

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС  
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ  
ВАЗИРЛИГИ**

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 618.1.11-019.008.6

**АЛИЕВА МАЛИКА ЯДУЛЛАЕВНА**

**ТУХУМДОНЛАРНИНГ ВАҚТИДАН ОЛДИНГИ  
ЕТИШМОВЧИЛИГИ СИНДРОМИ КУЗАТИЛАДИГАН  
АЁЛЛАРНИНГ САЛОМАТЛИГИ ҲОЛАТИНИНГ ТАШХИСОТ  
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

5А510101-АКУШЕРЛИК ВА ГИНЕКОЛОГИЯ йўналиши бўйича

**Магистр академик даражасини олиш учун ёзилган**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**Илмий раҳбар: Доцент в.в.б., PhD Насирова З.А.**

**Самарқанд - 2023 йил**



## МУНДАРИЖА

Мундарижа	3
Шартли қисқартмалар	4
КИРИШ (магистр диссертацияси мавзусининг асосланиши ва унинг долзарблиги)	5
1-БОБ. ТУХУМДОНЛАРНИНГ ВАҚТИДАН ОЛДИНГИ ЕТИШМОВЧИЛИГИ (АДАБИЁТЛАР ШАРХИ)	11
1.1.Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги, унинг аёл организмига таъсири	11
1.2. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги мавжуд беморларда томирларнинг эндотелийси функциясини бузилиши.	17
1.3. Эндотелий - қон айланиш системасининг структуравий ва функционал асоси. Эндотелиал дисфункцияни текшириш усуллари	19
2-БОБ. 2.1. Текширилаётган аёлларнинг клиник тавсифи.	27
2.2. Тадқиқот усуллари	32
2.3. Томирларнинг эластик хусусиятлари ва эндотелий функционал ҳолатини аниқлаш	34
3 БОБ. ШАХСИЙ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ	40
3.1. Гипоталамо-гипофизар-тухумдон тизим фаолиятини ўрганиш.	40
3.2. Томирлар эластиклик хусусияти ва эндотелий ҳолатини текшириш.	46
3.3. 6 ойлик даволанишдан сўнг текширилаётган беморларда гормонал ҳолатни, эндотелийнинг функционал ҳолатини ва қон томирларининг эластиклик хусусиятларини аниқлаш	53
Хотима	66
Хулоса	72
Амалий тавсиялар	73
Адабиётлар рўйхати	74

## Шартли қисқартмалар.

АМГ- антимюллер гормони

АБ -артериал босим

БА- бел айланаси

ЖССТ - Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти

ДҚБ - диастолик қон босими

ЕБИКЕ- одам репродукцияси ва эмбриология бўйича Европа жамияти

ИТИ-илмий-тадқиқот иши

ЛГ- лютеинланувчи гормон

ПЗЛП- паст зичликдаги липопротеинлар

ТМИ - тана массаси индекси

ТВЕ- Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги

УТТ- ультратовуш текшириш

ФСГ-фолликула стимулловчи гормон

ЭД-эндотелиал дисфункция

ЭБВД -эндотелийга боғлиқ вазодилатация

ЮЗЛП -юқори зичликдаги липопротеинлар

ЮҚТТ- юрак қон томир тизими

ЮҚТК- юрак қон томир касалликлари

ЮИК- юрак ишемик касаллиги

ЎГТ- ўринбосар гормонал терапия

AIp75, augmentation index - аугментация индекси

MESA- The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

NO- азот оксиди

PWV, pulse wave velocity -пульс тўлқинининг тезлиги

RI, reflection index- акс эттириш индекси

SI, stiffness index- қаттиқлик индекси

Spa, Systolic pressure aortic -марказий систолик босим

## КИРИШ (магистр диссертацияси мавзусининг асосланиши ва унинг долзарблиги)

Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги (ТВЕ), ёки вақтидан олдинги менопауза, - бу 40 ёшгача бўлган аёлларда тухумдонлар функционал фаоллигининг тўхташи билан тавсифланувчи ҳамда аминорея, конда гонадотропинларнинг юқори миқдори, бепуштлик ва эстрогенли танқислик белгилари билан намоён бўлувчи патологик ҳолатдир.<sup>1</sup> ТВЕ ўртача 1% аёлларда кузатилади.<sup>2</sup>

Тухумдонлар қаришининг патогенетик асоси бўлиб, фолликуляр захиранинг ёшга доир заифлашуви ҳисобланади. Туғилганда қиз болаларнинг тухумдонларида қарийб 1 млн та примордиал фолликулалар (гранулёз ҳужайраларнинг бир қавати билан ўралган ооцитлар) мавжуд бўлади. Ҳайз функциясининг шаклланиш даврига келиб, уларнинг сони 250-500 минг тани ташкил этади.<sup>3</sup> Ҳар бир ҳайз даври билан примордиал фолликулаларнинг сони тобора камайиб боради, бунда чиқим нафақат овуляция, балки фолликулалар атрезиясининг катта сони туфайли ҳам бўлади.<sup>4</sup> Меъёрда 37-38 ёшга келиб, примордиал захира 25 минг фолликулагача камайганда, охиргиларнинг йўқолиш тезлиги икки бараварга ошади.<sup>5</sup> Тухумдондаги фолликулалар сони маълум бир критик чегарадан камайганда, менопауза юзага келади.<sup>6</sup>

ТВЕли ёш аёллар, асосан, гипоестрогения билан боғлиқ бўлган қизишларга ва бошқа вазомотор кўринишларга шикоят билдиришади. Қизишлар тухумдонлар функцияси сусайишининг “*классик*” белгилари

---

<sup>1</sup> *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016*  
<http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>

<sup>2</sup> Позднякова А. А. ва бошқалар, 2016

<sup>3</sup> Кумыкова З. Х., Батырова З. К., Уварова Е. В., 2019

<sup>4</sup> Царегородцева М. В., Новикова Я. С., Подолян О. Ф., 2016

<sup>5</sup> Игнатъева Р. Е. ва бошқалар, 2016

<sup>6</sup> Manshadi M. D. et al., 2019

сифатида кўриб чиқилади ҳамда у ўзида тер ажралиши ва гиперемия билан ўтувчи иссиқлик сезгисининг ҳолатини акс эттиради.<sup>6</sup> Рухий эмоционал бузилишлар билан боғлиқ вазомотор белгилар ёш аёлларнинг ҳаёти сифатига салбий таъсир кўрсатади.<sup>5</sup>

ТВЕли аёлларни олиб бориш мультидисциплинар ёндашувни талаб этади. Гипоэстрогения билан боғлиқ вазомотор ва рухий эмоционал бузилишлар бундай аёлларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради.<sup>7</sup>

Эндотелий функциясини баҳолаш артериал деворда бирор бир тузилмавий ўзгаришлар кузатилмасдан туриб, атеросклерознинг дастлабки клиник белгилари пайдо бўлмасдан аввалги босқичда шахсларни аниқлашга имкон беради, бу эса юрак-томир патологияси ривожланишига нисбатан самарали профилактик стратегия бўлиб ҳисобланади.<sup>8</sup>

Мазкур илмий-тадқиқот ишини (ИТИ) олиб бориш шунинг учун ҳам долзарбдирки, ТВЕли аёлларда эндотелиал функцияни батафсил ўрганиш мазкур беморлар гуруҳида кардиоваскуляр саломатликни бааширатлашга имкон беради.

**Тадқиқотнинг объекти.** Диссертация 2020-2022 йиллар давомида таҳминан танлаб олинган ТВЕ синдроми мавжуд бўлган 22 ёшдан 40 ёшгача бўлган 70 нафар аёлларни ўрганиш асосида амалга оширилди. Назорат гуруҳи ҳайз кўриш функцияси бузилган 40 ёшгача бўлган 35 нафар аёлдан иборат эди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида вена (томир) қони ва унинг умумий клиник тадқиқотлар учун зардоби олинган. Қон томир эндотелиясининг функционал ҳолати “Ангиоскан 01П” диагностика комплекс дастури ёрдамида аниқланди.

**Тадқиқотнинг мақсади-** Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда саломатлик ҳолатини ўрганиш.

---

<sup>7</sup> Петров Ю. А., Блесманович А. Е., Алехина А. Г., 2018

<sup>8</sup> Позднякова А. А. ва бошқалар, 2018

### **Тадқиқот вазифалари:**

1. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда гипоталамо-гипофизар-тухумдонлар тизимининг функционал ҳолатини ва унинг аёллар саломатлигига таъсирини аниқлаш.
2. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда эндотелиал функцияни ва томирларнинг эластик хусусиятларини фотоплетизмография усулида ўрганиш.
3. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларни олиб бориш тактикасини такомиллаштириш.

### **Тадқиқотнинг илмий янгилиги:**

ТВЕ мавжуд аёлларда клиник ва лаборатор текшириш ўтказилиб, соматик патологик ривожланиш хавф омиллари ўрганилди;

Фотоплетизмография усулида ТВЕли аёлларда артериолалар, мушакли типдаги майда ва ўрта артерияларнинг эндотелиал функцияси ўрганилди;

Олинган натижалар асосида ТВЕ мавжуд аёлларни олиб бориш тактикаси такомиллаштирилди.

### **Амалий аҳамияти:**

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, қон томир эндотелийси функционал ҳолатини ўрганиш асосида ТВЕ мавжуд аёлларга тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини яхшилаш даволаш схемаси ишлаб чиқилган; илмий тадқиқот натижалари ТВЕнинг қон томир эндотелийсининг функциясига таъсири ҳақидаги билимларнинг ҳозирги ҳолатини яхшилашга ёрдам беради.

### **Тадқиқотнинг асосий масалалари ва фаразлари:**

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 40 ёшгача бўлган аёлларда тухумдонларнинг функционал фаоллигини тўхтатиш ЮҚТК ривожланиш хавфи билан боғлиқ;

ТВЕ кузатилган аёлларда эндотелийнинг дисфункциясига кичик мушак типдаги артерияларнинг тонусининг ошиши сабаб бўлиши мумкин;

ЎГТ ни турмуш тарзини ўзгартириш билан биргаликда қабул қилиш фониди эндотелиал функциянинг бузилиши тикланади ва кичик мушак типдаги артерияларнинг тонуси нормаллашади.

**Тадқиқот мавзуси бўйича адабиётлар шархи (тахлили).** 2015 йил декабрида одам репродукцияси ва эмбриология бўйича Европа жамияти (ОРЭЖ) томонидан ТВЕли аёлларни олиб бориш бўйича қўлланма нашр этилган бўлиб, унга кўра, касалликнинг ташхиси 40 ёшгача бўлган аёлларда камида 4 ой давомида олиго/аменорея кузатилиши ва 4 ҳафталик интервал билан амалга оширилган иккита текширишда фолликула стимулловчи гормоннинг (ФСГ) миқдорининг 25 МЕ/л дан кўп бўлиши асосида қўйилади (*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016* <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>).

Гинекология бўйича Миллий қўлланмада (2017) айтилишича, ТВЕнинг клиник белгилари 40 ёшдан кичикроқ ёш, 36 ойдан кам бўлмаган муддат ичида давом этадиган иккиламчи олигоменорея ёки аменорея, 4 ҳафталик интервал билан икки марта текширишда ФСГ миқдорининг 25 МЕ/л дан кўп бўлиши, деб ҳисобланиши лозим.<sup>9</sup> Шундай қилиб, ТВЕнинг янги ташхисотли мезонлари касалликни ривожланишининг “биокимёвий” босқичида аниқлашга имкон беради.

**Тадқиқотда қўлланилган методиканинг тавсифи.**

---

<sup>9</sup> Igboeli P. et al., 2020



Тадқиқотда 70 нафар аёллар текширишдан ўтказилди: асосий гуруҳни 35 нафар ТВЕли аёллар ташкил этди. Назорат гуруҳи тухумдон функцияси сақланган соғлом 35 нафар аёллардан тузилди.

### **Тадқиқот усуллари.**

1. Умумклиник текширув;
2. Гипоталамо-гипофизар-тухумдонлар тизимининг функционал ҳолатини баҳолаш; (гормонал статусни баҳолаш ўз ичида қон плазмасида фолликула стимулловчи гормон (ФСГ), лютеинланувчи гормон (ЛГ), эстрадиол, антимюллер гормони (АМГ) концентрациясини ўрганиш;
3. Эндотелийнинг функционал ҳолатини ва томирларнинг эластик хусусиятларини аниқлаш (фотоплетизмография усулида); бу текшириш усулининг асосида қўл бармоғининг дистал фалангасида ўрнатилган оптик (фотоплетизмографик) датчик ёрдамида ҳажмнинг пульсли тўлқинини қайд этиш ётади.
4. Кичик чаноқ аъзоларининг трансвагинал эхографияси.

### **Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий қиймати**

Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти ТВЕнинг гемостаз тизимининг ҳолатига ва қон томир эндотелиясининг функциясига таъсирини ўрганишдан иборат бўлиб, бу республикада ТВЕ билан оғриган аёлларда эндотелийнинг ҳолатини ва гемостаз тизимини ўрганиш учун янада чуқур тадқиқотлар ўтказиш ҳамда аёлларнинг ушбу контингентда юрак-қон томир патологиясини олдини олиш учун асос яратди. Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти акушер-гинеколог шифокорининг клиник амалиётига фотоплетизмография усулини тадбиқ этиш ТВЕли беморларда томирлар деворидаги ўзгаришларни эрта босқичида аниқлаш ва даволаш-профилактика тадбирларини ўз вақтида ўтказиш имкониятини берди.

**Магистерлик диссертациясининг тузилиши ва ҳажми.**  
**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хотима, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 70 бетни ташкил этган.

# 1- БОБ. ТУХУМДОНЛАРНИНГ ВАҚТИДАН ОЛДИНГИ ЕТИШМОВЧИЛИГИ (АДАБИЁТЛАР ШАРХИ)

## 1.1. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги, унинг аёл организмига таъсири

ТВЕ аёллар репродуктив тизимининг жумбоқли касалликларидан биридир [3]. Ушбу патология 40 ёшгача бўлган аёлларда тухумдонларнинг функционал фаоллигининг тўхташи билан тавсифланади ва аменорея, ифодаланган гипоэстрогения белгилари ҳамда гонадотропинлар – ФСГ, ЛГ нинг юқори миқдори фонида бепуштлик билан намоён бўлади [2,56].

ТВЕ 40 ёшгача бўлган аёлларнинг ўртача 1% ида кузатилади [*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016* <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>], аммо олимлар мазкур патологияни камдан-кам учрайдиган касаллик деб ҳисоблашмайди [9,23]. Касалликнинг тарқалганлиги аёлларнинг ёши ва этник келиб чиқишига боғлиқ. ТВЕ 20 ёшгача бўлган қизларнинг тахминан 0,01% ида аниқланади, 20 ёшдан 30 ёшгача бўлган аёлларда унинг сони 0,1%гача ошади, 30 ёшдан катта аёллар орасида у 1% гача етади [1,76]. Бирламчи аменорея тузилмасида ТВЕ улушига 10-28% ҳолат, иккиламчи аменорея тузилмасида эса – 4-18% ҳолат тўғри келади [11,81].

Касалликнинг аниқ табиати номаълум бўлиб қолмоқда. Этиологик омиллар сифатида генетик бузилишлар (Тернер синдроми, FMR1 гени премутацияси, галактоземия, ингибин А гени мутацияси), ферментопатиялар (17-а гидроксилаза танқислиги), аутоиммун (аутоиммун полигландуляр синдром, Аддисон касаллиги, лимфоцитар оофорит), инфекцион-токсик (эпидемик паротит, чекиш) ва ятроген (кимё- ва нур терапия, гистерэктомия) омиллар кўриб чиқилади [5,27]. Аммо кўп ҳолларда ТВЕ нинг идиопатик шакли кузатилади, унинг улушига, турли муаллифларнинг маълумотига кўра, касалликнинг 50 % дан 90 %гача ҳолати тўғри келади [12,79].

Тухумдонлар қаришининг патогенетик асоси бўлиб, фолликуляр захиранинг ёшга доир заифлашуви ҳисобланади [34]. Туғилганда қиз болаларнинг тухумдонларида тахминан 1 млн та примордиал фолликулалар (гранулёз хужайраларнинг бир қавати билан қопланган ооцитлар) жойлашади. Ҳайз функциясининг шаклланиш даврига келиб, уларнинг сони 250-500 минг тани ташкил этади [46,62]. Ҳар бир ҳайз даври билан примордиал фолликулаларнинг сони тобора камайиб боради, бунда чиким нафақат овуляция, балки фолликулалар атрезиясининг катта сони туфайли ҳам содир бўлади [13,41,69]. Меъёрда 37-38 ёшга келиб, примордиал захира 25 минг фолликулагача камайганда, охиргиларнинг йўқолиш тезлиги икки бараварга ошади [35,78]. Тухумдондаги фолликулалар сони маълум бир критик чегарадан камайганда, менопауза юзага келади [69].

Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ)нинг таърифи бўйича, менопауза тухумдонлар фолликуляр фаоллигининг йўқолиши натижасида ҳайзнинг барқарор тўхташидан иборатдир [1,49]. Менопаузанинг бошланиши ҳақида фақат ретроспектив равишда, 12 ойлик аменореедан сўнг айтиш мумкин [7,51]. Кўпгина аёлларда ҳайз функцияси ўртача 51 ёшда тўхтади, ваҳоланки, менопауза бошланишининг физиологик даври 45-55 ёш чегарасида кузатилади [9,25]. 40-45 ёшда ҳайзнинг тўхташи эрта менопауза сифатида белгиланади [10]. Ажабланарлиси, олдинги минг йилликларда – ҳатто 100 йил илгари ҳам – 40-45 ёшдаги менопауза физиологик ҳолат деб ҳисобланилган [75]. 40 ёшгача аёлларда ҳайз функциясининг тўхташи, адабиётда, вақтидан олдинги менопауза, деб белгиланиши мумкин [*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016, <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>].*

Замонавий ғояларга кўра, ТВЕнинг ривожланиши асосида фолликулогенез жараёнининг бузилиши, ёки фолликулаларнинг атрезияси ва апоптознинг тезлашиши натижасида фолликуляр захиранинг туғма ёки орттирилган камайиши ётади [8].

Тухумдонларнинг етишмовчилиги ҳали мунтазам ҳайз ва гонадотропинларнинг физиологик концентрацияси фонида фертиллиқнинг пасайишидан бошланади. Бу ҳолат “яширин” босқич сифатида белгиланади. Кейинчалик “биокимёвий” босқич ривожланади, унда фертиллиқнинг пасайишидан ташқари, қонда гонадотропинлар базал миқдорининг ошиши қайд этилади, аммо ҳайз ритми ҳали ҳам мунтазам давом этади. Охириги, ёки “яққол” босқичда (ТВЕнинг классик варианты) фертиллиқ пасаяди, гонадотропинларнинг миқдори анчагина ортади, ҳайз даври ёки бузилади, ёки иккиламчи аменорея вужудга келади [80].

2016 йилгача ТВЕ ташхиси 40 ёшгача бўлган аёлларда аменореянинг 4 ой ва ундан ортиқ муддат давомида кузатилиши ҳамда ФСГ миқдорининг бир ой интервал билан бажарилган иккита текширишда 40 МЕ/лдан кўп бўлиши асосида қўйилган [59,61].

Юқорида санаб ўтилган ташхисотли мезонлар ТВЕнинг классик вариантыга мувофиқ келади. 2015 йил декабрида Одам репродукцияси ва эмбриология бўйича Европа жамияти томонидан ТВЕли аёлларни олиб бориш бўйича қўлланма нашр этилган бўлиб, унга кўра, касаллиқнинг ташхиси 40 ёшгача бўлган аёлларда камида 4 ой давомида олиго/аменорея кузатилиши ва 4 ҳафталик интервал билан амалга оширилган иккита текширишда ФСГ миқдорининг 25 МЕ/л дан кўп бўлиши асосида қўйилади [Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016 <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>].

Гинекология бўйича Миллий қўлланмада (2017) айтилишича, ТВЕнинг клиник белгилари 40 ёшдан кичикроқ ёш, 36 ойдан кам бўлмаган муддат ичида давом этадиган иккиламчи олигоменорея ёки аменорея, 4 ҳафталик интервал билан икки марта текширишда ФСГ миқдорининг 25 МЕ/л дан кўп бўлиши, деб ҳисобланиши лозим [11]. Шундай қилиб, ТВЕнинг янги ташхисотли мезонлари касаллиқни ривожланишининг “биокимёвий” босқичида аниқлашга имкон беради.

ТВЕли аёлларда аменореянинг бошқа эҳтимолий сабабларини: хомиладорлик, тухумдонлар поликистоз синдромини, гиперпролактинемияни, қалқонсимон без функционал ҳолатининг бузилишини истисно этиш муҳим бўлиб ҳисобланади [17,62]. ТВЕ нинг ташхисотли мезони сифатида гипоэстрогениядан далолат берувчи қондаги эстрадиолнинг 50 пг/мл дан кам миқдорда бўлишини ҳам белгилашади [19,80]. Касалликнинг ташхисотида овариал захирани аниқловчи тестларни қўллаш ҳам ёрдам беради [1].

Шуни таъкидлаш лозимки, ТВЕли кўпгина аёллар ҳайзнинг тўхташидан олдин ҳеч қандай яққол белгиларни қайд этишмайди. Уларни кўпчилигининг анамнезида ҳайз ёки репродуктив функциянинг бузилишини кўрсатувчи белгилар мавжуд эмас. Бундай аёллар орасида, лактацияни ёки орал контрацептивларни тўхтатгандан сўнг, ҳайз функцияси тикланмайди, деган фикрлар тарқалган [2,48]. Шу сабабли ёш аёллар учун ТВЕ ташхиси қўйилмаган ҳолат бўлиб ҳисобланади ва уларга салбий руҳий таъсир кўрсатиши мумкин [4,29].

ТВЕли ёш аёллар, асосан, гипоэстрогения билан боғлиқ бўлган қизишларга ва бошқа вазомотор кўринишларга шикоят билдиришади [27,48]. Қизишлар тухумдонлар функцияси сусайишининг “классик” белгилари сифатида кўриб чиқилади ҳамда у ўзида тер ажралиши ва гиперемия билан ўтувчи иссиқлик сезгисининг ҳолатини акс эттиради [14]. Руҳий эмоционал бузилишлар билан боғлиқ вазомотор белгилар ёш аёлларнинг ҳаёти сифатига салбий таъсир кўрсатади [48]. Аммо ТВЕли аёлларнинг саломатлиги учун катта хавфни юрак-қон томир тизими (ЮҚТТ) касалликлари билан намоён бўлувчи [49], жинсий стероидлар танқислиги билан ассоциацияланган метаболик бузилишлар кўрсатади [82].

ЮҚТТ касалликлари аёллар ўлимининг бош сабабчиси бўлиб қолмоқда [7,14]. Маълумки, физиологик менопауза вужудга келгандан кейин кардиоваскуляр патология сони ортади [16,67]. 40 ёшгача

тухумдонлар функционал фаоллигининг тўхташи юрак-қон томир патологияси ривожланишининг янада катта хавфи билан боғлиқ, бу эса кўпгина тадқиқотлар билан тасдиқланган [28].

Охирги йилларда бажарилган ишлар орасида The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) катта аҳамият касб этади. Мазкур когортали тадқиқотда эрта ва вақтидан олдинги менопаузали аёллар гуруҳида ЮИК ва инсулт ривожланиш хавфи аниқланган (46 ёшгача содир бўлган менопауза).

Менопауза бошланган ёш ва келажакда ЮИК ёки инсултнинг ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлик 45 ёшдан 84 ёшгача, этник келиб чиқиши турлича бўлган 2509 нафар аёлларда ўрганилган. Тадқиқотга жалб этиш вақтида, барча қатнашувчилар, ЮҚТК дан азият чекмаганлигини маълум қилишган ва менопауза содир бўлган вақтдаги ёши ҳақидаги саволга аниқ жавоб беришган. Тадқиқот қатнашувчилари орасида 46 ёшгача муддатда менопаузанинг содир бўлиши 693 нафар аёлда аниқланган, бунда уларнинг учдан икки қисмида табиий менопауза рўй берган. Ўртача давомийлиги тахминан 5 йил бўлган кузатув даврида 50 ҳолатда ЮИК (улардан 23 та ҳолат эрта менопаузада ва 27 та ҳолат ўз вақтида содир бўлган менопаузада) ва 37 ҳолатда инсулт (улардан 18 та ҳолат эрта менопаузада ва 19 та ҳолат ўз вақтида содир бўлган менопаузада) қайд этилган. Ёш ҳамда ирқий ва этник келиб чиқишга тузатишлар киритилгандан сўнг, эрта менопауза вужудга келган аёллар гуруҳида ЮИКнинг ривожланиш хавфи 2,11 ни ташкил этди, бу гуруҳда инсултнинг ривожланиш хавфи эса 2,10 га тенг бўлди. Эрта менопауза, ЮҚТК хавфининг анъанавий омиллари мавжудлигига тузатишлар киритилгандан сўнг, ЮИК ва инсултнинг мустақил башорати бўлиб қолган, бунда ЮИК ва инсулт ривожланишининг нисбий хавфи мос равишда 2,08 ва 2,19 ни ташкил этган. Шундай қилиб, олинган маълумотларга кўра, эрта менопауза, шу жумладан, ТВЕ, ЮҚТК хавфининг анъанавий омилларига боғлиқ

бўлмаган ҳолда, ЮИК ва инсультнинг муҳим башорати бўлиб ҳисобланади [48].

Менопауза бошланган вақтдаги ёшнинг ЮҚТК ривожланиш хавфига, кардиоваскуляр патология билан касалланиш ва ўлимга таъсирини баҳоловчи клиник тадқиқотларнинг натижалари Т. Мука ва ҳаммуаллифларнинг мунтазам маълумотларида умумлаштирилган ва келтирилган (2016). Ушбу маълумотда 2015 йил мартигача Medline, EMBASE ва Web of Science маълумотлар базасида нашр этилган адабиёт манбаларидан фойдаланилган. Олиб борилган тадқиқотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, вақтидан олдинги ва эрта менопаузали аёлларда ЮИКнинг ривожланиш хавфи, ЮҚТКлардан ўлим ва умумий ўлим, 45 ёш ва ундан катта бўлган менопаузали аёлларга қараганда, кўпроқ кузатилган [58].

Шундай қилиб, келтирилган маълумотлар ТВЕнинг юрак-қон томир патологияси ривожланишида муҳим роль ўйнашини тасдиқлайди. Бундан ташқари, ТВЕли беморларда кузатиладиган ЮҚТК уларнинг ҳаёти ўртача давомийлиги қисқаришининг асосий сабабчиси бўлиб ҳисобланади [72].

Маълумки, томирлар деворининг атеросклеротик зарарланиши билан боғлиқ ЮҚТК биринчи клиник белгилари пайдо бўлишидан анча аввал ривожланишни бошлайди [2]. Белгиланишича, атеросклерознинг шаклланиш жараёнига томирлар эндотелийсининг функционал ҳолати катта таъсир кўрсатади [79]. Эндотелий функциясини баҳолаш артериал деворда бирор бир тузилмавий ўзгаришлар кузатилмасдан туриб, атеросклерознинг дастлабки клиник белгилари пайдо бўлмасдан аввалги босқичда шахсларни аниқлашга имкон беради, бу эса юрак-томир патологияси ривожланишига нисбатан самарали профилактик стратегия бўлиб ҳисобланади.



## **1.2.Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги мавжуд беморларда томирларнинг эндотелийси функциясини бузилиши.**

Артериал девор учта асосий қаватдан: интима, медиа (силлиқ мушак) ва адвентициядан (таркибида қон томирлар ва нерв охирлари мавжуд ташқи қават) таркиб топган [48]. Интиманинг асосий компоненти бўлиб, юқори метаболик фаолликка эга ҳужайралар моноқавати бўлган эндотелий ҳисобланади [20, 48]. Одам организмида томирлар эндотелийсининг асосий функцияси – қуйидаги қарама-қарши жараёнларнинг мувозанатли ҳолатини бошқариш йўли билан гомеостазни ушлаб туришдир:

- а) томирлар тонусини (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) томирларнинг анатомик тузилишини (пролиферация омилларини синтезлаш/ингибирлаш);
- в) гемостазни (фибринолиз омиллари ва тромбоцитлар агрегациясини синтезлаш ва ингибирлаш);
- г) маҳаллий яллиғланиш (яллиғланишдан олдинги ва яллиғланишга қарши омилларни ишлаб чиқиш) [76].

Бу функциялар эндотелиал ҳужайралар томонидан антагонистик хусусиятларга эга бўлган кўп миқдордаги вазофаол моддаларни синтезлаш йўли билан амалга оширилади. Барча эндотелиал омиллар томирлар деворининг мушакли қаватини қисқаришини ва бўшашишини чақирувчиларга бўлинади (констрикторлар ва дилататорлар) (*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016* <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>). Асосий вазодилататорларга қуйидагилар киради: азот оксиди (NO), простациклин, деполяризациянинг эндотелинли омили. Вазоконстрикторларнинг гуруҳи эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан А каби моддалардан иборат. Гемостаз реакцияларида қатнашиш эндотелиоцитлар томонидан протромбоген (тромбоцитар ўсиш омили, Виллебранд омили) ва антиромбоген (плазминогеннинг тўқима активатори, тромбомодулин)

омилларни ажратиш ҳисобига амалга оширилади. Томирлар эндотелийи, шунингдек, яллиғланишнинг ривожланиши ва кечишига таъсир кўрсатувчи биологик фаол омилларни ҳам ишлаб чиқаради. Улар яллиғланиш олди омиллар (ўсманинг некроз омили, С-реактив оксил) ва яллиғланишга қарши омилларга (NO) бўлинади. Томирлар ва силлиқ мушак ҳужайралари ўсишига таъсир кўрсатувчи вазофаол бирикмалар стимуляторларга (эндотелин-1, эндотелиал ўсиш омили, супероксидли радикаллар) ва ингибиторларга бўлинади (простациклин) [*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016* <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>].

Эндотелий томонидан ишлаб чиқариладиган биологик фаол моддалар орасида физиологик ва патофизиологик жараёнларнинг кенг кўламига воситачилик қиладиган NO катта аҳамиятга эга: у майда ва ўрта қон томирларининг тонусини бошқаради, силлиқ мушакли ҳужайралар пролиферациясини тормозлайди ва бу билан томирлар деворининг ремоделирланишини олдини олади, яллиғланишга қарши хусусиятларга эга, шунингдек, тромбоцитлар фаоллашувини ингибирлайди [20, 30]. NO кенг биологик таъсир доирасига эга: ошқозон-ичак йўли ва сийдик-таносил тизим фаолиятида, секретор тўқималар ва нафас аъзолари фаолиятида, марказий ва вегетатив асаб тизими ишини бошқаришда иштирок этади [24]. Шунини таъкидлаш жоизки, NO аёллар репродуктив тизими физиологик жараёнларининг муҳим бошқарувчиси бўлиб ҳисобланади. Қонда NO нинг таркиби фолликула етилиши вақтида ортади, овуляциядан кейин эса унинг концентрацияси дарҳол пасаяди (*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016* <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>).

Эндотелиал дисфункция (ЭД), бир томондан, вазодилатацияловчи, ангиопротектив, антипролифератив омилларнинг ишлаб чиқарилиши ва, иккинчи томондан, вазоконстриктив, протромботик, пролифератив омиллар ўртасидаги дисбалансдир [4, 19]. Замонавий эндотелиология нуқтаи назаридан, ЭД патогенезида эндотелиоцитлар томонидан NO нинг

етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги муҳим ўринни эгаллайди, чунки NO эндотелийнинг деярли барча функциясини бошқаришда иштирок этади [4, 30]. Эндотелийнинг функционал фаоллиги бузилишига олиб келувчи асосий сабаблар сифатида артериал гипертензия, қандли диабет, семизлик, ёш омили, чекиш, гиперлипидемия, генетик нуқсонларни келтириш мумкин [10]. Ҳозирги вақтда артериал гипертензияда ЭД нинг бирламчилиги хусусида турли нуқтаи назарлар мавжуд. Баъзи бир олимларнинг ҳисоблашича, томир эндотелийининг дисфункцияси касалликнинг сабабчиси эмас, балки унинг оқибатидир. Бошқа тадқиқотчиларнинг фикрича, артериал гипертензияда ЭД бирламчи бўлиб ҳисобланади [34]. ЭДнинг клиник оқибати атеросклероздир [18,37].

Юқорида айтилганидек, эндотелиоцитлар томонидан NO нинг етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги ЭДнинг шаклланишига олиб келади [4, 7,54]. Шунинг учун, худдики, қонда NO ни ЭД маркери сифатида аниқлашдан осонроқ иш йўқдек. Аммо NO тезда метаболизмга учрайдиган ва қисқа муддат ичида турадиган бирикма бўлиб, шу сабабли одам қонида унинг бевосита миқдорий таҳлилини ўтказишнинг имкони йўқ. In vivo шароитида NO концентрациясини ўлчаш учун қон зардобидида NO нинг барқарор охириги метаболитлари – нитратлар ва нитритларни аниқлаш қўлланилади [18,22]. Аммо эндотелий функциясини баҳоловчи ушбу усулдан ҳам, тадқиқотда беморни тайёрлашга жуда юқори талаблар қўйилганлиги туфайли, мунтазам равишда фойдаланиб бўлмайди [29]. Эндотелий функциясини текширишнинг бошқа лаборатор усуллари эса (қон зардобидида десквамацияланган эндотелиоцитлар, эндотелин, Виллебранд омили, яллиғланиш олди цитокинлари ва бошқаларнинг миқдорини аниқлаш) спецификликнинг юқори даражаси ва ташхисотли қийматга эга эмас, чунки аниқланувчи моддаларнинг катта қисми нафақат эндотелиал, балки бошқа хужайралар томонидан ҳам синтезланади [4, 45].

### **1.3.Эндотелий - қон айланиш системасининг структуравий ва функционал асоси. Эндотелиал дисфункцияни текшириш усуллари**

Периферик ва коронар артериялар эндотелийси функциясини текширишнинг инструментал усуллари унинг фармакологик (ацетилхолин, брадикинин, гистамин ва б.) ёки физикавий (қон оқими тезлигининг ўзгариши) рағбатларга жавобан NO нинг ишлаб чиқилиши қобилятини баҳолашга асосланади [17,19]. Эндотелий функциясини баҳолашнинг инструментал усуллари, ўз навбатида, инвазив ва ноинвазивларга бўлинади [21,56]. Инвазив усулларга ацетилхолинни артериал ичи киритиш билан бирга ўтказиладиган миқдорий коронар ангиография киради. 1986 йилда, биринчи марта, коронар ангиография ўтказилганда, ЭД in vivo намоиш этилди: атеросклероз билан зарарланган артерияларга ацетилхолин инфузиясида эндотелийнинг бузилган функцияси ҳақида далолат берувчи вазоконстрикция қайд этилган [28,35,51]. Кейинчалик интракоронар катетер учидан жойлаштирилган доплерли датчик билан коронар артерияларда қон оқимининг тезлиги ва ҳажми текширилиши мумкин бўлган усулнинг таърифи баён этилган. Унинг қўлланилиши атеросклерознинг бошланғич белгиларини: интиманинг қалинлашувини ангиографик жиҳатдан сезиларли торайишлар пайдо бўлгунча бўлган даврда аниқлашга имкон беради [32]. Инвазив усуллар юқори аниқликка эга усул бўлиб ҳисобланади, аммо қимматлилиги ва асоратларнинг юқори хавфи уларни бир қатор беморларда қўлланилишини имконсиз қилиб қўяди [58].

Эндотелий ҳолатини ноинвазив усул билан баҳолаш учун қуйидаги усуллар қўлланилиши мумкин: фотоплетизмография [15], периферик артериал тонометрия [26], позитрон-эмиссион томография ва б. [17]. Шу билан бирга, эндотелий функциясини ўрганиш соҳасидаги етук мутахассисларнинг таъкидлашича, ҳозирги вақтга қадар ташхисий мезонларни қамраб олувчи ЭДнинг турли жиҳатларини ўрганувчи мақбул методология мавжуд эмас, текширишни ўтказиш стандартизацияси ишлаб чиқилмаган [23].

Яхши маълумки, физиологик менопауза ЭД ривожланиши билан ўтади. K.L. Moreau ва ҳаммуаллифларнинг (2012) таъкидлашларича, улар биринчи марта менопаузал ўтиш даври давомида соғлом аёлларда эндотелиал функцияни ўрганишган [24]. 2011 йилда экспертлар гуруҳи томонидан ишлаб чиқилган аёллар репродуктив тизими қаришининг STRAW +10 мезонларига кўра, менопаузал ўтишнинг эрта босқичи клиник жиҳатдан давомийлиги турлича бўлган хайз даврининг юзага келиши билан намоён бўлади; эрта фолликуляр даврда АМГ нинг паст кўрсаткичлари ва антрал фолликулалар сонининг камлиги фонида ФСГ миқдорининг ошишига мойиллик қайд этилади. Менопаузал ўтишнинг кечки босқичи давомийлиг 60 кундан зиёд бўлган аменорея даврларининг қўшилиши билан юзага келади [57, 81]. K.L. Moreau ва ҳаммуаллифларнинг (2012) тадқиқотларида эндотелиал ҳужайраларнинг функцияси ультратовушли усулда елка артериясининг ЭБВДни аниқлаш йўли билан баҳоланган. Олинган маълумотларга кўра, менопаузал ўтиш даври томир эндотелийи функционал фаоллигининг бузилиши билан боғлиқ. Бунда ЭД ўтиш даврининг кечки босқичида, эрта босқичга нисбатан, яққолроқ ифодаланади. Олинган натижалар асосида тадқиқот муаллифларининг тахмин қилишича, менопаузал ўтишнинг эрта босқичида эстрогенлар миқдори эндотелиал ҳимоянинг ушлаб турилиши учун етарли бўлиб ҳисобланади (*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016* <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>), кечки босқичда эса эстрогенлар концентрацияси камаяди, бу эса эндотелиал функциянинг кескин ёмонлашувиغا олиб келади [22]. Бошқа олимлар таъкидлашича, артериал девор қаттиқлигининг ўзгаришини ўрганишган, бу жараёнда, менопаузал ўтиш даври давомида, эндотелийга муҳим ўрин ажратилади.

Келтирилган маълумотлар шундан далолат берадики, табиий менопауза ЭДнинг ривожланиши билан ўтади, уни олимлар нафақат

тухумдонлар функцияси сусайиши натижасида кузатиладиган жинсий стероидлар танқислиги билан, балки томирлар деворининг ёшга доир ўзгаришлари билан ҳам боғлашади [36]. Маълумки, эндотелийнинг дисфункцияси, томир девори каттиклигининг ошиши сингари, ёш ўтиши билан содир бўладиган ўзгаришлардан иборат. Меъёрда сурункали яллиғланиш ва оксидловчи стресс натижасида эндотелиал хужайраларнинг зарарланиши репаратив жараёнлар билан ўтади. Бу функцияни зарарланган ёки эски томирларнинг тикланишини таъминловчи эндотелиал прогениторли хужайралар бажаради. Қаришда бундай хужайраларнинг сони камаяди, бунинг натижасида эндотелий репарацияси ва неоангиогенези бузилади [43, 50]. Н.Г. Вардугина ва ҳаммуаллифларнинг таъкидлашича (2010), менопаузанинг аёлни кардиоваскуляр саломатлигига таъсирини ўрганишда организмнинг қариш белгиларидан эстрогенлар танқислиги кўринишини ажратиш қийинчилик туғдиради. Ёш таъсирининг ҳали аҳамияти кам бўлган ТВЕли ёш аёллар, менопауза ва эстрогенлар танқислиги билан боғлиқ патологик ҳолатлар ўртасида сабаб-оқибат боғлиқлигини ўрганиш учун табиий модель сифатида қараб чиқилиши мумкин [6].

ТВЕли беморларда эндотелийнинг функционал ҳолати биринчи марта S.N. Kalantaridou ва ҳаммуаллифлар (2004) томонидан ўрганилган [61]. Когортали тадқиқотда ТВЕли 18 нафар аёл иштирок этишди, назорат гуруҳини ёш бўйича мос бўлган 20 нафар соғлом аёллар ташкил этди. Эндотелиал функция ультратовушли усул ёрдамида реактив гиперемия билан синамада эндотелийга боғлиқ вазодилатация (ЭБВД) елка артерияси диаметрини ўлчаш йўли билан баҳоланган. ТВЕли аёлларда, назорат гуруҳи билан солиштирилганда, ЭБВД нинг сезиларли даражада пасайиши аниқланди. Кейин ТВЕли беморларда гормонотерапийадан 6 ой ўтгач ЭБВД кўрсаткичи баҳоланди. Даволаш мақсадида беморлар 0,625 мг конъюгирланган эквинли эстроген (ҳар куни) 5 мг медроксипрогестерон ацетат (даврий равишда) билан комбинацияда қабул қилишган.

Аниқланишича, гормонал даводан сўнг ТВЕли беморларда 6 ой давомида эндотелий функцияси яхшиланган, ЭБВД кўрсаткичи 2 мартадан кўпроқ ортган ва меъерий катталиқка эга бўлган. S.N. Kalantaridou ва ҳаммуаллифларнинг таъкидлашича, уларнинг тадқиқотларида биринчи марта ТВЕ катта ЭД билан боғлиқлиги кўрсатилган, бунда ЭДнинг тикланиши гормонал терапиядан 6 ой ўтгач рўй берган (*Vestnik of the Smolensk State Medical Academy Issue 3, Year 2016* <http://sgma.info/en/archive/2016.html?download=296%3A2016-3>).

Тадқиқотчиларнинг фикрича, жинсий стероидлар танқислиги билан боғлиқ ЭД ривожланишининг эрта бошланиши ёш аёлларда ЮҚТК ва ўлим хавфи ошишига олиб келиши мумкин [10,61].

ТВЕли беморларда эндотелийнинг функционал ҳолатини, шунингдек, Н. Yorgun ва ҳаммуаллифлар (2013) ҳам ўрганишган. Тадқиқотда ТВЕли 23 нафар аёл иштирок этишди (ўрта ёш -  $37,8 \pm 10,8$  ёш), назорат гуруҳини тухумдонларнинг функцияси сақланган, ёш бўйича мос бўлган 20 нафар соғлом аёллар ташкил этди.

Эндотелиал функция ультратовушли усулда, елка артериясининг ЭБВД ни аниқлаш йўли билан ўрганилган. ТВЕли аёллар гуруҳида ЭБВД кўрсаткичлари, назорат гуруҳига нисбатан, сезиларли даражада паст бўлган ҳамда мос равишда  $6,3 \pm 1,9$  ва  $10,4 \pm 3,7\%$  ( $P < 0,05$ ) ни ташкил этди. Мазкур тадқиқот натижалари шуни тасдиқладики, ТВЕли аёлларда, касаллик, томир эндотелийининг дисфункцияси билан боғлиқ [16].

Россиялик муаллифлар ўртасида, ТВЕли аёлларда эндотелий функцияси А.А. Поздняков ва ҳаммуаллифлар (2016) томонидан аниқланган, уларнинг фикрича, мазкур беморлар гуруҳида эстрогенларнинг турғун танқислиги билан боғлиқ томирли гомеостазнинг бузилиши яхлит организмнинг вақтидан олдинги қаришининг универсал модели сифатида қараб чиқилади. Мазкур тадқиқотда ТВЕли 20 нафар аёл (ўртача ёш -  $33,8 \pm 3,3$  ёш) ва овариал функцияси сақланган 12 нафар аёл (ўртача ёш -  $33,3 \pm 2,9$  года) иштирок этишган. Эндотелийнинг функционал фаоллиги

ультратовушли усулда, елка артериясининг ЭБВД ни аниқлаш йўли билан баҳоланган. ТВЕли беморларда, назорат гуруҳидаги иштирокчиларга нисбатан, ЭБВДнинг ҳаққоний тарзда пасайиши аниқланди (мос равишда  $11,8 \pm 5,5$  ва  $17,0 \pm 5,7\%$ ), бу эса тухумдонларнинг функцияси сақланган аёлларга нисбатан эстрогенларнинг танқислиги кузатиладиган аёлларда ЭДнинг мавжудлиги ҳақида далолат беради.

Олимлар, ТВЕли ёш аёлларда томирлар эндотелийсининг функционал ҳолати бузилишини, эстрогенларнинг ЮҚТТ га протектив таъсирининг пасайиши билан боғлашади [11]. Бу жинсий стероидларнинг патофизиологик таъсир механизми нимадан иборат.

Аёллар организмида эстрогенлар учта турли шаклда: эстрадиол, эстрон ва эстриол шаклида мавжуд бўлади [32, 68]. Эстрадиол эстрогенларнинг энг фаоли бўлиб, аёллар организмида 400 дан ортиқ функция учун жавоб беради [53]. Эстроген гормонлар ўзининг метаболлик таъсирини эстрогенларнинг рецепторлари (гормон-рецепторлар) ва сигналларнинг хужайра ичи ўтказгичлари орқали амалга оширади. Юрак-қон томир ва марказий асаб тизимида бундай рецепторлари мавжуд бўлади [57]. Эстрогенларнинг биологик таъсири иккита асосий механизмлар ёрдамида амалга оширилади.

Эстрогенларнинг атеропротектив таъсири, асосан, юқори зичликдаги липопротеинлар (ЮЗЛП) ҳосил бўлишининг ошиши ва паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) ишлаб чиқишининг камайиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, жинсий стероидлар жигар липазаси фаоллигини пасайтиради, ПЗЛП рецепторларнинг ҳосил бўлишини рағбатлантиради, шунингдек, антиоксидант фаолликка эга бўлади [67].

Эстроген гормонлар томир тонуси ва артериал босим бошқарилиши механизмларига таъсир кўрсатади. Аниқланишича, эстрогенлар периферик нерв охирларидан норадреналиннинг чиқишини камайтиради, қонда норадреналин ва адреналин миқдорини пасайтиради [32]. Бундан ташқари, эстрогенлар ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими ўртасидаги алоқани



тасдиқловчи маълумотлар мавжуд: жинсий стероидлар ангиотензинга айланувчи фермент ва 1 ангиотензин II рецепторининг экспрессиясини камайтиради [16, 32, 60]. Эстрогенларнинг вазофаол таъсири, шунингдек, эндотелиоцитлар томонидан азот оксиди вазодилататорлари ва простаглициннинг ишлаб чиқарилишининг ошиши ҳамда эндотелин-1 вазоконстриктори ҳосил бўлишининг камайиши билан боғлиқ [59].

Жинсий стероидларнинг томир девори компонентларига, унинг қайишқоқлиги ва резистентлигига ижобий таъсир қилиши ҳам маълум. Эстроген гормонлар, силлиқ мушакли ҳужайраларда коллаген ва эластин синтези пасайиши ҳисобидан, томир деворининг фиброзланишига тўсқинлик қилади. Бундан ташқари, эстрогенлар силлиқ мушакли ҳужайраларнинг пролиферациясини пасайтиради, моноцитларнинг субэндотелиал қаватда миграциясида иштирок этувчи хемокинлар ва эндотелий ҳужайраларига моноцитларнинг бирикишига олиб келувчи адгезив молекулалар экспрессиясини сусайтиради [32].

Жинсий стероидларнинг углевод алмашинувида ижобий таъсири ҳақида айтмасликнинг иложи йўқ: эстрогенлар тўқималарнинг инсулинга сезувчанлигини яхшилайти ва инсулиннинг ўзини ишлаб чиқарилишининг камайишига олиб келади [22, 60]. Ва, ниҳоят, эстрогенлар қоннинг ивиш тизимига ижобий таъсир кўрсатади, хусусан: тромбоцитларнинг агрегацион фаоллигини сусайтиради, плазминоген-1, Виллебранд омили, плазминоген, антитромбин III ва фибриноген активаторининг ингибитори миқдорини камайтиради [12, 32].

**Резюме.** Шундай қилиб, эстрогенлар вазодилатацион, антиатероген, антиагрегацион ва ивишга қарши таъсир кўрсатади, бу эса томир деворининг патологик ўзгаришини олдини олишга йўналади.

Эстроген гормонларнинг протектив роли бениҳоя катта. Аммо эндотелий функционал фаоллигининг бузилиши, гипоестрогения билан бирга, бошқа омиллар, шу жумладан, генетик нуқсонлар билан боғлиқ. Ҳозирги вақтда, А.А. Позднякова ва ҳаммуаллифларнинг фикрича

(2015), эстрогенларнинг асосий кардиопротектор сифатидаги роли қайта кўриб чиқилмоқда, ЭД ривожланишининг генетик омилларига тобора катта эътибор берилмоқда [37].

Ҳозирги кунда ТВЕли беморларда эндотелий функциясини баҳолашга имкон берувчи инструментал усулларнинг катта сони мавжуд, аммо уларнинг қайси бири афзалроқ эканлиги охиригача аниқ эмас. Кундалик клиник амалиётда қўлланилиши осон бўлган ва ЭД функционал маркерларини қайд этишнинг ишончли усуллари айниқса жалб этувчи бўлиб ҳисобланади.

Кўпчилик муаллифларнинг тан олишларича, ТВЕда ЭДнинг ривожланиши асосида эстроген гормонларнинг танқислиги ётади.

Барча юқорида санаб ўтилганларни ҳисобга олиб, ТВЕ – репродуктив тизимнинг жумбоқли ва нисбатан кам учрайдиган касаллигидан азият чекувчи аёлларда томирлар эндотелийсини батафсил ўрганиш зарурияти аён бўлади.

## 2-БОБ.

### 2.1. Текширилаётган аёлларнинг клиник тавсифи.

Тадқиқот СамДТУ ДКТФ акушерлик ва гинекология кафедрасида ҳамда “Zarmed” хусусий клиникасида ўтказилган (кафедра мудири – т.ф.н., профессор в.в.б. Агабабян Л.Р.). Унда 2-сон туғруқхонаси гинекология бўлимига тиббий ёрдам учун мурожаат этган ТВЕли аёллар иштирок этишган. Тадқиқот проспектив, солиштирма тарзда олиб борилган. Тадқиқот иши 2020 йилдан 2022 йилга қадар бўлган даврда бажарилган.

I-босқичда ёши 22 ёшдан 40 ёшгача бўлган 70 нафар аёллар текширилган. Асосий гуруҳни ТВЕнинг классик варианты кузатилган 35 нафар аёллар ташкил этган, назорат гуруҳи тухумдонлар функцияси сақланган 35 нафар амалий соғлом аёллардан шакллантирилган.

II-босқичда, ўринбосар гормонал терапия (ЎГТ) нинг эндотелийнинг функционал фаоллигига таъсирини ўрганиш мақсадида, асосий гуруҳдаги 35 нафар аёллар даволашдан 6 ой ўтгандан кейин текширилган.

Тадқиқотнинг асосий гуруҳини ТВЕ ташхиси қўйилган 22 ёшдан 40 ёшгача бўлган (ўртача ёш -  $35,0 \pm 0,8$  ёш) 35 нафар аёллар ташкил этиб, ушбу ташхис қуйидаги мезонлар асосида тасдиқланган: ҳайзнинг 4 ой ва ундан кўп вақт мобайнида мустақил равишда келмаслиги, беморларнинг ёши 40 ёшга қадар бўлиши. Барча беморларнинг асосий шикоятлари иккиламчи аменорея кўринишида ҳайз циклининг бузилиши бўлган, бепуштликка 25 нафар (71,4%) аёл шикоят билдиришган. Иссиқлик “қуйилиши”ни 16 нафар (45,7%) ТВЕли аёллар қайд этишган. Эмоционал зўриқиш билан боғлиқ бўлган юрак соҳасидаги нохушликни 5 нафар (14,3%) аёллар кўрсатиб ўтишган. Вегетатив дисфункция билан боғлиқ бўлган бош оғриғини 6 нафар (17,1%) ТВЕли аёл ҳис этишган. Уйқунинг бузилишини 7 нафар (20%) текширилган беморлар қайд қилишган. Қин соҳасидаги қуруқлик сезгисига 8 нафар (22,9%) аёл шикоят қилишган. 1-расмда ТВЕли аёлларнинг юқорида санаб ўтилган шикоятлари келтирилган.



**1-расм. ТВЕда кузатиладиган шикоятларнинг тарқалганлиги.**

Келтирилган маълумотларга кўра, эмоционал зўриқиш билан боғлиқ юрак соҳасидаги нохушлик текшириладиган беморлар орасида энг кам тарқалган шикоят бўлган. ТВЕли аёллар кардиоваскуляр патология билан боғлиқ бўлган бошқа шикоятларни билдиришмаган. Касалликнинг оилавий шакли 6 нафар (17,1%) аёлда аниқланган. Гуруҳлар бўйича менархе ёши ўртача  $12,9 \pm 0,1$  йилни ташкил этди. Барча ТВЕли аёллар (100%) касалликнинг ривожланишидан олдин меъёردа кечувчи ҳайз циклига эга бўлишган. Текшириладиган беморларда ҳайз циклининг бузилиши ўртача  $32,0 \pm 0,8$  ёшда қайд этилган, аменорея содир бўлишининг ўртача ёши эса  $34,0 \pm 0,6$  ёшни ташкил этди. Тиббий ёрдам учун мурожаат этиш вақтида касалликнинг давомийлиги 5 ойдан 4 йилгача бўлиб, ўртача  $1,0 \pm 0,2$  йилни ташкил этган. Текшириладиган беморларда ТВЕ нинг нисбатан кам давомийлиги эндотелиал функцияни тадқиқ этиш жиҳатидан алоҳида қизиқиш уйғотади. ТВЕнинг клиник жиҳатдан бошланиши 27 нафар (77,1%) аёлда олигоменорея билан, 5 нафар (14,3%) аёлда бачадондан қон кетишлар билан намоён бўлган ва фақатгина 2 нафар (5,7%) беморда турғун аменорея типиди ҳайзнинг тўсатдан тўхташи қайд этилган.

Касаллик ривожланишидан олдин 16 нафар (45,7%) ТВЕли аёллар анамнезида ҳомиладор бўлишган. Текширилаётган беморларда ҳомиладорликларнинг умумий сони 36 тани ташкил этиб, уларнинг оқибатлари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал.

### ТВЕли аёлларда ҳомиладорликларнинг оқибатлари.

Ҳомиладорликларнинг оқибатлари	ТВЕли аёлларда ҳомиладорликларнинг умумий сони (n=35)	
	Мутлоқ сони	%
Муддатидаги туғруқлар	17	48,6
Вақтидан олдинги туғруқлар	1	2,9
Ривожланмаган ҳомиладорлик	2	5,7
Ўз-ўзидан содир бўлган бола ташлаш	2	5,7
Тиббий аборт	14	40

Келтирилган маълумотларга кўра, 19 нафар (54,3%) ТВЕли аёлларда касаллик ривожланишидан олдин ҳомиладорликлар бўлмаган.

Гинекологик тарихни ўрганишда асосий гуруҳдаги аёлларнинг аксарияти ўтмишда маълум гинекологик касалликларга дучор бўлганлиги аниқланди, хусусан, 8 (22,9%) аёлларда анамнезда тос аъзоларининг яллиғланиш касалликлари, 5 та (14,3%) аёллар даврий даволанганлиги, 2 (5,7%) аёлда киста ва кистомалар, шу сабабдан 1 (2,9%) аёлда операция қилинганлиги, 1 (2,9%) аёлда тухумдон ҳомиладорлиги, тухумдон апоплекцияси 1 (2,9%) аёлда учради. Бундан ташқари, 1 (2,9%) аёлда бачадон миомаси ва 1 нафар (2,9%) аёлда эндометриоз аниқланиб, уларга тегишли даволаш чоралари кўрилди. ТВЕ бўлган беморлар 31,4% ҳолларда тартибсиз жинсий алоқада бўлган ёки уларнинг тўлиқ йўқлиги кузатилган.

ТВЕли аёллардан анамнестик маълумотларни йиғишда ЮҚТ анъанавий хавф омилларининг мавжудлиги аниқланди. 4 нафар (11,4%) текширилаётган беморлар ЮҚТ бўйича зиддийлашган ирсияти ҳақида маълум қилишган. Паст жисмоний фаоллик 12 нафар (34,3%) аёлда, психоэмоционал бузилишлар 13 нафар (37,1%) аёлда қайд этилган.

Умумий кўрик чоғида барча аёлларда тана тузилиши аёл типиди эканлиги, улардаги иккиламчи жинсий белгилар тўғри ривожланганлиги аниқланган. Тана вазн индекси (ТВИ) қуйидаги формула бўйича ҳисобланган:  $ТВИ = \frac{\text{тана вазни (кг)}}{\text{бўйи (м}^2\text{)}}$ . ТВЕли аёлларда ТВИнинг ўртача кўрсаткичи  $23,5 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этган ва меъерий қийматларга тенг бўлган.

Текширилувчиларнинг бел айланаси (БА) пастки қовурғанинг пастки қирраси билан ёнбош суяги қиррасининг чўққиси ўртасида ўлчанган. ТВЕли беморлар гуруҳида БАнинг ўртача кўрсаткичи 80 см дан ошмаган ва  $78,2 \pm 0,8$  см га тенг бўлган.

Назорат гуруҳи истисно этиш мезонларини ҳисобга олган ҳолда шакллантирилган. Ҳайз цикли мунтазам ритмда кечувчи, ёши 24 ёшдан 40 ёшгача бўлган (ўртача ёши -  $33,0 \pm 0,7$  ёш) 35 нафар амалий соғлом аёллар текширилган. Гуруҳлар бўйича менархе ёши ўртача  $12,5 \pm 0,6$  йилни ташкил этди. 3 нафар (8,6%) аёллар ЮҚТ бўйича зиддийлашган ирсияти ҳақида маълум қилишган. Паст жисмоний фаоллик 11 нафар (34,3%) назорат гуруҳидаги иштирокчиларда қайд этилган. Психоэмоционал бузилишлар 7 нафар (20%) назорат гуруҳидаги қатнашувчиларда аниқланган. Ҳайз цикли мунтазам ритмда кечувчи аёлларда ТВИ ва БА кўрсаткичлари меъёр доирасида бўлган ва мос равишда  $24,5 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> ва  $76,0 \pm 0,9$  см ни ташкил этган.

2-жадвалда ТВЕли беморларда ва тухумдонлар функцияси сақланган аёлларда кардиометаболик хавф омилларининг тарқалганлиги ва солиштирма тавсифи келтирилган.

## Тадқиқ этилаётган гуруҳларда кардиометаболик хавф омиллари

Кўрсаткич	ТВЕли беморлар (n=35)	Назорат гуруҳи (n=35)
Юрак-қон томир патологияси бўйича зиддийлашган ирсият, %	4	3
Психоэмоционал бузилишлар, %	13	7
Паст жисмоний фаоллик, %	12	11
ТВИ, кг/ м <sup>2</sup>	24,5	23,5
БА, см	76	76

Солиштирма таҳлилда кўринишича, ТВЕли беморларда психоэмоционал бузилишлар назорат гуруҳидаги аёлларга қараганда ишончли тарзда кўпроқ кузатилган (мос равишда 37,1% ва 20,0%). Ҳозирги кунда психоэмоционал омиллар ва эндотелий функционал ҳолатининг бузилиши орасида ўзаро алоқа аниқланган, уни эса вегетатив регуляция мувозанатининг бузилиши - унинг симпатик бўлими фаоллигининг ортиши билан боғлашади, бироқ мазкур муаммо бўйича тадқиқотлар етарлича ўтказилмаган. Шундай қилиб, ТВЕли беморларда ЭД шаклланишида психоэмоционал бузилишларнинг эҳтимолий ролини тўлиғича истисно этиб бўлмайди.

Юрак-қон томир патологияси бўйича зиддийлашган ирсият сингари ЮҚТнинг хавф омили ТВЕли беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳи орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада фарқ қилмаган. Текширилаётган беморларда ТВИ ва БАнинг ўртача қийматлари меъёр доирасида бўлган ва тухумдонлар функцияси сақланган аёллардаги кўрсаткичлардан ишончли тарзда фарқ қилмаган. ТВЕли беморлар ва назорат гуруҳида хавф омилларининг тарқалганлиги (паст жисмоний фаоллик) унчалик фарқ қилмаган.

Шифокор-гинеколог учун ТВЕли беморларда юрак-қон томир хавфининг тузатиловчи омилларини (чекиш, паст жисмоний фаоллик, психоэмоционал бузилишлар ва б.) аниқлаш ўта муҳим бўлиб, уларни ўз вақтида бартараф этиш ЮҚТТ касалликлари ривожланишида самарали профилактик стратегия бўлиб ҳисобланади.

## **2.2. Тадқиқот усуллари**

Биз умумклиник текширув усулидан ташқари, қўшимча текширув усуллари - лаборатор ва инструментал усуллардан ҳам фойдаландик, улар ёрдамида гипоталамо-гипофизар-тухумдонлар тизимининг функционал ҳолати, томирларнинг эластик хусусиятлари ҳамда эндотелийнинг функционал ҳолати аниқланди.

### **2.2.1. Гипоталамо-гипофизар-тухумдонлар тизимининг функционал ҳолатини аниқлаш.**

#### **Гормонал текширув.**

Гормонал статуснинг текшируви қон зардобда ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ концентрацияларини аниқлаш йўли билан амалга оширилди. Мазкур гормонлар ТВЕли беморларда ёки аминорея фонида, ёки гестагенлар томонидан чақирилган ҳайз циклининг 2-4-чи кунлари аниқланган. Назорат гуруҳи иштирокчиларининг гормонал текшируви циклининг илк фолликулин даврида (ҳайз циклининг 2-4-чи кунлари) амалга оширилган. Текширув учун қон тирсак венасидан оч наҳорга олинган. ФСГ, ЛГ ва эстрадиолнинг зардобдаги концентрациялари электрохемилюминесцентли иммунотаҳлил усулида, қондаги АМГ даражаси эса иммунофермент таҳлили усулида (“Zarmed” хусусий клиникасининг лабораторияда) аниқланган.

3 -жадвал

### **Қон зардобдаги гормонлар концентрацияси**

Кўрсаткич	Референс кўрсаткичлар
ФСГ	Фолликуляр фазада- 2,8 – 11,2 ҲБ/л



	Овулятор фаза- 5,7 – 21 ХБ /л Лютеинли фаза - 1,2 – 9 ХБ /л
ЛГ	Фолликуляр фазада- 2 – 14 ХБ /л Овулятор фаза- 24 – 150 ХБ /л Лютеинли фаза - 2 – 17 ХБ /л
Эстрадиол	Фолликуляр фазада- 57– 226 пг/мл Овулятор фаза- 127– 476 пг/мл Лютеинли фаза - 77– 226 пг/мл
АМГ	1– 5,3 нг/мл

### Ультратовушли текширув

Кичик чаноқ аъзоларининг трансвагинал эхографияси «Toshiba» (Xario SSA-660A) (Хитой) аппаратида, 6 МГц частотали мультичастотали бўшлиқ ичи датчигидан фойдаланган ҳолда икки ўлчовли кулранг шкалани сканерлаш тартибида ўтказилган. Ультратовушли текширувда асосий эхографик параметрлар баҳоланган, алоҳида эътибор тухумдонлар ҳажмларини аниқлаш ва антрал фолликулалар сонини санашга қаратилган. Кичик чаноқ аъзоларининг трансвагинал эхографияси ҳайз цикли мунтазам ритмда кечадиган аёллар учун циклнинг 3-5-чи кунлари ўтказилган; ТВЕли аёллар учун текширув ёки аминорея фониди, ёки гестагенлар томонидан чақирилган ҳайз циклининг 3-5-чи кунлари амалга оширилган.

Гормонал ва ультратовушли текширув натижалари асосида биз текширилаётган беморлардаги тухумдонларнинг овариал заҳира ҳолатини баҳоладик. Ушбу мақсад учун биз қон зардобиди АМГ ва ФСГ концентрацияларини, трансвагинал эхография маълумотлари бўйича тухумдонлар ҳажми ва антрал фолликулалар сонини ҳисобладик. Овариал заҳиранинг камайганлиги ҳақида қуйидагилар далолат беради: ҳайз циклининг 2-5-чи кунлари қон зардобиди АМГ концентрацияси 1,2 нг/мл дан кам; ФСГ даражаси 10 ХБ/мл дан кўп; тухумдон ҳажми 3 см<sup>3</sup> дан кичик, антрал фолликулалар сони ҳар бир тухумдонда 5 тадан кам.

### **2.3. Томирларнинг эластик хусусиятлари ва эндотелий функционал ҳолатини аниқлаш**

Томирларнинг эластик хусусиятлари ва эндотелий функционал ҳолати фотоплетизмография усулида “АнгиоСкан-Электроникс” МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган “АнгиоСкан-01П” диагностик аппарат-дастурли комплекс (1-расм) ёрдамида аниқланди. Диагностик комплекс ўз ичида аппарат қисм – “АнгиоСкан-01П” асбоби ва алоҳида компьютер учун дастурли таъминотни мужассам этади. “АнгиоСкан-01П” ТУ 9442-001-30577-000009020-2008, ДАСТ (ГОСТ) Р 50444-92 техник шарт талабларига мувофиқ келади ва тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат этилган. Диагностик комплекс юрак ва томирларни ноинвазив текширишга имкон берувчи инновацион технология бўлиб ҳисобланади. Унинг бошқа аҳамиятли афзалликларига қуйидагилар киради:

- тестни ўтказишнинг оддийлиги;
- ўрганилаётган параметрларнинг автоматик таҳлили;
- эндотелиал функцияни майда резистив артериялар ва артериолалар (микроциркуляция) тизимида ҳам, мушак типигаги ўрта артерияларда ҳам баҳолаш имконияти;
- артериал деворнинг эластик хусусиятлари ва марказий артериал босимнинг катталигини аниқлаш имконияти.

Аппаратнинг тасвири.

#### **1-расм. “Ангио Скан-Электроникс”.**

Қўл бармоғининг дистал фалангасига ўрнатилган оптик датчик ёрдамида ҳажмнинг пульсли тўлқинининг қайдлови “АнгиоСкан-01П” иши асосида ётади (2-расм).



## 2-расм. Оптик датчик.

2-расмда схематик тарзда нур диоди (нур таратгич) ва детектордан (тасвирни қабул қилгич) таркиб топган оптик датчик келтирилган. Нур диоди спектрнинг яқин инфрақизил соҳасида ишлайди, бу эса фотонларга майда артерия ва артериолаларнинг катта сонига эга бўлган бармоқнинг бутун дистал фалангаси ичидан ўтишига имкон беради. Чап қоринчанинг ҳар бир қисқаришида қон датчик ўрнатилган дистал фалангага етиб келади, бунда бармоқнинг ёритилаётган участкасидаги оптик зичлик ортади. Оптик зичликнинг ортиши локализация жойида гемоглобин сонининг пульсли ўзгаришлари билан аниқланади. Оптик зичликнинг ўзгаришлар динамикаси ҳажмдаги пульсли тўлқиннинг бошланғич сигналини шакллантиради.

3-расмда ҳажмдаги пульсли тўлқин эгри чизигининг мисоли келтирилган. Пульсли тўлқиннинг биринчи қисми – тўғри тўлқин – систола вақтида қоннинг зарба ҳажми туфайли шаклланади ва юракдан периферик артерияларга йўналади. Тўлқиннинг иккинчи қисми – акс эттирилган тўлқин – артерияларнинг тармоқланиш жойларида, юқори томир қаршиликлари мавжуд участкаларда шаклланади ва периферик артериялардан юракка тарқалади. Меъёрда (артерияларнинг эластиклиги сақланганда) акс эттирилган пульс тўлқинлари юракка диастола даврида етиб келади, бу эса миокарднинг коронар перфузияси яхшиланишига олиб келади. Артериялар қаттиқлиги ошганда пульс тўлқинининг тарқалиш тезлиги ортади, ва акс эттирилган тўлқин аортанинг бошланғич қисмига эртароқ, диастола эмас, балки систола даврида қайтади. Мазкур белги “пульс тўлқинларининг аугментацияси” номини олган. Бунда чап қоринча миокардига постюкламанинг ортиши рўй беради ва диастолик бўшашиши бузилади.

Текширув эрталабки соатларда наҳорда ўтказилди. Оғир жисмоний юклама тестдан бир сутка олдин тўхтатилган. Бевосита тадқиқотдан олдин текширилаётган аёл қоронғи, тинч хонада чалқанча ётган ҳолда 15 дақиқа

мобайнида дам олган (хона ҳарорати 20-22°C). Кейин тана ҳолати ўзгартирилмасдан унинг АБ ўлчанган.

АБ ўлчангандан сўнг, текширилаётган аёл чалқанча ётган ҳолда қолдирилиб, қўлларининг кўрсаткич бармоқлари дистал фалангасига оптик датчиклар ўрнатилган. Ўнг қўл кўрсаткич бармоғига ўрнатилган датчикдан асосий сигнал қайд этилган. Чап қўл кўрсаткич бармоғига ўрнатилган датчик референс (назорат) бўлиб ҳисобланган. Текшириш вақтида датчиклар ўрнатилган қўллар ҳаракатлантирилмаган. Тестни ўтказиш вақтида гапиришга рухсат берилмаган.

### **Реактив гиперемия билан синама**

Даставвал, эндотелий функциясини баҳолаш мақсадида, реактив гиперемия билан синама (окклюзион синама) ўтказилган, қайсиқим текширилувчи учун хавфсиз ҳамда тиббий монеликларга эга эмас.

Сфигмоманометрнинг манжетаси ўнг қўлнинг елкасига ўрнатилиб, манжета ва елка териси орасидаги бўшлиқда бармоқ эркин ўтиши лозим. Сўнгра манжетада систолик артериал босимдан 50 мм симоб уст. юқори бўлган босим яратилади. Бу босим елка артериясида қон оқимини тўлиқ тўхтатиш учун етарли ҳисобланади. Сфигмоманометрнинг манжетаси билан елка компрессияси 5 дақиқа давом этади.

5-дақиқалик компрессиядан сўнг манжетадаги босим тезда туширилади, бу эса реактив гиперемия ривожланишига— томирни қисиш жойидан дисталроқ жойда қон оқими тезлигининг кескин ортишига олиб келади. Артериялар бўйлаб катта тезлик билан оқаётган қон эндотелиал хужайралар юзасига жипслашадиган оғиш зўрайишини оширади, бу ҳолат N0 синтезининг фаоллашуви билан кечади. N0 таъсири фониде артериал деворнинг силлиқ мушакли тонуси пасаяди ва вазодилатация ривожланади. Мазкур белги “дилатация оқими билан чақирилган” деб аталади. Реактив гиперемия билан синама ўтказиш чоғида фотоплетизмографик сигнал қайд этилади. Томирлар тонусининг пасайиши ва вазодилатациянинг

ривожланиши фотоплетизмографик сигнал амплитудасининг ошиши билан кечади.

Шуни таъкидлаш жоизки, қонда NO таркиби ҳайз цикли даврига қараб ўзгаради: фолликулалар етилиш вақтида қонда NO концентрацияси ошади, овуляциядан сўнг эса дарҳол пасаяди [129]. Буни окклюзион синамани бажариш вақтида ёдда тутиш лозим. ТВЕли беморлар ва соғлом аёллар учун текширув гормонал текширувдан кейинги куни ўтказилган.

Кейин, артериал деворнинг эластик хусусиятларини аниқлаш мақсадида ҳажм пульс тўлқинининг автоматлаштирилган контурли таҳлили амалга оширилган, бунда қуйидагилар баҳоланган: ҳажм пульс тўлқинининг типи; дақиқасига 75 тага тенг бўлган пульс частотаси учун меъёрлаштирилган аугментация индекси (Alp75, augmentation index); қаттиқлик индекси (SI, stiffness index); марказий систолик босим (Spa, Systolic pressure aortic); акс эттириш индекси (RI, reflection index).

Пульснинг учта - А, В ва С эгри чизиқлари фарқланади. “С” типигаги пульс тўлқинлари юрак-қон томир патологияси бўлмаган ёш шахслар учун хос бўлиб, акс эттирилган пульс тўлқинлари юракка диастола ёки кечки систола даврида етиб келган вақтда томирларнинг эластиклиги сақланганида шаклланади. Бунда тўғри тўлқин босимининг максимал даражаси акс эттирилган тўлқин босимининг максимал даражасидан анча устун бўлади.

Артериал деворнинг қаттиқлиги ортганида “В” типигаги пульс тўлқинлари шаклланади: акс эттирилган тўлқин систоланинг ўртасига оғади, тўғри ва акс эттирилган тўлқин босимининг максимал даражалари деярли тенг бўлади, график жиҳатдан чўққида махсус платонинг мавжудлиги билан акс этади.

SI кўрсаткичи аорта ва унинг тармоқлари сингари йирик ўтказувчи артерияларнинг қаттиқлигини (ригидлиги) тавсифлайди ва уларнинг тузилмавий хусусиятларига (эластин/коллаген нисбатлари, атероматоз

киритмалар) боғлиқ бўлади. SI текширилувчи аорта узунлигининг пульс тўлқинини акс эттириш вақтига нисбатидан иборат:

$$SI = Lfa) / T(\text{сония}),$$

бунда L – аорта узунлиги (текширилаётган шахснинг бўйига қараб автоматик тарзда ҳисобланади);

T – пульс тўлқинининг акс эттириш вақти.

SI индекси пульс тўлқининг тезлиги билан боғлиқ (PWV, pulse wave velocity) бўлиб, уни аниқлаш ҳозирги вақтда томир деворлари эластиклигини баҳолашнинг “олтин стандарт”и бўлиб ҳисобланади. SI индексининг катталиги, биринчи навбатда, аортанинг ригидлиги билан белгиланади, қайсиқим текширилувчининг ёши ва унинг АБига боғлиқ. Меъёрда, аорта ва унинг тармоқлари эластиклиги сақланганида, SI 5 м/с дан 8 м/с гача бўлади.

RI кўрсаткичи мушак типдаги майда артериялар тонусининг ҳолатини тавсифлайди. Мазкур кўрсаткич акс эттирилган тўлқин максимал амплитудасининг тўғри тўлқин максимал амплитудасига нисбати сифатида аниқланади ва фоизларда ифодаланади:

$RI = (B / A) * 100\%$ , бунда B - акс эттирилган тўлқиннинг максимал амплитудаси;

A - тўғри тўлқиннинг максимал амплитудаси.

Майда мушак артерияларининг меъёрий тонуси RI 30%дан кам бўлганда қайд этилади. Акс эттирилган индекс қийматининг 50% ва ундан кўпга ортиши майда мушак артерияларининг юқори тонуси ҳақида далолат беради.

Сра кўрсаткичи аортанинг проксимал бўлими ва брахиоцефал томирларда АБнинг даражасига мувофиқ келади. Меъёрда ЮҚТТ касалликлари бўлмаган ёшларда периферик артериялардаги АБ кўрсаткичлари (масалан, елка артериясида) аорта ва брахиоцефал артерияларга қараганда бирмунча юқори бўлади. Ёш ўтиши билан, шунингдек юрак-қон томир патологиясида артериал девор қаттиқлиги

ортиши фонида  $S_{pa}$  кўрсаткичи периферик артериялардаги АБ кўрсаткичларидан юқорироқ бўлади.

### **III БОБ. ШАХСИЙ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ**

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз 35 та ТВЕ (асосий гуруҳ) кузатилган ҳамда 35 та ҳайз фаолияти мунтазам бўлган аёлларда (назорат гуруҳи) гипоталамо-гипофизар-тухумдон тизим фаолиятини ва томирлар эластиклик хусусияти ва эндотелий тизим фаолиятини ўргандик. Иккала текшираётган аёллар гуруҳи клиник жихатдан таққосланувчи бўлиб ҳисобланади. Асосий гуруҳ аёллари  $35,0 \pm 0,8$  ёшни, назорат гуруҳи аёллари эса  $33,0 \pm 0,7$  ёшни ташкил қилди, ТВИ эса асосий гуруҳда  $23,5 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup> ни, назорат гуруҳида эса  $24,5 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил қилди.

#### **3.1. Гипоталамо-гипофизар-тухумдон тизим фаолиятини ўрганиш.**

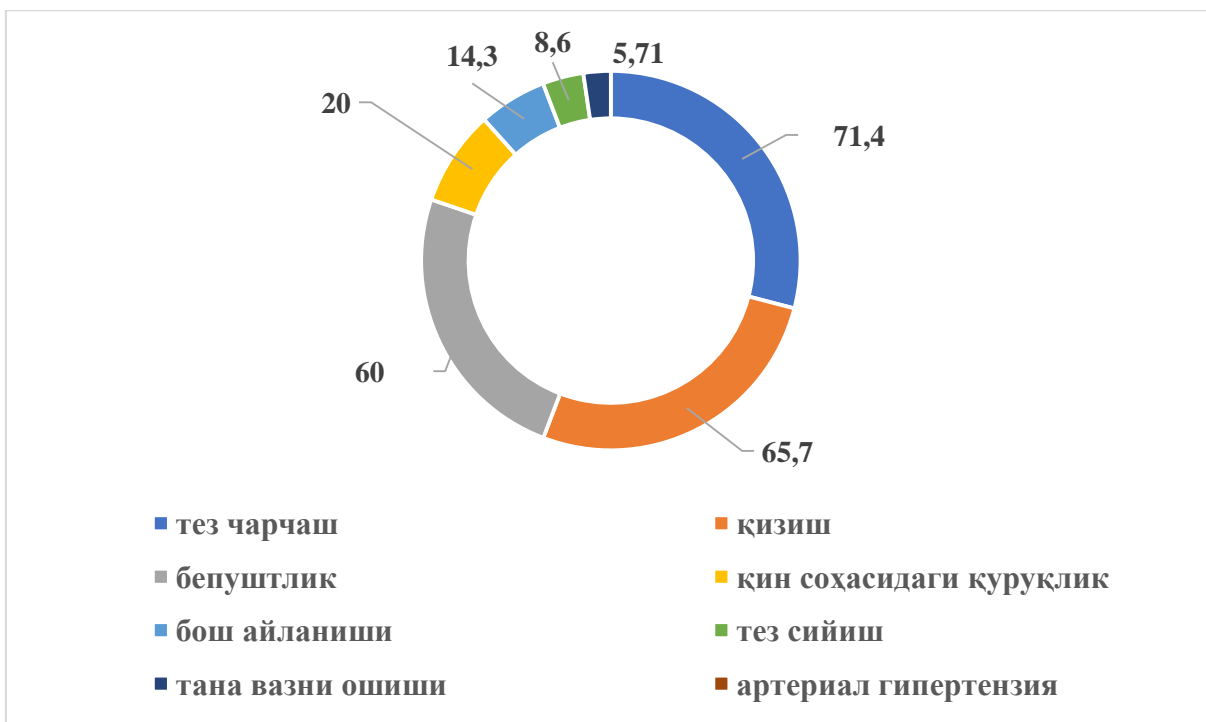
Текширишнинг ўтказилиш даврига келиб, касалликнинг давомийлиги  $4,7 \pm 1,4$  йилни, касалликнинг бошланиш ёши эса  $30,2 \pm 2,6$  ёшни ташкил этган. Ҳайз ритми бузилишининг бошланиши  $29,3 \pm 1,3$  ёшга тўғри келган.

Аёллар ТВЕ ривожланишига олиб келувчи сабаблар орасида стрессли омилларни (26,92%) қайд этишган, гарчи кўпчилик беморларда (53,85%) ТВЕ юзага келишининг бевосита сабабини аниқлашнинг имкони бўлмади.

Касалликнинг олигоаменорея типига бошланиши кўпгина аёлларда (92,3%) аниқланган, фақатгина 7,7% ҳолатда ҳайзнинг турғун аменорея типига тўсатдан тўхташи кузатилган.

ТВЕли барча беморлар иккиламчи аменореяга, 25 нафари (71,4%) – тез чарчашга, 23 нафари (65,7%) – қизиб кетишларга, 21 нафари (60%) бепуштликка, 16 нафари (45,7%) – либидонинг пасайишига, 7 нафари (20%) – қин соҳасида қуруқликка, 5 нафари (14,3%) – бош айланишига, 3 нафари (8,6%) – тез-тез сийишга, 2 нафари (5,71%) – тана вазни ортишига, 2 нафари (5,71%) – артериал босим кўтарилишига шикоят билдиришган.





### 3.1. расм. TBE кузатилган аёллардаги шикоятлар.

Купперман индекси бўйича жинсий гормонларнинг танқислиги белгиларини ифодаланганлиги ( $16,1 \pm 1,6$  балл) ўрта оғир сифатида баҳоланган.

Купперман Индекси - ушбу индекс менопауза пайтида вегетатив, метабolik ва психоэмоционал ўзгаришларни таҳлил қилишга асосланган. Аёлдан 30 та саволга 4 та мумкин бўлган жавоб билан жавоб бериш сўралади: — аломатлар йўқ - 0 балл, — енгил - 1 балл, — ўртача - 2 балл, — аломатларнинг оғир шакллари-3 балл. Қуйидаги жадвалда Купперман индексини аниқловчи саволлар тўплами келтирилган.

3.1- жадвал.

#### Купперман индекси.

№	Саволлар	0	1	2	3
1	Тинч ҳолатда ёки ҳиссий ва жисмоний ҳаракат вақтида қон босимининг кўтарилишини қайд е этдингизми?				

2	Сизда қон босимининг пасайиши ҳолатлари бўлганми?				
3	Бошингиз кўп оғрийдими?				
4	Бошингиз айланадими?				
5	Тинч ҳолатда ёки ҳиссий ва жисмоний ҳаракат вақтида юрагингиз тез урадими?				
6	Юқори ҳароратга мослашиш сиз учун қийинлашдими ташқарида / бино ичида?				
7	Оёқлардаги сезувчанлик пасайдими?				
8	Сиз терининг, шиллик пардаларнинг қуруқлиги ошдими?				
9	Кўп терлайсизми?				
10	Юзиз, оёқларингиз шишадими?				
11	Аллергияннгиз борми?				
12	Сизда кўз ковоқлари томонидан бирон бир ўзгаришлар борми (уларнинг кенгайиши, кўз ёриқларининг кенгайиши)				
13	Сизда асабийлашиш, безовталиқ, хавотирлик пайдо бўлдиими?				
14	Уйқу бузилиши борми?				
15	Сизда қанчалиқ тез-тез "иссиқ қизишлар" (иситма, қизариш, терлашнинг кўпайиши ва ҳоказо.) учрайди?				
16	Қон босими кўтарилиши билан биргалликда юрак тез уриши кузатиладими?				
17	Оёқларда, суяк, мушак ва бўғимларда оғриқ борми?				
18	Тез чанқайсизми?				
19	Тана вазн ортиқлиги мавжудми?				
20	Қалқонсимон без касалликлари билан оғриганмисиз?				
21	Қандли диабет касаллиги мавжудми?				
22	Жинсий алоқа вақтида оғриқ ҳис қиласизми?				
23	Сийдик тутолмаслиги мавжудми?				
24	Тез чарчайсизми?				
25	Эсиздан тез чиқадими?				
26	Кўп йиғлайсизми?				

27	Иштаҳангиз бузилганми?				
28	Ҳар хил ёмон фикрлар келадими?				
29	Кайфият бузилиши ёки депрессия мавжудми?				
30	Либи́до ўзгаришини сезганмисиз?				

Бундан ташқари, биз ТВЕли беморларда, ЛГ ва ФСГнинг ўртача миқдори, репродуктив ёшдаги аёллар учун меъерий бўлган кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган ва мос равишда  $52,6 \pm 2,8$  ва  $87,8 \pm 2,2$  ХБ/л ни ташкил этган. ТВЕли аёлларда эстрадиолнинг концентрацияси ( $25,4 \pm 6,6$  пмоль/л) ҳайз даври мунтазам бўлган аёлларда эрта фолликуляр босқичдаги меъерий кўрсаткичлардан анча паст бўлган, бунда 24 нафар (68,6%) аёлларда эстрадиолнинг миқдори 29 пмоль/л дан юқори бўлмаган ва ўртача  $24,6 \pm 12,7$  пмоль/л ни ташкил этган. Шунини қайд этиш лозимки, ТВЕли аёлларда гуруҳ бўйича тестостерон миқдори ўртача  $1,1 \pm 0,07$  нмоль/л ни ташкил этган, 21 нафар (60%) беморларда эса  $0,3-0,8$  нмоль/л чегарасида бўлиб,  $0,71 \pm 0,2$  нмоль/л ни ташкил этган, бу турғун гипоандроген ҳолат сифатида баҳоланади.

3.2-жадвал

### Текширилаётган аёллар қон зардобидаги гормонлар миқдори

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи
ФСГ, ХБ/мл	$87,8 \pm 2,2$	$6,2 \pm 0,2$
ЛГ, ХБ/мл	$52,6 \pm 2,8$	$4,3 \pm 0,3$
Эстрадиол, пг/мл	$25,4 \pm 6,6$	$43,5 \pm 2,8$
АМГ, нг/мл	$0,85 \pm 0,06$	$2,9 \pm 0,2$
Тестостерон, нмоль/л	$1,1 \pm 0,07$	$1,3 \pm 0,6$

ТВЕ эрта диагностикасида овариал резервни аниқловчи тестлар асосий ўринни эгаллади. АМГ миқдори овариал резервни кўрсатувчи энг аниқ ва эрта маркерларига киради. Бу гормон ҳам эстрадиол сингари ўсувчи фолликул хужайраларида синтез бўлади. 52% аёлда ушбу гормон назорат гуруҳи аёлларига нисбатан кам бўлиб, ўртача 0,85 нг/мл ни ташкил қилди. Кейинги ишимизда тухумдонларнинг ўлчамлари ва ички тузилишини ўрганиш учун 35 нафар ТВЕли ва 35 нафар назорат гуруҳи аёлларида кичик чанок аъзоларининг трансвагинал эхографияси амалга оширилган (3-жадвал).

### 3.3-жадвал

**Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда тухумдонларнинг эхографик тавсифи**

Кўрсаткич	ТВЕли беморлар (n=35)
Тухумдонларни икки томондан визуализацияси	30 нафар (85,7%)
Тухумдонларни фақат ўнг томондан визуализацияси	2 нафар (5,7%)
Тухумдонларни фақат чап томондан визуализацияси	2 нафар (5,7%)
Тухумдонлар икки томондан ҳам визуализацияланмади	1 нафар (2,9%)

### 3.4-жадвал

**Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёллар ва назорат гуруҳида тухумдонларнинг эхографик кўриниши**

Кўрсаткич	ТВЕли беморлар (n=35)	Назорат гуруҳи (n=35)
Ўнг тухумдон ҳажми, см <sup>3</sup>	1,78+0,21*	5,9+1,6
Чап тухумдон ҳажми, см <sup>3</sup>	1,79+0,26*	6,0+1,4
ТВЕнинг фолликуляр типи	17 (51,5%) *	33(100%)
5 тагача антрал фолликулалар	9 (25,7%)	-
5-10 та антрал фолликулалар	8(22,9%) *	33(100%)
Тухумдонда антрал фолликулаларнинг ўртача сони	3,4+1,2*	6,6+1,7
ТВЕнинг афолликуляр типи	15 (42,9%)	-
Бачадон танасининг ҳажми, см <sup>3</sup>	27,4+2,3-	46,7+1,9
М-эхо, см	0,3+0,08	0,5+0,02

УТТ текшириш натижаларига кўра, ТВЕ кузатилган аёлларнинг 97,1% битта ёки иккита тухумдон визуализация қилинди. Бунда тухумдонларнинг ўртача ҳажми 3 см<sup>3</sup> зиёд бўлмади ва қуйидагини ташкил қилди: ўнг тухумдон ҳажми 1,78+0,21 см<sup>3</sup> ни, чап тухумдон ҳажми 1,79+0,26 см<sup>3</sup> ни ташкил қилди. ТВЕ нинг фолликуляр тури 17 та аёлда (51,5%) кузатилди. Бунда фолликулалар битта тухумдонда 22% аёлларда, иккита тухумдонда эса 45% аёлларда, касалликнинг афолликуляр типи 15 та аёлда (42,9%) учради. Тухумдонда антрал фолликулаларнинг ўртача сони 3,4+1,2 та бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан қарийб икки марта кам бўлди. Шундай қилиб, ТВЕ ва назорат гуруҳи аёлларининг ультратовуш маркерлари ҳамда

гипоталамо- гипофизар ва тухумдон тизим ҳолати бир биридан фарқ қилиб, овариал резервнинг камлигидан дарак берди.

### **3.2. Томирлар эластиклик хусусияти ва эндотелий ҳолатини текшириш.**

Томирлар эластиклик хусусияти ва эндотелий ҳолатини текшириш фотоплетизмография усулида «Ангио-Скан» ноинвазив диагностик комплекси орқали аниқланди. Фотоплетизмография қилишдан олдин ҳамма аёлларда АҚБ ўлчанди ва қуйидаги натижалар олинди (3.5-жадвал).

3.5-жадвал

#### **Текширилаётган аёллардаги артериал қон босим кўрсаткичлари**

<b>Кўрсаткич</b>	<b>ТВЕли беморлар (n=35)</b>	<b>Назорат гуруҳи (n=35)</b>
Систолик АҚБ, мм с. у.	121,3±0,7	116,0±0,6
Диастолик АҚБ, мм с. у.	77,1±0,5	76,1±0,9

3.5-жадвалдан кўриниб турибдики, ТВЕ кузатилган аёлларда АҚБ мейёрдаги кўрсаткичлар атрофида бўлиб, систолик АҚБ 121,3±0,7 мм с. у.ни, диастолик АҚБ 77,1±0,5 мм с. у.ни ташкил қилган ҳамда назорат гуруҳи аёллари билан солиштирганда деярли фарқ қилмаган.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ТВЕ 1-2 йилдан бери кузатилаётган аёлларда АҚБ нормада бўлган. Бизга маълумки, АҚБ томирлар эластиклиги билан боғлиқ. Шунинг учун бизга ТВЕ кузатилган аёлларда томирлар эндотелийси фаолияти ва эстрогенлар етишмовчили орасидаги боғлиқлик қизиқтирди.

Аёлларда АҚБ ўлчанилгач, ёнбош ҳолатда қўлдаги кўрсаткич бармоқ дистал фалангаларига оптик датчиклар ўрнатилди. Ўнг қўл кўрсаткич бармоғига ўрнатилган датчикдан чиққан асосий сигнал ҳисобга олинди. Чап

кўл кўрсаткич бармоғига ўрнатилган датчик эса назорат датчиги, яъни референс датчик ҳисобланди. Текширишнинг ҳамма қонун қоидалари сақланган ҳолда олиб борилди.

***Реактив гипертермия билан олиб борилган синама.***

Олдинига биз эндотелийнинг функционал ҳолатини баҳоладик. Фотоплетизмография усулида эндотелий функциясини кўрсатувчи артериолалар, кичик ва ўрта артериялар кўрсаткичлари аниқланди.

Эндотелийнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун реактив гипертермия билан синама ўтказилди. Эндотелийнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун реактив гипертермия синамасидан кейин ускуна автоматик равишда иккита кўрсаткични- амплитуда бўйича окклюзия индекси ва каналлар бўйича фазалар ўзгаришини ҳисоблади. Амплитуда бўйича окклюзия индекси микроциркуляцияда, яъни кичик артерия ва артериолалардаги эндотелий ҳолатини кўрсатади ва у нормада 2 дан зиёдни ташкил қилади. Каналлар бўйича фазалар ўзгариши мушак типдпги ўртача артериялар эндотелий ҳолатини кўрсатади. Эндотелий фаолияти сақланган бўлса, бу кўрсаткич каналлар орасидаги фарқ 10 мсдан зиёд бўлади. 3.6-жадвалда ТВЕ кузатилган, аммо ҳайз фаолияти сақланган аёллардаги эндотелийнинг функционал активлик кўрсаткичлари келтирилган.

3.6-жадвал.

**Текширилаётган гуруҳлардаги реактив гиперемия синамаси кўрсаткичлари.**

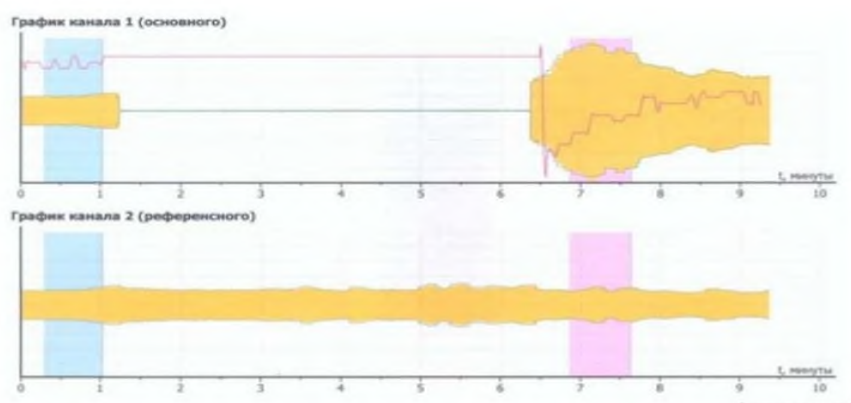
Кўрсаткич	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи
Амплитуда бўйича окклюзия индекси	1,61±0,3	2,5±0,3
Каналлар орасидаги ўзгариш, мс	8,1±0,2	11,2±0,4

Амплитуда бўйича окклюзия индекси асосий гуруҳдаги аёлларда нормадан паст бўлиб, 1,61±0,3 ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса бу

кўрсаткич  $2,5 \pm 0,3$  ни ташкил қилди. Бунда ТВЕ кузатилган аёлларда бу кўрсаткич 0,8 дан 2,4 ни ташкил қилиб, ҳайз функцияни мунтазам бўлган аёлларда 1,4 дан 3,2 ни ташкил қилди. ТВЕ бор аёлларда амплитуда бўйича окклюзия индекси назорат гуруҳига нисбатан анча кам рақамларга эга бўлганлиги, микроциркуляция тизимида томирлар эндотелийси фаолияти бузилганлигидан далолат беради.

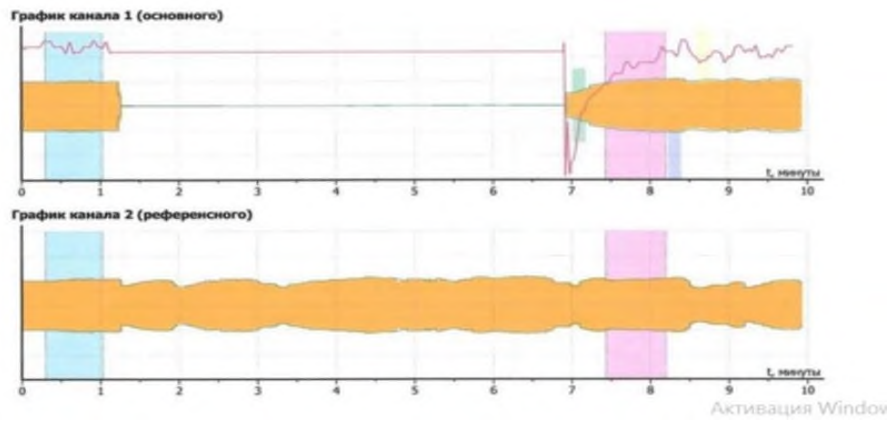
Каналлар орасидаги ўзгариши ўртача кўрсаткичи ТВЕ мавжуд аёлларда нормадан кам бўлиб,  $8,1 \pm 0,2$  мс ни, назорат гуруҳида эса  $11,2 \pm 0,4$  мс ни ташкил қилди. Ушбу кўрсаткич ТВЕ кузатилган аёлларда 2,8 дан 14,9 ни, ҳайз функцияси сақланган аёлларда эса 5,9 дан 17,1 мс гача ташкил қилди. Ушбу кўрсаткичларнинг назорат гуруҳига нисбатан фарқ қилиши эстроген гормони етишмовчили кузатилган аёлларда мушак типидagi ўртача артерияларда эндотелий фаолияти бузилганлигидан дарак беради.

3.2 – 3.5 расмларда текширилаётган гуруҳ аёлларидаги фотоплетизмография натижалари кўрсатилган.

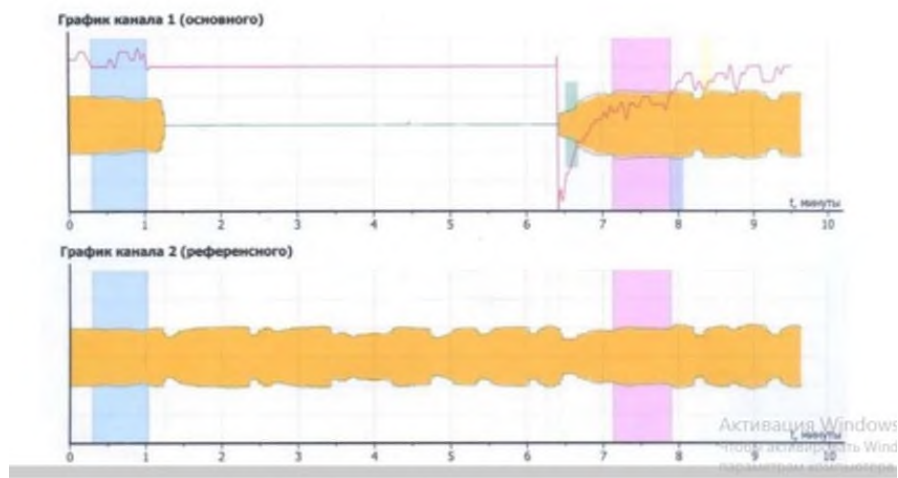


**3.2-расм. Назорат гуруҳидаги, Н. 31 ёшли аёл фотоплетизмограммаси**

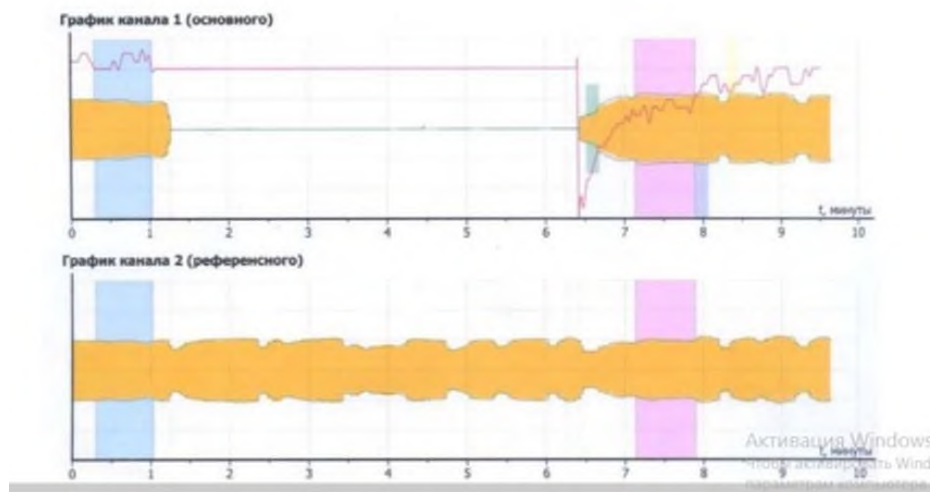




3.3-расм. Асосий гуруҳдаги аёл, А. 32 ёш, фотоплетизмограмма



3.4-расм. ТВЕ кузатилган аёлдаги фотоплетизмография (33 ёш)

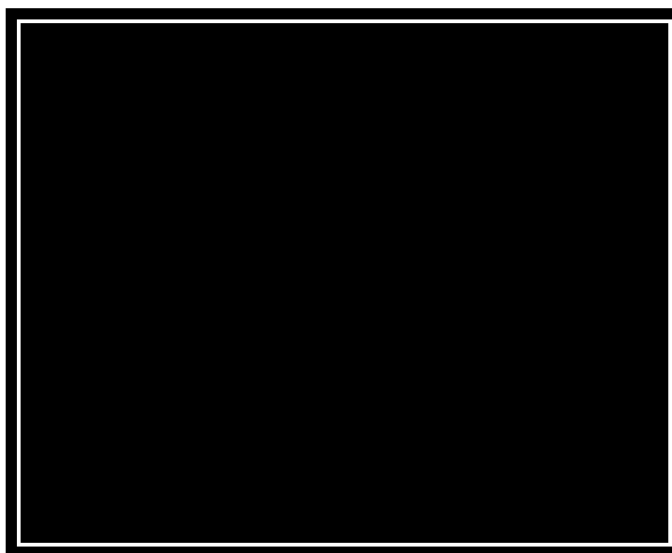


3.5-расмда назорат гуруидаги аёлдаги фотоплетизмография (31 ёш).

Тадқиқот натижасида 17% аёлларда эндотелий функционал активлиги нормал кўрсаткичлар атрофида бўлиб, амплитуда окклюзия индекси ва каналлар орасидаги силжиш унчалик фарқ қилмади, аммо 25,7%

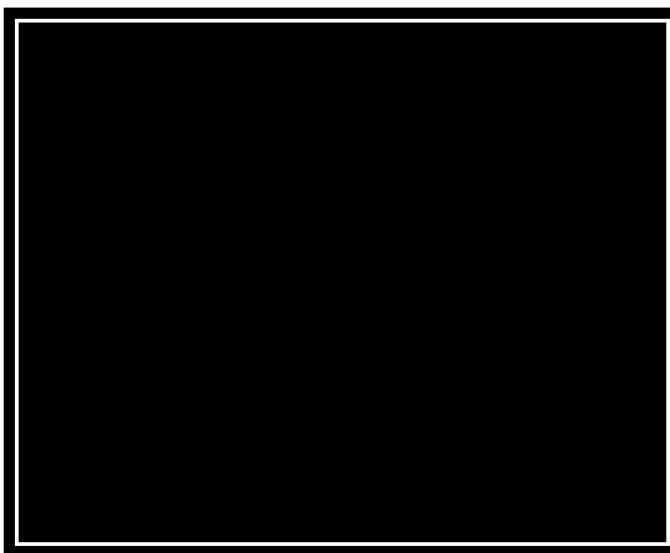
назорат гуруҳи аёлларда ҳам ЭД кузатилди. Эндотелий функциясининг нормал кўрсаткичлари ТВЕ кузатилган, аммо эстрадиол миқдори 50 пг/мл дан юқори бўлган аёлларда кузатилди. Назорат гуруҳидаги анормал кўрсаткичлар кардиометаболик хавф мавжуд аёлларда кузатилди.

Кейинги ишимизда биз ТВЕ кузатилган аёлларда томирлар девори тонуси ва қаттиқлигини ўрганиш мақсадида томир ҳажмининг пульс тўлқини таҳлил қилдик. Бунда 3 хил турдаги пульс тўлқинлари – А,В,С ўрганилди. Бизнинг тадқиқотимизда С турдаги (томир деворидаги эластиклик сақланган) ТВЕ кузатилган 43,8% аёлларда кузатилди. Шунитаякидлаш керакки, назорат гуруҳидаги 60% аёлда С турдаги пульс тўлқинлари кузатилди.



### **3.6–Расм. С турдаги пульс тўлқини.**

В – турдаги пульс тўлқини артериялар девори қаттиқлигини кўрсатади. Ушбу турдаги пульс тўлқини асосий гуруҳдаги 27,6% аёлларда ва 31,4% назорат гуруҳи аёлларида кузатилди.



### **3.7–Расм. В турдаги пульс тўлқини.**

А турдаги пульс тўлқинлари асосий гуруҳдаги, яъни ТВЕ кузатилган аёлларнинг 28,6% да, назорат гуруҳи аёлларининг 8,6% да кузатилди. А турдаги пульс тўлқини артерия томирлари деворининг ўта қаттиқлигидан дарак беради.



### **3.8–Расм. А турдаги пульс тўлқини.**

Ушбу эгри чизиқларнинг миқдорий хусусиятлари артерия деворларининг қаттиқлигини тавсифловчи АІр аугментация индекси билан ҳисоблаб чиқилган. Мейёрдаги индикатор учун унинг салбий ифодаси олинган, ижобий ёки нол ифодаси билан қон томирларининг қаттиқлиги ошган деб ҳисобладик. АІр қиймати пульсга боғлиқ бўлгани учун, биз тадқиқотимизда АІр 75 ни аниқладик, яъни биз олинган маълумотларни 75

зарба/мин пульс тезлиги билан солиштирдик. Асосий гуруҳ аёлларида бу индекс ўртача 12,1 ни ташкил қилди, Бу аугментация феномени билан марказий систолик босимнинг боғлиқ бўлмаганлигини кўрсатади.

SI индекси аорта ва унинг асосий тармоқларининг қаттиқлигини кўрсатади. Одатда SI индекси 5-8 м/с ни ташкил қилади. Бизнинг тадқиқотимизда асосий гуруҳдаги беморларда бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги аёлларникидан сезиларли даражада фарқ қилмади ва 7,1 ҳамда 5,9 ни ташкил қилди.

Sra -аортанинг проксимал қисми, елка томирлардаги АҚБ ни кўрсатади. Бу кўрсаткич-беморларнинг асосий гуруҳида ва аёлларнинг назорат гуруҳида ҳам сезиларли даражада фарқ қилмади ва ўртача 116,8 ва 115,8 ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичнинг яна бир хусусияти Марказий систолик босимни кўрсатадиган омил ҳисобланади.

Ўтказилган тадқиқотларга кўра, ТВЕ кузатилган аёлларнинг қон-томир деворининг эластиклиги сақланиб қолади. Бу эстроген етишмовчилигининг организмга узоқ муддатли таъсирининг йўқлиги билан боғлиқ. Шу билан бирга, эндотелий функциясини ўрганишнинг бошқа усуллари – гемостаз тизимини ўрганиш – терапевтик чораларни тайинлашда ҳисобга олиниши керак бўлган муҳим ўзгаришларни кўрсатди.

Шундай қилиб, биз эндотелиал функцияни артериолалар, кичик ва ўрта мушак туридаги артерияларда аниқладик. Бизнинг текшириш натижалари ТВЕ кузатилган аёлларда томир эндотелийси дисфункцияси кузатилиши аниқланди. Бизга маълумки, томирлар эндотелий дисфункцияси ҳамма артерияларда бир хил кузатилади, шунинг учун юрак ишемик касаллигини ташхис қўйиш учун коронар артериялар ҳолатини аниқлашга ҳожат йўқ. Бундан хулоса қилиб айтиш мумкинки, ТВЕ кузатилган аёлларнинг ёши ёш бўлишидан қатъий назар, уларда тизимли ЭД ривожланади ва буни оддийгина фотоплетизмография усулида ташхис қўйиш мумкин.

Инсон организмида эндотелий томирлар гомеостазини ушлаб турувчи муҳим механизмлардан бири ҳисобланади. Бизнинг тадқиқотимизда эндотелиоцитлар вазомотор фаолияти ўрганилди ва ушбу ўзгаришларни организмдаги томирлар эндотелий дисфункциясига алоқаси мавжудлиги яна бир бор ўз талқинини топди.

Юқоридаги текширишларимиз натижасида, биз шуни айта оламизки, ТВЕ томирлар эндотелийси дисфункцияси билан бирга кечади. Эстрадиол миқдори кам бўлган ҳолатларда албатта ЮҚТ касалликлари ривожланиш хавфи ошади.

### **3.3. 6 ойлик даволанишдан сўнг текширилаётган беморларда гормонал ҳолатни, эндотелийнинг функционал ҳолатини ва қон томирларининг эластиклик хусусиятларини аниқлаш**

ТВЕли барча 35 нафар аёлларда жинсий гормонлар танқислигининг эрта (ва қатор ҳолатларда кечки) белгиларини йўқотиш учун ўринбосар гормонотерапия тавсия этилган. Текширилган беморларда уни амалга оширишга қарши кўрсатмалар йўқ эди. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда ўринбосар гормонотерапия «Lenzetto» (спрей, трансдермал, 1,53 мл/1 доза, («Гедеон Рихтер» фирмаси, Венгрия давлати) воситаси билан ўтказилган. Ундаги эстроген компоненти эстрадиол гемигидратдан ташкил топган. «Lenzetto» Дюфастон (10 мг) (14-кундан 28-кунгача) билан комбинацияда узлуксиз кетма-кетликдаги тартибда, суткасига бир марта қўлланилган. Дюфастон 14 кун давомида буюрилган. Бундан ташқари, томирлар эндотелийси дисфункциясини олдини олиш ва даволаш мақсадида, ТВЕ аёлларга L-аргинин (Тивортин) препарати буюрилди.

Ўзбекистонда, юрак қон томир касалликларидан ўлим кўрсаткичлари юқори ўринлардан бирида туради. Аёлларда ушбу патология менопауза бошланиши билан кўпаяди, чунки эстрогенларнинг антиатероген ва кардиопротектив фаолияти камаяди. Эстрогенлар эндотелийнинг функционал активлигини азот оксиди каби вазодиллятаторларнинг синтези

орқали амалга оширади, ҳамда эндотелин-1 вазоконстриктори синтезини камайтирувчи простаглицлин ишлаб чиқарилиши натижасида юзага келади. ПЗЛП нинг оксидланишини ингибицияси натижасида томир девори ремоделлашади ва атеросклероз олди олинади.

Ҳозирги адабиёт манбаларига кўра, (34) ЮҚТК ривожланиши асосида эндотелиал дисфункция ётади.

Бизга маълумки, артериал девор 3 та асосий қатламдан: интима, медиа ва адвентициядан ташкил топган. Интиманинг асосий компоненти эндотелий бўлиб, у кўп қаватли ҳужайралардан ташкил топган ва юқори метаболик активликка эга. Томирлар эндотелийсининг асосий мақсади-гомеостазни сақлаш ҳисобланади.

Эндотелиал дисфункция вазодилататор, ангиопротектив ва антипролифератив факторларнинг дисбалансидан вужудга келади. Эндотелиал дисфункция асосида азот оксиди синтезининг камайиши ётади.

Аёл организми репродуктив тизими қариши мезонларига кўра (STRAW+10, 2011й), эрта фолликуляр фазада ФСГ миқдори паст АМГ ва антрал фолликуллар миқдorigа нисбатан ошади ва артериал девор қаттиқлиги ҳам шу боис ошиши кузатилади.

Шундай қилиб, ТВЕ кузатилган аёлларда гипоестрогения ҳолатларида томирлар эндотелийси активлиги бузилиб, ЮҚТК ривожланишига замин яратади.

Шу мақсадда, биз ТВЕ кузатилган аёлларга Тивортин дори воситаси буюрилди. NO синтезини таъминловчи ягона субстрат бу L-аргинин (Тивортин) ҳисобланади. Шуни таъкидлаш керакки, эндотелий томонидан NO синтези ва чиқарилиши тизими сезиларли захира қобилиятига эга, шунинг учун қон томир тонусининг етарли даражада ошишига биринчи реакция азот оксиди ишлаб чиқаришнинг кўпайиши ҳисобланади. Бирок, кейинчалик доимий NO синтези учун L — аргинин захирасининг камайишига олиб келади. Ушбу дорилар синфининг вакили- L - аргининнинг кунлик оптимал концентрациясини ўз ичига олган

ТИВОРТИН ҳисобланади. Тивортин овқат вақтида, 1 ош қошиқдан ичиш тавсия этилди.

Шунингдек, ТВЕ билан оғриган беморларга турмуш тарзини ўзгартириш бўйича тавсиялар берилди, жумладан психоэмоционал касалликларни бартараф этиш, чекишни ташлаш, мунтазам жисмоний фаоллик ва бошқалар. Биз тавсия қилган терапияга қўшимча равишда витамин Е буюрдик. Унинг асосий вазифаси эстроген гормонига монанд таъсири бўлиб, стероид гормонлар тикланишида антиоксидант ва иммуномодулятор хоссага эга. Токоферол 400 ХБ да кунига 1 маҳал тавсия қилинди.

Гормонал терапия бошланганидан 3 ой ўтгач, биз текширилган беморлар билан боғландик. Шикоятларнинг тарқалишини аниқлаштирдик, даволаш самарадорлиги баҳоладик. Бу даволаш давом эттирилган (n=33) беморлар ҳаёт сифати яхшиланди, деб баҳо беришди. 2 та бемор, баъзи бир сабабларга кўра, ЎГТ дан воз кечди (1 тасида вагинал қон кетиш, 2 беморда аллергия реакция) яхшиланди, деб топилди. Барча аёллар ҳайз даврининг тикланиши ва "приливлар (қизиш)" йўқолганликни айтдилар. Қиндаги қуруқлик даволанишдан олдин беморларнинг 20% мавжуд бўлган бўлса, ЎГТ олган беморларнинг 12,2% томонидан қайд этилган. Уйку бузилиши 1,2% аёлда қайд этилди. 6 ойлик ЎГТ дан кейин бош оғриғи 9,1% аёлда, терапиядан олдин эса 14,3% томонидан қайд этилган эди. Гормон терапияси фониде юрак соҳасидаги ноқулайлик шикояти бўлган ТВЕ беморлар сони 16,4% дан 10% гача камайди.

3.9-расмда 6 ойлик гормон терапиясидан кейин ТВЕ беморларнинг асосий шикоятларининг тарқалиши кўрсатилган.



### 3.9-расм. 6 ойлик ЎГТ кейин ТВЕ беморларнинг шикоятлари.

ТВЕ кузатилган аёллардаги психоэмоционал бузилишлар ҳам 36% дан 22% га камайди. Психоэмоционал бузилишларнинг камайиши ЎГТ ва нофармакологик таъсирлар натижасида камайган (физик активлик, тўғри овқатланиш ва бошқалар). Ушбу ижобий натижа томирлар эндотелийси бузилишининг ҳам яхши томонга ўзгартирган деб ҳисоблаймиз. 33 расмда ТВЕ кузатилган аёлларда психоэмоционал бузилишларнинг даволанишгача, даволанишдан кейин 6 ой ўтгач ва назорат гуруҳи аёллар билан солиштирма тасвири келтирилган.

Даволаш бошланганидан 6 ой ўтгач, биз ТВЕ кузатилган 33 аёлда гормонал ҳолатни, эндотелийнинг функционал ҳолатини ва қон томирларининг эластик хусусиятларини баҳоладик. Беморларнинг гормонал текшируви ҳайз даврининг 2-4-кунларида ўтказилди, эртаси куни қон томир деворининг структуравий ва функционал ҳолати аниқланди.

### 3.7-жадвал

**Тухумдонларни вақтидан олдинги етишмовчилигининг фолликуляр ва афолликуляр типи кузатиладиган аёлларда гормонал кўриниши.**

Кўрсаткич	ТВЕнинг фолликуляр типи (n=15)	ТВЕнинг афолликуляр типи (n=20)



Е2 миқдори, пмоль/л	105,6±18,41*	61,2±5,6
ФСГ миқдори, МЕ/л	100±12,8	111±10,8

Даволаш вақтида барча аёлларда қонуниятга асосланган ҳайзга ўхшаш жавоб реакцияси содир бўлган, ациклик қонли ажралмалар кузатилмаган.

Аёлларда ўринбосар гормонал терапия қабулидан 12 ой ўтгач, Купперман индекси аниқланган. У 5,6±1,6 баллни ташкил этган ва етишмаётган жинсий гормонлар ўрнини тўлдириш ҳақида сўзлайди. Бу, шунингдек, гормонал текширишлар билан тасдиқланган (3.8-жадвал).

### 3.8-жадвал

**ЎГТ қабулигача ва 12 ой ўтгач тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда гормонал кўриниши.**

Кўрсаткич	Ўргача қиймати	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
ФСГ, МЕ/л	117±37,6	49,2±9,64
ЛГ, МЕ/л	92,4±34,7	50,2±8,1
Е2, пмоль/л	77,1±9,6	178,4±30,1
Т, нмоль/л	0,9±0,18	1,2±0,2

3.8-жадвалдан кўришиб турибдики, ЎГТ қабулидан 12 ой ўтгач ЛГ миқдори қарийб 2 маротаба пасайган ва 50,2±8,1 МЕ/л ни ташкил этган, ФСГ 2 баравардан зиёдга камайган (49,2±9,64 МЕ/л).

Гонадотропинларнинг миқдори камайиши билан бир вақтда, Е2 миқдори 2,3 мартага (178,4±30,1 пмоль/л) ортган. Терапия фонида, биз,

тестостеронлар миқдорининг қарийб 20% га ( $0,9\pm 0,18$  дан  $1,2\pm 0,2$  нмоль/л гача) ошишига эришдик.

Ўринбосар гормонотерапия ўтказилгандан кейин 28 нафар ТВЕли аёлларда кичик чаноқ аъзоларининг динамик трансвагинал эхографияси ўтказилган. Бунда тухумдонлар ҳажмининг 32-80%га, бачадон танасининг 35%га катталаниши, шунингдек, овариал захира кўрсаткичларининг нисбатан яхшиланиши аниқланган (3.9-жадвал).

### 3.9-жадвал

#### ЎГТ ўтказилгандан 12 ой ўтгандан кейин кичик чаноқ аъзоларининг динамик трансвагинал эхографияси.

Кўрсаткич	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
Ўнг тухумдон ҳажми, см <sup>3</sup>	$1,78\pm 0,21^*$	$2,4\pm 0,6$
Чап тухумдон ҳажми, см <sup>3</sup>	$1,79\pm 0,26^*$	$3,2\pm 0,8$
ТВЕнинг фолликуляр типи	17 (51,5%)*	19 (67,9%)
5 тагача антрал фолликулалар	9 (27,3%)	22 (78,6%)
5-10 та антрал фолликулалар	8(24,2%)*	4(14,3%)
Тухумдонда антрал фолликулаларнинг ўртача сони	$3,4\pm 1,2^*$	$5,0\pm 1,0$
ТВЕнинг афолликуляр типи	15 (45,5%)	9 (32,1%)
Бачадон танасининг ҳажми, см <sup>3</sup>	$27,4\pm 2,3^*$	$35,1\pm 2,6$
М-эхо, см	$0,3\pm 0,08$	$0,5\pm 0,09$

6 ойлик ЎГТ дан кейин текширилган беморларда қон босими кўрсаткичи, даволанишдан олдинги каби, нормал диапазонга эга бўлди.

Гормон терапияси фонида ўртача систолик қон босими 121,3 дан 117,1 мм симоб устуни гача, ўртача диастолик қон босими 77,1 дан 76,2 гача камайди. Шундай қилиб, олинган натижаларга кўра, даволаниш пайтида ЎГТ билан оғриган беморларда қон босими кўрсаткичлари аҳамиятсиз бўлса-да, камайди, бу ЎГТ ва комплекс терапиянинг ижобий таъсирини кўрсатди.

Даволанишдан сўнг ТВЕ билан оғриган беморлар гуруҳида ва тухумдон функцияси сақланиб қолган аёллар гуруҳида ўртача систолик ва диастолик қон босимининг қиёсий таҳлили сезиларли фарқларни аниқламади (3.10-жадвал).

3.10-жадвал

### ЎГТ дан кейин артериал қон босим кўрсаткичлари

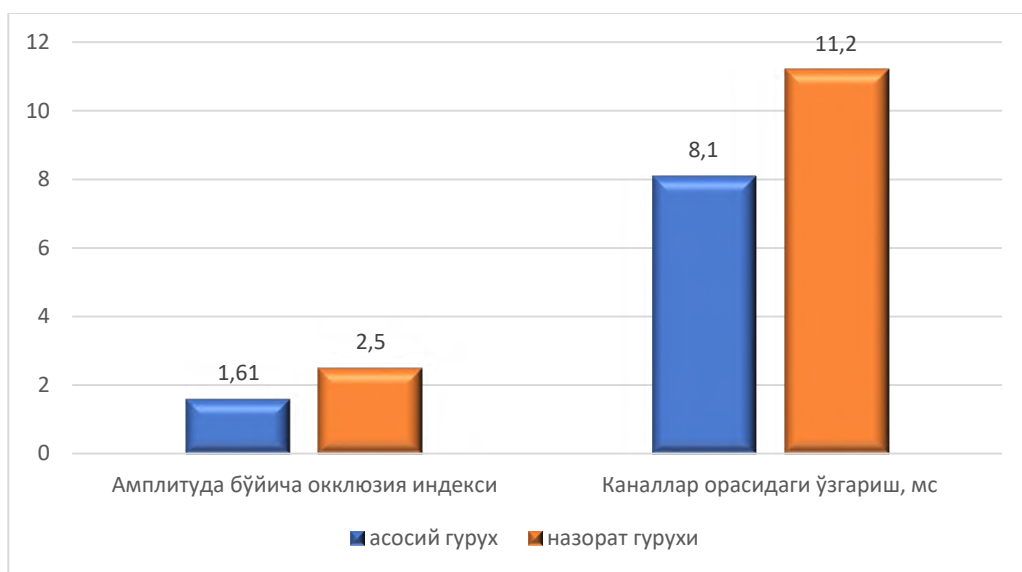
Кўрсаткич	Даволанишдан олдин (n=35)	Даволанишдан кейин (n=33)
Систолик АҚБ, мм с. у.	121,3±0,7	117,1±0,6
Диастолик АҚБ, мм с. у.	77,1±0,5	76,2±0,9

### ЎГТ дан кейин реактив гиперемия билан синама

Кичик артерия ва артериолаларда эндотелий функциясини кўрсатувчи амплитуда окклюзия индекси биз ўтказган даволаш муолажаларидан кейин анча ошиб, референс кўрсаткичларига тенглашди (1,61±0,03 дан 2,5±0,08 гача). Шундай қилиб, даволашдан кейин 6 ой ўтгач, амплитуда бўйлаб окклюзия индекси 1,3 марта ошди. Даволанишдан кейин ТВЕ билан оғриган беморларда ва тухумдон функцияси сақланиб қолган аёлларда амплитуда окклюзия индексининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики гуруҳлар орасидаги фарқлар мавжуд. Натижалар гормон терапиясини давом эттириш зарурлигини тасдиқлади.

3.10-расмда назорат гуруҳидаги аёлларнинг кўрсаткичлари билан таққослаганда даволаш динамикасида ТВЕ беморларнинг амплитудаси учун окклюзия индексининг ўртача қийматлари кўрсатилган.

ТВЕ билан оғриган беморларда мушак типидagi ўрта артерияларда эндотелийнинг ҳолатини акс эттирувчи каналлар орасидаги ўртача фазали силжиш дастлабки қийматга нисбатан сезиларли даражада ошди ва референс қийматларига яқинлашди (8,1 дан 9,7 мс гача). Шундай қилиб, 6 ойлик терапиядан сўнг каналлар орасидаги ўзгаришлар силжиши 1,2 баравар ошди. Натижалар гормон терапиясини давом эттириш зарурлигини тасдиқлади. 3.10-расмда назорат гуруҳидаги аёллар билан таққослаганда даволаш динамикасида ТВЕ бўлган беморларда каналлар орасидаги фаза силжиш индексининг ўртача қийматлари кўрсатилган.



**3.10- расм.Текширилаётган гуруҳлардаги реактив гиперемия синамаси кўрсаткичлари.**

Шундай қилиб, тақдим этилган маълумотлар ЎГТнинг тухумдонлар фаолиятига ва эндотелиал функцияга нисбатан ижобий таъсирини тасдиқлайди. Ушбу тадқиқот натижаларига кўра, ТВЕ беморларда касалликнинг нисбатан қисқа давомийлиги ( $1,5 \pm 0,08$  йил), гормон

терапияси фонида эндотелийнинг функционал фаоллиги 6 ой давомида тикланади.

Бизнинг фикримизча, ЎГТнинг вазопротектив таъсири натижасида турмуш тарзи ўзгаради (жисмоний фаоллик, тўғри овқатланиш, психоэмоционал бузилишларни бартараф этилади).

### **Пульс тўлқини ҳажмини контурли таҳлил қилиш**

Пульс тўлқини ҳажмининг автоматлаштирилган контур таҳлили шуни кўрсатдики, ТВЕ (43,8% (15/35) кузатилган беморларнинг кўпчилигида даволанишдан олдинги каби пульс тўлқини ҳажми эгри чизиғининг "С" тури қайд этилган, бу артерия деворнинг сақланиб қолган эластиклигини кўрсатади. "В" ва "А" ҳажмли патологик пульс тўлқинлари мос равишда 27,6% (10/35) ва 28,6% (11/35) ҳолларда қайд этилган. Шу билан бирга, даволаш олдин, тури "В" ва "А" патологик пульс тўлқинлар томиридан билан беморларнинг 56,2% жами топилган, даволаш 6 ойдан кейин эса - беморларнинг 31,7% да (3.11-3.12- расмлар). Бу жинсий стероидлар етишмовчилигини тўлдириш, шунингдек, кардиометаболик хавф омилларини бартараф этиш билан боғлиқ. Қиёсий таҳлилда тадқиқот гуруҳлари аёлларида (даволанишдан олдин ва кейин ТВЕ билан оғриган беморлар, назорат гуруҳи аёллари) пульс тўлқинлари эгри чизиқларини тақсимлашда сезиларли фарқлар йўқ эди.



**3.11- расм. Даволанишдан олдинги пульс тўлқини (асосий гуруҳ)**



**3.12- расм. Даволанишдан кейинги пульс тўлқини**

Текширилган беморларда қон томир деворларининг қаттиқлиги кўрсаткичлари (Alp75, SI и Spa) даволанишдан олдин нормал диапазонда бўлган.ЎГТ ва турмуш тарзини ўзгартириш фонида Alp75 индекси

бошланғич қийматларга нисбатан анча камайди (12,1 дан 12,8 гача). Даволанишдан кейин ТВЕ кузатилган беморларда ва тухумдон функцияси сақланиб қолган аёлларда  $Alp75$  индексининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, гуруҳлар орасидаги фарқлар сезиларсиз бўлди. Қон томир деворининг қаттиқлигини кўрсатувчи  $SI$  индекси даволаш фониди бошланғич қийматларга нисбатан анча камайди (7,1 дан 6,6). Даволанишдан кейин ТВЕ кузатилган беморлар гуруҳида ва тухумдон функцияси сақланиб қолган аёллар гуруҳида ўртача  $SI$  индексининг қиёсий таҳлили сезиларли фарқларни аниқламади (3.11-жадвал). Проксимал аорта ва елка томирлардаги қон босими даражасини акс эттирувчи  $Spa$  эластиклик индекси даволаш пайтида ТВЕ кузатилган беморларда ўзгаришсиз қолди ва 116,8дан 114,9 мм рт. ст. га камайди ҳамда елка артериядаги қон босимидан паст бўлган (3.11-жадвал). Даволанишдан кейин ТВЕ билан оғриган беморлар гуруҳида ва тухумдон функцияси сақланиб қолган аёллар гуруҳида ўртача  $Spa$  қийматининг қиёсий таҳлили сезиларли фарқларни аниқламади (3.11-жадвал). Олинган натижаларга кўра, ТВЕ кузатилган аёлларда томирларнинг эгилувчанлиги сақланиб қолди, ЎГТ фониди каттиқлик кўрсаткичлари сезиларли даражада ўзгармади.

3.11-жадвал.

**Қон томир деворларининг қаттиқлиги кўрсаткичлари.**

Кўрсаткичлар	Даволанишдан олдин	Даволанишдан кейин
$Alp75$	12,1	12,8
$SI$	7,1	6,6
$Spa$	116,8	114,9

Пулс тўлқин ҳажмининг контур таҳлили усули билан ЎГТ фониди ТВЕ билан оғриган беморларда кичик мушак типиди артерияларнинг оҳангини тавсифловчи индекс сезиларли даражада камайганлиги ва мос ёзувлар қийматларига эришганлиги аниқланди. Шу билан бирга, индикатор “С” 1,2 баравар камайди. ТВЕ билан оғриган беморлар гуруҳида ва назорат

гуруҳида ўртача кўрсаткич С нинг қиёсий таҳлили (3.11-жадвал) фарқларни кўрсатмади. Бинобарин, ТВЕ беморларда жинсий стероидлар етишмовчилигини тўлдириш қон томир девор оҳангини нормаллаштиришга олиб келди.

### **Резюме.**

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 40 ёшгача бўлган аёлларда тухумдонларнинг функционал фаоллигини тўхтатиш ЮҚТК ривожланиш хавфи билан боғлиқ. Биз ТВЕ кузатилган аёлларда, ҳатто юрак - қон томир патологиясининг клиник белгилари пайдо бўлишидан олдин ҳам, қон томир деворининг функционал фаоллиги бузилганлигини аниқлашимиз мумкин-бунда эндотелийнинг дисфункциясига кичик мушак типигаги артерияларнинг тонусининг ошиши сабаб бўлиши мумкин. Тухумдон функцияси сақланиб қолган аёлларга нисбатан ушбу аёлларда атеросклероз ва артериал гипертензия ривожланади. Шунингдек, биз ТВЕ билан оғриган беморларда МГТ ни турмуш тарзини ўзгартириш билан биргаликда қабул қилиш фонида эндотелиал функциянинг бузилиши тикланади ва кичик мушак типигаги артерияларнинг тонуси нормаллашишининг гувоҳи бўлди. Олинган натижалар аёл организмнинг қон айланиш ва репродуктив тизимлари ўртасида яқин боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, репродуктив ёшдаги аёлларнинг тухумдонлари функционал жиҳатдан актив аъзо бўлиб, унинг асосий вазифаси жинсий гормонларнинг синтези ҳисобланади.

ТВЕ кузатилган аёлларда гормонал статусининг таҳлили, назорат гуруҳи аёлларига нисбатан анча фарқ қилиши, айнан эстрадиол микдорининг камайишини кўрсатди. Бундан ташқари, АМГ гормон ҳам назорат гуруҳига нисбатан анча фарқ қилди. Олинган натижаларга нисбатан шуни айтиш мумкинки, ТВЕ кузатилган аёлларда тухумдонлар фаолияти бузилган бўлиб, жинсий гормонлар синтези бузилади.

Эстрогенлар синтезининг пасайиши билан бирга бўлган беморларнинг жинсий безларининг функционал фаолиятининг пасайиши, тананинг барча



аъзолари ва тизимларига истисносиз ва биринчи навбатда ЮҚТ системасига салбий таъсир қилади. Шунинг учун юрак-қон томир патологиясининг биринчи клиник белгилари пайдо бўлишидан олдин ТВЕ беморларда томирларнинг эндотелиал функцияси ва эластик хусусиятларини ўрганиш катта диагностик ва прогностик аҳамиятга эга.

## ХОТИМА.

Атеросклероз натижасида ўлим дунеда асосий ўлим кўрсаткичлари ҳисобланади ва бу патология ҳамма вақт ҳам медикаментоз ёки жарроҳлик йўли билан даволанмайди. Шунинг учун ЮҚТК га олиб келувчи омилларни бартараф этиш ва унинг олдини олиш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади.

ЮҚТК олдини олиш ва даволаш акушер ва гинекологларнинг ҳам роли катта ҳисобланади, чунки аёл ҳаётининг маълум бир даврида, яъни менопауза вақтида бу катта аҳамиятга эга. Менопаузадан кейин, 45-55 ёшда аёлларда ЮҚТК билан касалланиш ошади. 40 ёшгача бўлган даврда тухумдонлар функциясининг сўниши, гипоестрогения кўп ҳолатларда ЮҚТК ривожланишига олиб келади.

Ҳозирги кунда, ЮҚТК олдини олишда томирлар эндотелийси ҳолатини ўрганиш катта баҳсларга сабаб бўлмоқда (54,71).

Шунинг учун бизнинг мақсадимиз: тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда саломатлик ҳолатини ўрганиш бўлди.

Мақсадимизга эришиш учун биз 70 та аёлни текширдик. Тадқиқот проспектив, солиштирма тарзда олиб борилди. Тадқиқот иши 2020 йилдан 2022 йилга қадар бўлган даврда бажарилди.

I-босқичда ёши 22 ёшдан 40 ёшгача бўлган 70 нафар аёллар текширилди. Асосий гуруҳни ТВЕнинг классик варианты кузатилган 35 нафар аёллар ташкил этди, назорат гуруҳи тухумдонлар функцияси сақланган 35 нафар амалий соғлом аёллардан шакллантирилди.

II-босқичда, ЎГТнинг ҳамда комплекс давонинг эндотелийнинг функционал фаоллигига таъсирини ўрганиш мақсадида, асосий гуруҳдаги 35 нафар аёллар даволашдан 6 ой ўтгандан кейин текширилди.

Тадқиқотнинг асосий гуруҳини ТВЕ ташхиси қўйилган 22 ёшдан 40 ёшгача бўлган (ўртача ёш -  $35,0 \pm 0,8$  ёш) 35 нафар аёллар ташкил этиб, ушбу ташхис қўйидаги мезонлар асосида тасдиқланган: ҳайзнинг 4 ой ва ундан кўп вақт мобайнида мустақил равишда келмаслиги, беморларнинг ёши 40 ёшга қадар бўлиши инобатга олинди.

Эндотелийнинг функционал ҳолати ва тадқиқот гуруҳлари аёлларидаги томирларнинг эластик хусусиятларини биз фотоплетизмография усули ёрдамида аниқладик.

Тадқиқотдан олдин қон босими ўлчанди. ТВЕ билан оғриган беморлар гуруҳида систолик ва диастолик қон босимининг ўртача қийматлари нормал диапазонда эди (мос равишда  $121,3 \pm 0,7 / 77,1 \pm 0,5$  мм симоб устуни). Текширилган беморлар гуруҳида ва тухумдон функцияси сақланиб қолган аёллар гуруҳида систолик ва диастолик қон босими даражасининг қиёсий таҳлили сезиларли фарқларни аниқламади. Бизнинг маълумотларимиз Игнатъева Р.М. (2019) маълумотлари билан тўғри келади.

Эндотелийнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун реактив гипертермия синамасидан кейин ускуна автоматик равишда иккита кўрсаткични- амплитуда бўйича окклюзия индекси ва каналлар бўйича фазалар ўзгаришини ҳисоблади. Бунда ТВЕ кузатилган аёлларда бу кўрсаткич 0,8 дан 2,4 ни ташкил қилиб, ҳайз функцияни мунтазам бўлган аёлларда 1,4 дан 3,2 ни ташкил қилди. ТВЕ бор аёлларда амплитуда бўйича окклюзия индекси назорат гуруҳига нисбатан анча кам рақамларга эга бўлганлиги, микроциркуляция тизимида томирлар эндотелийси фаолияти бузилганлигидан далолат беради ва бу натижалар Адамян Л. В. ва бошқалар (2019 й) маълумотлари билан мос тушади.

Кейинги ишимизда биз ТВЕ кузатилган аёлларда томирлар девори тонуси ва қаттиқлигини ўрганиш мақсадида томир ҳажмининг пульс тўлқини таҳлил қилдик. Ўтказилган тадқиқотларга кўра, ТВЕ кузатилган

аёлларнинг қон- томир деворининг эластиклиги сақланиб қолади. Бу эстроген етишмовчилигининг организмга узоқ муддатли таъсирининг йўқлиги билан боғлиқ. Шу билан бирга, эндотелий функциясини ўрганишнинг бошқа усуллари – гемостаз тизимини ўрганиш – терапевтик чораларни тайинлашда ҳисобга олиниши керак бўлган муҳим ўзгаришларни кўрсатди, ушбу маълумотларни Tsiligiannis S., Panay N., Stevenson J. C. (2019 й) ҳам ўз тадқиқотларида беради.

Шундай қилиб, биз эндотелиал функцияни артериолалар, кичик ва ўрта мушак туридаги артерияларда аниқладик. Бизнинг текшириш натижалари ТВЕ кузатилган аёлларда томир эндотелийси дисфункцияси кузатилиши аниқланди. Бизга маълумки, томирлар эндотелий дисфункцияси ҳамма артерияларда бир хил кузатилади, шунинг учун юрак ишемик касаллигини ташхис қўйиш учун коронар артериялар ҳолатини аниқлашга ҳожат йўқ. Бундан хулоса қилиб айтиш мумкинки, ТВЕ кузатилган аёлларнинг ёши ёш бўлишидан қатъий назар, уларда тизимли ЭД ривожланади ва буни оддийгина фотоплетизмография усулида ташхис қўйиш мумкин.

ТВЕли барча 35 нафар аёлларда жинсий гормонлар танқислигининг эрта (ва қатор ҳолатларда кечки) белгиларини йўқотиш учун ўринбосар гормонотерапия тавсия этилган. Текширилган беморларда уни амалга оширишга қарши кўрсатмалар йўқ эди. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган аёлларда ўринбосар гормонотерапия «Lenzetto» (спрей, трансдермал, 1,53 мл/1 доза, («Гедеон Рихтер» фирмаси, Венгрия давлати) воситаси билан ўтказилган. Ундаги эстроген компоненти эстрадиол гемигидратдан ташкил топган. «Lenzetto» Дюфастон (10 мг) (14-кундан 28-кунгача) билан комбинацияда узлуксиз кетма-кетликдаги тартибда, суткасига бир марта қўлланилган. Дюфастон 14 кун давомида буюрилган. Бундан ташқари, томирлар эндотелийси дисфункциясини олдини олиш ва даволаш мақсадида, ТВЕ аёлларга L-аргинин (Тивортин) препарати буюрилди.

Шунингдек, ТВЕ билан оғриган беморларга турмуш тарзини ўзгартириш бўйича тавсиялар берилди, жумладан психоэмоционал касалликларни бартараф этиш, чекишни ташлаш, мунтазам жисмоний фаоллик ва бошқалар. Биз тавсия қилган терапияга қўшимча равишда витамин Е буюрдик. Унинг асосий вазифаси эстроген гормонига монанд таъсири бўлиб, стероид гормонлар тикланишида антиоксидант ва иммуномодулятор хоссага эга. Токоферол 400 ХБ да кунига 1 маҳал тавсия қилинди.

ТВЕ кузатилган аёллардаги психоэмоционал бузилишлар ҳам 36% дан 22% га камайди. Психоэмоционал бузилишларнинг камайиши ЎГТ ва нофармакологик таъсирлар натижасида камайган (физик активлик, тўғри овқатланиш ва бошқалар). Ушбу ижобий натижа томирлар эндотелийси бузилишининг ҳам яхши томонга ўзгартирган деб ҳисоблаймиз, бу маълумотлар Zhang C. (2020 й) тадқиқот натижаларига мос тушади.

Аёлларда ўринбосар гормонал терапия қабулидан 12 ой ўтгач, Купперман индекси аниқланган. У  $5,6 \pm 1,6$  баллни ташкил этган ва етишмаётган жинсий гормонлар ўрнини тўлдириш ҳақида сўзлайди. Бу, шунингдек, гормонал текширишлар билан тасдиқланган ва Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Тутченко Т. Н. (2017 й) маълумотларига мос тушади.

ЎГТ қабулидан 12 ой ўтгач ЛГ миқдори қарийб 2 маротаба пасайган ва  $50,2 \pm 8,1$  МЕ/л ни ташкил этган, ФСГ 2 баравардан зиёдга камайган ( $49,2 \pm 9,64$  МЕ/л).

Гонадотропинларнинг миқдори камайиши билан бир вақтда, Е2 миқдори 2,3 мартага ( $178,4 \pm 30,1$  пмоль/л) ортган. Терапия фонида, биз, тестостеронлар миқдорининг қарийб 20% га ( $0,9 \pm 0,18$  дан  $1,2 \pm 0,2$  нмоль/л гача) ошишига эришдик, бизнинг тадқиқот натижаларимиз Царегородцева М. В., Новикова Я. С., Подолян О. Ф. (2016 й) маълумотлари билан монанд.

Ўринбосар гормонотерапия ўтказилгандан кейин 28 нафар ТВЕли аёлларда кичик чаноқ аъзоларининг динамик трансвагинал эхографияси

ўтказилган. Бунда тухумдонлар ҳажмининг 32-80%га, бачадон танасининг 35%га катталаниши, шунингдек, овариал заҳира кўрсаткичларининг нисбатан яхшиланиши аниқланган ва ушбу натижаларни Mantawy E. M., Said R. S., Abdel-Aziz A. K. (2017 й) каби муаллифлар ҳам ўз текширишлари натижасида беради.

Гормон терапияси фонида ўртача систолик қон босими 121,3 дан 117,1 мм симоб устуни гача, ўртача диастолик қон босими 77,1 дан 76,2 гача камайди. Шундай қилиб, олинган натижаларга кўра, даволаниш пайтида ЎГТ билан оғриган беморларда қон босими кўрсаткичлари аҳамиятсиз бўлса-да, камайди, бу ЎГТ ва комплекс терапиянинг ижобий таъсирини кўрсатди ва худди шу маълумотларни Pascuali N. et al. (2018 й) ҳам бермоқда.

ТВЕ билан оғриган беморларда МГТ ни турмуш тарзини ўзгартириш билан биргаликда қабул қилиш фонида эндотелиал функциянинг бузилиши тикланади ва кичик мушак типдаги артерияларнинг тонуси нормаллашишининг гувоҳи бўлди. Олинган натижалар аёл организмнинг қон айланиш ва репродуктив тизимлари ўртасида яқин боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, репродуктив ёшдаги аёлларнинг тухумдонлари функционал жиҳатдан актив аъзо бўлиб, унинг асосий вазифаси жинсий гормонларнинг синтези ҳисобланади.

ТВЕ кузатилган аёлларда гормонал статусининг тахлили, назорат гуруҳи аёлларига нисбатан анча фарқ қилиши, айнан эстрадиол миқдорининг камайишини кўрсатди. Бундан ташқари, АМГ гормон ҳам назорат гуруҳига нисбатан анча фарқ қилди. Олинган натижаларга нисбатан шуни айтиш мумкинки, ТВЕ кузатилган аёлларда тухумдонлар фаолияти бузилган бўлиб, жинсий гормонлар синтези бузилади.

Эстрогенлар синтезининг пасайиши билан бирга бўлган беморларнинг жинсий безларининг функционал фаолиятининг пасайиши, тананинг барча

аъзолари ва тизимларига истисносиз ва биринчи навбатда ЮҚТ системасига салбий таъсир қилади. Шунинг учун юрак-қон томир патологиясининг биринчи клиник белгилари пайдо бўлишидан олдин ТВЕ беморларда томирларнинг эндотелиал функцияси ва эластик хусусиятларини ўрганиш катта диагностик ва прогностик аҳамиятга эга.

## ХУЛОСА.

1. Тухумдонларнинг вақтидан олдинги етишмовчилиги кузатиладиган 74% аёлларда гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизим функционал ҳолати қонда ФСГ миқдорининг 40 мХБ/мл гача ортишига ҳамда эстрадиол концентрациясининг 50 пг/мл камайишига олиб келади.
2. Тухумдонлар вақтидан олдин етишмовчилиги кузатилган беморларда фотоплетизмографиядан фойдаланиш артериал гипертензия ва атеросклерозни клиникагача бўлган даврда аниқлашга ҳамда ўз вақтида профилактика қилиш ва даволаш чора тadbирларини ишлаб чиқишга имкон яратади.
3. ТВЕ кўп булган беморларда, 85% ҳолларда қон томирлар эндотелийсининг функционал фаоллиги бузилади: амплитуда окклюзия индекси нормадан паст 1.61 курсатгични курсатди, (назорат гуруҳига нисбатан 5 марта кам), каналлар орасидаги фазали силжиш(мс) 2,5 назорат гуруҳ курсатгичларига қараганда 4,5 марта паст булди.
4. ТВЕ кузатилган аёлларда ўринбосар гормонал терапияни ўз вақтида ҳамда тивортин ва витамин Е билан биргаликда қўллаш касалликнинг давомийлигини камайтиради, томирлар дисфункцияси ва кичик артериялар тонуси тикланади.



## АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. ТВЕ бўлган аёллар учун қон томир эндотелийнинг функционал ҳолатини фотоплетизмография усули билан скрининг текширувини ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

2. ТВЕ кузатилган аёлларда эндотелиал дисфункцияни тиклаш ва кичик артериялар тонусини нормаллаштириш учун жинсий гормонлар танқислигини ўринбосар гормонал терапия қўллаш тавсия этилади.

3. Гормонал терапия самарадорлигини ошириш учун аёллар ҳаёт тарзини ўзгартириши, ҳамда ЎГТ билан биргаликд Тивортин ва витамин Е препаратларини биргаликда қабул қилишлари мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

## Адабиётлар рўйхати

1. Абсатарова Ю. С., Андреева Е. Н. Преждевременная недостаточность яичников: современные аспекты ведения пациенток //Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием "Репродуктивное здоровье женщин и мужчин". – 2018. – С. 5-5.
2. Абдуллаева Л. М., Агабабян Л. Р., Боборахимова У. Gormonal kontratsepsiya-afzalliklari va kamchiliklari. (adabiyotlar tahlili) //Журнал Репродуктивного Здоровья и Уро-Нефрологических Исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.
3. Абдурашидова Х. Б. Современные этиопатогенетические факторы бесплодия у женщин //VOLGAMEDSCIENCE. – 2019. – С. 662-663.
4. Агабабян Л. Р., Насирова З. А. Erta menopauza va tomirlar endoteliysi funksiyasining buzilishi (adabiyotlar sharxi) //Журнал Репродуктивного Здоровья и Уро-Нефрологических Исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 1.
5. Адамян Л. В. и др. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста //Доктор. ру. – 2019. – Т. 11. – №. 166. – С. 44-9.
6. Адамян Л. В. и др. Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и «бедным» овариальным ответом //Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 58-64.
7. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Щерина А. В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников //Problemy Reproduktsii. – 2021. – Т. 27. – №. 1.
8. Андреева В. О., Аперян А. В., Шухардина Т. А. Сравнительный анализ клинической эффективности применения низкодозированных

- комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном и системной энзимотерапии у подростков с гипофункцией яичников аутоиммунного генеза //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15. – №. 3.
9. Балан В. Е., Тихомирова Е. В. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках //Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1. – №. 6. – С. 6-9.
  10. Блинов Д. В. и др. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – №. 3.
  11. Бурова Н. А., Селезнева Т. А., Аболонина О. В. Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза //РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – №. 1.
  12. Джобава Э. М. Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс цитокинов, гонадотропный синергизм, или все о токофероле в практике врача акушера-гинеколога //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12. – №. 3.
  13. Жадько Д. Д., Зинчук В. В. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азота часть 1. Полиморфный вариант G894T (Glu298Asp, rs1799983) //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – №. 1.
  14. Зинчук В. В., Жадько Д. Д. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азота. Часть 2. Полиморфные варианты T786C, 4a/b //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – №. 3.
  15. Игнатьева Р. Е., Густоварова Т. А., Дмитриева Е. В. Способ оценки состояния овариального резерва яичников. – 2018.

16. Игнатъева Р. Е. и др. Эндотелиальная дисфункция в системе микроциркуляции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. – №. 1.
17. Игнатъева Р. Е. и др. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников //Доктор. Ру. – 2018. – №. 6. – С. 44-48.
18. Игнатъева Р. Е. и др. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преждевременной недостаточностью яичников //Врач-аспирант. – 2017. – Т. 81. – №. 2. – С. 30-36.
19. Коваленко И. И. и др. Оценка частоты использования заместительной гормональной терапии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников по обращаемости //Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – №. 1. – С. 47-52.
20. Кравцова О. А. и др. Соно-морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации при проведении ЭКО //Аспирантские чтения-2017. – 2017. – С. 110-111.
21. Кумыкова З. Х., Батырова З. К., Уварова Е. В. Преждевременная недостаточность яичников в раннем репродуктивном возрасте: современные аспекты диагностики и ведения //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15. – №. 4.
22. Кузнецова И. В., Драпкина Ю. С. Роль антимюллера гормона в женской репродукции //Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – №. 10. – С. 9-16.
23. Кузнецова И. В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы //Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 4. – №. 33. – С. 6-14.
24. Лопухов С. В., Филиппов Е. В. Преждевременная овариальная недостаточность, её последствия, смертность и влияние на сердечно-

- сосудистую систему //Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – С. 147-156.
25. МаксUTOва Д. Ж. и др. Преждевременная недостаточность яичников (клинический случай) //Universum: медицина и фармакология. – 2017. – №. 6 (40).
26. Марченко Л. А., Машаева Р. И., Чернуха Г. Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников //Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №. 5.
27. Петров Ю. А., Блесманович А. Е., Алехина А. Г. Преждевременная овариальная недостаточность (обзор литературы) //Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21. – №. 2-2.
28. Позднякова А. А. и др. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников //Гинекология. – 2018. – Т. 20. – №. 3.
29. Позднякова А. А., Марченко Л. А., Рунихина Н. К. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12. – №. 4.
30. Подзолкова Н. М. и др. Дискуссионные вопросы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) //Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №. 1.
31. Салимова М. Д. Социальный статус женщин с преждевременной недостаточностью яичников //Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии. – 2019. – С. 78-80.
32. Салимова М. Д., Наделяева Я. Г. Преждевременная недостаточность яичников в популяционной выборке женщин Прибайкальского

- региона: распространённость и возрастные особенности //ActA BiomEdicA SciEntificA. – 2020. – Т. 5. – №. 6. – С. 37-41.
33. Соломатина А. А. и др. Ультразвуковые индикаторы овариального резерва при впервые выявленных и рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. – №. 4. – С. 43-48.
34. Степанова Т. В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) //Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – №. 1.
35. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Тутченко Т. Н. Premature ovarian insufficiency: a syndrome or diagnosis //Reproductive Endocrinology. – 2017. – №. 34. – С. 16-22.
36. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Тутченко Т. Н. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз //Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – №. 2. – С. 16-22.
37. Филиппова Е. С. и др. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (обзор литературы) //Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – №. 2. – С. 72-80.
38. Хайдарова Ф. А., Фахрутдинова С. С. Генетические маркеры в прогнозировании преждевременной недостаточности яичников //ВЕСТНИК ВРАЧА. – С. 71.
39. Царегородцева М. В., Новикова Я. С., Подолян О. Ф. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии //Климактерий. – 2016. – Т. 3. – С. 26-31.
40. Цихилова Б. А. Преждевременная недостаточность яичников //Гигиена: здоровье и профилактика. – 2018. – С. 226-227.

41. Шагина В. Н., Блохина И. И., Серов И. С. Современный взгляд на синдром преждевременной недостаточности яичников //Молодой ученый. – 2020. – №. 37. – С. 42-44.
42. Щеголихина Л. В., Бахтина Е. Ю. Альтернативный подход к лечению женщин с преждевременной недостаточностью яичников //Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – №. 9. – С. 42-44.
43. Юсубова В. Р. Лапароскопический дриллинг яичников:" за" и" против" //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2017. – Т. 4. – №. 2.
44. Юренева С. В., Ермакова Е. И. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций) //Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – №. 5. – С. 115-122.
45. Baek J. S. A clinical study on one case of a spontaneous pregnancy with premature ovarian failure //The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Т. 31. – №. 2. – С. 95-102.
46. Ben-Aharon I. et al. Premature ovarian aging in BRCA carriers: a prototype of systemic precocious aging? //Oncotarget. – 2018. – Т. 9. – №. 22. – С. 15931.
47. Cabrera-Rego J. O. et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause //Clínica e investigación en arteriosclerosis. – 2018. – Т. 30. – №. 1. – С. 21-27.
48. Cekici Y. et al. Prediction of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Inflammatory Markers in Subclinical Atherosclerosis in Premature Ovarian Failure Patients //Acta Cardiologica Sinica. – 2021. – Т. 37. – №. 1. – С. 30.
49. Chen L. et al. Effect of stem cell transplantation of premature ovarian failure in animal models and patients: A meta-analysis and case report //Experimental and therapeutic medicine. – 2018. – Т. 15. – №. 5. – С. 4105-4118.

50. Eleazu I. C., Jones-O'Connor M., Honigberg M. C. The Impact of Premature Menopause on Future Risk of Cardiovascular Disease //Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. – 2020. – T. 22. – №. 12. – C. 1-11.
51. Espinosa-Díez C. et al. Role of glutathione biosynthesis in endothelial dysfunction and fibrosis //Redox Biology. – 2018. – T. 14. – C. 88-99.
52. Feng P., Li P., Tan J. Human menstrual blood-derived stromal cells promote recovery of premature ovarian insufficiency via regulating the ECM-dependent FAK/AKT signaling //Stem cell reviews and reports. – 2019. – T. 15. – №. 2. – C. 241-255.
53. Faulkner J. L. et al. Progesterone predisposes females to obesity-associated leptin-mediated endothelial dysfunction via upregulating endothelial MR (mineralocorticoid receptor) expression //Hypertension. – 2019. – T. 74. – №. 3. – C. 678-686.
54. Ford E. A. et al. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency //Reproduction. – 2020. – T. 159. – №. 1. – C. R15-R29.
55. Gu Y., Xu Y. Successful spontaneous pregnancy and live birth in a woman with premature ovarian insufficiency and 10 years of amenorrhea: A case report //Frontiers in medicine. – 2020. – T. 7.
56. Ghahremani-Nasab M. et al. Premature ovarian failure and tissue engineering //Journal of cellular physiology. – 2020. – T. 235. – №. 5. – C. 4217-4226.
57. Guo F. et al. Menstrual blood derived mesenchymal stem cells combined with Bushen Tiaochong recipe improved chemotherapy-induced premature ovarian failure in mice by inhibiting GADD45b expression in the cell cycle pathway //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2019. – T. 17. – №. 1. – C. 56.



58. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency //Post Reproductive Health. – 2017. – T. 23. – №. 1. – C. 22-35.
59. Herraiz S. et al. Treatment potential of bone marrow-derived stem cells in women with diminished ovarian reserves and premature ovarian failure //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2019. – T. 31. – №. 3. – C. 156-162.
60. Igboeli P. et al. Intraovarian injection of autologous human mesenchymal stem cells increases estrogen production and reduces menopausal symptoms in women with premature ovarian failure: two case reports and a review of the literature //Journal of Medical Case Reports. – 2020. – T. 14. – №. 1. – C. 1-11.
61. Kalantaridou S. N. et al. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update //Journal of reproductive immunology. – 2010. – T. 85. – №. 1. – C. 33-39.
62. Lew R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2019. – T. 55. – C. 2-13.
63. Liu R. et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice //Stem cell research & therapy. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 1-14.
64. Machura P. et al. Premature ovarian insufficiency–hormone replacement therapy and management of long-term consequences //Przegląd menopauzalny= Menopause review. – 2018. – T. 17. – №. 3. – C. 135.
65. Mantawy E. M., Said R. S., Abdel-Aziz A. K. Mechanistic approach of the inhibitory effect of chrysin on inflammatory and apoptotic events implicated in radiation-induced premature ovarian failure: Emphasis on

- TGF- $\beta$ /MAPKs signaling pathway //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2019. – T. 109. – C. 293-303.
66. Newson L. Menopause and cardiovascular disease //Post reproductive health. – 2018. – T. 24. – №. 1. – C. 44-49.
  67. Nguyen H. H., Milat F., Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: meeting the needs of women //Australian family physician. – 2017. – T. 46. – №. 6. – C. 360-366.
  68. Ozler S. et al. The role of ADAMTS4 and ADAMTS9 in cardiovascular disease in premature ovarian insufficiency and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism //Journal of endocrinological investigation. – 2018. – T. 41. – №. 12. – C. 1477-1483.
  69. Pascuali N. et al. Ceramide-1-phosphate has protective properties against cyclophosphamide-induced ovarian damage in a mice model of premature ovarian failure //Human reproduction. – 2018. – T. 33. – №. 5. – C. 844-859.
  70. Park S. H. et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat //Cardiovascular diabetology. – 2020. – T. 19. – №. 1. – C. 1-14.
  71. Poredos P., Visnovic Poredos A., Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications //Angiology. – 2021. – C. 0003319720987752.
  72. Sheikhsari G. et al. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – T. 102. – C. 254-262.
  73. Tsiligiannis S., Panay N., Stevenson J. C. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences //Current vascular pharmacology. – 2019. – T. 17. – №. 6. – C. 604-609.
  74. Verma P. et al. Role of trace elements, oxidative stress and immune system: a triad in premature ovarian failure //Biological trace element research. – 2018. – T. 184. – №. 2. – C. 325-333.

75. Wang Z. et al. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice //Stem cell research & therapy. – 2017. – T. 8. – №. 1. – C. 1-14.
76. Welt C. K. Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) //UpToDate. – 2020.
77. Xu H. et al. Effects of Low Intensity Pulsed Ultrasound on Expression of Bax and Bcl-2 in Premature Ovarian Failure Mice Induced by 4-Vinylcyclohexene Diepoxide. – 2021.
78. Xiong Y. et al. Cyclophosphamide promotes the proliferation inhibition of mouse ovarian granulosa cells and premature ovarian failure by activating the lncRNA-Meg3-p53-p66Shc pathway //Gene. – 2017. – T. 596. – C. 1-8.
79. Ye X. et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk for premature ovarian failure and reproductive hormones imbalance //Journal of Environmental Sciences. – 2020. – T. 91. – C. 1-9.
80. Ye X. et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk for premature ovarian failure and reproductive hormones imbalance //Journal of Environmental Sciences. – 2020. – T. 91. – C. 1-9.
81. Yzydorczyk C. et al. Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches //Journal of developmental origins of health and disease. – 2017. – T. 8. – №. 4. – C. 448-464.
82. Zheng Y. et al. Loss-of-function mutations with circadian rhythm regulator Per1/Per2 lead to premature ovarian insufficiency //Biology of reproduction. – 2019. – T. 100. – №. 4. – C. 1066-1072.
83. Zhang C. The Roles of Different Stem Cells in Premature Ovarian Failure //Current stem cell research & therapy. – 2020. – T. 15. – №. 6. – C. 473-481.

