

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АБДИЕВА МАРЗИЯ ОТЕЛЛАЕВНА

**ПРЕМЕНОПАУЗА ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРДА ОСТЕОПОРОЗ
ШАКЛЛАНИШИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ ВА УНИНГ
ПРОФИЛАКТИКАСИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation the abstract of doctor of philosophy (PhD)

Абдиева Марзия Отеллаевна

Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз
шаклланишининг замонавий жиҳатлари ва унинг профилактикаси..... 3

Абдиева Марзия Отеллаевна

Современные аспекты формирования остеопороза
у женщин в пременопаузальном периоде и его профилактика..... 29

Abdieva Marziya Otellaevna

Modern aspects of the formation of osteoporosis
in women in the premenopausal period and its prevention..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 58

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АБДИЕВА МАРЗИЯ ОТЕЛЛАЕВНА

**ПРЕМЕНОПАУЗА ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРДА ОСТЕОПОРОЗ
ШАКЛЛАНИШИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ ВА УНИНГ
ПРОФИЛАКТИКАСИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Махкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib537 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.akusherstvo.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: Саиджалилова Дилноза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар: Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «21» май кuni соат 14⁰⁰ даги йиғилишида бўлиб ўтади. Манзил: 100124, Тошкент шаҳри, Мирзо-Улугбек тумани, Мирзо-Улугбек кўчаси, 132а-уй. Тел/факс: (371) 263-84-83, (371) 263-47-50. e-mail: info@uzaig.uz; www.akusherstvo.uz.

Диссертация (PhD) билан Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (7 рақам билан руйхатга олинган). Манзил: 100124, Ташкент шаҳри, Мирзо-Улугбек тумани, Мирзо-Улугбек кўчаси, 132а-уй. Тел/факс: (371) 263-47-50, (371) 263-84-83, e-mail: info@uzaig.uz.

Диссертация автореферати 2021 йил «8» май да таркатилди.
2021 йил « » - сонли жўнатма баённомаси.



Д.А. Алиева
Илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.М. Файзырахманова
Илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш илмий котиби, биология фанлари номзоди

Ф.М. Аюпова
Илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда 200 млн. аёл остеопороз билан хасталанган, уларнинг улуши ёш ортиши билан ошиб боради. Остеопороз Халқаро Фонди башоратига кўра, 2050 йилга келиб, сон суяги бўйинчаси синиши эркактар орасида 310%, аёллар орасида – 240% га ошиши кутилмоқда....¹. Ҳар йили дунёда катта ёшли инсонлар ёш гуруҳларида 1,5 миллиондан кўпроқ синишлар кузатилади. Ҳозирги кунда остеопороз ва аёл саломатлиги дунёнинг етакчи илмий марказлари доимий эътиборида бўлиб, муҳим умумтиббий ва ижтимоий муаммо сифатида кўрилади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан остеопорозни (ОП) Ер аҳолиси саломатлигини белгиловчи етакчи сурункали касалликлардан бири сифатида кўрилади ва у юрак-қон томир ва онкологик патологиядан ҳамда диабетдан кейин тўртинчи ўринда туриши билан муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда перименопауза давридаги аёлларда остеопороз шаклланишини асослашда қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада пременопауза давридаги аёлларда остеопения ва остеопороз частотасини аниқлаш, клиник-анамнестик маълумотлар бўйича уларнинг ривожланишида хавф омилларини аниқлаш ва баҳолаш, суяк тўқимаси метаболизми генлари (COL1A1, VDR), эстроген рецепторлари (ER α) гени аллелари частотасини асослаш ҳамда ушбу генлар полиморфизми ассоциациясининг таҳлилинини ўтказиш, остеопорозни прогнозлашда эстроген рецептори гени полиморфизми (прогностик қиймати) аҳамияти ва суяк ремоделланишини денситометрия кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқликда аниқлаш асосида пременопауза давридаги аёлларда хавф гуруҳини аниқлаш учун прогнозлаш шкаласини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аёллар орасида остеопороз асоратларидан келиб чиқадиган ногиронликни камайтириш мақсадида пременопауза давридаги аёлларда остеопорозни эрта ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий усуллардан фойдаланиш, профилактика чора-тадбирлари бўйича ишлар олиб борилиб, муайян илмий натижага эришилмоқда. «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Бу борада пременопауза давридаги остеопороз касаллигини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни

¹Evio S., Tiitinen A., Laitinen K. et al. Effects of Alendronate and Hormone Replacement Therapy, Alone and in Combination, on Bone Mass and Markers of Bone Turnover in Elderly Women with Osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 89, №2. - P. 626-631

² Ўзбекистон Республикаси Президент Фармони №ПФ-5590 «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» 7 декабрь 2018 йил.

қўллашни такомиллаштириш орқали оғир асоратларни олдини олиш натижасида аёлларда ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтиртириш каби йўналишларда тадқиқотларни янада чуқурлаштириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда Ўзбекистонда осеопороз долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Муаллифлар гуруҳи томонидан қатор тадқиқотлар ўтказилган (Рустамова У.М., Абзалова Г.Р. ва бошқ., 2015), улар климактерик ёшдаги аёлларда суяклар минерализацияси ўзгариши даражаси ва тизза бўғими дегенератив-дистрофик касалликлари орасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлашган. Уларнинг тадқиқот натижалари кўрсатишича, 50-60 ёшдаги ўзбек миллатига мансуб аёлларда тизза бўғими остеоартрози кўпинча суяк тўқима минерал зичлиги (СТМЗ) пасайиши билан бирга кечади. СТМЗ билан менопауза ёшидаги аёлларда вазни ўзаро боғлиқлиги тадқиқотини ўтказган (Дьячкова Г.В., Рустамова У.М., Дьячков К.А., 2016). Бу ишларнинг натижалари менопауза ёшидаги ўзбек популяциясидаги остеоартроз ва осеопороз бўлган аёлларда ортикча тана вазни борлигини кўрсатди: меъёрий тана вазни – 19,2%, ортикча тана вазни – 20%, 1 даражадаги семизлик – 50%, 2 даражадаги семизлик – 6,9%, 3 даражадаги семизлик 2,3%, вазн етишмовчилиги 1,5% беморда кузатилган. Постменопауза даврида аёлларда осеопороз ривожланишида эстроген рецептори гени ER α , VDR ва LST ген полиморфизми роли аниқланган (Азизова Г.Ж., Алиева Д.А. 2019).

Пременопауза давридаги аёлларда осеопороз ва осеопоретик синишлар эпидемиологияси бўйича махсус режаланган илмий изланишлар олиб борилмаган. Шу билан бирга, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли травматология ва ортопедия илмий-текшириш институти маълумотларига кўра, мамлакатда осеопороз билан 30 мингдан ва осеопения билан 150 мингдан кам бўлмаган киши мавжуд.

Шу билан бирга осеопороз ривожланиши мумкин бўлган пременопауза давридаги аёллар орасида хавф гуруҳини аниқлаш бўйича услубий ёндашувлар етарли даражада ривожланмаган бўлиб қолмоқда ва амалда

асосан ушбу ёшдаги аёлларнинг аксариятида профилактика чораларини кўришга мажбур бўлган шифокорларни чалғитадиган клиник ва анамнестик маълумотларни мунтазам таҳлил қилиш билан чекланган.

Пременопауза давридаги аёлларда ташхисот ва прогнозлаш маркери сифатида ESRa ген полиморфизми ва СТМЗ нинг, уларнинг функционал ўзаро боғлиқлигида аҳамияти амалий ўрганилмаган бўлиб қолмоқда ва ушбу йўналишда мақсадга мувофиқ тадқиқотларни ўтказиш зарурлигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ №01.1800231ИТИ «Она, ҳомила, янги туғилган ва ёш болалар касалликларини аниқлаш ва даволашда инновацион ёндашувлар» мавзусидаги илмий-ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади остеопорозда хавф омилларини, эстроген рецептори ва суяк ремоделланиши генларни полиморфизминини аниқлаш асосида пременопауза давридаги аёлларда остеопороз профилактикаси усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пременопауза давридаги аёлларда остеопения ва остеопороз частотасини ўрганиш, клиник-анамнестик маълумотлар асосида уларнинг ривожланиш хавф омилларини аниқлаш ва баҳолаш;

пременопауза даврида остеопеник синдроми бор аёлларда суяк тўқимаси метаболизми генлари (COLIA1, VDR) ва эстроген рецепторлар гени (ERa) аллеллари частотасини баҳолаш ва улар полиморфизми ассоциацияси таҳлилинини ўтказиш;

остеопорозни прогнозлашда эстроген рецептори гени ва суяк ремоделланиши гени полиморфизми аҳамияти (прогностик қиймати) ни денситометрия кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқликда аниқлаш асосида баҳолаш;

пременопауза даврида аёлларда остеопороз ривожланиш хавф гуруҳини аниқлаш мақсадида прогнозлаш шкаласини ишлаб чиқиш ва прогностик аҳамиятини аниқлаш;

пременопауза давридаги аёлларда остеопороз профилактикаси усулини ишлаб чиқиш ва клиник самарадорлигини баҳолаш;

остеопороз хавф омилларини ва эстроген рецептори гени, суяк ремоделланиши генларини полиморфизминини аниқлаш асосида пременопауза давридаги аёлларда остеопороз профилактикаси усулларини такомиллаштириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳридаги 9-сонли акушерлик комплекси поликлиника бўлими ва «NAJOD-SHIFO» кўп тармоқли клиникасида турли гинекологик касалликлар билан амбулатор даво олган 1500 нафар 40-50 ёш орасидаги аёллар маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети занжирли молекуляр-генетик ва биокимёвий текширувлар учун беморлар қон зардобини ҳамда ультратовуш денситометрия орали суяк тўқимасининг зичлигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-анамнестик, ультратовушли денситометрия, биокимёвий-иммунохемилюминесцент таҳлили, занжирли молекуляр-генетик ва статистик таҳлили каби усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор остеопорознинг ирсий шаклида VDR генининг rs2228570 (ff) гомозиготали мутациясини 39,3% доминант ҳолда учраши ва бу ОП ривожланиш хавфини 6 мартага ошириши, COL1A1 гомозиготали T/T генотипини ташувчилик ОП ривожланиш хавфини 5.5 мартага ошириши, эстроген рецепторининг G/A rs2228480 генотипини ташувчилик эса ОП ривожланиш хавфини 2.9 мартага ошириши аниқланган;

бир вақтнинг ўзида COL1A1 ва VDR генининг мутант аллелларини ташувчилик ОП ривожланиш хавфини 5 мартага, ER α ва COL1A1 мутант генларини ташувчилик эса ОП ривожланиш хавфини 9.5 мартага ошириши аниқланиб, ушбу генлар мутациясининг комбинацияси қонда кальций камайиши билан кечувчи остеосинтез жараёнининг бузилишига ва сийдикда ДПНД ошиши билан кечувчи остеорезорбция ошишига олиб келиши исботланган;

илк бор пременопауза давридаги аёлларда гипоэстрогениндуцирланган остеопороз ривожланишида rs2228480 эстроген рецептор гени полиморфизми аниқланиб, унинг СТМЗни пасайтириши исботланган.

генетик омиллар ва клиник-анамнестик хавф омилларини эътиборга олган ҳолда пременопауза давридаги аёлларда остеопорозни прогноزلаш, эрта ташхислаш ва профилактика шкаласи такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат.

илк бор клиник олди босқичда остеопорознинг ривожланиш эҳтимолидан далолат берувчи прогностик мезонлар намойиш этилган ва уларнинг прогностик меъзонлари яратилган;

COL1A1, VDR ва ER α генлари аллеллари патерни ва генотипларига боғлиқ равишда СТМЗ даражаси аниқланган;

илк бор пременопауза давридаги аёлларда суяк ремоделланиши генлари полиморфизми ва эстроген рецепторлар полиморфизми, СТМЗ кўрсаткичларини аниқлаш асосида остеопороз профилактикаси усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, танланган материалнинг етарлили миқдордалиги, тадқиқотда қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, денситометрик, молекуляр-генетик, биокимёвий ва статистик усуллар ёрдамида суяк ремоделланиши ва эстроген рецепторлари генлари полиморфизми, СТМЗ кўрсаткичларини аниқлаш асосида пременопауза давридаги аёлларда

остеопороз профилактикаси усуллари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, пременопауза даврида остеопороз ривожланишига мойил аёлларни аниқлаш учун COLIA1, VDR ва ER α генлари полиморфизмини аниқлаш, ҳамда остеопороз индивидуал бирламчи профилактикаси бўйича кейинчалик комплекс дастур ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ, шунингдек суяк ремоделланиш генлари ва эстроген рецепторлари генлари полиморфизмини, хавф омилларини, СТМЗ кўрсаткичларини ҳамда хайз функцияси гормонал тавсифи асосида пременопауза давридаги аёлларда остеопения ва остеопороз ривожланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, олинган натижалар пременопауза давридаги аёлларда ген-кандидатларга боғлиқ остеопороз ривожланиши хавфи даражасини аниқлаш, ушбу генлар полиморфизми таҳлилининг постменопауза даврида аёлларда оғир остеопороз ривожланишида ва СТМЗни тез йўқотилиши хавфини баҳолаш учун ҳамда гормонал терапия қўллашда иккиламчи остеопороз ривожланиши хавфини баҳолаш учун прогностик тест сифатида тавсия қилиниб, пременопауза давридаги аёлларда динамик кузатув назорат баённомаси асослари ишлаб чиқилган ва улар оилавий поликлиникалар, гинекология ва травматология бўлимларида қўлланилади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз шаклланишининг замонавий жиҳатларини асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

пременопауза давридаги аёлларда гипоэстроген индуцирланган остеопороз ривожланишида СТМЗ, генетик омиллар ва клиник-анамнестик хавф омилларига асосланган ҳолда ишлаб чиқилган остеопорознинг прогнозлаш шкаласини тарғиботи бўйича «Способ дифференцированной терапии остеопенического синдрома у женщин пременопаузального возраста» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 09 октябрдаги 8н-р/417-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий этилиши пременопауза давридаги аёлларда остеопороз хавф омилларини прогнозлашга имкон берган;

пременопауза давридаги аёлларда остеопороз шаклланишининг замонавий жиҳатларини асослаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика перинатал маркази ва Тошкент шаҳри 9-сон туғруқ комплекси гинекология ва консультатив поликлиника бўлимларига ва хусусий клиникаларнинг гинекология бўлимларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8н-д/262-сон маълумотномаси). Пременопауза даврида аёлларда остеопорозни прогнозлаш ва даволаш янги усулларида фойдаланган ҳолда жорий қилиш натижалари касаллик частотасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

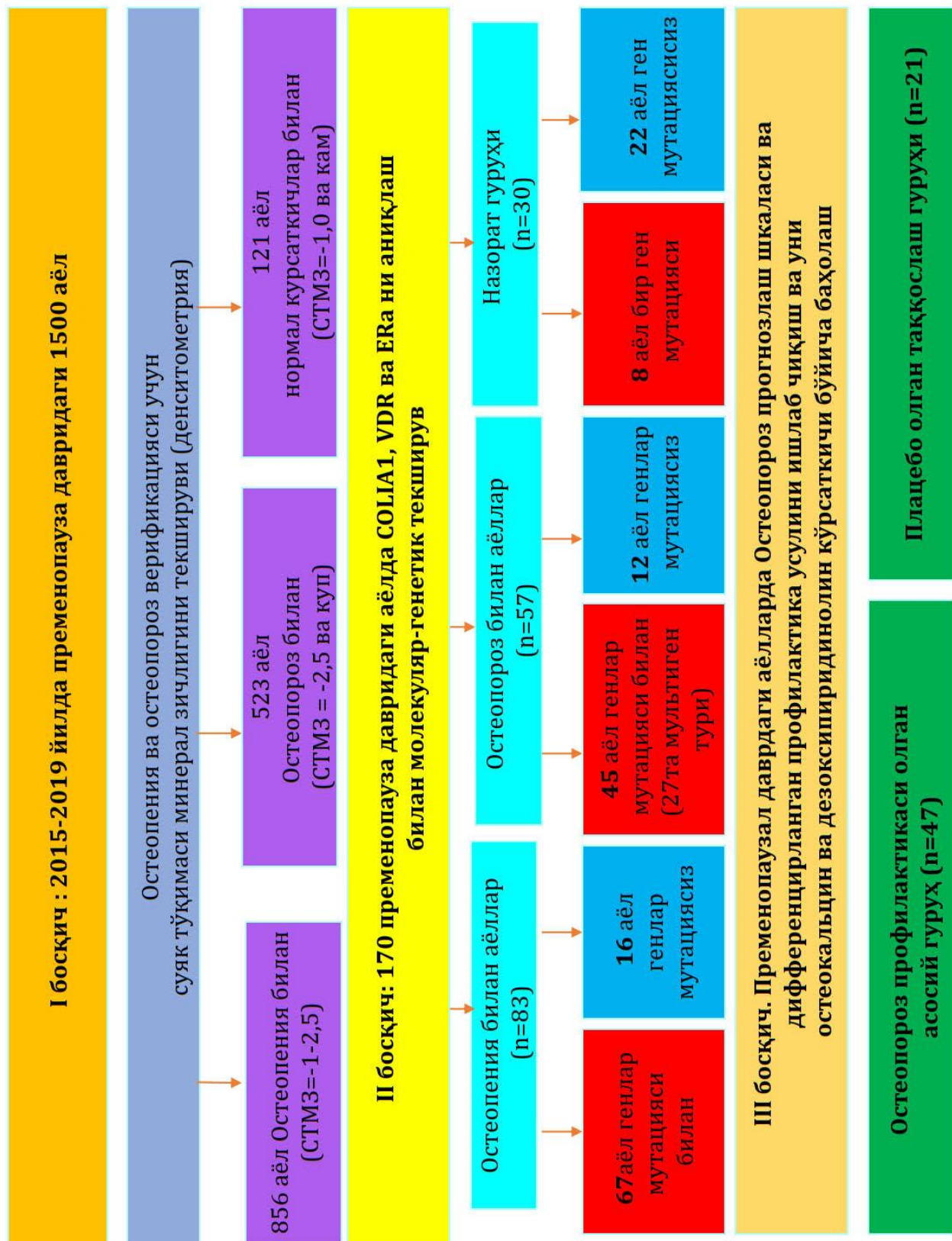
Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларни илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишларнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Перименопауза давридаги аёлларда остеопороз ва унинг шаклланиш механизмлари ҳақида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида перименопауза давридаги аёлларда остеопороз патогенетик жиҳатлари ҳақида ахборот келтирилган. Ҳамда хавф гуруҳига кирган аёлларда остеопороз ривожланишида суяк ремоделланиши генлари ва эстроген рецепторлари генлари полиморфизми роли ҳақида маҳаллий ва хорижий адабиёт маълумотлари тўлиқ баён қилинган. Остеопеник синдроми эпидемиологияси, этиологияси, комплекс ташхисоти ва даволаш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Пременопауза давридаги аёлларда остеопорозни ўрганиш материал ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширув материаллари умумий тавсифи келтирилган, текширув усуллари тўлиқ ёритилган.

ТТА (ректор – профессор Шодмонов А.К.) 1-сонли акушерлик ва гинекология кафедрасида (каф. мудир т.ф.д., профессор Аюпова Ф. М.) тадқиқот Тошкент шаҳридаги 9-сонли акушерлик комплекси базасида (бош врач – Бекжанов У.У.) ва СП ООО «NAJOD-SHIFO» (директор, т.ф.н. - Амина Абдурашид) кўп тармоқли хусусий клиникаси ва Гематология ва қон қуйиш ИТИ молекуляр-генетик лабораторияси (лаборатория мудир – т.ф.д. Бобоев А.Т.) да амалга оширилган.

Текширув бир неча босқичда ўтказилади (1-расм).



1-расм. Тадқиқот дизайни.

Пременопауза даврида аёлларда остеопороз частотаси, структураси ва хавф омилларини аниқлаш мақсадида биринчи босқичда ушбу даврдаги 1500

аёлда тадқиқот ўтказилган. Биз олдимизга қўйилган масалаларни ҳал қилиш учун 2015-2019 йил даврида Тошкент шаҳридаги 9-сонли акушерлик комплекси поликлиника бўлими ва «NAJOD-SHIFO» кўп тармоқли хусусий клиникасида турли гинекологик касалликлар билан амбулатор даво олган 1500 беморларнинг амбулатор касаллик тарихи тасодифий танлаш усули билан таҳлил қилинган. Барча беморлар остеопороз мезонлари мавжудлиги ва йўқлиги нуқтаи назаридан таҳлил қилинган, уни ёш соғлом аёлда суяк массаси чўкки миқдорини суяк тўқимаси минерал зичлиги (СТМЗ) ўртачадан стандарт оғиш (SD) катталиги билан аниқланадиган Т-мезонларидаги ультратовушли денситометрия натижалари бўйича тасдиқланган. Ўлчовларни уч асосий нуқталарда (бел умуртқалари, сон проксимал қисми, елка дистал бўлими) амалга оширилган.

СТМЗ га боғлиқ улар қуйидаги гуруҳларга тақсимланган:

1 гуруҳ (n=523) – остеопороз билан аёллар (СТМЗ= -2,5 дан юқори);

2 гуруҳ (n=856) – остеопения билан аёллар (СТМЗ=-1-2,5);

Назорат гуруҳини СТМЗ нормал кўрсаткичлари (-1,0 дан паст бўлмаган) билан пременопауза давридаги аёллар (n=121) ташкил этган.

Тадқиқот иккинчи босқичида остеопения ва остеопороз билан аёллар (асосий гуруҳ) ҳамда ушбу ёш давридаги ушбу патологиясиз СТМЗ меъёрий кўрсаткичлари билан аёллар (назорат гуруҳи) бевосита кузатув ва текширувга олинган.

Учинчи босқичда олинган натижалар асосида биз пременопауза давридаги аёлларда остеопороз профилактикаси усулини ишлаб чиқдик. Ишлаб чиқилган усул самарадорлигини баҳолаш мақсадида остеопения билан 68 аёлни текширдик, улар олиб боришига қараб 2 гуруҳга бўлинди. Асосий гуруҳни пременопауза давридаги остеопения билан (n=47) аёллар ташкил этди, уларни алгоритмга мос равишда юритилди. Таққослаш гуруҳини плацебо олган остеопения билан аёллар (n=21) ташкил қилди.

Барча аёллар 40 дан 50 ёшгача бўлган. Уларнинг ўртача ёши $46,9 \pm 2,1$ йилни ташкил қилган.

Текширилган остеопеник синдроми бор аёллар гуруҳлари орасида ошқозон-ичак тизими, ЮҚТ, ревматик ва аутоиммунр касалликлари бир хил фоизи эътиборни ўзига тортади. Барча текширилган аёлларнинг учдан бири кўпинча шамоллаш касалликлари (ЎРК, ангина, бронхитлар, зотилжам) билан оғриган (1 жадвал).

Клиник текширув усуллари бемор шикоятлари билан бирга касаллик тарихини йиғиш, ҳайз ва репродуктив функция, ҳомиладорлик ва туғруқ якунини ўрганиш, соматик ва гинекологик анамнез маълумотлари, ўтказган инфекция-яллиғланиш касалликларини ўз ичига олган. Алоҳида ҳолатларда махсус кўрсатмалар билан беморлар турли соҳа мутахассислари томонидан маслаҳат олган. Гинекологик кўрик, терапевт, травматолог маслаҳати амалга оширилди. Ўтказган касалликлари бўйича статистик текшириш усуллари бўйича баҳо берилди. Лаборатор текшириш усуллари мажмуаси – қон, сийдик умумий таҳлили ва сийдикда дезоксиридинолин миқдори, қон биохимияси (остеокалцин, калций миқдори) ва коагулограммани ўз ичига олди. Таҳлил

маълумотлари қон кўрсаткичлари ҳолати бўйича динамик кузатув мақсадида, клиник-лаборатор таъхисот мезонларини аниқлаш учун қайтарилди.

1-жадвал

Таққосланаётган гуруҳларда соматик патология частотаси ва характери (M±m)

Соматик патология	Остеопорозли гуруҳ (n=523)		Остеопенияли гуруҳ (n=856)		Назорат гуруҳ (n=121)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЮҚТК касалликлари	182	34,8±2,1***	314	36,7±1,6***	13	10,74±2,8
ТТА	213	40,7±2,2**	371	43,3±1,7***	31	25,6±4,0
Ошқозон ичак касалликлари	238	45,5±2,2***	381	44,5±1,7***	24	19,8±3,6
Сийдик-таносил касалликлари	132	25,2±1,9	224	26,2±1,5*	22	18,2±3,5
Тез-тез ўРК	252	48,2±2,2***	367	42,9±1,7***	23	19,0±3,6
Ревматик касалликлар	98	18,7±1,7***	141	16,5±1,3***	6	5,0±2,0
Аутоиммун касалликлар	46	8,8±1,2***	68	7,9±0,92***	1	0,83±0,83
Қалқонсимон без касалликлари	128	24,5±1,9**	220	25,7±1,5**	15	12,4±3,0
Семизлик	74	14,1±1,5**	114	13,3±1,2**	7	5,8±2,1
ТВИ≥20	232	44,4±2,2***	305	35,6±1,6***	17	14,0±3,2
Қандли диабет	59	11,3±1,4***	76	8,9±1,0***	2	1,7±1,2

Изох: *- назорат гуруҳга нисбатан фарқлар ишончилиги (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001).

Махсус инструментал тадқиқот усуллари: кичик чанок, қорин бўшлиғи аъзолари ультратовуш текшируви, денситометрия ва компьютер томографияси (кўрсатмалар бўйича) ҳам қўлланилди.

Ультратовуш таъхисоти (УТТ) икки стандарт услублар билан тўлдирилган қовуқ орқали 6,5 МГц билан трансвагинал датчик ва 3,5 ва 5 МГц конвекс датчикли Aloka 1400 аппаратида трансвагинал ва трансабдоминал сканирлаш амалга оширилди.

Биокимёвий текширувлар периферик қонда кальций ва остеокальцин миқдорини аниқлаш билан ўтказилган. Юқоридаги кўрсаткичларни аниқлаш учун қон зардоби бир марталик микропробиркаларга тақсимланди, - 20°С ҳароратда сақланган.

Кальций ва остеокальцин концентрацияси «NAJOD-SHIFO» (лаборатория мудири - Ниязова Р.А.) хусусий клиника ходимлари томонидан ўтказилган.

Суяк тўқимаси шаклланиши – остеосинтез (остеокалцин) ва резорбцияси (дезоксипиридинолин) биокимёвий маркерлари баҳоси ўтказилган.

Молекуляр-генетик босқичда Гематология ва қон қуйиш ИТИ молекуляр-генетик тадқиқотлар лабораториясида т.ф.д. К.Т.Бобоев раҳбарлиги остида 170 аёлнинг ДНК текширилган, улардан 140 аёл остеопоретик синдром билан ва шу ёшдаги 30 соғлом аёл СТМЗ меъёрий кўрсаткичлари билан (назорат гуруҳи).

Реактивлар, ферментлар, биопрепаратлар, жиҳозлар. Тадқиқотда қуйидаги реактив, ферментлардан фойдаланилган: акриламид, бис-акриламид, ЭДТА, 5% глицерин эритмаси, К протеиназа («Sigma» фирмаси, АҚШ), ТЕМЕД, натрий додецилсульфат, трис HCL («Serva» фирмаси, ФРГ), 2-меркаптоэтанол («Ferah» фирмаси, ФРГ), дидезоксинуклеотид-трифосфат, тритон X100, магний хлорид, натрий хлорид, аммоний сульфат, аммоний персульфат, рестрикция ферментлари: BstU1 («Сибэнзим»), термостабил ДНК-полимераза *Thermus aquaticus* (НПО «Биотекс»), амплификация учун асбоб («Applied Biosystems» фирмаси, АҚШ), олигонуклеотид праймерлар (НПО «Сибэнзим», Новосибирск).

ДНК молекуласини ажратиш баъзи модификациялар билан стандарт услуб бўйича ўтказилган. Полиморф локус амплификациясини ПЗР ёрдамида «Applied Biosystems» фирмасининг термоциклерида (АҚШ) амалга оширилган.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel – 2013 дастурий пакети ёрдамида Pentium–IV компьютерида ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилик даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатли катталиклар учун статистик аҳамият χ^2 мезон (хи-квадрат) бўйича ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз хавф омиллари ва прогнозлаш**» деб номланган учинчи бобида пременопауза давридаги аёлларда остеопеник синдром тузилиши ва частотаси таҳлили келтирилган.

Пременопауза давридаги Тошкент шаҳар 9-акушерлик комплекси поликлиника бўлими ва «NAJOD-SHIFO» кўп тармоқли хусусий клиникасида 2015-2019 йил давомида турли гинекологик касалликлар билан амбулатор даво олган 1500 аёлларнинг суяк тўқимаси минерал зичлиги турлича пасайиши стабил юқори даражасини кўрсатди ($n=1379$; 69,2%).

ЖССТ тавсияларига мос равишда Т-мезон қиймати $-2,5$ SD дан кам бўлиши остеопороз мавжудлиги белгиси деб қаралди. Суяк тўқимаси минерал зичлиги аниқланган аёллар (1379) орасида остеопороз частотаси 34,9%

(n=523)ни ташкил этган. Шу билан бирга остеопения частотаси 57,1% (n=856). СТМЗ га боғлиқ улар куйидаги гуруҳларга бўлинган:

1 гуруҳ (n=523) – остеопороз билан аёллар (СТМЗ= -2,5 дан кам);

2 гуруҳ (n=856) – остеопения билан аёллар (СТМЗ =-1-2,5);

Назорат гуруҳини пременопауза давридаги аёллар (n=121) СТМЗ меъёрий кўрсаткичлари билан (-1,0 дан кам эмас). Суюк тўқимаси ҳолати пременопауза давридаги 1500 аёлда скелетида ўқ бўйича (умуртқа поғонаси бел қисми ва чап сон проксимал қисми) ва периферик (чап елка) скелетда аниқланган. Олинган маълумотларни остеоденситометр референс базаси билан таққосласа бўлади (2-жадвал).

СТМЗ билан биз текширган бемор аёл Z- мезон оғишларини шу ёш, бўй, вазнли СТМЗ билан баҳолаганда -1,0 SD дан ошмайди. Z-мезон энг катта оғиши умуртқа поғонаси бел қисмида аниқланган. Биринчи бел умуртқасида СТМЗ маълумотлар базаси кўрсаткичидан $92,5 \pm 1,8\%$ (-0,60+0,14 SD) ни ташкил қилади. Скелет бошқа қисмларида Z-мезон бўйича ўхшашлик кузатилади.

Сон проксимал қисмида бу кўрсаткич стандартга энг мос келади ва 100% атрофида тебранади. Умуман олганда скелетнинг ушбу жойлашишида Z-мезон референс база ўртача статистик кўрсаткичидан 1,7% га кам (-0,14+0,09 SD). Елка дистал қисмида Z кўрсаткичи энг юқори қийматлари аниқланган, улар 101,5+1,4 дан 105,7+1,6 гачани ташкил қилади. Шундай қилиб, биз текширган Тошкент шаҳар аёл аҳолисида пременопаузада остеоденситометр маълумотлари базасидаги СТМЗ тенгдошлариникидан умуртқа поғонаси бел қисмида анча пастроқ, елка дистал қисмида – бирмунча юқори, сон проксимал қисмида амалий мос.

T-мезон оғишлари ҳам L1-L4: L1 да 1,44+0,1 SD дан L4-1,94+0,13 SD гача максимал кўринган. Пременопауза давридаги аёлларда ушбу локализацияда СТМЗ камайиши умуман олганда суюк массаси «чўққи» сига нисбатан 17,7% (-1,73+0,12 SD) да содир бўлган. Сон проксимал қисмида худди шу тенденция кузатилади, аммо умуртқа поғонасига нисбатан камроқ даражада. Умуман олганда ушбу локализацияда текширилган гуруҳда суюк массаси «чўққи» сидан 10,5% (-0,84+0,09 SD) га СТМЗ камайиши кузатилади. T-мезонни елка дистал қисмида камайиши камроқ намоён бўлган.

T-мезон бўйича СТМЗ ни солиштирганда пременопаузада аёлларда остеопороз ва остеопенияда скелетнинг барча локализацияларида суюк массаси ишончли камайиши аниқланган. Шундай қилиб, T-мезон L1-L4 да остеопенияли аёлларда худди шу зонада T-мезон қийматидан 60% га кам. L1-L4 зонасида СТМЗ остеопенияли гуруҳ маълумотларидан 9,4% га кам, сон проксимал қисмида ва елка дистал қисмида – 5% га. II бел умуртқаси бўйича СТМЗ ишончли фарқлари олинган ($p < 0,05$).

Скелет сублокализациялари бўйича гуруҳда СТМЗ ўртача кўрсаткичлари таҳлили T-мезон кўрсатмаларига ўхшашликни намоёниш қилди.

Пременопауза даврида остеопеник синдром билан аёлларда скелет турли локализациясида СТМЗ ўртача қийматлари

Скелет қисмлари		Остеопорози бор аёллар (n=523)		
		СТМЗ, г/см ²	T-мезон, SD	Z-мезон, %
Умуртқа поғонаси бел қисми	L1	0,774±0,048	-1,44±0,081***	92,5±3,1
	L2	0,865±0,063	-1,57±0,087***	92,9±3,2
	L3	0,895±0,067	-1,75±0,092***	91,5±2,8
	L4	0,904±0,072	-1,94±0,13***	89,9±2,7
	L1-L4	0,867±0,064	-1,73±0,12***	95,8±3,2
Оёқ дистал қисми	Умумий	0,883±0,069	-0,84±0,061***	98,3±3,3
Елка дистал қисми	Дистал	0,640±0,046	-0,76±0,042	101,5±3,4
	Субдистал	0,553±0,035	-0,65±0,033	103,3±3,2*
	Ультрадистал	0,399±0,023	-0,26±0,018	105,7±3,3*
	Умуман	0,535±0,031	-0,58±0,031	103,5±3,4*
Скелет қисмлари		Остеопенияси бор аёллар (n=856)		
		СТМЗ, г/см ²	T, SD	Z, %
Умуртқа поғонаси бел қисми	L1	0,883±0,065	-0,39±0,023	98,6±3,3
	L2	0,976±0,072	-0,48±0,027	98,3±3,2
	L3	1,004±0,075	-0,72±0,036	96,2±2,8
	L4	1,007±0,078	-0,92±0,048	93,5±3,0
	L1-L4	0,973±0,071	-0,69±0,034	96,3±3,1
Оёқ дистал қисми	Умумий	0,924±0,063	-0,44±0,022	98,5±3,3
Елка дистал қисми	Дистал	0,640±0,047	-0,76±0,038	93,6±3,1
	Субдистал	0,553±0,036	-0,65±0,031	94,2±3,4
	Ультрадистал	0,399±0,024	-0,26±0,015	96,7±3,4
	Умуман	0,535±0,032	-0,58±0,031	94,8±3,2

Изох: * - остеопенияли гуруҳга нисбатан фарқлар ишончлилиги (*-P<0,05; ***- P<0,001)

Гинекологик касалликлар ичида энг кўп эндометрийдга гиперпластик жараёнлар (23,4%), эндометриоз (17,9%), бачадон миомаси (12,6%) қайд этилган. Келтирилган маълумотлардан кўринишича, ОП билан беморларда назорат гуруҳига нисбатан 2,9 марта ишончли кўп гиперпластик жараёнлар,

яъни ОП этиологиясида салмоқли аҳамиятга эга гипоэстроген терапия (22,5%) роль ўйнаган. Айтиш жоиз-ки, ОП билан аёлларда 15% анамнезида бепуштлик ва унинг узоқ давоси мавжуд (3 жадвал).

Остеопеник синдроми бор аёлларда паритети ўрганилганда хомиладорлик ва тугрук сони кам бўлганлиги аниқланди, бу эса эрта тухумдонлар етишмовчилигига олиб келиши ва ОП ривожланиши билан боғлиқ. Репродуктив функцияни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, I тугрук остеопеник синдроми бор аёллар гуруҳида 1,7 баровар юқори бўлган. V ва ундан куп тугрук остеопеник синдроми бор аёлларда 38,8% ни ташкил қилган ва назорат гуруҳида кузатилмаган.

Умуман олганда ушбу локализацияда остеопороз билан аёлларда СТМЗ «чўққи» қийматидан атиги 5,2% (-0,58±0,12 SD) га кам. Шундай қилиб, клиник-анамнестик маълумотларнинг таҳлили ОП-синдромли барча аёллар жиддий гинекологик, наслий мойилликка, соматик патология юқори частотаси ва у билан боғлиқ асоратлар эга бўлганидан далолат беради, шу билан бирга назорат гуруҳидаги беморларда менопауза учун фон анча қулай бўлган.

3-жадвал

Текширилган аёлларда гинекологик касалликлар

Касалликлар	Асосий гуруҳ (n=1379)		Назорат (n=121)	
	абс.	%	абс.	%
Миома ва эндометриоз фонид а эндометрийд а гиперпластик жараёнлар	323	23,4±1,1**	14	11,6±2,9
БАҚК	412	29,9±1,2***	16	13,2±3,1
Бачадон миомаси	174	12,6±0,89**	6	5,0±2,0
Эндометриоз	247	17,9±1,0**	10	8,3±2,5
Эндометрит	148	10,7±0,83	15	12,4±3,0
Сальпингофорит	139	10,1±0,81*	21	17,4±3,5
Бачадон бўйинчаси патологияси	161	11,7±0,87	19	15,7±3,3
Тухумдонлар кистаси	113	8,2±0,74*	18	14,9±3,3
Анамнезда бепуштлик	207	15,0±1,0***	3	2,5±1,4
Биргаликдаги касалликлар	365	26,5±1,2***	5	4,1±1,8

Изох: *- назорат гуруҳга нисбатан фарқлар ишончилиги (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001).

Пременопауза даврида хавф омиллари ва остеопороз ривожланиши орасида сабаб-оқибат боғлиқлигини аниқлаш учун биз бу беморларда ОП юзага келиши имкон (OR) ва хавф (RR) ини ҳисобладик. Кодлаш маълумотлари ҳамда Фишер мезони бўйича 40 омилнинг прогностик қийматини баҳолаш натижасида 25 танланган омилнинг статистик таҳлили 4-жадвалда келтирилган.

Остеопороз ривожланиши хавф прогностик коэффициентлари (ПК)

Прогностик омиллар	Назорат гуруҳи (n=121), %	ОП билан аёллар (n=1379) %	F	OR	RR	ПК
I. Соматик патология						
Меъда-ичак касалликлари	19,8	44,9	17,3	3,3	2,3	1,52
Юрак-қон томир касалликлари	10,74	35,9	14,5	4,6	3,3	1,63
Семизлик	5,9	13,6	3,4	2,6	2,3	0,95
Қандли диабет	1,65	9,8	9,6	6,5	5,8	1,86
Қалқонсимон без касалликлари	12,4	25,2	7,8	2,4	2,1	0,88
Ревматик касалликлар	4,9	17,3	11,6	4,02	3,4	1,62
Аутоиммун касалликлар	0,83	8,3	8,9	10,9	10,3	2,6
Анамнезда синишлар	4,1	8,6	9,7	2,2	2,1	1,54
II. Терапия						
Антацидлар	11,5	24,9	3,4	2,5	2,1	0,98
Диуретиклар	6,6	15,6	5,8	2,6	2,3	1,24
Глюкокортикостероидлар	2,5	11,6	9,2	5,2	4,8	1,79
Антиэстроген терапия	11,6	22,5	8,8	2,2	1,9	1,01
III. Гинекологик патология						
Эндометрияда гиперпластик жараёнлар	11,6	23,4	5,7	2,3	1,9	0,94
Эндометриоз	8,3	17,9	10,1	2,4	2,3	1,13
Бачадон миомаси	4,9	12,6	7,2	2,8	2,6	1,15
Бепуштлиқ	2,5	15,01	8,5	6,7	6,0	2,5
III. Ҳайз функцияси						
Кеч менархе	4,9	15,9	25,3	3,6	3,2	1,51
Эрта менопауза	7,4	17,5	6,2	2,6	2,4	1,45
Эрта менархе	9,9	19,6	5,9	2,2	2,0	1,21
IV. Репродуктив функция						
I туғруқ	0,8	8,3	10,6	10,9	10,4	2,6
IV ва кўп туғруқ	11,6	28,9	15,8	3,1	2,4	0,95
V. Наслий мойиллик	3,3	12,6	20,5	4,2	4,3	3,56
VI. Ҳаёт тарзи ва овқатланиш						
Кам ҳаракатлик	24,8	48,6	7,9	2,9	2,0	1,03
Сут маҳсулотининг кам истеъмоли	9,9	21,8	10,9	2,6	2,2	1,12
VII. Касб тури						
Тикувчи	4,96	13,7	5,6	3,1	2,8	1,25
Омиллар комбинацияси	2,5	40,5	21,6	14,1	13,6	4,12

Ревматик касалликлар (кўпинча ревматик артрит) билан аёлларда ОП ривожланиш имкони бу патологиясиз аёлларга нисбатан 4,02 марта юқори бўлган. Бунда ривожланиш нисбий хавфи мос равишда 3,4 марта юқори бўлган. Бу касалликлар ОП ривожланишида билвосита роль ўйнайди, чунки касалликнинг ўзи эмас, балки ревматоид артритни глюкокортикоидлар билан даволаш (OR=5,2; RR=4,8) СТМЗ камайишига олиб келади.

ТҚЮ (OR=10,9; RR=10,3), қандли диабет (OR=6,5; RR=5,8), ЮҚТТ касалликлари (OR=4,7; RR=3,3), меъда-ичак тизими касалликлари (гастрит, энтероколит) (OR=3,3; RR=2,3) га эга аёлларда OR ва RR юқори қийматлари кузатилган. Ушбу патологияларда мос терапиядан фойдаланишда СТМЗ нинг камайиши механизмини тавсия қилдик. ОП ни прогнозлашда анамнезида аввалги синишлар бўлиши муҳим роль ўйнаган (OR=2,2; RR=2,1).

Гинекологик касалликлар орасида ОП ривожланиши хавф омиллари миома ва эндометриоз фонида ривожланган гиперпластик жараёнлар (OR=2,3; RR=1,9) бўлган. Эндометриоз билан аёлларда ОП ривожланиши имкони ва нисбий хавфи бу патологияси бўлмаган аёлларга нисбатан 2,4 ва 2,3 марта юқори, бачадон миомаси билан 2,8 ва 2,6 марта юқори бўлган. Айтиш жоизки, бу патологияларда эстрогенлар ошиши кузатилади, ва у СТМЗ пасайишига таъсир кўрсата олмаган. Анамнезни синчковлик билан йиғиш аёлларнинг бу контингенти узоқ муддат (6 ойдан 3 йилгача) антиэстроген терапия (визанна, эсмия, ГнРГ агонистлари ва антогонистлари) қўллаганини кўрсатди. Эҳтимол узоқ муддат давоимда антиэстроген терапия қўлланиши бу аёлларда СТМЗ камайиши сабаби бўлгандир. Демак, антиэстроген терапия қўллаган аёлларда ОП ривожланиши имкони ва нисбий хавфи ушбу терапияни олмаган аёлларга нисбатан 2,2 ва 1,9 марта юқори.

Шуниси эътиборга лойиқки, ОП ривожланиши имкони ва хавфи энг юқори кўрсаткичлари анамнезида битта туғруқ (OR=10,9; RR=10,4), бепуштлиқ (OR=6,7; RR=6,0), IV ва кўп туғруқ (OR=3,1; RR=2,4) бўлган аёлларда кузатилган. Барча юқорида кўрсатилган кўрсаткичлар гормонал бузилишлар билан боғлиқ, аниқроғи узоқ гипоестроген давр билан. Ҳайз функцияси бузилишлари ичида муҳими кеч менархе (OR=3,6; RR=3,2) ва эрта менопауза (OR=2,6; RR=2,4) бўлган, улар ҳам бевосита эстрогенлар паст даражаси билан боғлиқ.

Пременопауза давридаги аёлларда СТМЗ ҳолатига кам ҳаракат ҳаёт тарзи (OR=2,9; RR=2,0) ва сут маҳсулотларини кам истеъмоли (OR=2,6; RR=2,2) салмоқли таъсир қилган.

ОП ривожланишида юқорида айтилганидек, онаси томонидан ёки сингилларида анамнезида синишлар бўйича наслий мойиллик муҳим роль ўйнайди.

Наслий мойиллиги бўлган аёлларда ОП ривожланиши имкони ва нисбий хавфи муваффақиятли ирсийликка эга аёлларга нисбатан 4,2 ва 4,3 марта юқори.

Прогностик кўрсаткичлар ва хавф омиллари бўйича энг катта гуруҳни биргаликдаги патология билан аёллар (36,8%) ташкил қилди, унда бир вақтнинг ўзида наслий мойиллик, меҳнат шароити, соматик патология ва

гинекологик касалликлар каби омиллар бўлиши мумкин. Шундай қилиб, биргаликдаги патологияси бор аёлларда ОП ривожланиш имкони бир нозологияли аёлларга нисбатан 14 марта юқори бўлган.

Шундай қилиб, биз сурункали соматик патология, бачадонда гиперпластик жараёнлар, ҳайз функцияси бузилиши ҳамда бу касалликларда даволаш ўтказиш, анамнезида I туғруқ, бепуштлик ҳамда синишларга наслий мойиллик бўлган аёлларда ОП ривожланиш имкони анча ошишини аниқладик.

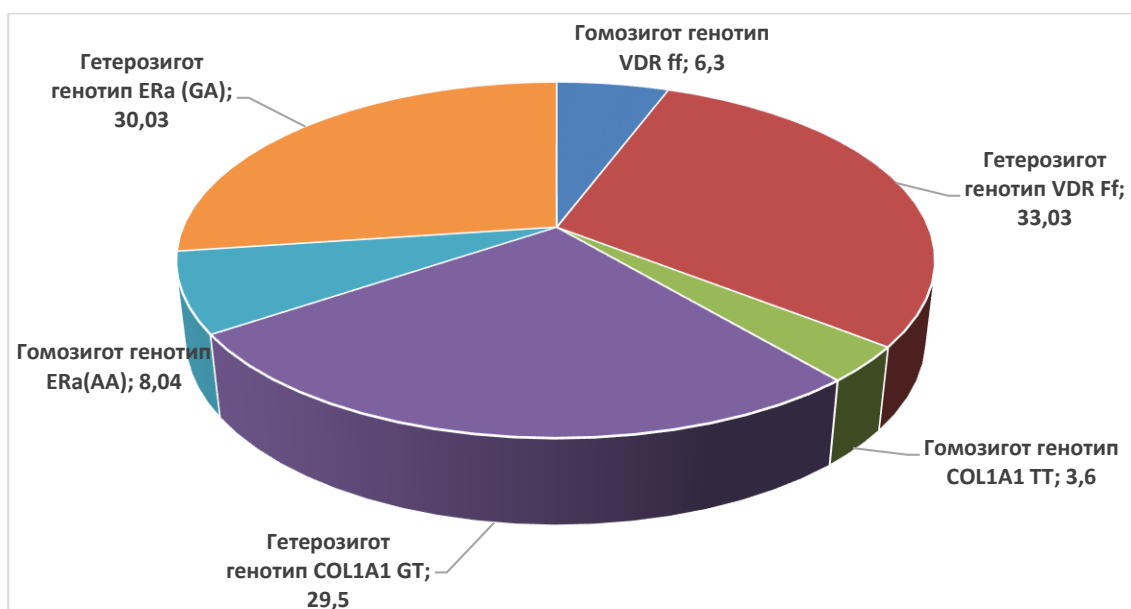
Диссертациянинг «**Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз ривожланишининг генетик жиҳатлари**» деб номланган тўртинчи бобида пременопауза даврида остеопеник синдром билан аёлларда суяк тўқимаси метаболизми генлари (COL1A1, VDR) аллеллари ва эстроген рецепторлари (ERα) гени частотаси таҳлили келтирилган.

Суяк массаси камайиши ОП ривожланиши энг муҳим хавф омилларидан бўлиб, юқорида таъкидланганидек ирсий табиатга эга бўлиши мумкин. Тадқиқотчиларда тўпланган маълумотларга кўра, СТМЗ билан ассоцирланган ген бузилишларининг турфалиги мавжуд. Бу эса ушбу кўрсаткичнинг полиген насл суришидан дарак беради. Шунинг учун СТМЗ билан корреляцияланадиган генетик маркерлар бир томондан келажакдаги синишларни олдини олишда, бошқа томондан эса остеопорозда суяк массасининг йўқотилиши дифференцирланган профилактикасини ишлаб чиқиш учун фойдаланилиши мумкин.

Биз томондан таклиф қилинган ОП ривожланишида генетик мойилликнинг аҳамияти ҳақидаги гипотезани якуний тасдиқлаш учун биз 40-50 ёшдаги 170 нафар аёлда ДНК таҳлилини амалга оширдик. СТМЗ га боғлиқ беморлар 2 гуруҳга бўлинган. Асосий гуруҳни остеопеник синдром билан 140 аёл ва назорат гуруҳини СТМЗ меъёрий кўрсаткичлари билан 30 нафар аёл ташкил этган. Ўз навбатида асосий гуруҳ 2 кичик гуруҳларга бўлинган: А кичик гуруҳга остеопороз билан 57 (40,7%) аёл ва Б кичик гуруҳга остеопения билан 83 (59,3%) аёл кирган.

Биз текширган аёлларда (n=170) генетик мутациялар пременопауза давридаги аёлларда 120 (70,6%), СТМЗ меъёрий қийматлари билан 8 (4,7%), остеопеник синдром билан – 112 (65,9%) нафар аёлда учраган. Остеопеник синдромни келтириб чиқарувчи маркерлар тузилиши ўрганилганда (2-расм) витамин Д (VDR) рецептор гени rs2228570 энг тез учровчи полиморф вариант бўлган, улар ОП билан 44 (39,3%) аёлда учраган. Улардан гетерозигот генотип Ff ташувчилари бўлиб, ОП билан 33,03% аёл, шу билан бирга VDR ген гомозигот мутацияси ОП билан 6,3% аёлда кузатилган.

ОП билан аёллар умумий популяциясида тарқалиш частотаси бўйича иккинчи шакли 1 тип коллаген 1 альфа занжири гени (COL1A1) (rs1800012) полиморфизми бўлиб, 37 (33,1%) да ташхисланган, улардан 4 (3,6%) – гомозигот ва 33 (29,5%) – гетерозигот шакл. Назорат гуруҳида 2 (6,7%) аёлда гетерозигот шакл қайд қилинган.



2-расм. Остеопеник синдромни келтириб чиқарувчи маркерлар (%).

Эстроген рецептори гени альфа (ESR1) rs2228480 мутацияси Осиё популяцияси учун кам учрайди ва ОП билан хасталанган атиги 9 (8,04%) аёлда аниқланган, улар гомозигот AA генотипга эга бўлган. Эстроген рецептори альфа мутант гени назорат гуруҳи аёлларида аниқланмаган. Шу билан бирга гетерозигот G/A тип остеопеник синдром билан 22 (19,6%) аёлда ва назорат гуруҳидаги 5 (16,7%) аёлда кузатилган.

Витамин D (VDR) рецептори 2228570 F/f гени полиморфизми ассоциацияси таҳлили остеопеник синдром билан аёллар орасида таҳлилда кўрсатишича, ҳар икки гуруҳда F/F (нормал) аллель устунлиги бўлган, шу билан бирга СТМЗ нормал кўрсаткичлари билан аёлларда мутант f аллель (гомозигот - f/f) учрамаган.

5-жадвал

Остеопеник синдромда витамин D (VDR) ген рецептори (rs2228570) F/f полиморфизмини аллеллар частотаси ва генотипларни тарқалиши.

Гуруҳлар	Беморлар сони	Аллелар частотаси		Генотиплар тарқалиши частотаси					
		F	f	F/F		F/f		f/f	
		%	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асосий гуруҳ, улардан:	112	93,8	39,3*	68	60,7*	37	33,03*	7	6,3
а) остеопения	67	95,5*	40,3*	40	59,8*	24	35,8*	3	4,5
б) остеопороз	45	91,1	37,8*	28	62,2*	13	28,9*	4	8,9
Назорат гуруҳи	30	100	3,3	29	96,7#	1	3,3	-	-

Изох: * - Пирсон Хи-квадрат мезони бўйича статистик аҳамиятли фарқ ($p < 0,01$); # - Пирсон Хи-квадрат мезони бўйича статистик аҳамиятли фарқ ($p < 0,001$).

Имконлар нисбати коэффицентига (OR) мос равишда ОП ривожланиш хавфи F/f ва f/f генотип мавжудлигида 6 мартадан кўпга ортади. Аммо мутант f аллель частотаси тақсимоотида бу каби ошишга қарамай, унинг гетерозигот варианты F/f остеопения ва остеопорозли аёлларда статистик аҳамиятли фарқларни кўрсатмаган ($\chi^2=0,9$; $P=0,2$; $OR=2,9$; 95% CI 0,29-28,02). Олинган натижаларни фарқлашда бу каби статистик ишончсизлик эҳтимол, юқорида кўрсатилганидек, биз ўрганган гуруҳларда ушбу мутациянинг турли частотаси ва назоратда текширилганларнинг қиёсий кам сони билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Эстроген (ER α) рецептори rs2228480 гени полиморфизми ассоциацияси таҳлили.

ОП ривожланишига оилавий хавф омиллари, масалан онадан қизига наслдан ўтган паст эстроген статус маълум таъсир қилиши мумкин. Остеобластларда эстроген рецепторлари ҳолати ва уларнинг физиологик фаоллиги суяк тўқимаси метаболизмига таъсир қилиши мумкин. Эстроген рецепторлари генлари (ER) полиморфизми исботланган ва Европа популяцияларида СМЗ билан таққослаб ER-ген мутацияси таҳлил қилинган. Биз томонимиздан амалга оширилган тадқиқот натижалари ОП билан ва назорат гуруҳи аёлларида G/G, G/A ва A/A генотиплари частоталари тақсимоотида ишончли фарқларни кўрсатди (6-жадвал).

6-жадвал

Остеопеник синдром билан аёллар орасида эстроген (ER α) рецептори гени rs2228480 G/A полиморфизми аллеллар частотаси ва генотиплар тақсимооти

Гуруҳлар	Беморлар сони	Аллеллар частотаси		Генотиплар тақсимооти частотаси					
		G	A	G/G		G/A		A/A	
		%	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асосий гуруҳ, ундан:	112	91,9	27,7*	81	72,36*	22	19,6*	9	8,04
остеопения	67	97,0	16,4 [#]	56	83,6 [#]	9	13,4 [#]	2	3,0
остеопороз	45	84,4	44,4*	25	55,6*	13	28,9*	7	15,6
Назорат гуруҳи	30	100,0	16,7 [#]	25	83,3 [#]	5	16,7 [#]	0	0

Изоҳ: * - Пирсон Хи-квадрат мезони бўйича статистик аҳамиятли фарқ ($p<0,01$); # - Пирсон Хи-квадрат мезони бўйича статистик аҳамиятли фарқ ($p<0,001$).

COL1A1 ген rs1800012 (G2046T) G/T полиморфизми ассоциацияси таҳлили.

Текширилган аёлларда COL1A1 генининг G/T полиморфизми генотипларининг тарқалиши Hardy-Weinberg ($p=0,84$) мувозанатига мос келди. Ўрганилган локуснинг частотали тавсифи 7-жадвалда келтирилган. G аллелнинг частотаси 0,82 ни ташкил қилган, T-аллелники эса – 0,18. Шуни

таъкидлаш керакки, бизнинг тадқиқотимизда COL1A1 генининг G/T полиморфизми генотипларининг частотаси бошқа муаллифларнинг маълумотларидан сезиларли фарқ қилмаган.

Олинган ассоциацияларга асосланиб, ҳеч бўлмаганда ОП синдромининг бирламчи сабаби COL1A1 генининг ўзига хослиги, унинг бириктирувчи тўқима асосий моддаси синтезида ўзгаришларни келтириб чиқариши, шу билан бирга скелетнинг ҳолатига ва эҳтимол инсон организмнинг бошқа хусусиятларга, хусусан бўй узунлиги, тана вазни, тана вазни индексига таъсир қиладиган ўзгаришларга олиб келиши билан тушунтириш мумкин.

Шундай қилиб, COL1A1 ген полиморфизмининг GG генотипига эга бўлган пременопауза давридаги аёллар суяк тўқимаси минерал зичлиги даражаси ва T-мезон пасайиши орасида боғланиш аниқланди. Денситометрия кўрсаткичлари пасайиши ҳам юқорида кўрсатилган полиморфизмнинг TT-мезони билан боғлиқ ($p=0,004$).

7-жадвал

Остеопеник синдром билан аёллар орасида COL1A1 гени G/T полиморфизми аллеллар частотаси ва генотиплар тақсимоти Hardy-Weinberg қонунига кўра

COL1A1 гени полиморфизмлари	Аниқланган частота		Кутилган частота		x2	P
	Абс	%	Абс	%		
GG	75	67,0		67,22	0,04	0,84
GT	33	29,5		29,54		
TT	4	3,6		3,24		

Олинган маълумотлар пременопауза давридаги аёлларда остеопороз хавфини аниқлаш, касалликни эрта ташхислаш ва даволаш-профилактика чоралари самарадорлигини ошириш мезонларини ишлаб чиқиш учун қўлланилиши мумкин.

Функционал жиҳатдан заифланган гетеро- ва гомозигот генотиплар орасида ОП пайдо бўлиши билан муҳим ассоциациялар кузатилди. Бундай ҳолда, энг аниқ боғлиқлик ўрганилаётган генларнинг гомозиготлари учраш частотасида аниқланди.

Бизнинг олган натижаларимиз остеопорознинг айрим генетик жиҳатлари ва пременопауза давридаги аёлларда унинг асоратларини очиб беради ва бошқа генларнинг полиморфизмини кейинчалик ўрганиш мақсадига мувофиқлигини кўрсатади.

Бизнинг тадқиқотимиз ушбу босқичини сарҳисоб қилсак, остеопеник синдром билан аёлларда суяк тўқимасининг метаболизми тизимида генетик омиллар билан боғлиқ яққол намоён бўлган бузилишлар бўлган деган хулосага келиш мумкин. Улар орасида D витамин рецепторлари генининг мутацияси (39,3%), альфа 1 коллаген рецепторлари гени (33,04%) ва эстроген рецепторлари гени полиморфизмининг гомозигот варианты (8,04%) суяк шаклланиши ва резорбциясининг пасайишига олиб келади, уни ОП мустақил

хавф омили сифатида қаралиши мумкин.

COL1A1, ER ва VDR аллел вариантлари ген-ген тадқиқоти натижасида пременопауза давридаги аёлларда ОП ривожланиши ва уларнинг клиник шакли билан «функционал ноқулай» генотип ва аллелларининг тасодифий бўлмаган ассоциациялари аниқланган.

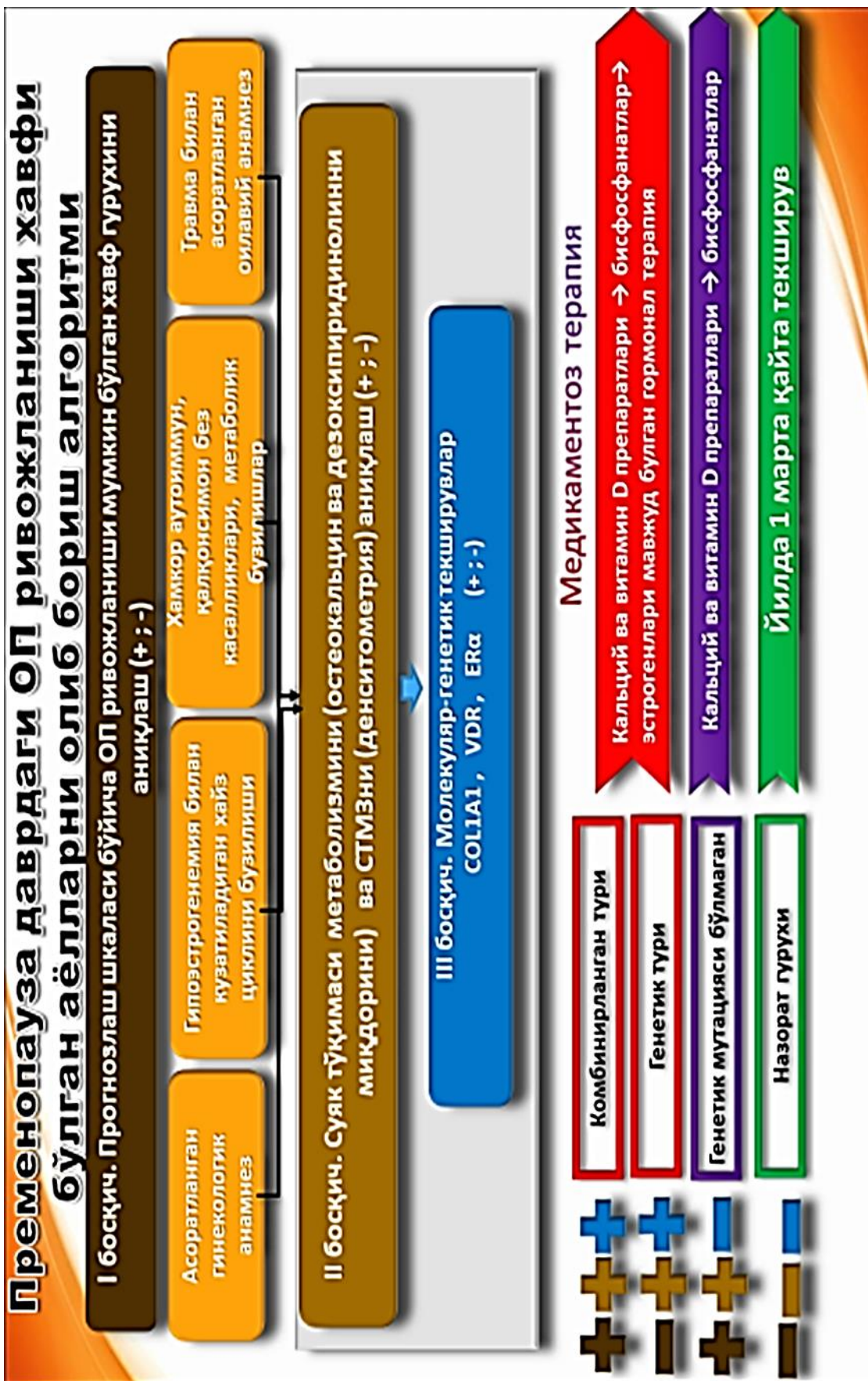
27 та аниқланган бирлаштирилган генотиплардан 17 таси VDR генининг rs2228570 + COL1A1 генининг rs1800012(G2046T) бирлашган генотипи ташувчиси эди. Фақат 10 та остеопорози бор аёлларда ER генининг rs2228480 + COL1A1 генининг rs1800012(G2046T) ноёб гомозигот генотиплари комбинацияси мавжуд эди. ОП билан касалланган беморлар гуруҳида VDR генининг rs2228570 + COL1A1 генининг rs1800012(G2046T) аллеллари бир вақтда ташилиши суммар йиғиндиси 17/112 (15,2%) бўлса, назорат гуруҳида биронта аёлда бу каби комбинация кузатилмади. Бундан ташқари шуни таъкидлаш керакки, COL1A1 генининг мутант аллелини гомозигот ташиш билан барча беморларда бир вақтнинг ўзида фақат VDR («иккиланган гомозиготалар») ген гомозигот аллеллари аниқланган. Бемор ва соғлом аёлларда биз текширган генларнинг биргаликдаги ташувчанлиги бошқа вариантлари аниқланмаган. Ушбу ген-ген ўзаро таъсирларнинг статистик таҳлили кўрсатишича, VDR генининг rs2228570 + COL1A1 генининг rs1800012(G2046T) ноқулай генотиплар ташувчанлиги бўлган беморларда ОП юзага келиши ушбу комбинацияни ташимаганларга қараганда 6 марта юқори ($\chi^2=5,95$; $P=0,007$; $OR=6,12$), бу эса остеопороз каби пременопауза асорати ривожланишида ҳам алоҳида генларнинг аллеллари, ҳам уларнинг комбинацияларининг аҳамиятини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, олинган натижалар пременопауза давридаги аёлларда остеопороз ривожланиш хавфи муҳим омилларидан бири сифатида VDR генининг rs2228570 + COL1A1 генининг rs1800012(G2046T) аллеллари ва ER генининг rs2228480 + COL1A1 генининг rs1800012(G2046T) аллеллари бир вақтда ташилишининг юқори ролдан далолат бериши мумкин.

Диссертациянинг «**Остеопороз ривожланиши юқори хавфи бўлган аёлларни юритиш тамойиллари**» деб номланган бешинчи бобида хавф гуруҳидаги аёлларда прогнозлаш ва профилактикаси алгоритми ва пременопауза ёшидаги ОП ривожланиш хавфи бўлган аёлларни юритиш алгоритми самарадорлигини баҳолаш натижалари келтирилган.

Республикамизда остеопороз бўйича бир қатор тадқиқотларга қарамай, унинг ноқулай натижаларининг частотаси пасайиш тенденциясига эга эмас. Ноқулай яқунлар аёлларда меҳнат қобилиятининг бузилишини чақиради, бу кейинги негатив психоэмоционал реакцияга олиб келади. Аёлларни ногиронлигига олиб келувчи умуртқа поғонасининг такрор компрессион синишлари жуда аҳамиятли.

Клиник ва денситометрик текширувлар натижаларига кўра ва генетик мувозанатининг бузилиши аёлнинг суяк тизимида салбий таъсирни ҳисобга олган ҳолда, юқори хавф остида бўлган ва остеопения ҳолатида бўлган аёлларни бошқариш бўйича босқичма-босқич алгоритм ишлаб чиқилди. Травматолог билан биргаликда ОП ривожланиши хавф градацияси билан



3-расм. ОП ривожланиши хавфи бўлган беморлар гуруҳларини текшириш алгоритми

боғлиқликда ушбу аёлларни даволаш/профилактика индивидуал схемалари ишлаб чиқилди. Даволаш кальций паст даражасини коррекциясига, гормонал дисбаланс (гипоэстрогения) ва суяк резорбцияси жараёнларига қаратилган.

Юқори хавфдаги ОП бўлган аёлларни олиб бориш алгоритми бир неча босқичдан иборат.

Алгоритм **биринчи босқичда** ишлаб чиқилган прогнозлаш шкаласи бўйича ОП ривожланиши хавф омиллари аниқланган.

Иккинчи босқичда суяк тўқимаси ремоделланиши бузилиши даражаси ўрганилган. Остеопения ташхисоти учун биз қонда остеокальцин ва сийдикда дезоксипиридинолинни миқдорини аниқладик, улар даволаш динамикасида аниқланган.

Алгоритм **учинчи босқичи** COL1A1, VDR ва ERα мутациялари ташувчанлигига молекуляр-генетик текширувларни ўз ичига олди.

Остеопороз ва унинг асоратлари профилактикаси учун генетик мойиллик фонида биз суяк ҳосил бўлиши тизимини коррекциясига таъсир қилувчи препаратларни қўладик. Даволаш самарадорлиги қонда остеокальцин ва сийдикда дезоксипиридинолин даражаси бўйича баҳоланган.

Ишлаб чиқилган ОП ривожланиши хавф гуруҳидаги аёлларни юритиш алгоритми самарадорлигини баҳолаш мақсадида биз суяк ремоделланиши ген мутацияси наслий ёки мультиген шакли аниқланган остеопения бўлган 68 нафар аёлни кузатувга олдик (текширилган аёлларда остеопороз маркерлари циркуляцияси аниқланган). Беморларнинг қабули, сўровнома, ахборот розилигини олиш, клиник текширув, лаборатор тестларнинг бир қисми, остеоденситометрия ўтказилган.

Текширувдан сўнг ва барча аёлларга қарама-қаршилиқларни истисно этгандан кейин асосий гуруҳдаги аёлларга остеопения ва остеопорозни даволашга қаратилган даволаш тавсия қилинган. Рандомизирланган, очиқ, проспектив тадқиқот амалга оширилган. Беморларнинг рандомизацияси даволаш тури кўра уч гуруҳда «кўр танга» усули билан ўтказилган.

Аёлда ОП ривожланиши хавфи ўрнатилгандан кейин калций препарати ва витамин D узлуксиз тартибда 1, 2 ва 3 йил буюрилди. Калций препарати меъёри суткасига 1000 мг ва витамин D 800 МЕ/сут. Бисфосфонат (золедрон кислотаси 4,264 мг, суяк тўқимасига таъсир қилувчи ва суяк резорбциясини ингибитори) йилига бир марта сутканинг аниқланган вақтида вена ичига киритилди.

ОП ривожланиши юқори хавфи билан аёллар кўрсатма ва қарши кўрсатмаларни инобатга олган ҳолда таркибида 2 мг этинилэстрадиол валериат бор гормонал терапия олишди.

Гуруҳларда терапия вақтида минерал ва суяк метаболизмини тавсифловчи лаборатория параметрлари динамикасида таққослама таҳлили суякларнинг емирилиши даражаси ДПДнинг даволанишгача бўлган даражасига сезиларли фаркларни кўрсатди ($p < 0,01$). Остеосинтез кўрсаткичлари сезиларли динамикага эга бўлмаган ($p > 0,05$).

Даволаш вақтида суяк метаболизмининг биокимёвий маркерлари таркибидаги ўзгаришлар 6 ойлик терапиядан сўнг сезиларли фарқга эга эди. Шу билан бирга, гормонал терапия қўллаган аёллар гуруҳида остеорезорбцияни камайиши (ДПИД камайиши) ва остеосинтез кучайиши (остеокальцин ошиши) нисбатан юқори бўлган.

Денситометрия маълумотлари таҳлил қилинганда, даволанмаган остеопенияси бор аёлларда СТМЗ пасайиши кузатилган.

Шундай қилиб, кальций ва витамин Д3 препаратлари билан терапия фониди марказий ва периферик скелетда СТМЗ давомий камайиши аниқланган, даволашнинг биринчи йилида бу камроқ кўзга ташланган, иккинчи ва учинчи кузатув йилида кўпроқ намоён бўлган ($p > 0,05$). СТМЗ камайиши денситометрия маълумотлари бўйича суяк алмашинуви кўрсаткичларига мос келади.

Пременопауза даврида остеопенияси бўлган аёлларда 36 ой ичида таркибида 2 мг этинилэстрадиол валериат бор гормонал терапия қўлланилганда СТМЗ L1-L4 да 8,8%га, сон проксимал қисмида - 4,6%га, елка дистал қисмида – 8,7% ошгани кузатилган.

Тақдим этилган материалларга асосланиб, эстроген етишмовчилиги ҳолатида СТМЗ йўқотилишини даволаш алгоритмига гормонал терапияни киритилиши жуда самарали, шуниндек, остеопенияси бор аёлларда суяк массасининг ўсишига олиб келди. Шундай қилиб, ОП ривожланиш хавфи бўлган аёлларда гормонал терапиясини қўллаш билан патогенетик дифференциал терапияни ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

ХУЛОСАЛАР

«Пременопауза давридаги аёлларда остеопороз шаклланишининг замонавий жиҳатлари ва унинг профилактикаси» мавзусидаги фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақим этилди:

1. Пременопауза давридаги аёлларда остеопеник синдром частотаси юқорилигича қолмоқда, унинг таркибида остеопороз 34,9%, остеопения – 57,1% ни ташкил қилган. Генлар мультиген шакли билан (OR=9,6; RR=8,1), VDR ген мутацияси (OR=7,9; RR=7,5), ХЦ бузилиши (OR=8,5; RR=7,2), метаболик синдром мавжудлиги (OR=6,4; RR=4,5), ҳамда синишларга ирсий мойиллик билан анамнез (OR=2,6; RR=2,3), кам жисмоний фаоллик (OR=7,0; RR=8,9) бўлган аёлларда ОП ривожланиш имкони ва нисбий хавфи юқори.

2. Остеопороз ирсий шакллари орасида VDR ген rs228570 мутацияси 39,3% ҳолатларда доминант хавф омили бўлган. Аёлларни умумий популяциясида остеопорознинг иккинчи энг тарқалган ирсий шакли бу альфа 1 коллаген тип 1 (COL1A1) занжирининг полиморфизми (rs1800012) бўлиб, у 33,1% ташкил қилган. ER гени AG гетерозигот мутацияси остеопороз билан аёллар орасида камроқ (30,03%) учради.

3. Rs228570 VDR генининг F/f ва f/f генотиплари мавжуд бўлганда ОП ривожланиш хавфи 6 мартадан кўпроқ ошади. COL1A1 гомозигот T/T

геноти́пи ташувчанлиги ОП хавфини 5,5 мартага оширади ($\chi^2=5,55$; $P=0,01$; $OR=5,8$; 95% CI 1,134-29,6). ESR генининг мутант AA геноти́пи мавжудлиги ОП ривожланиш хавфини 4,9 баравар оширади. Беморлар геноти́пида бир вақтнинг ўзида VDR+COL1A1 ва ER+COL1A1 генетик маркерлар комбинацияси мавжудлиги ОП хавфини 5 ва 9,5 марта оширади ($\chi^2=11,06$; $P=0,0004$; $OR=9,5$; 95% CI).

4. Ишлаб чиқилган прогнозлаш шкаласи хавф омилли баллик баҳоси ОПни келиб чиқишини 78% ҳолатларда башоратлашга имкон беради.

5. Гормонал терапия (2 мг этинилэстрадиол валериат) қабули фонида пременопауза давридаги аёлларда суяк резорбцияси маркери даражаси сезиларли ($p<0,001$), остеосинтез маркери – сезиларсиз ($p<0,01$) узгаргани аниқланган. Комплекс динамик кузатув ва остеопенияли аёлларда ОП профилактикаси остеосинтез ва остеорезорбция жараёнлари нормаллашгани сабабли ОП ривожланиши ва унинг асоратлари сонини 3 мартадан кўпроққа камайтирди ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АБДИЕВА МАРЗИЯ ОТЕЛЛАЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У
ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И ЕГО
ПРОФИЛАКТИКА**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

Ташкент -2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.1.PhD/Tib537

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.akusherstvo.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net.)

Научный руководитель: Саиджалилова Дилноза Джавдатовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор
Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «21» март 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии. Адрес: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбека, дом 132а. Тел./факс: (371) 263-47-50, (371)263-84-83, e-mail: info@uzaig.uz и www.akusherstvo.uz

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (зарегистрирована, № 1). Адрес: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбека, дом 132а. Тел./факс: (371) 263-47-50, (371)263-84-83, e-mail: info@uzaig.uz и www.akusherstvo.uz

Автореферат диссертации разослан «8» мая 2021 года.

Реестр протокола рассылки № от « » 2021 года.



Д.А. Алиева
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

М.М. Файзырахманова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат биологических наук

Ф.М. Аюпова
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Всего в мире остеопорозом поражены 200 млн. женщин, причем доля больных увеличивается с возрастом. Согласно прогнозу Международного Фонда остеопороза, к 2050 году ожидается увеличение числа пациентов с переломом шейки бедра среди мужчин на 310%, среди женщин – на 240%...¹. Ежегодно в мире у людей старших возрастных групп происходит более 1,5 миллионов переломов. В интерес к остеопорозу как важной медицинской и социальной проблеме очень высок. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) остеопороз (ОП) рассматривается как одно из ведущих хронических заболеваний, определяющих здоровье населения Земли, который вышел по значимости на четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой и онкологической патологии, а также диабета.

В мире проводится ряд исследований, направленных на обоснование формирования остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде. В связи с этим важно определение частоты остеопении и остеопороза у женщин, выявление и оценка факторов риска их развития по клинико-anamnestическим данным у женщин в пременопаузальный период и частоту аллелей генов метаболизма костной ткани (COL1A1, VDR), гена эстрогеновых рецепторов (ER α) и провести анализ ассоциаций полиморфизма этих генов. Особое значение имеет определение значимости (прогностическую ценность) полиморфизма гена рецепторов эстрогена и костного ремоделирования в прогнозировании остеопороза на основании выявления их взаимосвязи с показателями денситометрии, разработка шкалы прогнозирования остеопороза у женщин в пременопаузальный период для выявления группы риска.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, снижения гинекологических заболеваний среди женщин определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание системы, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»². Переход на новый более высокий уровень современного эффективного медицинского обслуживания путем усовершенствования и внедрения современных технологий в диагностике и лечении остеопороза у женщин пременопаузального периода путем профилактики тяжелых осложнений способствует снижению показателей инвалидности и смертности у женщин, что служит основанием для проведения ещё более углубленных исследований в этом направлении.

¹ Evio S., Tiitinen A., Laitinen K. et al. Effects of Alendronate and Hormone Replacement Therapy, Alone and in Combination, on Bone Mass and Markers of Bone Turnover in Elderly Women with Osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 89, №2. - P. 626-631

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы.

В настоящее время остеопороз в Узбекистане является одной из актуальных проблем. Проведены ряд исследований группой авторов (Рустамова У.М., Абзалова Г.Р. и др., 2015), которые определяли взаимосвязь степени изменения минерализации костей у женщин климактерического возраста и дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава. Результаты их исследований показали, что остеоартроз коленного сустава у женщин узбекской национальности в возрасте 50-60 лет чаще сочетается со снижением минеральной плотности кости. Проведены также исследования (Дьячкова Г.В., Рустамова У.М., Дьячков К.А., 2016) взаимосвязи веса женщин менопаузального периода с МПКТ. Результаты этих работ показали, что у женщин менопаузального возраста узбекской популяции с остеоартрозом и остеопорозом отмечался избыточный вес: нормальный вес у 19,2%, избыточный вес у 20%, ожирение 1 степени у 50% женщин, ожирение 2 степени у 6,9 %, ожирение 3 степени у 2,3%, дефицит веса у 1,5% больных. Определена роль полиморфизма гена рецептора эстрогенов ER α , VDR и гена LST в развитии остеопороза у женщин постменопаузального периода (Азизова Г.Ж., Алиева Д.А., 2019г).

Специально спланированных научных исследований по эпидемиологии остеопороза и остеопоротических переломов у женщин пременопаузального периода не проводилось. Вместе с тем, по данным Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в стране имеется не менее 30 тысяч чел. с остеопорозом и 150 тыс. – с остеопенией.

Однако методологические подходы к выделению группы риска среди женщин пременопаузального периода, у которых может развиваться остеопороз, остаются недостаточно разработанными и в практической деятельности ограничиваются преимущественно рутинным анализом клинико-анамнестических данных, что дезориентирует врачей, вынужденных осуществлять профилактические мероприятия у большинства женщин данного возраста.

Значимость полиморфизма гена ESRa и МПКТ в их функциональной взаимосвязи, как маркёров диагностики и прогнозирования у женщин пременопаузального периода остается практически неизученными, что определяет актуальность проблемы и необходимость проведения целенаправленных исследований в этом направлении.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в соответствии с тематическим планом НИР №01.1800231 «Инновационные подходы в диагностике и лечении заболеваний матери, плода, новорожденного и детей раннего возраста».

Целью исследования является совершенствование метода профилактики остеопороза у женщин пременопаузального периода на основе выявления факторов риска и полиморфизма гена рецептора эстрогенов и костного ремоделирования.

Задачи исследования:

установить частоту остеопении и остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде, выявить и оценить факторы риска их развития по клинико-anamнестическим данным;

оценить частоту аллелей генов метаболизма костной ткани (COL1A1, VDR) и гена эстрогеновых рецепторов (ERa) и провести анализ ассоциаций полиморфизма этих генов у женщин с остеопеническим синдромом в пременопаузальный период;

оценить прогностическую значимость полиморфизма гена рецепторов эстрогена и костного ремоделирования в прогнозировании остеопороза на основании выявления их взаимосвязи с показателями денситометрии;

разработать шкалу прогнозирования остеопороза у женщин в пременопаузальный период для выявления группы риска;

разработать метод профилактики остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде с последующей оценкой его клинической эффективности.

Объектом исследования были данные, 1500 женщин, находившихся на амбулаторном лечении по поводу различных гинекологических заболеваний в поликлиническом звене в многопрофильной клинике «NAJOD-SHIFO» и консультативной поликлинике 9 АК г. Ташкента.

Предметом исследования явились кровь и сыворотка крови больных для проведения биохимических и молекулярно-генетических исследований, а также минеральная плотность костной ткани при ультразвуковой денситометрии.

Методы исследований. Были использованы клинические, денситометрические, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что среди наследственных форм остеопороза гомозиготная мутация rs2228570 (ff) гена VDR является доминирующей, составляет 39,3% и риск развития ОП при этом увеличивается в 6 раз, носительство гомозиготного T/T генотипа COL1A1 увеличивает риск развития ОП более чем в 5,5 раза, носительстве генотипа G/A rs2228480 гена рецептора эстрогена (ER α), который увеличивает риск развития ОП в 2,9 раза;

одновременное носительство мутантных аллелей гена COL1A1 и гена VDR, а также гена ER и гена COL1A1 увеличивает риск развития остеопороза в 5 и 9,5 раза. Мутации в исследованных генах, а также их комбинация была подтверждена нарушениями процессов остеосинтеза в виде снижения уровня кальция в крови, и высокой резорбцией костной ткани с повышением содержания ДПИД в моче;

впервые обоснована полиморфизм гена рецептора эстрогена rs2228480 при развитии гипоестроген-индуцированного остеопороза у женщин в пременопаузе снижает МПКТ у женщин пременопаузального периода;

с учетом генетических маркеров и клинико-анамнестических факторов риска разработана шкала для прогнозирования, ранней диагностики и профилактики остеопороза у женщин пременопаузального периода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые представлены прогностические критерии, свидетельствующие о возможном развитии остеопороза на доклинической стадии и дана их прогностическая значимость;

проведен анализ уровней МПКТ в зависимости от паттерна аллелей и генотипов по генам COL1A1, VDR и ER α ;

впервые разработан метод профилактики остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде на основе выявления полиморфизма генов костного ремоделирования и эстрогеновых рецепторов, показателей МПКТ.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, достаточным количеством выбранного материала, современностью примененных методов, на основе взаимодополняющих клинических, денситометрических, биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов, методы профилактики остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде на основе выявления полиморфизма генов костного ремоделирования и эстрогеновых рецепторов, показателей МПКТ были сопоставлены с зарубежными и отечественными исследованиями, заключении и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов работы заключается в том, что показана целесообразность определения полиморфизма генов COL1A1, VDR и ER α для выявления женщин, предрасположенных к развитию остеопороза в пременопаузальном периоде, и дальнейшей разработки комплексной программы по индивидуальной первичной профилактике остеопороза. На

основании изучения полиморфизма генов костного ремоделирования и генов рецепторов эстрогенов, факторов риска, показателей МПКТ, а также гормональных характеристик менструальной функции установлен патогенез развития остеопении и остеопороза у женщин пременопаузального периода.

Практическая значимость исследования заключается в том, что, полученные результаты позволят определить степень риска развития остеопороза у женщин пременопаузального периода, в зависимости от наличия генов-кандидатов. Анализ полиморфизма исследуемых генов можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска быстрой потери МПКТ и развития тяжёлого остеопороза у женщин в постменопаузе, а также для оценки риска развития вторичного остеопороза даже при применении МГТ. Разработаны основы единого расширенного протокола динамического наблюдения за женщинами пременопаузального периода (с высоким риском развития остеопороза), которые внедрены в работу семейных поликлиник, в работу отделений гинекологии и травматологии.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по обоснованию современных аспектов формирования остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде:

утверждены методические рекомендации «Способ дифференцированной терапии остеопенического синдрома у женщин пременопаузального возраста» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/417 от 09 октября 2020 года). Внедрение методических рекомендаций позволило прогнозировать факторы риска остеопороза у женщин пременопаузального периода;

результаты научных исследований по обоснованию современных аспектов формирования остеопороза у женщин в перименопаузальном периоде внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практику отделения гинекологии и консультативной поликлиники Республиканского перинатального центра, консультативной поликлиники акушерского комплекса №9 г. Ташкента, а также в учебный процесс студентов магистратуры ТМА (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/262 от 22.12.2020 года). Результаты внедрения с использованием новых методов прогноза и лечения остеопороза у женщин пременопаузального периода позволили снизить частоту заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты данной работы доложены на 3 научно – практических конференциях, в том числе на 2 международных и 1 республиканских научно – практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD-докторских диссертаций, из них 3 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цели, задачи, объект, предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий нашей страны, изложены научная новизна и практическая значимость результатов исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты их теоретическая и практическая значимость, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, результаты апробации работы, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современные представления об остеопорозе у женщин перименопаузального периода и механизмах её формирования»** представлена информация о клинко-патогенетических аспектах остеопороза у женщин перименопаузального периода. Также подробно освещены литературные данные отечественных и зарубежных авторов о роли полиморфизма генов костного ремоделирования и генов рецепторов эстрогенов в развитии остеопороза и влиянии причинно-следственных факторов на развитие остеопороза у женщин группы риска.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования изучения остеопороза у женщин пременопаузального периода»** приводится общая характеристика материалов исследования, подробно освещены методы исследования.

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 (зав. - д.м.н., профессор Аюпова Ф. М.) ТМА (ректор – Шодмонов А.К.) на базе акушерского комплекса №9 г. Ташкента (гл. врач – Бекжанов У.У.) и многопрофильной частной клиники СП ООО «NAJOD-SHIFO» (директор, к.м.н. - Амина Абдурашид), в молекулярно-генетической лаборатории НИИ гематологии и переливания крови (зав. лабораторией - д.м.н. Бобоев А.Т.).

Исследование проведено в несколько этапов (рис.1.). С целью определения частоты, структуры и факторов риска остеопороза у женщин пременопаузального периода на первом этапе проведены исследования у 1500 женщин в возрасте от 40 до 50 лет. Для решения поставленных задач нами были проанализированы методом случайной выборки 1500 амбулаторных карт историй болезни пациентов, проходивших амбулаторное лечение (при различными гинекологическими заболеваниями) в отделении поликлиники 9 акушерского комплекса г. Ташкента и многопрофильной частной клинике «NAJOD-SHIFO» за период с 2015-2019 года. Все пациенты были проанализированы с позиции наличия или отсутствия у них критериев остеопороза, который подтверждали по результатам ультразвуковой денситометрии по Т-критерию, определяемому по величине стандартного отклонения (SD) минеральной плотности костной ткани (МПКТ) данной пациентки, измеренной в соответствующей локализации, от среднего пикового значения костной массы у здоровой молодой женщины.

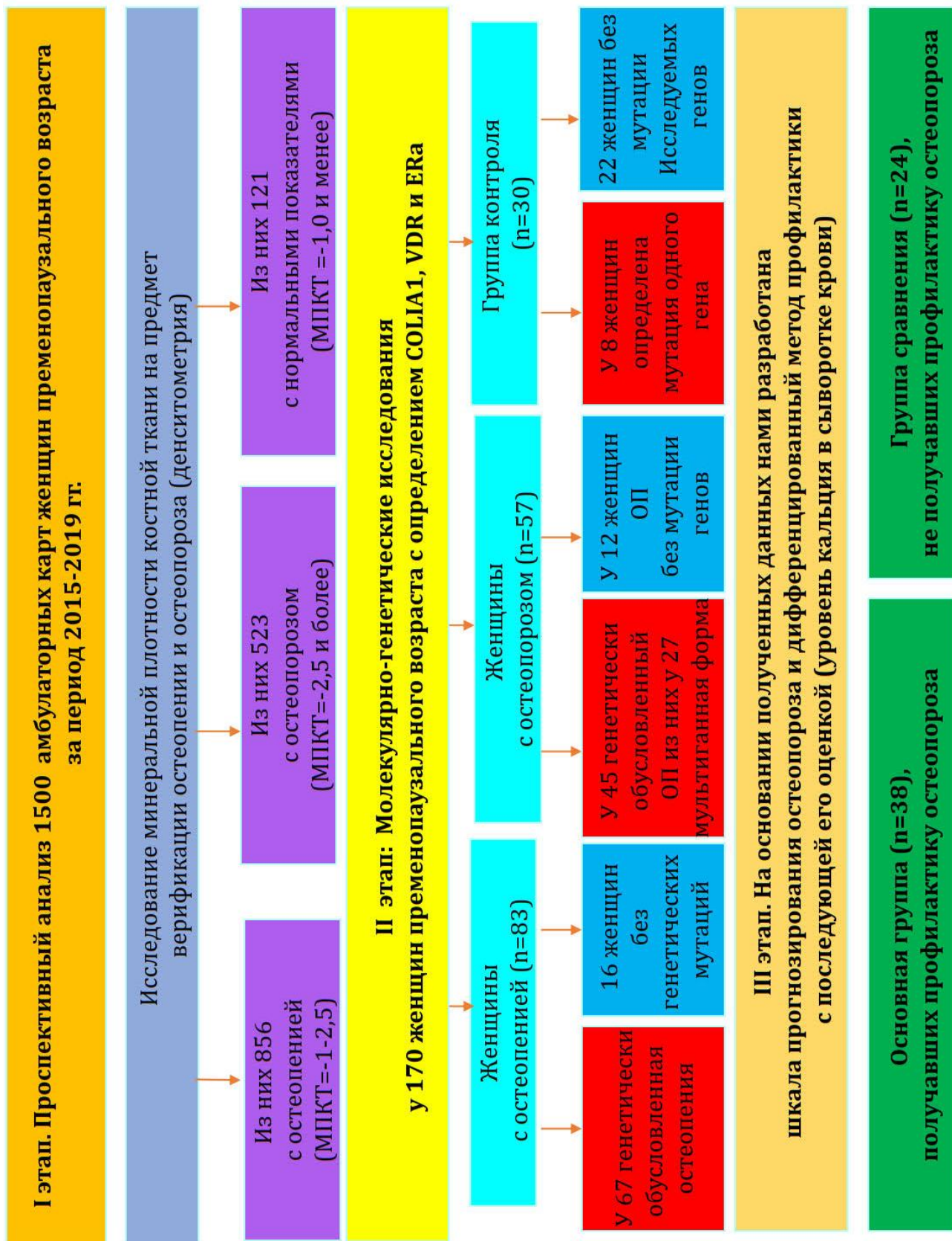


Рис. 1. Дизайн и этапы исследования

Измерения осуществлялись в трех основных точках (поясничные позвонки, проксимальный участок бедра, дистальный отдел предплечья).

В зависимости от МПКТ они распределены на следующие группы:

1 группа (n=523) – женщины с остеопорозом (МПКТ более -2,5);

2 группа (n=856) – женщины с остеопенией (МПКТ=-1-2,5);

Группу контроля составили женщины (n=121) пременопаузального периода с нормальными показателями МПКТ (не менее -1,0)

На втором этапе исследования непосредственно наблюдались и обследованы женщины с остеопенией и остеопорозом (основная группа) и без данной патологии в том же возрастном периоде с нормальными показателями МПКТ (группа контроля).

На третьем этапе на основании полученных результатов нами разработан метод профилактики остеопороза у женщин пременопаузального периода. С целью оценки эффективности разработанного метода нами обследовано 68 женщины с остеопенией, которые в зависимости от ведения разделены на 3 группы. Основную группу составили женщины пременопаузального периода с остеопенией (n=47), которых вели согласно алгоритму. Группу сравнения составили женщины (n=21) с остеопенией, которые получали плацебо.

Все женщины были в возрасте от 40 до 50 лет. Средний возраст женщин составлял $46,9 \pm 2,1$ лет.

Изучение соматического анамнеза показало различие значений патологий, отличающиеся от значений группы контроля, среди которых чаще встречалась заболевания ЖКТ, ССС, ревматические и аутоиммунные заболевания (табл.1). По частоте и спектру сопутствующей соматической патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, основная группа и группа сравнения, в целом, были сопоставимы между собой ($p > 0,05$), за исключением заболеваний вышеуказанных, которые в группе с остеопеническим синдромом встречались чаще.

Обследованные нами группы женщин с остеопеническим синдромом по возрастной характеристике, соматическому статусу и акушерско-гинекологическому анамнезу были сопоставимы между собой.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза с изучением жалоб больной, оценку характера менструальной и репродуктивной функции, изучение исходов беременностей и родов, данные соматического и гинекологического анамнеза, перенесённых инфекционно-воспалительных заболеваний. В отдельных случаях по специальным показаниям больные консультировались смежными специалистами.

Проводился гинекологический осмотр, консультации терапевта, травматолога. О перенесенных заболеваниях судили по данным социально-гигиенических, биохимических, бактериологических и статистических методов исследования. Комплекс лабораторных методов исследования - общий анализ крови, мочи, биохимия крови и коагулограмма. Данные анализы повторялись в течение исследования с целью динамического наблюдения за состоянием показателей крови, для выявления клинико-лабораторных диагностических критериев.

Таблица 1

**Частота и характер соматической патологии у женщин
сравниваемых групп (M±m)**

Соматическая патология	Группа с остеопорозом (n=523)		Группа с остеопенией (n=856)		Контрольная группа (n=121)	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Заболевания ССС	182	34,8±2,1***	314	36,7±1,6***	13	10,74±2,8
ЖДА	213	40,7±2,2**	371	43,3±1,7***	31	25,6±4,0
Заболевания ЖКТ	238	45,5±2,2***	381	44,5±1,7***	24	19,8±3,6
Инфекция МПС	132	25,2±1,9	224	26,2±1,5*	22	18,2±3,5
Частые ОРЗ	252	48,2±2,2***	367	42,9±1,7***	23	19,0±3,6
Ревматические заболевания	98	18,7±1,7***	141	16,5±1,3***	6	5,0±2,0
Аутоиммунные заболевания	46	8,8±1,2***	68	7,9±0,92***	1	0,83±0,83
Заболевания щитовидной железы	128	24,5±1,9**	220	25,7±1,5**	15	12,4±3,0
Ожирение	74	14,1±1,5**	114	13,3±1,2**	7	5,8±2,1
ИМТ (25-30)	232	44,4±2,2***	305	35,6±1,6***	17	14,0±3,2
Сахарный диабет	59	11,3±1,4***	76	8,9±1,0***	2	1,7±1,2

Примечание: * - различие значений признаков групп женщин с остеопеническим синдромом от группы контроля (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001).

Также применялись функциональные методы: ультразвуковое обследование органов малого таза, брюшной полости, ультразвуковая денситометрия и компьютерная томография (по показаниям).

Ультразвуковая диагностика (УЗД) осуществлялась с применением двух стандартных методик трансвагинальное и трансабдоминальное сканирование с наполненным мочевым пузырем на ультразвуковом аппарате Aloka 1400 с использованием трансвагинального датчика 6,5 МГц и конвексных датчиков 3,5 и 5 МГц.

Биохимические исследования проведены с определением содержания кальция и остеокальцина в периферической крови. Сыворотку распределяли по одноразовым микропробиркам, и для определения вышеуказанных показателей, сохраняли при температуре - 20°C.

Определение концентрации кальция и остеокальцина проводилось сотрудниками многопрофильной частной клиники «NAJOD-SHIFO»

(заведующая лабораторией- Ниязова Р.А.). Проведена оценка биохимических маркеров формирования костной ткани (остеокальцин) и остеорезорбции (дезоксипиридинолин).

На молекулярно-генетическом этапе работы в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ гематологии и переливания крови, под руководством д.м.н. К. Т. Бобоева исследованы ДНК 170 женщин, из них 140 женщин с остеопоротическим синдромом и 30 здоровых женщин того же возраста с нормальными показателями МПКТ (контрольная группа).

В работе были использованы следующие реактивы, ферменты, биопрепараты: акриламид, бис-акриламид, ЭДТА, 5% раствор глицерина, протеиназа К (фирма «Sigma» США), ТЕМЕД, додецилсульфат натрия, трис HCL (фирма «Serva», ФРГ), 2-меркаптоэтанол (фирма «Ferax», ФРГ), дезоксинуклеотидтрифосфаты, тритон X100, хлорид магния, хлорид натрия, сульфат аммония, персульфат аммония, ферменты рестрикции: BstU1 («Сибэнзим»), термостабильная ДНК-полимераза *Thermus aquaticus* (НПО «Биотекс»), прибор для амплификации (фирма «Applied Biosystems», США), олигонуклеотидные праймеры (НПО «Сибэнзим», Новосибирск).

Образцы ДНК выделяли в соответствии с методикой, предложенной J. Sambrook (1989), с некоторыми модификациями.

Проведение полимеразной цепной реакции полиморфного локуса проводилось на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» (США).

Результаты исследования обрабатывались с помощью программного обеспечения для статистического анализа Microsoft Office Excel – 2013 в компьютере Pentium–IV общепринятым методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F - критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерий.

В третьей главе диссертации **«Факторы риска и прогнозирование остеопороза у женщин пременопаузального периода»** приводится анализ структуры и частоты остеопенического синдрома у женщин пременопаузального периода.

Анализ 1500 амбулаторных карт женщин пременопаузального периода, находившихся на амбулаторном лечении в многопрофильной частной клинике «NAJOD-SHIFO» и отделении поликлиники 9 акушерского комплекса г. Ташкента за период с 2015-2019 гг. показал стабильно высокий уровень различного снижения минеральной плотности костной ткани ($n=1379$; 69,2%).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, значения T-критерия ниже $-2,5$ SD рассматривались как признак наличия остеопороза. Так, частота

остеопороза составила 34,9% (n=523) от общего числа всех выявленных женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани (из 1379). Тогда как, частота остеопении составила 57,1% (n=856). В зависимости от МПКТ они распределены на следующие группы: 1 группа (n=523) – женщины с остеопорозом (МПКТ менее -2,5); 2 группа (n=856) – женщины с остеопенией (МПКТ=-1-2,5);

Группу контроля составили женщины (n=121) пременопаузального периода с нормальными показателями МПКТ (не менее -1,0). Состояние костной ткани определяли в осевом (поясничный отдел позвоночника) и периферическом (левое предплечье и бедро) скелете у 1500 женщин в пременопаузе. Полученные данные сопоставимы с референсной базой остеоденситометра (табл. 2).

Отклонения Z-критерия, оценивающего МПКТ обследуемой нами пациентки с МПКТ женщины такого же возраста, роста, веса из базы данных, не превышают -1,0 SD. Наибольшее отклонение Z-критерия выявлено в поясничном отделе позвоночника. МПКТ в первом поясничном позвонке составляет $92,5 \pm 1,8\%$ ($-0,60 + 0,14$ SD) от показателя базы данных. В других отделах скелета наблюдается совпадение данных по Z-критерию.

В проксимальном отделе нижней конечности данный показатель в наибольшей степени соответствует стандарту и колеблется около 100%. В целом в данной локализации скелета Z-критерий меньше среднестатистического показателя референсной базы на 1,7% ($-0,14 + 0,09$ SD). В дистальном отделе предплечья выявлены наибольшие значения Z показателя, которые составляют от $101,5 + 1,4$ до $105,7 + 1,6$. Таким образом, у обследованных нами жительниц города Ташкента в пременопаузе МПКТ в поясничном отделе позвоночника несколько ниже, чем у сверстниц из базы данных остеоденситометра, в дистальном отделе предплечья - незначительно выше.

Отклонения T-критерия также максимально выражены в L1-L4: от $-1,44 + 0,1$ SD в L1 до $-1,94 + 0,13$ SD в L4. Снижение МПКТ в целом в данной локализации у женщин в пременопаузе относительно "пиковой" костной массы произошло на 17,7% ($-1,73 + 0,12$ SD). В проксимальном отделе нижней конечности прослеживается такая же тенденция, но в меньшей степени, чем в позвоночнике.

В целом в данной локализации у обследованных данной группы отмечено снижение МПКТ на 10,5% ($-0,84 + 0,09$ SD) от "пиковой" костной массы. Снижение T-критерия в дистальном отделе предплечья выражено в меньшей степени. В целом в данной локализации МПКТ у женщин с остеопорозом лишь на 5,2% ($0,58 + 0,12$ SD) меньше "пиковых" значений.

При сравнении МПКТ по T-критерию при остеопорозе и остеопении у женщин в пременопаузу выявлено достоверное уменьшение костной массы во всех локализациях скелета. Так, T-критерий в L1-L4 на 60% меньше значений T-критерия в этой же зоне в группе женщин с остеопенией. МПКТ в зоне L1-L4 на 9,4% ниже по сравнению с группой с остеопенией, в проксимальном

Таблица 2

Средние значения МПКТ в различных локализациях скелета у женщин с остеопеническим синдромом по данным денситометрии

Отделы скелета		Женщины с остеопорозом (n=523)		
		МПКТ, г/см ²	T-критерий, SD	Z-критерий, %
Поясничный отдел позвоночника	L1	0,774±0,048	-1,44±0,081***	92,5±3,1
	L2	0,865±0,063	-1,57±0,087***	92,9±3,2
	L3	0,895±0,067	-1,75±0,092***	91,5±2,8
	L4	0,904±0,072	-1,94±0,13***	89,9±2,7
	L1-L4	0,867±0,064	-1,73±0,12***	95,8±3,2
Проксимальный отдел нижней конечности	В целом	0,883±0,069	-0,84±0,061***	98,3±3,3
Дистальный отдел предплечья	Дистальный	0,640±0,046	-0,76±0,042	101,5±3,4
	Субдистальный	0,553±0,035	-0,65±0,033	103,3±3,2*
	Ультрадистальный	0,399±0,023	-0,26±0,018	105,7±3,3*
	В целом	0,535±0,031	-0,58±0,031	103,5±3,4*
Отделы скелета		Женщины с остеопенией (n=856)		
		МПКТ, т/см ²	T, SD	Z, %
Поясничный отдел позвоночника	L1	0,883±0,065	-0,39±0,023	98,6±3,3
	L2	0,976±0,072	-0,48±0,027	98,3±3,2
	L3	1,004±0,075	-0,72±0,036	96,2±2,8
	L4	1,007±0,078	-0,92±0,048	93,5±3,0
	L1-L4	0,973±0,071	-0,69±0,034	96,3±3,1
Проксимальный отдел нижней конечности	В целом	0,924±0,063	-0,44±0,022	98,5±3,3
Дистальный отдел предплечья	Дистальный	0,640±0,047	-0,76±0,038	93,6±3,1
	Субдистальный	0,553±0,036	-0,65±0,031	94,2±3,4
	Ультрадистальный	0,399±0,024	-0,26±0,015	96,7±3,4
	В целом	0,535±0,032	-0,58±0,031	94,8±3,2

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с группой с остеопенией ((*-P<0,05; ***- P<0,001)

отделе нижней конечности (бедре) и дистальном отделе предплечья - на 5%. Достоверные различия МПКТ получены по II поясничному позвонку ($p < 0,05$).

Анализ средних показателей МПКТ в абсолютных значениях по сублокализациям скелета в целом по группе демонстрирует аналогично показаниям Т-критерия.

Среди гинекологических заболеваний (табл.3) наиболее часто встречались гиперпластические процессы в эндометрии (23,4%), эндометриоз (17,9%), миома матки (12,6%).

Таблица 3

Гинекологические заболевания у обследованных женщин

Заболевания	Основная группа (n=1379)		Контроль (n=121)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гиперпластические процессы в эндометрии	323	23,4±1,1**	14	11,6±2,9
АМК	412	29,9±1,2***	16	13,2±3,1
Миома матки	174	12,6±0,89**	6	5,0±2,0
Эндометриоз	247	17,9±1,0**	10	8,3±2,5
Эндометрит	148	10,7±0,83	15	12,4±3,0
Сальпингоофорит	139	10,1±0,81*	21	17,4±3,5
Патология шейки матки	161	11,7±0,87	19	15,7±3,3
Кисты яичников	113	8,2±0,74*	18	14,9±3,3
Бесплодие в анамнезе	207	15,0±1,0***	3	2,5±1,4
Сочетанные заболевания	365	26,5±1,2***	5	4,1±1,8

Примечание: *- отличие от показателей группы контроля (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$).

Из приведенных данных следует, что у пациенток с остеопорозом достоверно чаще в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой отмечались гиперпластические процессы на фоне миомы и эндометриоза, а именно их гипозэстрогенная терапия (22,5%), имеющая весомое значение в этиологии остеопороза. Следует отметить, что у 15% женщин с остеопорозом в анамнезе присутствует бесплодие, и его длительное лечение. Исследование паритета показало меньшее количество беременностей и родов в группе с остеопеническим синдромом, что видимо связано с развитием раннего истощения яичников и остеопороза.

Анализ репродуктивной функции показал, что I роды наблюдались в группе с остеопеническим синдромом в 1,7 раза выше, чем в группе контроля.

Тогда как, в анамнезе женщин с остеопеническим синдромом V и более родов выявлены у 38,8% женщин, что не отмечалось в контроле.

Таким образом, проведенный анализ клинико-анамнестических данных свидетельствует о том, что все женщины с ОП-синдромом имели серьезно отягощенный гинекологический анамнез, высокую частоту соматической патологии и обусловленные ими осложнения, в то время как у пациенток контрольной группы фон для наступления менопаузы был гораздо более благоприятным.

Для выявления причинно-следственной связи между факторами риска и развитием остеопороза в пременопаузальный период нами рассчитан шанс (OR) и риск (RR) возникновения ОП у этих пациенток. Данные кодирования и результаты статистического анализа 25 отобранных факторов в результате оценки прогностической значимости 40 факторов по критерию Фишера представлены в таблице 4.

У женщин с ревматическими заболеваниями (чаще ревматический артрит) шанс развития ОП был в 4,02 раза выше, чем у женщин без этой патологии.

Относительный риск развития при этом был соответственно в 3,4 раза выше. Эти заболевания играют опосредованную роль в развитии ОП, так как не само заболевание вызывает снижение МПКТ, а терапия ревматоидного артрита глюкокортикоидами (OR=5,2; RR=4,8).

Примечательным были высокие значения OR и RR у женщин с такой соматической патологией, как СКВ (OR=10,9; RR=10,3), сахарный диабет (OR=6,5; RR=5,8), сердечно-сосудистые заболевания (OR=4,7; RR=3,3), желудочно-кишечные заболевания (гастрит, энтероколит) (OR=3,3; RR=2,3). Мы предположили, что механизм снижения МПКТ при данных патологиях связан с использованием терапии, влияющей на метаболизм кальция и витамина D (глюкокортикоиды, мочегонные, антациды и т.д.).

Немаловажную роль в прогнозировании остеопороза играл отягощенный ранее переломами анамнез (OR=2,2; RR=2,1).

Среди гинекологических заболеваний факторами риска развития ОП были гиперпластические процессы (OR=2,3; RR=1,9). Шанс и относительный риск развития ОП у женщин с эндометриозом в 2,4 и 2,3 раза был выше, с миомой матки в 2,8 и 2,6 раза был выше, чем у женщин без данной патологии.

Следует отметить, что при данных патологиях наблюдается повышение уровня эстрогенов, что не могло повлиять на снижение МПКТ. Тщательный сбор анамнеза показал использование этим контингентом женщин антиэстрогенной терапии (агонисты и антагонисты ГнРГ, визанна, эсмия,) в течение длительного периода (от 6 месяцев до 3 лет). Видимо использование антиэстрогенной терапии в течение длительного времени стало причиной снижения МПКТ у этих женщин. Так, шанс и относительный риск развития ОП у женщин, использующих антиэстрогенную терапию в 2,2 и 1,9 раза выше, чем у женщин, не получавших данную терапию.

Таблица 4

Прогностические коэффициенты (ПК) риска развития остеопороза

Прогностические факторы	Женщины с нормальными показателями МПКТ (n=121), %	Женщины с ОП (n=1379) %	F	OR	RR	ПК
I. Соматическая патология						
Заболевания желудочно-кишечного тракта	19,8	44,9	17,3	3,3	2,3	1,52
Сердечно-сосудистые заболевания	10,74	35,9	14,5	4,6	3,3	1,63
Ожирение	5,9	13,6	3,4	2,6	2,3	0,95
Сахарный диабет	1,65	9,8	9,6	6,5	5,8	1,86
Заболевания щитовидной железы	12,4	25,2	7,8	2,4	2,1	0,88
Ревматические заболевания	4,9	17,3	11,6	4,02	3,4	1,62
Аутоиммунные заболевания (СКВ)	0,83	8,3	8,9	10,9	10,3	2,6
Переломы в анамнезе	4,1	8,6	9,7	2,2	2,1	1,54
II. Терапия						
Антациды	11,5	24,9	3,4	2,5	2,1	0,98
Диуретики	6,6	15,6	5,8	2,6	2,3	1,24
Глюкокортикостероиды	2,5	11,6	9,2	5,2	4,8	1,79
Антиэстрогенная терапия	11,6	22,5	8,8	2,2	1,9	1,01
III. Гинекологическая патология						
Гиперпластические процессы в эндометрии	11,6	23,4	5,7	2,3	1,9	0,94
Эндометриоз	8,3	17,9	10,1	2,4	2,3	1,13
Миома матки	4,9	12,6	7,2	2,8	2,6	1,15
Бесплодие	2,5	15,01	8,5	6,7	6,0	2,5
III. Менструальная функция						
Позднее менархе	4,9	15,9	25,3	3,6	3,2	1,51
Ранняя менопауза	7,4	17,5	6,2	2,6	2,4	1,45
Раннее менархе	9,9	19,6	5,9	2,2	2,0	1,21
IV. Репродуктивная функция						
I роды	0,8	8,3	10,6	10,9	10,4	2,6
IV и более родов	11,6	28,9	15,8	3,1	2,4	0,95
V. Наследственная отягощенность	3,3	12,6	20,5	4,2	4,3	3,56
VI. Образ жизни и питания						
Малоподвижный образ жизни	24,8	48,6	7,9	2,9	2,0	1,03
Низкое потребление молочных продуктов	9,9	21,8	10,9	2,6	2,2	1,12
VII. Род занятий						
Ткачиха	4,96	13,7	5,6	3,1	2,8	1,25
Сочетание факторов	2,5	40,5	21,6	14,1	13,6	4,12

Примечательным было, что самые высокие показатели шанса и риска развития ОП наблюдались у женщин с одними родами в анамнезе (OR=10,9; RR=10,4), бесплодием в анамнезе (OR=6,7; RR=6,0), и IV и более родов (OR=3,1; RR=2,4). Все вышеуказанные показатели связаны с гормональными нарушениями, а именно длительным гипоестрогенным периодом.

Среди нарушений менструальной функции значимыми были позднее менархе (OR=3,6; RR=3,2) и ранняя менопауза (OR=2,6; RR=2,4), которые также были напрямую связаны с низким уровнем эстрогенов.

Весомое влияние оказывало на состояние МПКТ у женщин пременопаузального периода малоподвижный образ жизни (OR=2,9; RR=2,0) и низкое потребление молочных продуктов (OR=2,6; RR=2,2).

Немаловажную роль в развитии ОП, как было отмечено ранее, играет наследственная отягощенность по такому неблагоприятному показателю как переломы у матери или сестер по материнской линии. Так, шанс и относительный риск развития ОП у женщин с отягощенной наследственностью в 4,2 и 4,3 раза выше, чем у женщин с благополучной наследственностью.

Наибольшую группу по прогностическим показателям и факторам риска составили женщины с сочетанной патологией (36,8%), в которой могут быть одновременно такие факторы риска, как наследственная отягощенность, условия труда, соматическая патология и гинекологические заболевания. Так, у женщин с сочетанной патологией шанс развития ОП в 14 раз выше, чем у женщин с одной нозологией.

Таким образом, нами выявлено, что шансы развития ОП намного возрастают у женщин с хронической соматической патологией, гиперпластическими процессами в матке, нарушениями менструальной функции, а также полученной терапией при этих заболеваниях, I родами в анамнезе, бесплодием, а также с отягощенным переломами наследственностью.

В четвёртой главе диссертации **«Генетические аспекты развития остеопороза у женщин пременопаузального периода»** подробно приводятся данные анализа частоты аллелей генов метаболизма костной ткани (COL1A1, VDR) и гена эстрогеновых рецепторов (ER α) у женщин с остеопеническим синдромом в пременопаузальный период.

Данные, накопленные исследователями свидетельствуют о том, что имеется многообразие генных нарушений, ассоциированных с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). Это свидетельствует о полигенном характере наследования этого показателя. Поэтому генетические маркеры, которые коррелируют с МПКТ, могут быть использованы, с одной стороны, для прогнозирования будущих переломов, а с другой, для разработки метода дифференцированной профилактики потери костной массы при остеопорозе.

Для окончательного подтверждения выдвинутой нами гипотезы о значении генетической предрасположенности в развитии ОП нами проведен анализ ДНК у 170 женщины в возрасте 40-50 лет. В зависимости от МПКТ пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу с остеопеническим

синдромом (основная группа) составили 140 женщин и 30 женщин с нормальными показателями МПКТ составили контрольную группу. В свою очередь основная группа разделена на 2 подгруппы: в подгруппу А вошли 57 (40,7%) женщины с остеопорозом и в подгруппу Б – 83 (59,3%) женщин с остеопенией.

Генетические мутации у исследованных нами женщин (n=170) пременопаузального возраста обнаружены у 120 (70,6%), среди женщин с нормальными значениями МПКТ – у 8 (4,7%), среди женщин с остеопеническим синдромом – у 112 (65,9%). Исследование структуры маркеров, обуславливающих остеопенический синдром показало (рис.1), что наиболее частыми полиморфными вариантами оказались варианты rs2228570 гена рецептора витамина Д (VDR), которые обнаружены у 44 (39,3%) женщин с ОП. Из них носителями гетерозиготного генотипа Ff были 33,03% женщин с ОП, тогда как гомозиготная мутация гена VDR наблюдалась у 6,3% женщин в группе с ОП.

Вторым по частоте распространенной его формой в общей популяции у женщин с ОП были полиморфизм гена альфа 1 цепи коллагена 1 типа (COL1A1) (rs1800012), который диагностирован у 37 (33,1%), из них у 4 (3,6%) – гомозиготная и у 33 (29,5%) – гетерозиготная форма. В контрольной группе отмечалась гетерозиготная форма у 2 женщин (6,7%).

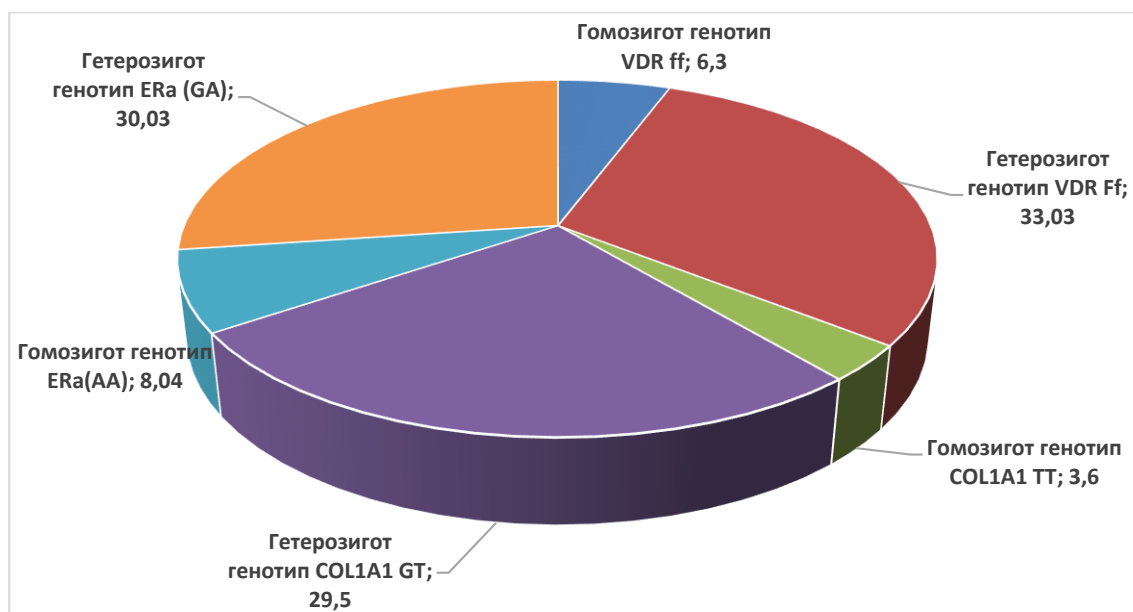


Рис.2 Структура маркеров, обуславливающих остеопенический синдром (%)

Редкая для азиатской популяции мутация гена рецептора эстрогена альфа (ESR1) rs2228480 определена всего у 9 (8,04%) женщин с ОП, они имели гомозиготный генотип AA. Показатели мутантного гена рецептора эстрогена альфа не обнаружено у женщин группы контроля. Тогда как гетерозиготный тип G/A был выявлен у 22 женщин (19,6%) с остеопеническим синдромом и у 5 женщин (16,7%) группы контроля.

Анализ ассоциации полиморфизма 2228570 F/f гена рецептора витамина D (VDR) среди пациенток с остеопеническим синдромом показал, что в обеих группах отмечалось преобладание нормального аллеля F/F (нормальный), тогда как мутантный f аллель (гомозиготный - f/f) у пациенток с нормальными показателями МПКТ (контроль) отсутствовал. Согласно коэффициенту соотношения шансов (OR), риск развития ОП при наличии генотипа F/f и f/f увеличивается более чем в 6 раз.

Таблица 5

Частота аллелей и распределение генотипов полиморфизма (rs2228570) F/f гена рецептора витамина D (VDR) при остеопеническом синдроме

Группы	Число больных	Частота аллелей		Частота распределения генотипов					
		F	f	F/F		F/f		f/f	
		%	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа, из них:	112	93,8	39,3*	68	60,7*	37	33,03*	7	6,3
а) остеопения	67	95,5*	40,3*	40	59,8*	24	35,8*	3	4,5
б) остеопороз	45	91,1	37,8*	28	62,2*	13	28,9*	4	8,9
Контрольная группа	30	100	3,3	29	96,7 [#]	1	3,3	-	-

Примечание: * - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,01$); # - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,001$).

Однако, несмотря на такое увеличение в распределении частот мутантного f аллеля, его гетерозиготный вариант F/f у женщин с остеопенией и остеопорозом, статистически значимых различий не обнаружено ($\chi^2=0,9$; $P=0,2$; $OR=2,9$; 95% CI 0,29-28,02). Такая статистическая недостоверность в различии полученных данных, возможно, связана, как было отмечено выше, с различной частотой данной мутации в изученных нами группах и сравнительно малым числом обследованных в контроле.

Анализ ассоциации полиморфизма rs2228480 гена рецептора эстрогена (ER α).

Определенное влияние на развитие ОП оказывают семейные факторы риска, например, низкий эстрогенный статус, наследованный дочерью от матери. Состояние рецепторов эстрогенов в остеобластах и их физиологическая активность оказывают влияние на метаболизм костной ткани. Доказан полиморфизм генов рецепторов эстрогенов (ER) и проведен анализ мутации ER-гена в сопоставлении с МПКТ в европейской популяции.

Результаты проведенных нами исследований показали достоверные различия в распределении частоты генотипов G/G, G/A и A/A у женщин с ОП и у женщин в контрольной группе (табл. 6).

Таблица 6

Частота аллелей и распределение генотипов полиморфизма rs2228480 G/A гена рецептора эстрогена (ER α) при остеопеническом синдроме

Группы	Число больных	Частота аллелей		Частота распределения генотипов					
		G	A	G/G		G/A		A/A	
		%	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа, из них:	112	91,9	27,7*	81	72,36*	22	19,6*	9	8,04
а) остеопения	67	97,0	16,4 [#]	56	83,6 [#]	9	13,4 [#]	2	3,0
б) остеопороз	45	84,4	44,4*	25	55,6*	13	28,9*	7	15,6
Контрольная группа	30	100,0	16,7 [#]	25	83,3 [#]	5	16,7 [#]	0	0

Примечание: * - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,01$); [#] - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,001$).

Анализ ассоциации полиморфизма rs1800012 (G2046T) G/T гена COL1A1.

Распределение у обследованных женщин генотипов полиморфизма G/T гена COL1A1 (табл.7) соответствовало равновесию Hardy-Weinberg ($p = 0,84$). Частотная характеристика изученного локуса представлена в табл. 4.4. Частота аллеля G составила 0,82, а аллеля T - 0,18. Следует отметить, что установленная в нашей работе частота генотипов полиморфизма G/T гена COL1A1 существенно не отличалась от данных, полученных другими авторами.

Таблица 7

Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма G/T гена COL1A1

Генотипы гена COL1A1	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		χ^2	P
	Абс	%	Абс	%		
GG	75	67,0		67,22	0,04	0,84
GT	33	29,5		29,54		
TT	4	3,6		3,24		

Исходя из полученных ассоциаций можно объяснить, по крайней мере отчасти, тот факт, что первопричиной ОП-синдрома могут быть особенности гена COL1A1, которые обуславливают изменения в синтезе основного вещества соединительной ткани, одновременно влияющие и на состояние скелета, и, возможно, на другие характеристики организма человека, в т.ч. такие, как рост, вес, индекс массы тела.

Таким образом, установлено, что женщины пременопаузального возраста с генотипом GG полиморфизма гена COL1A1 ассоциируется со снижением уровня минеральной плотности костной ткани и T-критерия. Со снижением показателей денситометрии также имеет связь генотип TT вышеуказанного полиморфизма ($p=0,004$). Полученные данные могут быть использованы для разработки критериев выявления риска развития остеопороза у женщин в пременопаузу, ранней диагностики заболевания и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Значимые ассоциации наблюдались между функционально ослабленными гетеро- и гомозиготными генотипами с возникновением ОП. При этом наиболее отчетливая ассоциация выявлялась в частоте встречаемости гомозигот исследуемых генов.

Полученные нами результаты раскрывают некоторые генетические аспекты возникновения остеопороза и его осложнений у женщин пременопаузального возраста и свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения полиморфизма других генов.

Подводя итог данного этапа нашей работы, можно сделать вывод о том, что у женщин с остеопеническим синдромом имеются выраженные нарушения в системе метаболизма костной ткани, связанные с генетическими факторами. Особое значение среди них имеют мутация гена рецептора витамина Д (39,3%), гена альфа 1 рецептора коллагена (33,04%) и гомозиготный вариант полиморфизма гена рецептора эстрогена (8,04%), ведущие к снижению процессов костеобразования и резорбции костной ткани, который можно рассматривать как независимый фактор риска развития ОП.

В результате исследования ген-генных взаимодействий аллельных вариантов COL1A1, ER и VDR были выявлены неслучайные ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов и аллелей с развитием ОП у женщин пременопаузального периода и их клинической формой.

Из 27 выявленных сочетанных генотипов 17 были носительницами сочетанного генотипа rs1800012(G2046T) гена COL1A1+ rs2228570 гена VDR. Только у 10 пациенток с остеопорозом выявлено сочетание редких гомозиготных генотипов rs2228480 гена ESRa + rs1800012(G2046T) гена COL1A1. Суммарная доля одновременного носительства аллелей rs1800012(G2046T) гена COL1A1+ rs2228570 гена VDR в группе больных с ОП составила 17/112 (15,2%), тогда как в контрольной группе такая комбинация не наблюдалась ни в одной из обследованных женщин. Причем нужно отметить, что у всех пациенток с гомозиготным носительством мутантного аллеля гена COL1A1 одновременно были обнаружены только гомозиготные аллели гена VDR («двойные гомозиготы»). У больных и здоровых женщин другие варианты сочетанного носительства исследованных нами генов не выявлены. Статистический анализ данных ген-генных взаимодействий показал, что при носительстве неблагоприятных генотипов rs1800012(G2046T) гена COL1A1+ rs2228570 гена VDR риск возникновения ОП у пациенток более чем в 6 раз выше, чем у не носителей данной комбинации ($\chi^2=5,95$; $P=0,007$; $OR=6,12$), что подтверждает значение как

отдельных аллелей генов, так и их сочетаний в развитии такого осложнения пременопаузы, как остеопороз.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о высокой роли одновременного носительства аллелей наследственного остеопороза rs1800012(G2046T) гена COL1A1+ rs2228570 гена VDR и rs1800012(G2046T) гена COL1A1 + rs2228480 гена ESRa, как одного из ключевых факторов риска развития остеопороза у женщин в пременопаузальный период.

В пятой главе диссертации **«Принципы ведения женщин с риском развития остеопороза»** приведены данные алгоритма прогнозирования и профилактики остеопороза у женщин группы риска и оценки эффективности разработанного алгоритма ведения женщин пременопаузального возраста с риском развития ОП.

Несмотря на ряд исследований по остеопорозу в нашей республике частота неблагоприятных его исходов не имеет тенденции к снижению. Неблагоприятные исходы вызывают нарушение трудоспособности у женщин, что способствует дальнейшей негативной психоэмоциональной реакции. Особенно опасны повторные компрессионные переломы позвоночника, приводящие к инвалидизации женщин.

Исходя из результатов клинического и денситометрического обследования и учитывая неблагоприятное влияние генетического дисбаланса на костную систему женщины, разработан поэтапный алгоритм ведения женщин высокого риска и при остеопении. Совместно с травматологом, в зависимости от вида градации риска развития ОП были разработаны индивидуальные схемы профилактики/терапии этих женщин. Лечение было направлено на коррекцию низкого уровня кальция, гормонального дисбаланса (гипоэстрогении), и процессов костной резорбции.

Алгоритм ведения женщин группы высокого риска развития ОП из нескольких этапов.

На первом этапе алгоритма определяли факторы риска развития ОП по разработанной шкале прогнозирования.

На втором этапе устанавливали степень нарушений ремоделирования костной ткани и МПКТ. Для диагностики остеопении мы проводили УЗ-денситометрию и определяли уровень остеокальцина в крови и дезоксипиридинолина в моче в динамике терапии.

Третий этап алгоритма включал проведение молекулярно-генетического исследования на носительство мутаций COL1A1, VDR и ESRa.

С целью оценки эффективности разработанного алгоритма ведения женщин группы риска развития ОП под нашим наблюдением находились 68 пациенток группы с остеопенией с выявленной наследственной или мультигенной формой мутации генов костного ремоделирования (у обследованных пациенток выявлена циркуляция тех или иных маркеров остеопороза). Выполнялись прием пациенток, анкетирование, подписание информационного согласия, клиническое обследование, часть лабораторных тестов, остеоденситометрия.

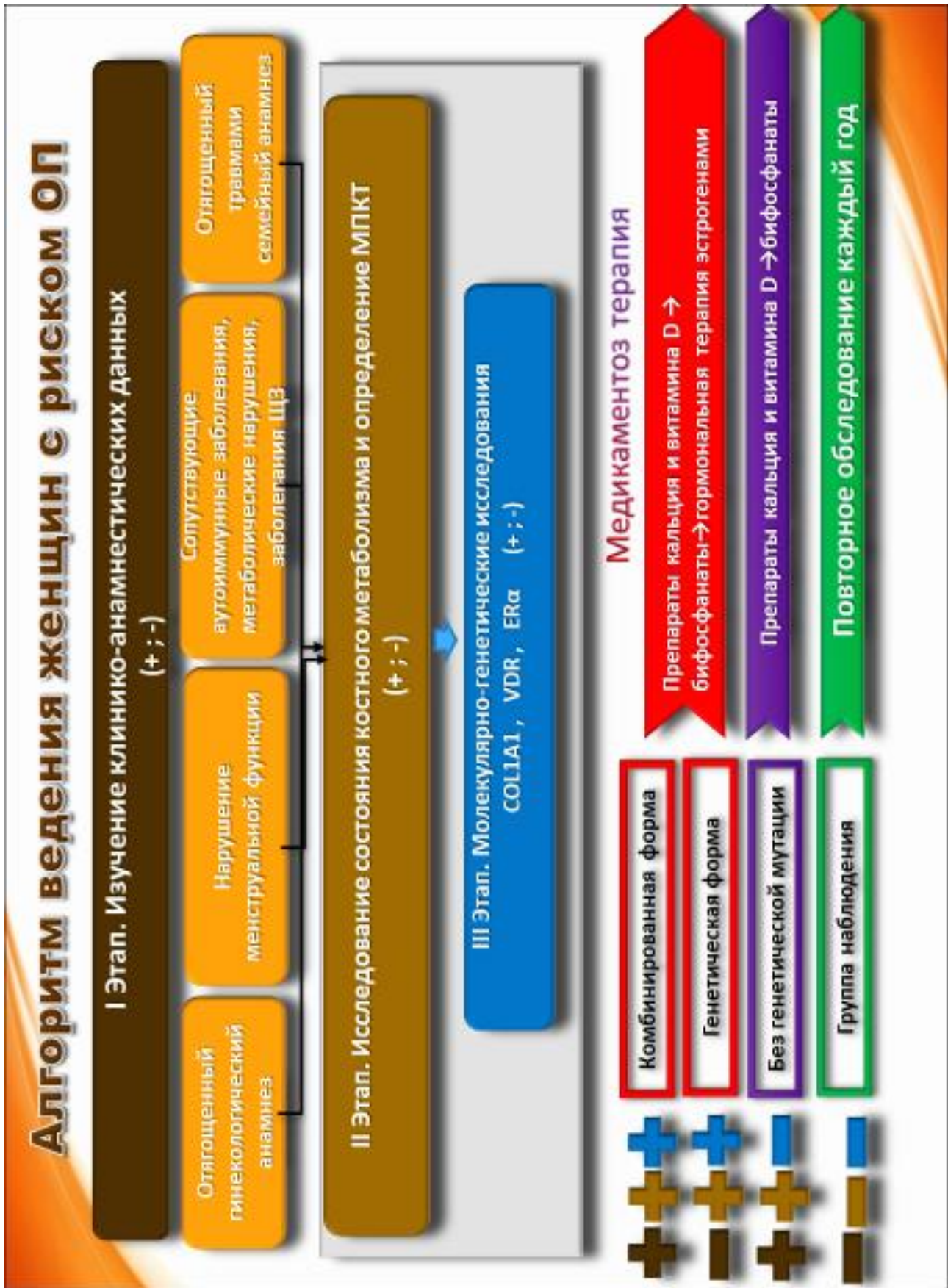


Рис. 3. Алгоритм ведения женщин в пременопаузальный период с риском развития ОП.

После проведенного обследования и исключения противопоказаний всем женщинам из основной группы была предложена терапия, направленная на лечение остеопении и профилактики остеопороза. Выполнено рандомизированное, открытое, проспективное, исследование. Рандомизация пациенток проведена по виду терапии на три группы методом «слепой монеты».

С момента установления риска развития ОП женщины получали препараты кальция и витамина D в непрерывном режиме продолжительностью 1, 2 и 3 года. Доза препарата кальция составляла 1000 мг в сутки и витамина D 800 МЕ/сут. Бисфосфонат (золедроновая кислота 4,264 мг, обладающая избирательным действием на костную ткань и является ингибитором костной резорбции) вводился 1 раз в год в/в в определенное время суток.

Пациентки с высоким риском развития ОП, при наличии полиморфизма выше изученных генов, получали гормональную терапию, с использованием препаратов, содержащих 2 мг этинилэстрадиол валериат. Эффективность лечения оценивалась по уровню остеокальцина в крови и дезоксипиридинолина в моче.

Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей, характеризующих минеральный и костный обмены на фоне терапии в исследуемых группах показал достоверные различия по показателю скорости костной резорбции ДПИД с уровнем до лечения ($p < 0,01$). Показатели остеосинтеза не претерпели значительной динамики ($p > 0,05$). Изменение содержания биохимических маркеров костного обмена на фоне лечения имело достоверные различия уже через 6 месяцев терапии. Однако степень выраженности подавления остеорезорбции (снижение уровня ДПИД) и усиления остеосинтеза (повышения уровня остеокальцина) была большей у женщин группы, применявших гормональную терапию по сравнению с пациентками, использующих только препараты кальция и витамина ДЗ.

При анализе данных денситометрии, у пациенток с остеопенией без медикаментозного лечения отмечалось большее снижение МПКТ в дистальном отделе нижней конечности (на 7,1%), незначительно больше - в поясничном отделе позвоночника.

На фоне терапии препаратами кальция и витамина ДЗ выявлено меньшее снижение МПКТ у женщин в центральном и периферическом скелете, менее заметное в первый год лечения и более выраженное на второй и третий годы наблюдения ($p > 0,05$). Снижение МПКТ по данным денситометрии соответствует изменениям показателей костного обмена.

Таким образом, в целом за 3 года комплексной терапии с использованием гормональной терапии (2 мг этинилэстрадиол валериат) у женщин с остеопенией в пременопаузе зарегистрировано увеличение МПКТ в L1-L4 на 8,8%, в проксимальном отделе нижней конечности - на 4,6%, в дистальном отделе предплечья на 8,7%.

На основании изложенного материала можно сделать заключение о высокой эффективности комплексной терапии потерь МПКТ с включением

гормональной терапии при возникновении эстрогендефицитного состояния, но и стойком увеличении костной массы у женщин с остеопенией. Таким образом, у женщин группы риска развития ОП целесообразно проведение патогенетической дифференцированной терапии с применением гормонотерапии.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований диссертации доктора философии (PhD) на тему «Современные аспекты формирования остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде и его профилактика» представлены следующие выводы:

1. Установлено, что частота остеопенического синдрома среди женщин пременопаузального возраста остается высокой, в структуре которого остеопороз составил 34,9%, остеопения - 57,1%. Шанс развития и относительный риск развития остеопороза высокие у женщин с мультигенной формой мутации генов (OR=9,6; RR=8,1), мутацией гена VDR (OR=7,9; RR=7,5), нарушениями МЦ (OR=8,5; RR=7,2), наличием метаболического синдрома (OR=6,4; RR=4,5), а также с отягощенным переломами анамнезом (OR=2,6; RR=2,3), низкой физической активностью (OR=7,0; RR=8,9).

2. Среди наследственных форм остеопороза мутация rs228570 гена VDR является доминирующим фактором риска и встречается в 39,3% случаев. Вторым по частоте распространенной наследственной формой ОП в общей популяции у женщин был полиморфизм гена альфа 1 цепи коллагена 1 типа (COL1A1) (rs1800012), который диагностирован у 33,1%. Гетерозиготная форма мутации AG гена ESR среди женщин с остеопорозом встречалась реже (30,03%).

3. Риск развития ОП при наличии генотипа F/f и f/f гена rs228570 VDR увеличивается более чем в 6 раз. Носительство гомозиготного T/T генотипа COL1A1 увеличивает риск развития ОП более чем в 5,5 раза. Наличие мутантного генотипа AA гена ESR у женщин в пременопаузу увеличивает риск развития ОП в 4,9 раза. Одновременное наличие в генотипе пациентов комбинации генетических маркеров VDR + COL1A1 и ESR+COL1A1 значительно увеличивает риск развития ОП в 5 и 9,5 раз ($\chi^2=11,06$; $P=0,0004$; OR=9,5; 95% CI).

4. Балльная оценка факторов риска в разработанной шкале прогноза остеопороза позволяет прогнозировать возникновение данной патологии в 78% случаев.

5. Комплексная патогенетическая профилактика остеопороза у женщин с остеопенией в пременопаузальном периоде на фоне приема гормональных препаратов, содержащих 2 мг этинилэстрадиол валериат, привела к значительному снижению уровня маркера костной резорбции ($p<0,001$), тем самым снизил частоту развития ОП и его осложнений более, чем в 3 раза ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$).

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ON AWARDS
OF SCIENTIFIC DEGREE OF REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF OBSTETRICS AND
GYNAECOLOGY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC
OF UZBEKISTAN**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ABDIEVA MARZIA OTELLAEVNA

**MODERN ASPECTS OF THE FORMATION OF OSTEOPOROSIS IN
WOMEN IN THE PREMENOPAUSAL PERIOD AND ITS PREVENTION**

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

**ABSTRACT OF DISSERTATION
of the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

Tashkent – 2021

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number №B2018.1.PhD/Tib537

The doctoral (PhD) dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Scientific Council at www.akusherstvo.uz and on the website of «ZiyoNet» Information - Educational Portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor: Saidjalilova Dilnoza Djavdatovna
Doctor of medical sciences

Official opponents: Kattakhadjaeva Mahmuda Hamdamovna
Doctor of medical sciences

Karimova Feruza Djavdatovna
Doctor of medical sciences

Leading organization: The Bukhara State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place « 11 » may 2021, at 14⁰⁰ hours at the meeting of the Scientific Council PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology. Address: 132a Mirzo-Ulugbek Street, Mirzo-Ulugbek district, Tashkent. 100124. Phone/fax: (371) 263-84-83, (371) 263-47-50, e-mail: info@uzaig.uz; www.akusherstvo.uz.

The dissertation (PhD) can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology (registered No. 1). Address: 132a Mirzo-Ulugbek Street, Mirzo-Ulugbek district, Tashkent. 100124. Phone/fax: (371) 263-84-83, (371) 263-47-50, e-mail: info@uzaig.uz; www.akusherstvo.uz.

The abstract of the dissertation was distributed on « 8 » may 2021 year.
Register of the mailing list protocol № _____ from « _____ » _____ 2021 year



D.A. Aliyeva
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of medical Sciences, professor

M.M. Fayzirakhmanova
Scientific Secretary of the Scientific Council for Award of Academic Degrees, Candidate of Medical Sciences

F.M. Ayupova
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (Annotation of (PhD) dissertation)

The aim of the research work is to improve the method for the prevention of osteoporosis in premenopausal women based on the identification of risk factors and polymorphism of the estrogen receptor gene and bone remodeling.

The object of the research work was data on 1500 women who were treated in the polyclinic complex of the maternity hospital No. 9 of the city of Tashkent and received inpatient and outpatient treatment in the multidisciplinary clinic «NAJOD-SHIFO».

The scientific novelty of the research work is following:

for the first time the association between the development of hypoestrogen-induced osteoporosis and polymorphism of the COLIA1, VDR, ERa genes in premenopausal women was determined;

a comparative analysis of the allele frequencies of the COLIA1, VDR and ERa genes in premenopausal women with osteoporosis was carried out with the correlation of polymorphic variants of the studied genes with the severity of the disease;

substantiated the role of estrogen receptor genes in the development of osteoporosis and their relationship with BMD in premenopausal women;

a scale for predicting osteoporosis in premenopausal women was developed taking into account genetic markers and clinical and anamnestic risk factors.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to substantiate modern aspects of the formation of osteoporosis in women in the perimenopausal period:

approved methodological recommendations "Risk factors and prediction of osteoporosis in premenopausal women" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 417 dated October 09, 2020). The introduction of methodological recommendations made it possible to predict the risk factors for osteoporosis in premenopausal women;

the results of scientific research to substantiate modern aspects of the formation of osteoporosis in women in the perimenopausal period have been introduced into practical healthcare, in particular, into the practice of the Department of Gynecology and the Consultative Polyclinic of the Republican Perinatal Center, Obstetric complex No. 9 in Tashkent, as well as in the educational process TMA master's students (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 262 dated December 22, 2020). The results of implementation with the use of new methods of prognosis and treatment of osteoporosis in premenopausal women have reduced the incidence of the disease.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion and list of materials used, and it is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Абдиева М.О., Саиджалилова Д.Д. Ранняя диагностика остеопороза у женщин в пре- и постменопаузе//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. –2015. –№ 2.–С. 6-7.

2. Абдиева М.О., Саиджалилова Д.Д. Состояние минеральной плотности кости у женщин после фармакологически обусловленного дефицита эстрогенов//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, Ташкент. –2016.–№2. –С. 121-122.

3. Абдиева М.О., Саиджалилова Д.Д. Влияние гипоэстрогенемии медикаментозного генеза на состояние минеральной плотности кости//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, Ташкент. – 2016. –№1. –С. 170.

4. Абдиева М.О., Саиджалилова Д.Д. Оценка эффективности лечения снижения минеральной плотности кости у женщин перименопаузальном периоде//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, Ташкент. –2016. –№2. –С. 185.

5. Abdieva M.O., Saidjalilova D.D. The Effect of combined oral contraceptives on the bone mineral density in perimenopausal women //Global Journal of Medical Research: E Gynecology and Obstetrics. USA. February, 2019. 8-12 p. (Импакт фактор 6.4).

II қисм (II часть; II part)

6. Абдиева М.О., Саиджалилова Д.Д. Способ дифференцированной терапии остеопенического синдрома у женщин пременопаузального возраста. //Методические рекомендации. Ташкент, 2020. 26 с.

7. Абдиева М.О., Abdurakhmonov A. Calcium intake and risk of fracture during the premenopause periods // Тошкент тиббиёт академияси. Ёш олимлар кунлари. Тошкент. 6 апрель 2016, –С.26.

8. Abdieva M.O. Early diagnostics and prevention of osteoporosis in women in pre- and postmenopausal period. //International Journal of Science and Research (IJSR). – India. Vol 5, February, 2016. Impact Factor (2014): 5.611. pp.1720-1722.

9. Абдиева М.О., Саиджалилова Д.Д. Состояние минеральной плотности кости у женщин после фармакологически обусловленного дефицита эстрогенов //Международный журнал «WORLD SCIENCE» №12(28). Декабрь 2017. –С.32.

10. Abdieva M.O., Saidjalilova D.D. Asilova S.U. Calcium intake and risk of fracture during the premenopause periods //«WORLD SCIENCE» Multidisciplinary Scientific Edition №12(28). Vol.4, December 2017. –С.34.

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 04 мая 2021 года
Объем – 2,97 уч. изд. л. Тираж –60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0980-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru