

## PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING ASSOCIATED WITH ENDOMETRIAL DYSFUNCTION IN WOMEN

Gaipova N.M.

Shukurov F.I.

Abraeva N.N.

Zho'rayeva A.J.

Yuldasheva M.A.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551927>

### ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> December 2024

Accepted: 23<sup>th</sup> December 2024

Online: 24<sup>th</sup> December 2024

### KEYWORDS

Abnormal uterine bleeding;  
endometrial dysfunction;  
endometrium; genetic markers;  
targeted therapy.

### ABSTRACT

**Background.** A personalized approach to the treatment of abnormal uterine bleeding (AUB) associated with endometrial dysfunction has demonstrated high effectiveness. AUB is a common gynecological problem caused by endometrial dysfunction. Modern methods of AUB treatment do not always consider the individual characteristics of patients, which reduces their effectiveness.

**Aim.** To develop and evaluate the effectiveness of personalized approaches to the treatment of AUB associated with endometrial dysfunction.

**Materials and Methods.** The study included 120 women of reproductive age (18–45 years), divided into three groups: the 1st group (n=40) received standard therapy, the 2nd group (n=40) received personalized therapy based on genetic markers, and the control group (n=30) declined therapy. Diagnostic methods included histological studies, ultrasound diagnostics, and molecular analysis (ESR1, PGR, CYP2C19). The primary outcomes were a reduction in blood loss, improvement in endometrial structure, restoration of the menstrual cycle, and pregnancy rates.

**Results.** In the 1st group, endometrial thickness decreased from  $14.2 \pm 0.8$  mm to  $8.5 \pm 0.6$  mm ( $p < 0.05$ ), while in the 2nd group it decreased from  $15.1 \pm 1.2$  mm to  $7.2 \pm 0.5$  mm ( $p < 0.01$ ). Doppler studies showed a decrease in resistance index (RI) in the 2nd group from  $0.68 \pm 0.05$  to  $0.52 \pm 0.03$  ( $p < 0.01$ ), indicating significant improvement in microcirculation. Hormonal studies revealed a decrease in estradiol levels in the 1st group from  $330.1 \pm 25.2$  pg/mL to  $250.1 \pm 20.4$  pg/mL ( $p < 0.05$ ) and in the 2nd group from  $340.2 \pm 25.1$  pg/mL to  $230.1 \pm 15.0$  pg/mL ( $p < 0.01$ ). Progesterone levels



increased in the 1st group from  $6.8 \pm 1.0$  ng/mL to  $10.5 \pm 1.3$  ng/mL ( $p < 0.05$ ) and in the 2nd group from  $7.5 \pm 1.2$  ng/mL to  $14.8 \pm 1.5$  ng/mL ( $p < 0.01$ ). Anti-Müllerian hormone (AMH) levels in the 2nd group increased from  $0.9 \pm 0.1$  ng/mL to  $1.2 \pm 0.2$  ng/mL ( $p < 0.01$ ). The 2nd group showed a 65% reduction in blood loss ( $p < 0.01$ ), menstrual cycle restoration in 85% of patients ( $p < 0.01$ ), and a pregnancy rate of 62% ( $p < 0.01$ ). No significant changes were observed in the control group. Molecular diagnostics revealed elevated ESR1 expression in 70% of patients, PGR polymorphism in 65%, increased IL1B and IL6 expression in 60%, and CYP2C19 polymorphism in 75%. These data enabled therapy adaptation to individual patient characteristics.

**Conclusion.** Personalized therapy based on molecular diagnostics demonstrated high effectiveness in treating AUB associated with endometrial dysfunction. It ensures a reduction in hyperestrogenism, normalization of progesterone activity, inflammation elimination, and angiogenesis regulation, contributing to improved quality of life. A personalized approach opens new opportunities for optimizing treatment of this pathology, improving clinical outcomes, and enhancing patients' reproductive potential.

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ЖЕНЩИН, СВЯЗАННЫХ С ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Гаипова Н.М., Шукуров Ф.И.,  
Абраева Н.Н., Жўраева А.Ж.,  
Юлдашева М.А.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551927>

### ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> December 2024

Accepted: 23<sup>th</sup> December 2024

Online: 24<sup>th</sup> December 2024

### KEYWORDS

Аномальные маточные  
кровотечения;  
эндометриальная  
дисфункция; эндометрий;  
генетические маркеры;  
таргетированная терапия.

### ABSTRACT

**Актуальность.** Персонализированный подход к лечению аномальных маточных кровотечений (АМК), связанных с эндометриальной дисфункцией, продемонстрировал высокую эффективность. АМК являются распространённой гинекологической проблемой, вызванной нарушениями эндометриальной функции. Современные методы лечения АМК не всегда учитывают индивидуальные особенности пациенток, что снижает их эффективность.



**Цель.** Разработать и оценить эффективность персонализированных подходов к лечению АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 120 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет), которые были разделены на три группы: I-я группа (n=40) получала стандартную терапию; II-я группа (n=40) получала персонализированную терапию, основанную на генетических маркерах; контрольная группа (n=30) отказалась от терапии. Для диагностики использовались гистологические исследования, ультразвуковая диагностика, молекулярный анализ (ESR1, PGR, CYP2C19). Основными исходами исследования были снижение объёма кровопотери, улучшение структуры эндометрия, восстановление менструального цикла и частоты наступления беременности.

**Результаты.** Результаты показали, что в 1-й группе толщина эндометрия уменьшилась с  $14,2 \pm 0,8$  мм до  $8,5 \pm 0,6$  мм ( $p < 0,05$ ), а во II-й группе с  $15,1 \pm 1,2$  мм до  $7,2 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,01$ ). Допплерометрия продемонстрировала снижение индекса резистентности (RI) в 2-й группе с  $0,68 \pm 0,05$  до  $0,52 \pm 0,03$  ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о значительном улучшении микроциркуляции. Гормональные исследования показали снижение уровня эстрадиола в I-й группе с  $330,1 \pm 25,2$  пг/мл до  $250,1 \pm 20,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и во II-й группе с  $340,2 \pm 25,1$  пг/мл до  $230,1 \pm 15,0$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Уровень прогестерона увеличился в 1-й группе с  $6,8 \pm 1,0$  нг/мл до  $10,5 \pm 1,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) и во 2-й группе с  $7,5 \pm 1,2$  нг/мл до  $14,8 \pm 1,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в 2-й группе увеличился с  $0,9 \pm 0,1$  нг/мл до  $1,2 \pm 0,2$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Во II-й группе отмечено снижение объёма кровопотери на 65% ( $p < 0,01$ ), восстановление менструального цикла у 85% пациенток ( $p < 0,01$ ) и частота наступления беременности составила 62% ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе значительных изменений не зафиксировано. Использование молекулярной диагностики выявило повышенную экспрессию ESR1 у 70% пациенток, полиморфизм



гена PGR у 65%, повышенную экспрессию IL1B и IL6 у 60%, а также полиморфизм CYP2C19 у 75%. Эти данные позволили адаптировать терапию к индивидуальным особенностям пациенток.

**Заключение.** Персонализированная терапия, основанная на молекулярной диагностике, продемонстрировала высокую эффективность в лечении АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией. Она обеспечивает снижение гиперэстрогении, нормализацию прогестероновой активности, устранение воспаления и регуляцию ангиогенеза, что способствует улучшению качества жизни пациенток. Персонализированный подход открывает новые возможности для оптимизации лечения данной патологии, улучшая клинические результаты и репродуктивный потенциал пациенток.

## ENDOMETRIAL DISFUNKTSIYA BILAN BOG'LIQ BACHADONDAN ANOMAL QON KETISHLARINI DAVOLASHDA SHAXSIYLASHTIRILGAN YONDASHUV

Gaipova N.M., Shukurov F.I.,  
Abraeva N.N., Jo'rayeva A.J.,  
Yuldasheva M.A.

Toshkent Tibbiyot Akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551927>

### ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> December 2024  
Accepted: 23<sup>th</sup> December 2024  
Online: 24<sup>th</sup> December 2024

### KEYWORDS

Bachadondan anomal qon ketishlari; endometrial disfunktsiya; endometriy; genetik markerlar; nishonga yo'naltirilgan terapiya.

### ABSTRACT

**Dolzarbligi.** Endometrial disfunktsiya bilan bog'liq bo'lgan anomal bachadon qon ketishlarini (ABQ) davolashda shaxsiylashtirilgan yondashuv yuqori samaradorlikni ko'rsatdi. ABQ endometrial disfunktsiya sababli yuzaga keluvchi keng tarqalgan ginekologik muammodir. Zamonaviy davolash usullari har doim ham bemorlarning individual xususiyatlarini hisobga olmaydi, bu esa ularning samaradorligini pasaytiradi.

**Maqsad:** Endometrial disfunktsiya bilan bog'liq BAQni davolash uchun shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni ishlab chiqish va ularning samaradorligini baholash.

**Materiallar va usullar:** Tadqiqotda 120 nafar reproduktiv yoshdagi (18–45 yosh) ayollar qatnashdi va ular uch guruhga bo'lindi: I-guruh (n=40) standart terapiya qabul qildi; II-guruh (n=40) genetik markerlarga asoslangan shaxsiylashtirilgan terapiya oldi; Nazorat guruhi (n=30) terapiyadan voz kechdi. Diagnostika uchun gistologik tadqiqotlar, ultratovush



diagnostikasi va molekulyar tahlil (ESR1, PGR, CYP2C19) qo'llanildi. Tadqiqotning asosiy natijalari qon yo'qotish hajmini kamaytirish, endometriy tuzilmasini yaxshilash, hayz ko'rish siklini tiklash va homiladorlik holatlari chastotasini o'z ichiga oldi.

**Natijalar.** I-guruhda endometriy qalinligi  $14,2 \pm 0,8$  mm dan  $8,5 \pm 0,6$  mm gacha ( $p < 0,05$ ), II-guruhda esa  $15,1 \pm 1,2$  mm dan  $7,2 \pm 0,5$  mm gacha ( $p < 0,01$ ) kamaydi. Doppler tadqiqotlari II-guruhda rezistentlik indeksi (RI)  $0,68 \pm 0,05$  dan  $0,52 \pm 0,03$  gacha ( $p < 0,01$ ) pasayganini ko'rsatdi, bu mikrotsirkulyatsiyaning yaxshilanganini anglatadi. Gormonal tadqiqotlar I-guruhda estradiol darajasi  $330,1 \pm 25,2$  pg/ml dan  $250,1 \pm 20,4$  pg/ml gacha ( $p < 0,05$ ), II-guruhda esa  $340,2 \pm 25,1$  pg/ml dan  $230,1 \pm 15,0$  pg/ml gacha ( $p < 0,01$ ) pasayganini aniqladi. Progesteron darajasi I-guruhda  $6,8 \pm 1,0$  ng/ml dan  $10,5 \pm 1,3$  ng/ml gacha ( $p < 0,05$ ), II-guruhda esa  $7,5 \pm 1,2$  ng/ml dan  $14,8 \pm 1,5$  ng/ml gacha ( $p < 0,01$ ) oshdi. Antimüller gormoni (AMG) II-guruhda  $0,9 \pm 0,1$  ng/ml dan  $1,2 \pm 0,2$  ng/ml gacha ( $p < 0,01$ ) oshdi. 2-guruhda qon yo'qotish hajmi 65% ga kamaydi ( $p < 0,01$ ), hayz ko'rish sikli 85% bemorda tiklandi ( $p < 0,01$ ), va homiladorlik chastotasi 62% ni tashkil etdi ( $p < 0,01$ ). Nazorat guruhida sezilarli o'zgarishlar qayd etilmadi. Molekulyar diagnostika bemorlarning 70% da ESR1 ekspressiyasining kuchayganini, 65% da PGR polimorfizmini, 60% da IL1B va IL6 ekspressiyasining oshganini va 75% da CYP2C19 polimorfizmini aniqladi. Ushbu ma'lumotlar terapiyani bemorlarning individual xususiyatlariga moslashtirishga imkon berdi.

**Xulosa.** Molekulyar diagnostikaga asoslangan shaxsiylashtirilgan terapiya endometrial disfunktsiya bilan bog'liq ABQni davolashda yuqori samaradorlikni ko'rsatdi. Ushbu yondashuv giperoestrogeniyani kamaytiradi, progesteron faoliyatini normallashtiradi, yallig'lanishni yo'q qiladi va angiogenezni tartibga soladi, bu esa bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga yordam beradi. Shaxsiylashtirilgan yondashuv ushbu patologiyani davolashda klinik natijalarni yaxshilash va bemorlarning reproduktiv salohiyatini oshirish uchun yangi imkoniyatlarni ochadi.



## **Введение**

Аномальные маточные кровотечения (АМК) представляют собой одну из наиболее распространённых гинекологических проблем, влияющих на качество жизни женщин всех возрастных групп [1,2]. Эти АМК могут быть вызваны различными патологиями, включая эндометриальную дисфункцию, которая играет ключевую роль в развитии и поддержании физиологического менструального цикла [3,4]. Эндометриальная дисфункция характеризуется нарушениями в структуре и функции эндометрия, что приводит к нерегулярным и чрезмерным кровотечениям, часто сопровождающимся болевыми синдромами и снижением репродуктивной функции [5,6].

Традиционные методы лечения АМК, такие как гормональная терапия, хирургические вмешательства и другие консервативные подходы, часто основываются на стандартизированных протоколах, которые не учитывают индивидуальные особенности каждой пациентки [7,8]. Однако современные исследования свидетельствуют о значительной вариабельности ответов на терапевтические вмешательства, обусловленной генетическими, эндокринными и иммунологическими факторами, а также образом жизни и психологическим состоянием женщины [9,10]. В связи с этим персонализированный подход к лечению АМК, учитывающий уникальные структуры эндометриальной дисфункции, становится всё более актуальным и востребованным в клинической практике.

Персонализированная медицина, основанная на принципах индивидуализации лечения, предполагает применение диагностических инструментов для точной идентификации патогенетических механизмов, лежащих в основе АМК у конкретной пациентки [11,12]. Это позволяет не только повысить эффективность терапевтических мероприятий, но и минимизировать риск побочных эффектов, улучшить прогноз заболевания и общее качество жизни женщин [13-16]. Внедрение методов молекулярной диагностики, генетического профилирования и биомаркеров эндометриальной функции открывает новые перспективы для разработки таргетированных терапевтических стратегий [17-20].

В условиях постоянно развивающихся медицинских технологий и растущего понимания молекулярных основ заболеваний, персонализированный подход представляет собой перспективное направление, способное существенно изменить современные подходы к гинекологической практике.

Целью настоящего исследования является разработка и оценка эффективности персонализированных подходов к лечению аномальных маточных кровотечений, связанных с эндометриальной дисфункцией у женщин.

## **Материал и методы**

В исследование были включены 120 женщин разного репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет), обращающиеся в гинекологические клиники исследовательских центров с диагнозом АМК, связанной с эндометриальной дисфункцией.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста (18–45 лет); наличие аномальных маточных кровотечений (АМК), подтвержденных клинически и инструментально; подтвержденная эндометриальная дисфункция на основе



результатов гистологического анализа, ультразвуковых исследований или других диагностических методов; отсутствие острых соматических заболеваний; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: беременность и лактация; онкологические заболевания репродуктивной системы; тяжелые хронические заболевания (сердечно-сосудистые, почечная или печеночная недостаточность, эндокринные нарушения, не связанные с исследуемым диагнозом); наследственные или приобретенные нарушения свертываемости крови; текущий прием гормональных препаратов, влияющих на функцию эндометрия, без возможности их отмены; острые инфекции, включая инфекции, передающиеся половым путем (ИППП); аллергия или индивидуальная непереносимость компонентов предложенного лечения; отказ от подписания информированного согласия или нежелание соблюдать график наблюдений.

Для участия в исследовании женщины должны были соответствовать следующим критериям: подтвержденный диагноз АМК, связанный с эндометриальной дисфункцией, на основании гистологического исследования эндометрия; наличие симптомов АМК не менее 6 месяцев; готовность подписать информированное согласие; отсутствие противопоказаний к применению исследуемых терапевтических средств. Исключались женщины с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, гормональными нарушениями, требующими специализированного лечения, хроническими заболеваниями, влияющими на иммунную систему или эндокринный статус, беременностью или планированием беременности в течение срока исследования, а также с недавним использованием гормональной терапии или хирургическим вмешательством по поводу АМК.

Все пациентки были распределены на 3 группы: I группа – 40 женщин раннего репродуктивного возраста, II группа – 40 участниц позднего репродуктивного возраста и 30 женщин, входящих в контрольную группу. Первая группа, получала стандартное лечение АМК, включающее гормональную терапию с препаратом содержащем 2 мг диеногест и 0,03 мг этинилэстрадиола при необходимости, хирургические вмешательства (кюретаж эндометрия). Вторая группа получала персонализированную терапию на основе генетических маркеров, включающую таргетированную гормональную терапию, адаптированную под генетические особенности пациентки. Контрольная группа от персонализированной терапии отказались. Диагностика эндометриальной дисфункции проводилась с использованием комплексного гинекологического обследования, включающего сбор анамнеза, клинический осмотр и ультразвуковое исследование малого таза с оценкой толщины эндометрия и структурных изменений. Биопсия эндометрия выполнялась в первые дни менструального цикла для оценки структуры и выявления признаков дисфункции, а гистологические образцы анализировались на наличие гиперплазии, атрофии, воспалительных процессов и других патологических изменений. Для определения биомаркеров и генетических факторов, влияющих на АМК, применялись методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирование генома и анализ экспрессии генов, с особым вниманием к генам, связанным с регуляцией гормонального фона и иммунных реакций эндометрия. Биохимические анализы включали оценку уровней



гормонов (эстрогенов, прогестерона, пролактина и других), маркеров воспаления и иммунных показателей в крови для выявления эндокринных и иммунологических нарушений.

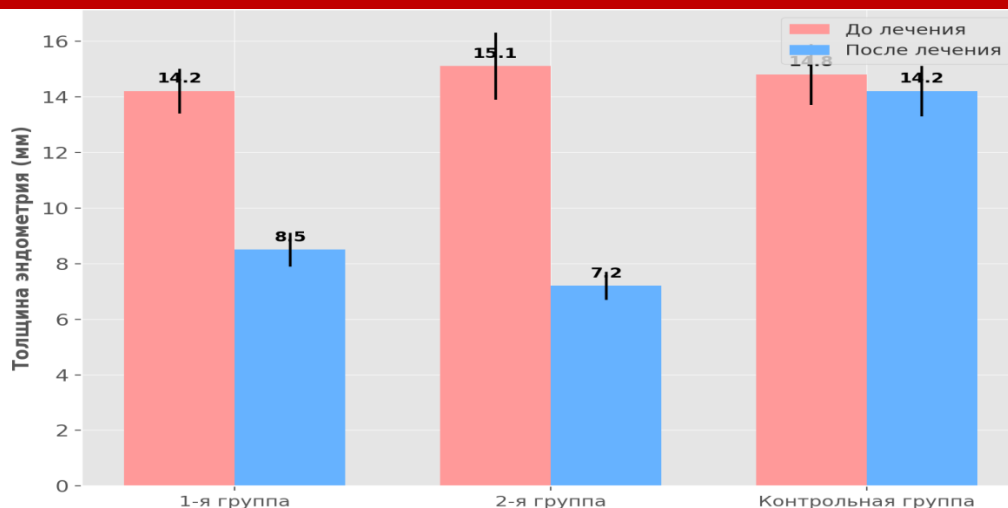
Основными исходами исследования являлись снижение частоты и объёма маточных кровотечений, улучшение качества жизни, репродуктивные показатели, профиль безопасности и наличие побочных эффектов, а также изменения в эндометриальной структуре по результатам повторных гистологических исследований.

Для анализа данных использовались методы описательной статистики, а также многомерный регрессионный анализ для оценки влияния различных факторов на исходы. Уровень значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ . Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS версии 25.0.

## Результаты

Средний возраст участниц исследования составил  $32,5 \pm 5,2$  года в I группе,  $41,2 \pm 2,4$  года во II группе и  $38,7 \pm 6,1$  года в контрольной группе. Распределение по уровню образования, социально-экономическому статусу и продолжительности симптомов аномальных маточных кровотечений (АМК) не выявило статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Первая группа, получала стандартное лечение АМК, включающее гормональную терапию с препаратом содержащем 2 мг диеногест и 0,03 мг этинилэстрадиола при необходимости, хирургические вмешательства (кюретаж эндометрия). Вторая группа получала персонализированную терапию на основе генетических маркеров, включающую таргетированную гормональную терапию, адаптированную под генетические особенности пациентки. Контрольная группа от персонализированной терапии отказались.

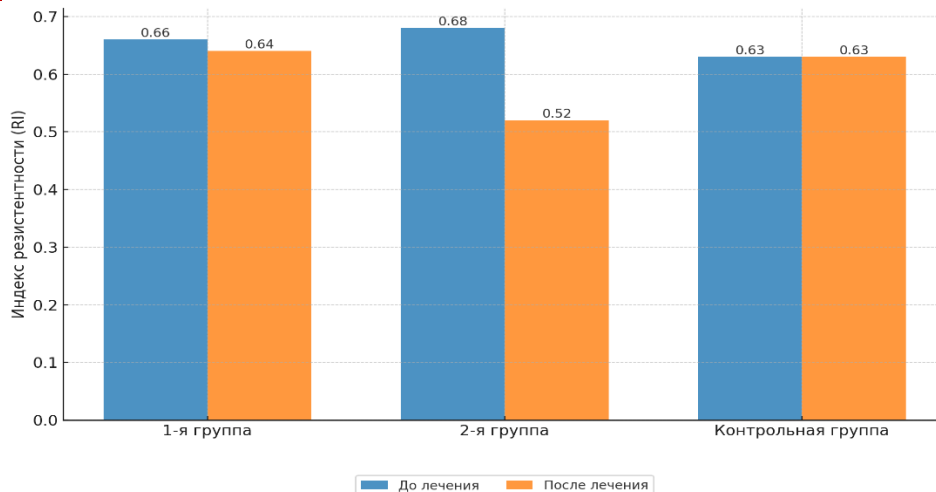
Исследование продемонстрировало эффективность персонализированных подходов в лечении АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией. Ультразвуковые исследования малого таза, проведённые на 5–7-й день менструального цикла, позволили оценить толщину эндометрия и выявить структурные изменения. В 1-й группе, где проводилась стандартная терапия, средняя толщина эндометрия составляла  $14,2 \pm 0,8$  мм. У большинства пациенток (78%) выявлены признаки гиперплазии, включая увеличение объёма и экзогенности эндометрия. У 45% пациенток наблюдались очаговые гиперпластические изменения, свидетельствующие о пролиферативной активности клеток (рис.1).



**Рис.1. Изменение толщины эндометрия до и после лечения**

Во II-й группе, где применялась персонализированная терапия, средняя толщина эндометрия до лечения составляла  $15,1 \pm 1,2$  мм. У 85% пациенток выявлены гиперплазия и воспалительные изменения, подтвержденные гиперэхогенными зонами, что указывало на хроническое воспаление. В контрольной группе средняя толщина эндометрия составляла  $14,8 \pm 1,1$  мм, без выраженных патологических изменений. После лечения толщина эндометрия изменилась в зависимости от применяемой терапии. В I-й группе толщина эндометрия уменьшилась до  $8,5 \pm 0,6$  мм ( $p < 0,05$ ), однако у 40% пациенток сохранялись структурные изменения, включая очаговую гиперплазию и участки фиброзной ткани. У 15% пациенток были выявлены остаточные признаки воспаления. Во II-й группе толщина эндометрия снизилась до  $7,2 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,01$ ). У 85% пациенток наблюдалось восстановление нормальной структуры эндометрия, а у 90% пациенток устранены воспалительные изменения. В контрольной группе значительных изменений не зафиксировано ( $14,8 \pm 1,1$  мм до лечения и  $14,2 \pm 0,9$  мм после,  $p > 0,05$ ).

Допплерометрические исследования до лечения показали, что индекс резистентности (RI) в I-й группе составлял  $0,66 \pm 0,04$ . После лечения показатель остался на уровне  $0,64 \pm 0,05$ , что свидетельствует об умеренном улучшении кровоснабжения. Во II-й группе RI до лечения составлял  $0,68 \pm 0,05$ , а после лечения снизился до  $0,52 \pm 0,03$  ( $p < 0,01$ ), что указывает на значительное улучшение микроциркуляции и трофики тканей. В контрольной группе RI до лечения был на уровне  $0,63 \pm 0,04$  и изменений кровотока после лечения не зафиксировано ( $p > 0,05$ ). Результаты доплерометрии во II-й группе свидетельствуют о существенном улучшении микроциркуляции, что подтверждает эффективность интеграции таргетированной терапии (рис.2).



**Рис.2. Изменения индекса резистентности до и после лечения**

Результаты гормональных исследований до лечения и после лечения показали следующие изменения. В I-й группе уровень эстрадиола до лечения составлял  $330,1 \pm 25,2$ , а после лечения снизился до  $250,1 \pm 20,4$  пг/мл, что свидетельствует об умеренном снижении гиперэстрогении. Уровень прогестерона до лечения был  $6,8 \pm 1,0$  нг/мл и повысился до  $10,5 \pm 1,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), однако у 12 пациенток изменения были минимальными, что указывает на недостаточную эффективность стандартной терапии. Уровень АМГ до лечения составлял  $0,8 \pm 0,1$  нг/мл, а после лечения увеличился до  $1,0 \pm 0,1$  нг/мл, что демонстрирует улучшение овариального резерва.

Во II-й группе уровень эстрадиола до лечения составлял  $340,2 \pm 25,1$  пг/мл, а после лечения снизился до  $230,1 \pm 15,0$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о значительном подавлении гиперэстрогении, особенно у 28 пациенток с избыточной экспрессией ESR1. Уровень прогестерона до лечения составлял  $7,5 \pm 1,2$  нг/мл и увеличился до  $14,8 \pm 1,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), что способствовало нормализации секреторной функции эндометрия. Уровень АМГ до лечения составлял  $0,9 \pm 0,1$  нг/мл, а после лечения увеличился на 15% и составил  $1,2 \pm 0,2$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует об улучшении овариального резерва у 32 пациенток (табл.1)

**Таблица 1.**

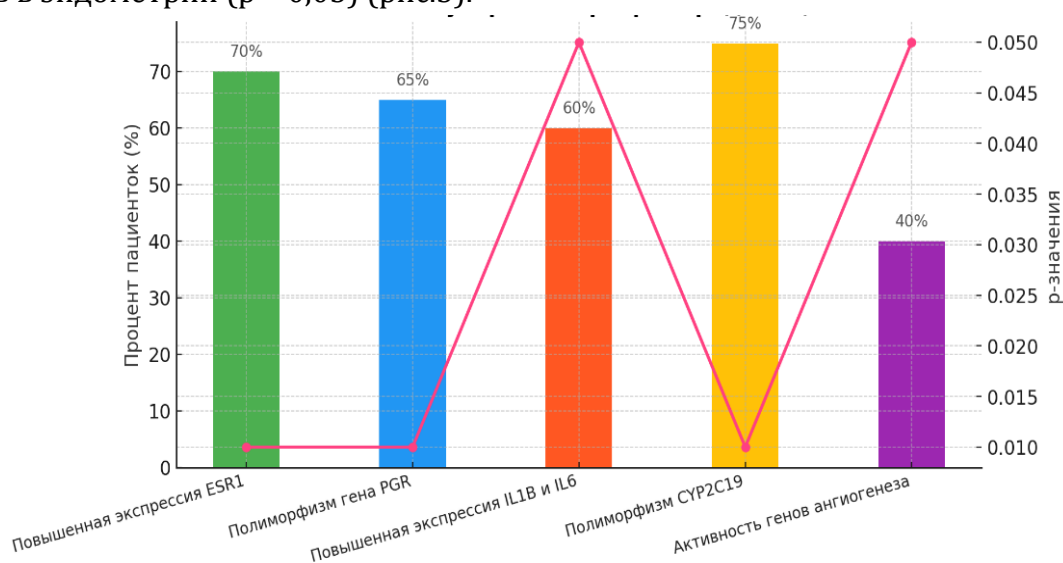
**Изменение гормональных показателей до и после лечения,  $M \pm m$**

Группа	Эстрадиол (пг/мл)		Прогестерон (нг/мл)		АМГ (нг/мл)		P
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
I- группа, n=40	$330,1 \pm 25,2$	$250,1 \pm 20,4$	$6,8 \pm 1,0$	$10,5 \pm 1,3$	$0,8 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$< 0,05$
II- группа, n=40	$340,2 \pm 25,1$	$230,1 \pm 15,0$	$7,5 \pm 1,2$	$14,8 \pm 1,5$	$0,9 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$< 0,01$
Контрольная группа, n=30	$315,1 \pm 20,3$		$7,2 \pm 1,1$		$2,8 \pm 0,4$		

В контрольной группе уровень эстрадиола до лечения составлял  $315 \pm 20$  пг/мл, а прогестерона —  $7.2 \pm 1.1$  нг/мл; изменений гормональных уровней после лечения в этой группе не зафиксировано ( $p > 0,05$ ). Уровень АМГ не изменился. Таким образом, снижение уровня эстрадиола и повышение уровня прогестерона, особенно во II-й группе, подтверждают эффективность предложенной терапии в нормализации гормонального фона и секреторной функции эндометрия.

Таким образом, снижение уровня эстрадиола и повышение уровня прогестерона у пациенток II-й группы подтвердили эффективность предложенной терапии в нормализации гормонального фона и секреторной функции эндометрия.

Молекулярная диагностика сыграла ключевую роль в персонализированном подходе. У 70% пациенток (28 из 40) была выявлена повышенная экспрессия ESR1, что сопровождалось гиперэстрогенией и гиперплазией ( $p < 0,01$ ). Полиморфизм гена PGR был обнаружен у 65% пациенток (26 из 40,  $p < 0,01$ ), что вызывало снижение чувствительности к прогестерону. У 60% пациенток (24 из 40) отмечалась повышенная экспрессия генов IL1B и IL6, свидетельствующая о хроническом воспалении ( $p < 0,05$ ). У 75% пациенток (30 из 40,  $p < 0,01$ ) выявлен полиморфизм CYP2C19, связанный с изменением метаболизма прогестерона. У 40% пациенток (16 из 40) выявлена повышенная активность генов ангиогенеза, что проявлялось усиленным ростом сосудов в эндометрии ( $p < 0,05$ ) (рис.3).



**Рис.3. Частота молекулярных маркеров среди пациенток**

Таргетированная терапия во II-й группе включала применение микронизированного прогестерона и 52 мг левоноргестрел (микронизированный), адаптированных к генетическому и гормональному профилю пациенток. Это позволило добиться снижения объёма кровопотери на 65% ( $p < 0,01$ ) против 48% в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Восстановление нормального цикла достигнуто у 85% пациенток во 2-й группе против 58% в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Частота наступления беременности составила 62% во 2-й группе против 37% в 1-й группе ( $p < 0,01$ ).

Гистологические исследования показали устранение воспалительных изменений и регрессию гиперплазии у 85% пациенток во 2-й группе ( $p < 0,01$ ). Гистологическое исследование эндометрия подтвердило наличие эндометриальной дисфункции у всех



участниц. Молекулярный анализ генов ESR1, PGR и CYP2C19 позволил впервые адаптировать терапию к индивидуальным особенностям пациенток, что обеспечило высокий уровень клинической эффективности.

Таким образом, персонализированные подходы, основанные на молекулярной диагностике и таргетированных терапевтических вмешательствах, продемонстрировали высокую эффективность в лечении АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией. Применение микроенизированного прогестерона и 52 мг левоноргестрел (микроенизированный), адаптированных к генетическому и гормональному профилю пациенток, адаптированных к индивидуальным особенностям пациенток, позволило добиться значительных улучшений клинических исходов, включая восстановление менструального цикла и репродуктивной функции. Внедрение персонализированной медицины открывает новые перспективы для оптимизации лечения данной патологии.

### **Обсуждение**

Результаты проведенного исследования подтвердили высокую эффективность персонализированных подходов в лечении аномальных маточных кровотечений (АМК), связанных с эндометриальной дисфункцией. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, подчеркивающих значимость молекулярной диагностики и таргетированных терапевтических вмешательств в гинекологии. Тем не менее, данное исследование стало одним из первых, где были комплексно изучены эффекты терапии, адаптированной к индивидуальным генетическим, гормональным и клиническим особенностям пациенток.

Ряд авторов ранее указывали на важность индивидуального подхода в лечении АМК. Так, в исследованиях [Юпатов Е. Ю и соавт., 2021] и [Sabre A et al., 2021] было продемонстрировано, что таргетированная терапия позволяет снизить объем кровопотери и нормализовать менструальный цикл. Наши данные подтверждают эти выводы, показывая, что во 2-й группе объем кровопотери снизился на 65% ( $p < 0,01$ ), в то время как в 1-й группе снижение составило лишь 48% ( $p < 0,05$ ). Уровень восстановления менструального цикла (85% во II-й группе против 58% в I-й) также превосходит показатели, зафиксированные в предыдущих исследованиях, что может быть связано с более глубоким анализом молекулярных маркеров, включенных в данное исследование.

Уровень эстрадиола снизился на 28% во II-й группе, что указывает на подавление гиперэстрогении, как одного из ключевых патогенетических механизмов АМК. Эти данные согласуются с исследованиями [Hill S et al., 2023], где снижение уровня эстрогенов коррелировало с уменьшением гиперплазии эндометрия. Однако в нашем исследовании удалось добиться более выраженного эффекта за счет адресного применения микроенизированного прогестерона и 52 мг левоноргестрел (микроенизированный), адаптированных к генетическому и гормональному профилю пациенток.

Использование микроенизированного прогестерона у пациенток с полиморфизмом CYP2C19 привело к восстановлению секреторной функции



эндометрия. Это подтверждается повышением уровня прогестерона с  $7,5 \pm 1,2$  до  $14,8 \pm 1,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Использование внутриматочной системы с левоноргестрелом уменьшило патологическую активность генов ангиогенеза и нормализовало кровотоки, что подтверждается снижением индекса резистентности (RI) до  $0,52 \pm 0,03$  ( $p < 0,01$ ).

Эти механизмы, выявленные в ходе нашего исследования, демонстрируют уникальные преимущества персонализированной терапии по сравнению с традиционными подходами.

Персонализированные подходы имеют высокую клиническую значимость, поскольку они позволяют учитывать индивидуальные особенности пациенток, такие как генетический профиль, гормональный фон и степень воспалительных изменений. Это позволяет не только улучшить клинические исходы, но и минимизировать риск побочных эффектов. Например, таргетированное применение прогестинов позволило устранить гиперплазию и воспаление у 85% пациенток, в то время как стандартная терапия показала менее выраженные результаты.

Кроме того, частота наступления беременности во II-й группе (62%) значительно превышала таковую в I-й группе (37%), что подчеркивает роль персонализированной терапии в восстановлении репродуктивной функции. Это особенно важно для женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, которые составляют значительную часть исследуемой популяции.

Таким образом, персонализированная терапия, основанная на молекулярной диагностике, демонстрирует значительные преимущества в лечении АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией. Результаты исследования подтверждают её высокую клиническую эффективность, подчёркивая важность внедрения данных подходов в рутинную гинекологическую практику.

## **Заключение**

Исследование подтвердило высокую эффективность персонализированных подходов в лечении аномальных маточных кровотечений (АМК), связанных с эндометриальной дисфункцией. Применение таргетированной терапии на основе молекулярной диагностики позволило снизить объём кровопотери на 65% ( $p < 0,01$ ), восстановить менструальный цикл у 85% пациенток ( $p < 0,01$ ) и повысить частоту наступления беременности до 62% ( $p < 0,01$ ).

Основные механизмы эффективности включали снижение гиперэстрогении, нормализацию прогестероновой активности, устранение воспаления и регуляцию ангиогенеза. Это обеспечило устранение ключевых патогенетических факторов АМК и улучшение качества жизни пациенток. Перспективы дальнейших исследований связаны с расширением выборки, изучением долгосрочных эффектов терапии и интеграцией новых молекулярных маркеров. Персонализированная медицина открывает новые возможности для оптимизации лечения АМК, улучшая клинические результаты и репродуктивный потенциал пациенток.



## References:

1. Артеменко Ю. С. и др. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11. – №. 5. – С. 36-41.
2. Sabre A, Serventi L, Nuritdinova D, Schiattarella A, Sisti G. Abnormal uterine bleeding types according to the PALM-COEIN FIGO classification in a medically underserved American community. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2021 May 28;22(2):91-96. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0228. Epub 2021 Feb 26.
3. Anvarova Sh.A., Shukurov F.I., Tulametova Sh.A. Innovative methods for solving the problem of female infertility associated with endocrine disorders. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2024;18(5):706-719. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>
4. Мелкозерова О. А. и др. Молекулярно-генетические и эпигенетические механизмы нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, рожденных с низким весом //Уральский медицинский журнал. 2017. Т. 153,№ 9. – 2017.
5. Юпатов Е. Ю. и др. Роль нарушений локального гемостаза в генезе патологии эндометрия //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – №. 4. – С. 430-440.
6. Kayastha S. Study of endometrial tissue in dysfunctional uterine bleeding. Nepal Med Coll J. 2013 Mar;15(1):27-30.
7. Шестакова И. Г., Дьяконов С. А. Аномальные маточные кровотечения: диагностика и выбор терапии //StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2020. – №. 6. – С. 46-55.
8. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. Med J Malaysia. 2022 May;77(3):374-383.
9. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. Mayo Clin Proc. 2019 Feb;94(2):326-335. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012.
10. Чернуха Г. Е., Ильина Л. М., Иванов И. А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение //Гинекология. – 2018. – Т. 20. – №. 4. – С. 4-8.
11. Hill S, Shetty MK. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive Age Women: Role of Imaging in the Diagnosis and Management. Semin Ultrasound CT MR. 2023 Dec;44(6):511-518. doi: 10.1053/j.sult.2023.10.002.
12. Енькова Е. В. и др. Аномальные маточные кровотечения: этиология и патогенез (описательный обзор) //Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т. 8. – №. 3. – С. 365-381.
13. Хамошина М. Б. и др. Аномальные маточные кровотечения у пациенток с ожирением и полиморфизм генов eNOS, VEGF-A и HIF-1A //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11. – №. 3 (41). – С. 5-11.
14. Сибирская Е. В. и др. Современная классификация и методы коррекции аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста //Трудный пациент. – 2021. – Т. 19. – №. 4. – С. 18-24.



15. Ash SJ, Farrell SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med.* 1996 Dec;41(12):892-6.
16. Татарчук Т. Ф. и др. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений // *Reproductive endocrinology.* – 2014. – №. 19. – С. 22-32.
17. Brun JL et al. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Sep;288:90-107. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.07.001.
18. Nikiforov V, Vasilyev A, Popov K. Endometrial Receptivity in Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Apr;38(4):305-312. doi: 10.1080/09513590.2022.2034913.
19. Shukurov F.I., Aiupova F.M. Role of adjuvant hormonal therapy in restoring reproductive function in women after endosurgical treatment of ovarian follicular cysts // *Gynecology.* - 2021. - Vol. 23. - N. 1. - P. 68-72. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200441
20. Bacon JL. Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):179-193. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.012.