрессией у женщин с противопоказаниями или отказом приема МГТ служат СИОЗСиН, полноправно назначаемые гинекологами, в то время как пациенты второй линией выбора ставят фитотерапию, совершенно не подозревая о выявленной нами высокой эффективности дозированных физнагрузок. У 58,1% женщин с факторами риска развития патологического климакса, но без терапии было отмечено ухудшение состояния в связи с развившимся КС.

Таблица 1.

Частота регистрации женщин с КС по степеням тяжести в динамике лечения и наблюдения, абс, %

	1 группа шейпинг, n=38		2 группа МГТ, n=32		3 группа фитоэстрогены, n=30		4 группа симвастатин, n=30		5 группа. Сибутрамин, n=32		6 группа тиболон, n=32		7 группа СИОЗСиН, n=28		Без терапии 43	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
До лечения																
Без КС	0	0	0	0	0	0	4	13,3±6,2*	8	25±7,7*	4	12,5±5,9*	2	7,1±4,8*	43	100*
КС	38	100	32	100	30	100	26	81,3±7,1	24	75±7,6	28	87,5±5,9	26	92,9±4,9	0	0
КС1	21	55,3±8,1	11	34,4±8,4**	17	56,7±9,1	22	73,3±8,1**	13	40,6±8,7	14	43,8±8,8	10	35,7±9,1*	0	0
КС2	17	44,7±8,1	19	59,4±8,6*	13	43,3±9,1	0	0	11	34,4±8,4	12	37,5±8,6	11	39,3±9,2	0	0
КС3	0	0	2	6,3±4,3	0	0	4	13,3±6,2	0	0	2	6,25±4,3	5	17,9±7,2	0	0
После лечения																
Без КС	11	29,0±7,4^	23	71,9±7,9^	7	23,3±7,7	2	6,7±4,5	12	37,5±8,6	7	21,9±7,3^	15	53,7±9,5	18	41,9±7,5
КС	27	71,1±7,4	9	28,1±7,9	23	76,7±7,7	28	87,5±6,1	20	62,5±9,6	25	78,1±7,3	13	46,3±9,4	25	58,1±7,5
КС1	27	71,1±7,4^	9	28,1±7,9^	23	76,7±7,7^	19	63,3±8,8^	17	53,1±8,8	21	65,6±8,4^	8	28,6±8,2^	16	37,2±7,5
КС2	0	0	0	0	0	0	9	30,0±8,4^	3	9,4±5,2*	4	12,5±5,9^	5	17,9±7,2^	8	18,7±5,9^
КС3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,3±2,3	
Выздоров	11	29,0	23	71,9	7	23,3	-2	-7,7	4	16,7	3	10,7	13	50	25	-58,1
Улучшен	14	36,8	9	28,1	10	33,3	-3	-11,5	4	16,7	12	42,9	11	42,3	25	-58,1
динамика	25	65,8	32	100	17	56,6	-5	-19,2	8	33,3	15	53,6	24	92,3	25	-58,1

\*P≥0,05 различия достоверны по отношению к группе без КС

\*\*P≥0,05 различия достоверны по отношению к группе с КС

^P≥0,05

различия достоверны к группе без лечения

Таким образом, наше исследование позволило объективно определить приоритеты при выборе терапии КС. Полученные результаты указывают на положительное влияние статинов на показатели не только липидного (на 80%), но и гликемического профиля (на 24,5%), а прием МГТ улучшал данные показатели на 80 и 20%, соответственно (рис.4). Это объясняется позитивным патогенетическим действием этих препаратов и на инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и гипергликемию.

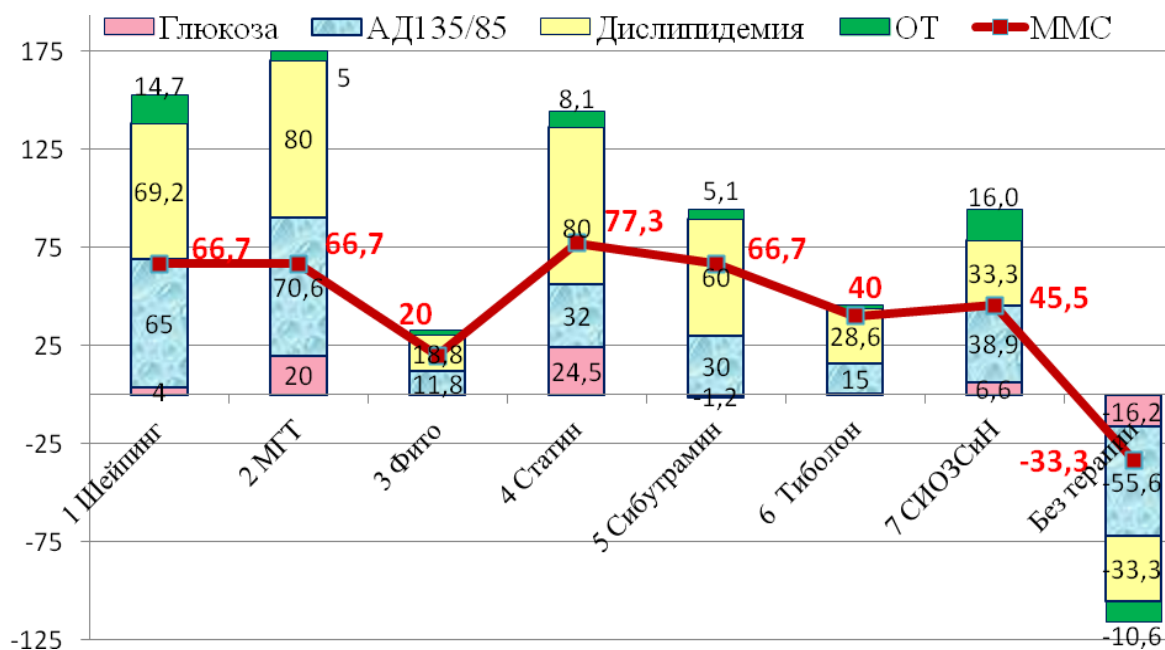


Рис. 4. Эффективность терапии по частоте регистрации компонентов и ММС у женщин в динамике лечения и наблюдения, %.

Так, априори ожидалось и подтвердилось выраженное положительное влияние на липидный спектр статинов, МГТ, сибутрамина, а также нами наблюдался благоприятный сдвиг метаболического профиля у женщин, занимающихся шейпингом и принимающим СИОЗСиН, этому нашло подтверждение положительной динамике в показателях КА (на 42,7 и 11,6%) и СРБ (на 55,2 и 55,6%). Как было указано выше, наиболее чувствительным показателем клинической эффективности терапии ММС является снижение показателей ОТ и ИМТ. ОТ значительно снизился у женщин, принимавших СИОЗСиН (на 16%) и группа женщин, занимающихся шейпингом (на 14,7%), основой целью которых явилось снижение массы тела. Этот показатель коррелировал с ИМТ, который имел существенное снижение, как в указанных группах (на 16,9 и 16,2%, соответственно), так и в группах, принимающих статины (на 19,6%) и МГТ (на 12,3%).

Априори СИОЗСиН оказали мощный антидепрессивный и анксиолитический эффекты (эффективность составила до 57%), что является прямым показанием к их назначению в общеврачебной практике, что и рекомендуют ведущие психиатры и невропатологи.

Однако антидепрессанты не являются препаратами первой линии выбора при наличии сексуальных расстройств, где лидером по эффективности выступают фитоэстрогены (повышение оценки от исходной на 19,9%), МГТ (16,1%) и статины (15,2%). Механизм действия фитоэстрогенов объясняется нормализацией синтеза и обмена серотонина, норадреналина и дофамина, а также повышением уровней эндорфина и нейротензина, приводящих к нормализации функции теморегуляторного центра и ВНС. Назначение эстрогенов является патогенетически обоснованным при лечении сексуальных расстройств, тогда как дигидрогестерон в составе МГТ не снижал, как обычные прогестероны, половое влечение (либидо), не оказывая антиандрогенного действия. Для нас оказалось неожиданным положительное плеiotропное действие статинов на сексуальную функцию. Ожидаемое улучшение сексуальных дисфункций у женщин, принимающих прогестаген, проэстроген и проандроген – тиболон не оправдало надежд, вероятно ввиду его позднего назначения (в постменопаузе) и упущения резервов терапевтического воздействия во временном «окне перименопаузы». Отсутствие проведения терапии у женщин с психоэмоциональными и сексуальными расстройствами в перименопаузе усугубляют данные нарушения, что оказывает существенное влияние на все аспекты КЖ женщин (ухудшение оценки СФ на 31,1% от исходной). Однако, как показали наши исследования, проблемой женщин в пери- и постменопаузе является отсутствие полового партнера как такового (незамужние, разведенные, вдовы) либо активного полового партнера (у замужних) в 42,7% случаев.

Таким образом, рекомендации международных сообществ и экспертов, утверждающих о том, что МГТ является «золотым стандартом лечения» патологии в перименопаузе подтверждается не только улучшением показателей ММИК, но и в большей степени – коррекцией метаболических расстройств, а также наилучшей оценкой со стороны пациенток, имеющим отражении в высоких показателях КЖ (рис. 5).

Дозированные физические нагрузки, как и статины, являются действенным терапевтическим инструментом при наличии ММС. Здоровый образ жизни, включая физнагрузки, являются основополагающим фактором в коррекции не только КС, но и МС, особенно у женщин с противопоказаниями к МГТ. Сибутрамин и тиболон оказывают достаточный положительный эффект в коррекции метаболических расстройств, а влияние на ММИК сопоставимо с эффектом плацебо. Препаратом выбора лечения психоэмоциональных расстройств в перименопаузе, как и КС, являются СИОЗСиН, улучшающими качественные показатели жизни со стороны самих пациенток. Отсутствие лечебно-профилактического воздействия женщинам с факторами риска развития патологии климактерия будет способствовать возникновению и усугублению клиники КС, ММС и отражаться на плохих оценках КЖ.

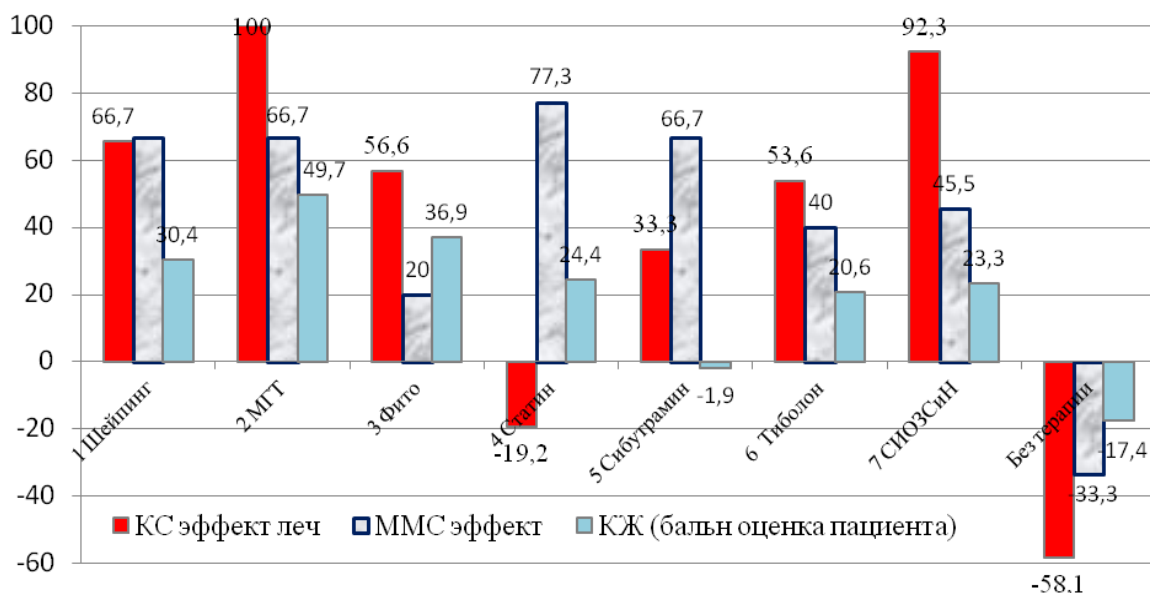


Рис. 5. Сводная оценка ММИК, ММС, КЖ, % эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Таким образом, определение предикторов осложненного течения климактерия – в частности, КС, ММС, депрессивных, тревожно-депрессивных, сексуальных нарушений, АМК рецидивирующего характера, обусловленных ГПЭ, позволили обеспечить индивидуализированный и персонализированный подход к ведению женщин в пре-, пери- и постменопаузе. Своевременное решение проблем климактерия – это реальный путь к хорошему состоянию здоровья и самочувствию, сохранению работоспособности и улучшению КЖ женщин в пери- и постменопаузе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С увеличением возраста женщин возрастает частота коморбидных состояний, связанных с метаболическими (сахарный диабет – в 5, гипертоническая болезнь – в 4, ожирение – в 1,7 раз), психоневрологическими (депрессия – в 1,4, когнитивные нарушения – в 4 раза) нарушениями, а гинекологические заболевания чаще (миома – в 2,6 и аномальные маточные кровотечения – в 1,7 раз) наблюдаются в перименопаузе. Перименопауза является наиболее уязвимым периодом, характеризующимся ухудшением качества жизни с достоверным повышением общего балла ( $61,2 \pm 0,9$ ), ( $P < 0,05$ ). Определены частота наступления ранней и преждевременной менопаузы - 11% и более раннее наступление менопаузы в нашем регионе - в  $46,7 \pm 0,2$  лет, что на 2,5-3 года раньше по сравнению с общемировыми данными.

2. Высокая коморбидность в перименопаузе способствует развитию климактерического синдрома (КС) у 91,7% женщин и сопровождается у 27% - осложненным, у 20,5% - атипичным течением. Выявлена прямая зависимость ( $r=0,75$ ) тяжелого течения КС от его продолжительности. Предикторами КС являются: в анамнезе: хирургическая менопауза ( $OR=7,9$ ), ампутация матки ( $OR=6,7$ ), ручное обследование полости матки ( $OR=6,0$ );



гинекологические заболевания - миома матки (OR=3,9); соматические заболевания: патология щитовидной железы (OR=8,4), заболевания мочевыделительной системы (OR=4,4), сахарный диабет (OR=3,3), ожирение (OR=2,3), гипертоническая болезнь (OR=2,2), психологический фактор: депрессия (OR=4) и социальный фактор - урбанизация (OR=2,1), что является модифицируемыми факторами риска развития КС.

3. Метаболические нарушения у женщин прогрессивно увеличиваются с периода перименопаузы, проявляющиеся нарушением углеводного обмена (8,5-10,4%), повышением коэффициента атерогенности (66,9-57,3%) стойко сохраняющимися в постменопаузе, определяя прогрессивное увеличение частоты и степени тяжести гипертензивного синдрома. У каждой 3-й женщины в перименопаузе отмечается метаболический синдром, частота которого в 2 раза выше при наличии КС (35,6%). Определен высокий риск (OR=3,9) развития КС при наличии признаков метаболического синдрома. Вышеперечисленные изменения доказали взаимоотношающее влияние КС и менопаузального метаболического синдрома.

4. Дезорганизационные гистологические изменения в эндометрии у женщин с аномальными маточными кровотечениями в пери- и ранней постменопаузе сопровождаются воспалением (27,3%), развитием гиперплазии и гипертрофии в эндометрии (73,3%) и гладкомышечных клетках. Гистохимическое исследование выявило пролиферативную активность с наиболее высокой концентрацией РНК в эпителии пролиферирующих желез, а в крупных ядрах эпителия желез и в стромальных клетках - неравномерное содержание гранул ДНК, что свидетельствует о высокой митотической активности в гиперплазированном эндометрии и необходимости проведения адекватной терапии для профилактики прогрессирования данных изменений.

5. Доказана достоверная зависимость между формированием и развитием гиперплазии эндометрия на фоне ожирения с носительством неблагоприятного варианта полиморфизма Т/Т гена PR (RR=8,9; OR=9,6); гиперплазии эндометрия на фоне воспаления – с вариантом полиморфизма G/A rs1800629 гена TNF- $\alpha$  (RR=1,5; OR=1,8); гиперплазии эндометрия – с аллелью Pro Arg72Pro гена Trp53 (RR=1,5; OR=1,8), а вариант Arg/Arg достоверно ассоциируется с пониженным риском развития гиперплазии эндометрия (протективный эффект) (RR=0,7; OR=0,5). Полученные результаты позволили персонализировать выбор лечения аномальных маточных кровотечений с эффективностью 95%.

6. Определены особенности психоэмоциональных нарушений в перименопаузе, которые сопровождаются симпатоадреналовыми кризами (24,4%), депрессией (19%), тревожно-депрессивным синдромом (12,5%) и сексуальными расстройствами (49,5%). По мере нарастания степени тяжести КС выявлено увеличение частоты симпатоадреналовых кризов и сексуальной дисфункции – до 61,1%, депрессии - до 50%, тревожно-депрессивного синдрома – до 33,3%, что свидетельствует о срыве компенсаторных механизмов регуляции со стороны психовегетативной сферы, что требует

проведения адекватных лечебно-профилактических мероприятий женщинам в перименопаузе.

7. Дифференцированный подход к проведению лечебно-диагностических мероприятий позволил добиться высокой эффективности лечения КС наряду с назначением менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (выздоровление 71,9%; улучшение – 28,1%), альтернативных негормональных методов: селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) (50 и 42,3%) дозированных физнагрузок (29 и 36,8%), фитоэстрогенов (23,3 и 33,3%, соответственно). Полное нивелирование признаков менопаузального метаболического синдрома чаще наблюдалось у женщин, принимающих статины (56,7%), дозированные физнагрузки (21,1%), МГТ (18,8%) и СИОЗСиН (17,9%). Индивидуализация лечебно-профилактических подходов при ведении женщин в пери- и постменопаузе позволила добиться улучшения оценок качества жизни после приема МГТ на 49,7% от исходных значений, фитоэстрогенов на 36,9%, физнагрузок – на 30,4%, статинов - на 24,4% и СИОЗСиН – на 23,3%.

8. Внедрение алгоритма ведения женщин с КС способствовало улучшению диагностики КС до 97,2%, менопаузального метаболического синдрома – до 63,4%, что привело к снижению экономических затрат на обследование и лечение в 2,7 раза. Индивидуализация выбора терапии на основании внедренной инновационной программы позволила повысить эффективность лечения и качество жизни женщин в перименопаузе.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD  
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES  
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KAYUMOVA DILRABO TALMASOVNA**

**OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES  
OF THE PERIMENOPAUSAL WOMEN**

**14.00.01 – Obstetrics and Gynecology**

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2020**

The theme of the doctoral (DSc) dissertation on medical science was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2018.2.DSc/Tib300.

The doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Medical Academy  
The abstract of the doctoral dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Najmutdinova Dilbar Kamariddinovna**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Official opponents:** **Kattakhojaeva Mahmuda Hamdamovna**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Niyazmetov Rakhmatulla Ermatovich**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Kamilova Umida Kabirovna**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Leading organization** **Novosibirsk State Medical University**  
**(Russia Federation)**

The defense of the dissertation will take place on «18» december 2020, at 11<sup>00</sup> at the meeting of the scientific council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute. (Address: 100174, Tashkent city, Yunus-Abad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: 99871- 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

The dissertation can be found at the Information Resource Centre of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered for №22). (Address: 100140, Tashkent city, Yunus-Abad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: 99871- 262-33-14).

Abstract of dissertation was distributed on «10» december 2020 year.  
(mailing report 98 on «    »      2020 year).



**A.V. Alimov**  
Chairman of the Scientific Council on  
Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**K.N. Khaitov**  
Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**D.I. Akhmedova**  
Chairwoman of the Scientific Seminar of the  
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of research** is to develop pathogenetically substantiated methods for the diagnosis, prevention and algorithm of individualized and personalized management of perimenopausal women.

**The object of the research** was 1525 women aged 35-68 years (mean age  $45.0 \pm 0.22$  years). The survey was conducted in 2006-2018 at the Women's Wellness Center of 2<sup>nd</sup> clinics of the Tashkent Medical Academy, Tashkent, Andijan, Fergana, Bukhara, in the cities of the Tashkent region, as well as Tashkent, Andijan, Fergana and Bukhara regions.

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

predictors of the complicated course of the climacteric period have been established and the significance of factors affecting the Quality of Life of women in perimenopause due to the development of climacteric syndrome in 82.1%, which is characterized by atypical course in 1/5 of women in perimenopause and complicated in half in postmenopausal women, has been determined;

structured the psychosexual problems of aging women, preceding menopause, as well as vegetative-neurological, cognitive impairment in peri- and postmenopausal women;

the frequency of the menopausal metabolic syndrome components was determined depending on the age and presence of the climacteric syndroms clinic;

the pathogenetic relationship between the development, progression and recurrence of endometrial hyperplasia and uterine bleeding with metabolic disorders in women in peri- and postmenopause has been proved;

a conceptual relationship was established between endometrial hyperplasia and abnormal uterine bleeding in perimenopause against the background of obesity with genetic determinants - the frequency of distribution of alleles and genotypic variants of estrogen receptor genes (rs2228480 ER1); progesterone (rs1042838 PR); tumor necrosis factor (rs1042522 rs1800629 TNF-a) and apoptosis (Arg72Pro gene TP53);

the feasibility of a differentiated approach to the selection of treatment and preventive measures for women in perimenopause is substantiated and a comparative assessment of their effectiveness is carried out;

innovative approaches to the diagnosis and management of women in peri- and postmenopausal women have been developed, based on a comprehensive assessment of the results of the study, which allows an integrated assessment of the condition of a woman and the choice of the optimal method of treatment measures;

an algorithm for diagnosing the causes of abnormal uterine bleeding based on morphological (histological, histochemical) and molecular genetic studies has been developed, which allows you to clearly choose the tactics of this group of women.

**Implementation of the research results.** On base got result:

the methodological recommendation «Climacteric syndrome. A comprehensive integrated approach to diagnosis and management» (opinion of the Ministry of Health No. 8<sub>H</sub>-p/227 of July 17, 2020). Guidelines made it possible to develop and implement an algorithm for the diagnosis of climacteric syndrome and

individualize therapeutic and prophylactic approaches for the management of women in menopause;

the methodological recommendation «Menopausal metabolic syndrome. An integrated approach to diagnosis and management» (opinion of the Ministry of Health No. 8Н-р/228 of July 20, 2020). Guidelines allowed us to develop an algorithm for the diagnosis of menopausal metabolic syndrome predictors based on history, clinical, biochemical parameters in perimenopausal women;

The results of a comprehensive diagnosis of the pathological course of menopause, an individualized approach to the management of perimenopausal women were introduced into the work of the scientific and advisory clinic «Семья и брак» of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, Namangan and Andijan regional Perinatal Centers and 1 Ambulatory Clinic in Andijan» (opinion of the Ministry of Health No.8Н-3/149 of November 11, 2020).

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, seven chapters, conclusions, list of references and appendix. The text of the thesis consists of 204 pages.

**ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Каюмова Д.Т. Клинические аспекты климактерического синдрома // Патология. - Ташкент, 2004. - №3. - С.91-93.
2. Каюмова Д.Т. Менопаузальный метаболический синдром // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2008. - №1. - С.38-42 (14.00.00; №14).
3. Каюмова Д.Т., Ходжаева Н.И. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2008. - №3. – С. 49-51 (14.00.00; №14).
4. Нажмутдинова Д.К., Каюмова Д.Т., Юлдашев А., Низамова Л.В. Исследование качества жизни женщин репродуктивного и перименопаузального периодов // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009, №2, С. 62-64. (14.00.00; №14).
5. Каюмова Д.Т., Ходжаева Н.И., Мухамедова Ш.Т. Неглубокие затяжные депрессии климактерического периода // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009. - №2. – С. 74-76 (14.00.00; №14).
6. Каюмова Д.Т., Захидова Г.А., Ходжаева Н.И. Клинические особенности психических расстройств в климактерическом периоде // Неврология. - Ташкент, 2009. - №2. - С 68-71 (14.00.00; №4).
7. Мухамедова Ш.Т., Ходжаева Н.И., Каюмова Д.Т. Психические расстройства климактерического периода // Неврология. - Ташкент, 2009. - №3. – С. 70-75 (14.00.00; №4).
8. Нажмутдинова Д.К., Юлдашева Д.Ю., Каюмова Д.Т., Садыкова Д.Р. Влияние заместительной гормональной терапии на процессы протеолиза и тканевого дыхания в период перименопаузы у женщин с урогенитальными расстройствами // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2011. - №3. – С. 44-49 (14.00.00; №13).
9. Кадыров А.В., Исроилов Р.И., Каюмова Д.Т. Морфологическая характеристика пролиферативной активности клеточных элементов эндометрия при миоме матки на фоне вирусной инфекции // Вестник врача. – Самарканд, 2011. - №4. – С. 65-67 (14.00.00; №20).
10. Каюмова Д.Т. Гистоморфологическая картина эндометрия у женщин с маточными кровотечениями в перименопаузе // Проблемы репродукции – 2012. Спецвыпуск. VI международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва. - С. 156-158 (14.00.00; №108).
11. Нажмутдинова Д.К., Каюмова Д.Т., Кадыров А.В. Морфологические основы пролиферативной активности эндометрия при миоме матки // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. - №1. – С. 86-87 (14.00.00; №3).

12. Каюмова Д.Т., Абдурахманова С.И., Юлдашева Д.Ю. Урогенитальные расстройства в пери- и постменопаузе и их коррекция // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2012. – №4. - С. 6-7. (14.00.00; №14).

13. Каюмова Д.Т. Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Каюмова С.Ш. Компоненты менопаузального метаболического синдрома (обзор литературы) // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, – 2015. - №2 (26). – С.43-47 (14.00.00; №1).

14. Каюмова Д.Т. Структура маточных кровотечений в пери- и постменопаузе и оценка эффективности терапии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2016. – №1-2 (73-74). - С. 75-76 (14.00.00; №14).

15. Каюмова Д.Т. Оценка проведения лечебно-профилактических мероприятий с индивидуализацией подхода к ведению женщин в пери- и постменопаузе // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2017. – №3-4 (I). - С. 67-68 (14.00.00; №14).

16. Kayumova D.T. Predictors and protectors of pathological menopause // Journal of Advances in Medicine and Medical Research. – UK India, 2019; 30(3): 1-8 (14.00.00; №5).

17. Каюмова Д.Т. Патогенетические аспекты развития и особенности клинического течения менопаузального метаболического синдрома (Обзор литературы) // Тиббиёт ва спорт. – Ташкент, 2019. - №3,4. – С. 53-58 (14.00.00; №23).

18. Каюмова Д.Т., Садикова Д.Р. Роль дозированных физических нагрузок в коррекции климактерического и менопаузального метаболического синдромов // Тиббиёт ва спорт. – Ташкент, 2019. - №3,4. – С. 59-63 (14.00.00; №23).

19. Каюмова Д.Т. Альтернативные варианты профилактики и лечения климактерического синдрома и коморбидных с ним состояний // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2020. - №1. - С. 113-121 (14.00.00; №20).

20. Kayumova D.T. The main aspects of menopausal metabolic syndrome in the clinical course // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. - United Kingdom, 2020. - Vol. 24, Issue 04, - P. 2122-2134. DOI: 10.37200/IJPR/V24I4/PR201323 (H-index 6).

21. Kayumova D.T. Sexual disorders in women depending on age // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. - United Kingdom, 2020. - Vol. 24, Issue 04, - P.2135-2141. DOI: 10.37200/IJPR/V24I4/PR201324 (H-index 6).

## **II бўлим (II часть; part II)**

22. Нажмутдинова Д.К., Каюмова Д. Т., Садыкова Д.Р. Климактерический синдром. Комплексный интегрированный подход к диагностике и ведению / Методические рекомендации. – Ташкент, 2020. – 30 с.

23. Каюмова Д.Т., Садыкова Д.Р. Менопаузальный метаболический синдром. Интегрированный подход к диагностике и ведению / Методические рекомендации. – Ташкент, 2020. – 40 с.



24. Программа инновационного подхода к ведению женщин в пери- и постменопаузе. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. Свидетельство № DGU 06919. 19.09.2019.

25. Программа инновационной диагностики состояния здоровья женщин в позднем репродуктивном, пери- и постменопаузальном возрасте. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. Свидетельство № DGU 06977. 30.09.2019.

26. Каюмова Д.Т. Менопаузальный метаболический синдром. Диагностика. // Олима аёлларнинг Фан-техника тараккиётида тутган урни. Республика илмий-амалий анжумани материаллари туплами. - Ташкент, 2007. – С. 55-61.

27. Ходжаева Н.И., Мухамедова Ш.Т., Каюмова Д.Т. Факторы длительности ремиссий при женском алкоголизме в климактерическом периоде // Врач-аспирант. – Воронеж, 2009. - Выпуск 10 (37). - С. 930-936.

28. Каюмова Д.Т., Юлдашева Д.Ю., Усмонова А.О. Сравнительная характеристика причин рецидивирующих дисфункциональных маточных кровотечений у женщин в пременопаузальном периоде // Биология и интегративная медицина. - Ташкент, 2017. - №2. – С. 80-90.

29. Каюмова Д.Т., Юсупова Г.Ш. Реабилитационный подход к лечению ревматоидного артрита у женщин в период климактерия // Актуальные вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов. Материалы семинара 14-15 ноября. - Ташкент, 2004. - С. 96.

30. Каюмова Д.Т., Юсупова Г.Ш. Клиническое течение климактерического синдрома у женщин // Вестник Росс. Военно-медицинской академии. – Санкт Петербург, 2005. - № 1 (13). - С.249-250.

31. Каюмова Д.Т., Юсупова Г.Ш. Клинико-иммунологические особенности течения ревматоидного артрита у женщин в перименопаузе / Актуальные вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов. Материалы семинара // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2005. - №4. - С. 134-135.

32. Каюмова Д.Т., Юсупова Г.Ш. Клинико-иммунологические показатели у женщин с ревматоидным артритом в перименопаузальном периоде // Тезисы III Всемирного Конгресса по клинической патологии и реабилитации в медицине. Паттайя, Таиланд // Аллергология и иммунология, 2005. - Том 6. - №2. - С. 268.

33. Каюмова Д.Т., Нажмутдинова Д.К. Клиническое течение климактерия в период пре- и постменопаузы // Тезисы III Всемирного Конгресса по клинической патологии и реабилитации в медицине. Паттайя, Таиланд. / Аллергология и иммунология, 2005. - Том 6. - №2. - С. 269.

34. Каюмова Д.Т. Абдураимов Т.Ф., Халимова Г.О, Джураева Г.Т. Тошкент ва Фаргона вилоятдаги аёлларда климакс даври кечишининг такослама тахлили // Материалы научно-практической конференции аспирантов, соискателей и резидентов. – Ташкент, 2007. - С. 88.

35. Каюмова Д.Т., Чориева Г.З. Течение климакса у женщин Ташкентской (индустриальной) и Ферганской (йоддефицитной) областей // *Фундаментальная наука и клиническая медицина. Одиннадцатая Всероссийская конференция молодых исследователей «Человек и его здоровье»*. Санкт Петербург, 2008. – С. 422-423.

36. Каюмова Д.Т. Связь абдоминального ожирения с отдельными компонентами менопаузального метаболического синдрома // *Сборник тезисов. Конференция Молодые ученые практическому здравоохранению*. – Ташкент, 2008. - С. 47.

37. Каюмова Д.Т. Климактерический метаболический синдром, лечение // *Сборник тезисов. Конференция Молодые ученые практическому здравоохранению*. Ташкент, 2008. – С. 95-98.

38. Каюмова Д.Т. Артериальная гипертензия и ожирение как компоненты менопаузального метаболического синдрома // *Материалы Республиканской научно-практической конференции с участием ученых зарубежных стран «Актуальные проблемы профилактической, клинической и фундаментальной кардиологии»*. - Андижан, 2008. – С. 105-106.

39. Каюмова Д.Т., Юлдашев А.А., Ходжаева Ю.А. Сексуальные расстройства у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периодов // *Двенадцатая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых ученых «Фундаментальная наука и клиническая медицина»*. – Санкт Петербург, 18 апреля, 2009. – С. 437-438.

40. Каюмова Д.Т. Сексуальное функционирование женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах // *Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы внутренних болезней и педиатрии»*. – Ташкент, декабрь, 2009. - С. 215-217.

41. Каюмова Д.Т. Состояние здоровья и качество жизни женщин перименопаузального периода // *Украинский научно-медицинский молодежный журнал*. – Киев, 2009. - №3. – С. 64-65.

42. Каюмова Д.Т. Течение климактерического периода у женщин с метаболическим синдромом // *Всероссийский Конгресс «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»*. - Москва, 29.03-2.04.2010. - С. 135-136.

43. Каюмова Д.Т., Саруханова А.А., Рузиева Ф.А. Взаимосвязь климактерического синдрома с компонентами метаболического синдрома // *V международный Конгресс по репродуктивной медицине*. - Москва, 17-21 января 2011 г. – С. 111-113.

44. Каюмова Д.Т., Юлдашева Д.Ю. Взаимосвязь климактерического синдрома от степени ожирения женщин в пери- и постменопаузе // *«Акушерлик ва гинекологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари 18-19 ноябр 2011 йил*. - Урганч. - 53-54 б.

45. Каюмова Д.Т. Гипертензивные нарушения во время беременности – предиктор осложненного течения пери- и постменопаузы // *Всероссийский Междисциплинарный образовательный конгресс Осложненная беременность*

и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике. – Москва, 15-17 мая 2012. – С.93-94.

46. Каюмова Д.Т. Рузметова Ф., Атаходжаева Ф.А., Давлетьянц Г.Л. Применение сибутрамина, дозированной физической нагрузки и симвастатина на компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе // Проблемы репродукции – 2012. Спецвыпуск. VI Международный конгресс по репродуктивной медицине. Москва, С. 155-156.

47. Каюмова Д.Т. Индивидуальный подход в выборе терапии климактерических расстройств // Проблемы биологии медицины. - Самарканд, 2013. - № 4 (75). - С. 54.

48. Каюмова Д.Т. Давлетьянц Г.Л. Проблемы пери- и постменопаузы Пути решения // VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 20-23 января. 2014. - С.43-44.

49. Каюмова Д.Т. Составляющие метаболического синдрома у женщин различных возрастных групп // Материалы форума. Мать и Дитя.XV Всероссийский научный форум. - Москва, 23-26 сентября 2014. – С. 267-268.

50. Каюмова Д.Т. Выбор и преемственность терапии (комплаинс) женщин в климактерическом периоде // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції 10-11 квітня 2015 Дніпропетровськ. – С. 57-59.

51. Каюмова Д.Т., Каюмова С.Ш. Влияние компонентов метаболического синдрома на здоровье женщин в климактерии // IX Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 20-23 января. 2015. - С.230-231.

52. Каюмова Д.Т. Дифференцированная терапия тревожно-депрессивных расстройств в климактерии // IX Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 20-23 января. 2015. - С.19-20.

53. Каюмова С.Ш., Каюмова Д.Т., Хамдамова Ш.Л. Сравнительная оценка качества жизни женщин с метаболическим синдромом в зависимости от менструального статуса // Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2015. - №3. – С. 149. (14.00.00; №7).

54. Каюмова Д.Т., Каюмова С.Ш., Хакимова Д.И. Влияние артериальной гипертензии на течение климактерического периода // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2016. – №1-2 (73-74). - С. 178.

55. Каюмова Д.Т., Юлдашева Д.Ю., Усманова А.О. Оценка эффективности КОК и прогестинов в качестве противорецидивной терапии аномальных маточных кровотечений в пременопаузе // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 17-20 января. 2017. - С.175-176.

56. Каюмова Д.Т. Проведение лечебно-профилактических мероприятий женщинам в пери- и постменопаузе // XII Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 16-19 января. 2018. - С.140-141.

57. Каюмова Д.Т. Место менопаузальной гормональной терапии в лечении метаболического синдрома в пери- и постменопаузе // Сборник

научных трудов и тезисов международного форума «Роль инвестиции и инновации в развитии медицины и фармацевтики» 13-14 сентября 2019. - Наманган. – С. 214-217.

58. Каюмова Д.Т. Проблемы климактерия в трудах Авиценны. Традиционный и современный подход к лечению ожирения // Сборник тезисов и статей X международных Авиценновских чтений – научно-практической конференции «Абу Али ибн Сино (Авиценна) и современная медицина». – Ташкент, 2019. – С. 127-128.

59. Kayumova D.T. The role of individualization in therapeutic approaches in women in the peri- and postmenopause / 4th International eduinex multidisciplinary conference. June 2019 // European Journal of Business and Social Sciences. - Zurich, Switzerland, 2019. – Vol. 7, Issue 8. - P. 25-27.

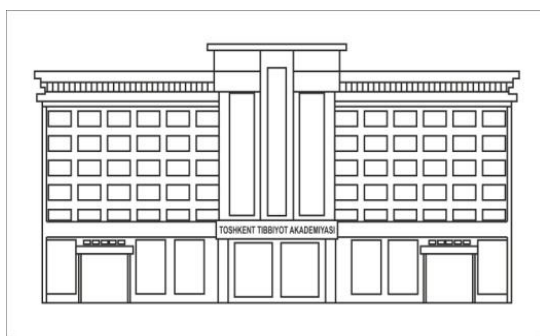
60. Каюмова Д.Т. Влияние возраста и климактерического синдрома на развитие депрессии и тревожно-депрессивных расстройств /Материал XXIV международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни». - Москва, 30 сентября-1 октября 2019 // Клиническая геронтология. – 2019. - Том 25. - №9-10. - С. 33. <https://kg.newdiamed.ru/issue/id99272/id99353> (14.00.00; №64)

61. Каюмова Д.Т. Сравнительная оценка патогенетической терапии климактерического и метаболического синдромов /Материал XXIV международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни». - Москва, 30 сентября-1 октября 2019 // Клиническая геронтология. – 2019. – Том 25. - №9-10. - С. 34. <https://kg.newdiamed.ru/issue/id99272/id99355> (14.00.00; №64)

62. Каюмова Д.Т. Климактерический синдром – предпосылки развития и факторы защиты // Материалы конгресса «XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2020. - С.31-32.

63. Каюмова Д.Т. Факторы риска развития аномальных маточных кровотечений в пери- и постменопаузе // Материалы конгресса «XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2020. - С. 32-33.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: \_\_\_\_\_ 2020 года  
Объем – 2,34 уч. изд. л. Тираж – 00. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 0СИГ -2020. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru