

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

КАЛАНДАРОВА АМИНА НУРУЛЛАЕВНА

**ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДАГИ АЁЛЛАРДА ЦЕРВИКАЛ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯ ПАТОГЕНЕЗИДАГИ
КЛИНИК ВА ИММУНОГЕНЕТИК ҲУСУСИЯТЛАР**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2021

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

Каландарова Амина Нуруллаевна Оролбўйи минтақасидаги аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия патогенезидаги клиник ва иммуногенетик хусусиятлар.....	3
Каландарова Амина Нуруллаевна Клинико – иммуногенетические особенности в патогенезе цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин Приаралья.....	27
Kalandarova Amina Nurullayevna Clinic - immunogenetic features in the pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia in women of the Aral region.....	51
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	55

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

КАЛАНДАРОВА АМИНА НУРУЛЛАЕВНА

**ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДАГИ АЁЛЛАРДА ЦЕРВИКАЛ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯ ПАТОГЕНЕЗИДАГИ
КЛИНИК ВА ИММУНОГЕНЕТИК ҲУСУСИЯТЛАР**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.DSc/Tib470 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ҳамда «Ziynet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Арипова Тамарахон Уктамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик
Расмий оппонентлар:	Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич тиббиёт фанлари доктори Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Колесникова Наталья Владиславовна биология фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация химояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2021 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

З.С.Камалов

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

Н.Я.Файзуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

У.П.Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги Илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Аёллар саломатлигини сақлаш муаммоси – ҳар бир мамлакат учун замонамизнинг нисбатан устувор ва стратегик муҳим масалалардан бири бўлиб келмоқда. Иқтисодий ривожланган мамлакатларнинг барчасида бачадон бўйни саратони (ББС) касаллиги тобора ортиб бормоқда. Касалликни кечиши, репродуктив ёшдаги аёллар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фаркланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти маълумотиغا кўра, «...бачадон бўйни саратони касаллиги аёлларда учрайдиган кенг тарқалган саратон касалликлари орасида иккинчи ўринни эгаллайди»¹. Бачадон бўйни саратонини эрта тахшишлаш нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятга эга бўлмоқда. Аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия (CIN) ривожланишини олдини олиш, самарали даволаш усулларини қўллаш натижасида анча ютуқлар қўлга киритилганлигига қарамай, бачадон бўйни саратони пайдо бўлиш хавфининг ортишига олиб келмоқда. Шу муносабат билан аёлларда ББС келиб чиқишини олдини олиш, цервикал интраэпителиал неоплазия ривожланишининг фено-генотипик кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш илмий жиҳатидан замон талаби бўлиб қолмоқда.

Жаҳон миқёсида репродуктив ёшдаги аёлларда юзага келадиган касалликлар, жумладан, цервикал интраэпителиал неоплазия ривожланиш хавфини эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада аёллар организмнинг патологик ўзгаришларига олиб келувчи омилларни аниқлаш; репродуктив ёшдаги аёлларда ҳомиладорлик ва ҳомиладор бўлмаган даврларда скрининг назорати тизимини ишлаб чиқиш; цервикал интраэпителиал неоплазия келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, CIN хавфининг турли популяцияларда молекуляр-генетик омилларини аниқлаш, унинг аҳамиятли генотиплари ва номзод генлар аллел вариантларининг фенотипик кўринишлари билан ассоциациясини аниқлаш, касалликни олиб бориш протоколларини ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. CINли аёлларда тизимли ва локал иммунологик ҳолатини баҳолаш, касалликка мойилликни пайдо қилувчи генлар полиморфизминини аниқлаш, CIN ривожланиш даражасига қараб касаллик профилактикаси, ташхиси ва даволашнинг оптимал алгоритминини ишлаб чиқишсоҳа олимлари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Республикаимиз аҳолисига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, шунингдек, саратон касалликларинини эрта тахшишлаш ва профилактикасинини такомиллаштириш, ҳамда онкологик хизматни дунё стандартлари даражасигача етказишга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш бўйича

¹ Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг ҳисоботи, 2017.

чора-тадбирларида «...аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»² вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан холда, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, турли ёшдаги аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия келиб чиқиш хавфини эрта ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усулларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ–4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI.«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия патогенезидаги клиник ва иммуногенетик хусусиятларини аниқлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Department of Obstetrics and Gynecology (Англия), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), University of Oxford (Англия); Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, University Laval (Канада); Anderson саратон маркази (АҚШ), Gustav Russi институти (Франция), Sloan-Kettering мемориал саратон маркази (АҚШ), Милан шаҳридаги миллий саратон институти (Италия), Dana-Farber саратон Институти (АҚШ), Sun Yat-Sen Университети саратон маркази (Хитой), National Institute of Biomedical Genomics, П.А.Герцен номидаги онкологик илмий тадқиқот институти (Россия), Н.Н.Блохин номидаги Россия илмий онкологик маркази, академик В.И.Кулаков номидаги Республика акушерлик, гинекология ва перинатология илмий тадқиқот маркази (Россия), Иммунология ва инсон геномикаси институти ва

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

³ Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.acog.org, www.aafp.org, www.jhsph.edu, www.cpc.unc.edu, www.unc.edu, obsgyn.mcmaster.ca, www.figo.org, www.studylib.ru, www.ottawahospital.on.ca, www.uottawa.ca, www.unsw.edu.au, www.fadergs.edu.br, pushpagiri.in, ncagp.ru, www.ssmu.ru, www.bsmi.uz бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Цервикал интраэпителиал неоплазияни ташхислаш, клиник кўринишлари ва иммуногенетик ҳусусиятлари бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: цервикал интраэпителиал неоплазия (CIN) ривожланишининг асосий шартлардан бири инсон папилломавирус эканлиги исботланган (Sloan-Kettering мемориал саратон маркази, АҚШ); CIN Ни электрокоагуляция, криодеструкция ва радиотўлқинли жарроҳлик усуллари билан даволаш усули ишлаб чиқилган (International Federation of Obstetrics and Gynecology, FIGO); Россия илмий онкологик маркази ходимлари CIN Ни даволашда комбинацияланган усулларни қўлланилиши юқори самарадорлигини исботланган (П.А.Герцен номидаги онкологик илмий тадқиқот институти, Россия); цервикал интраэпителиал неоплазия рецидивларига оддий герпесвируснинг 2 серотипи сабабчи эканлиги исботланган (Hacattepe University, Туркия; University of British Columbia, Канада; The National Institute of Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Мексика); CIN ни патогенетик ташхислаш ва даволашнинг замонавий тизими такомиллаштирилган (Ohio State University, College of Medicine, University of North Carolina, АҚШ).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида интраэпителиал неоплазияни ташхислаш, даволаш, профилактикаси, клиник ва иммуногенетик ҳусусиятларни аниқлаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устивор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: турли миллат аёлларида CIN хавфига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; ВПЧ-16 ва ВПЧ-18 вируслари билан зарарланган хужайраларни ингибирловчи омилларни аниқлаш; бачадон бўйни эпителиал хужайралари ўсишига ретиноидлар (бета-каротин ва витамин А) таъсирини аниқлаш; ташхислашда биокимёвий ва гормонал кўрсаткичлар ҳолатидаги ўзгаришларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш; иммуногенетик тадқиқотлар ёрдамида CIN келиб чиқишига сабабчи ген номзодларни аниқлаш; цервикал интраэпителиал неоплазия билан хасталанган беморларда TNF–G 308A ген полиморфизмига боғлиқлик механизмларни аниқлаш; одам папилломавирус ташувчанлик шаклланишини олдини олиш ва олдиндан ахборотлаш мезонларини ишлаб чиқишни такомиллаштириш; аёллар ўлимини камайтиришни таъминлайдиган даволаш-профилактика чора-тадбирларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бачадон бўйни саратонли касалликлари муаммоси бўйича кўпгина тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, уларда гениталия патологияларининг этиологик, клиник ва морфологик томонлари кўриб чиқилган. Бу муаммонинг алоҳида жихатлари етарлича ўрганилган ҳамда мамлакатимиз ва чет эллик олимларнинг илмий ишларида келтирилган (Ашрафян Л.А.; Бестаева Н.В., Василенко Л.В.; Довлетханова Э.Р.; Захирова Н.Н.; Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Краснопольский В.И.; Куевда Д.А.; Назарова Н.М.; Минкина Г.Н.; Муйжнек Е.Л.; Подзолкова Н.М.; Прилепская В.Н.; Роговская С.И.; Савичева А.М.; Терехнева Л.И.; Хакимов Ф.М. ; Шахова Н.М.; Шипулина О.Ю.; Amant F. Bosch X.; Hills N.K. et al.;

П'yasova D.; Kyrgiou M., Koliopoulos G.; Miyatake T.; Munoz N.; Sherman M.E.; Szarewski A.; Wright V.; Uccella S. ва бошқалар). Иммунитетнинг ҳолати (Абрамовских О.С., 2010; Зароченцева Н.В., 2012; Минкина Г.Н., 2010; Подистов Ю.И., 2006; Серова О.Ф., 2012; Alward E.K. et al., 2006; Halaska M.J. et al., Russomano F., 2004; Selleret L. et al., 2007). Аввал ўтказилган бир қатор тадқиқотларда дисплазия ва ББС да p16 ва E7 биомаркерларни аниқлашнинг аҳамияти кўрсатилган (Евстигнеева Н.П., 2007; Раскин Г.А., 2009; Городецкая С.Б., 2010; Короленкова Л.И., 2010; Роговская С.И., 2011; Ахметзянова А.В., 2012; Bottley G. et. al., 2008; Lampley E.C. et al., 2007; Schledermann D.; Van Calsteren K., et al., 2008).

1968 йилда Richart “цервикал интраэпителиал неоплазия (CIN)”нинг 3 босқичи бўйича аниқланадиган, бачадон бўйни саратонолди ҳолати таснифидан фойдаланишни таклиф этган. CIN I – енгил (кучсиз, оддий эпителиал дисплазия), CIN II – ўртача, CIN III – оғир эпителиал дисплазия ва ички эпителиал карциномага москелади. Иммун жавоби паст бўлган аёллар персистент инфекцияга тез чалинадилар, ҳамда уларда CIN ва ББС ривожланиш хавфи жуда юқоридир.

Ўзбекистонда бачадон бўйни саратон олди касалликлари, цервикал интраэпителиал неоплазияси эпидемиологияси, уларни ташхислаш ва даволаш борасида қатор илмий ишлар олиб борилмоқда (Юсупова М.А., Бекметова Ш.К., Хайтбоев Ж.А.2017, Алмухамедова Б.Г., Алиева Д.А.2018); бироқ, экологик ноқулай Оролбўйи худуди шароитларида турли даражадаги цервикал интраэпителиал неоплазиянинг ривожланиш патогенезида иммуногенетик ўзига хос хусусиятларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар жуда кам ўтказилган.

Шу сабабли, бачадон бўйни саратонолди шикастланишларда иммунологик, молекуляр-генетик тадқиқотларнинг диагностик потенциалини аниқлаш ва баҳолаш жуда долзарбдир. Буларни амалга ошириш натижасида цервикал интраэпителиал неоплазия билан оғриган беморларни кўриқдан ўтказиш ва даволаш алгоритмларини такомиллаштириш имконини беради.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ K11-384 сонли «Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияда иммун жавоби молекуляр-генетик назорати механизми» (2015-2019 йй.) амалий лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Оролбўйи минтақасидаги аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия патогенезидаги клиник ва иммуногенетик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кольпоскопик ва цитоморфологик белгилар асосида Оролбўйи худудида яшовчи репродуктив ёшдаги аёлларда CINнинг структураси ва клиник кечишини аниқлаш;

назоратдаги аёллар контингентидида инфекциялар мавжудлиги ва йўлдош касалликларни аниқлаш;

цервикал интраэпителиал неоплазиянинг ривожланиш даражасига боғлиқ аёллардаги тизимли ва локал иммунологик реактивликни баҳолаш;

CIN бўлган аёлларда фолат цикли полиморфизми (*MTHFR*) ва *IL-17A* генлар генотиплари ва аллелларининг тарқалиш хусусиятларни аниқлаш;

CIN билан оғриган аёлларда иммуномодуляторлар билан коррекцияловчи чора-тадбирлар самарадорлигини баҳолаш;

CIN ривожланиш даражасига қараб касаллик профилактикаси, ташҳиси ва даволашнинг оптимал алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015-2019 йилларда Қорақалпоғистон Республикаси ҳудудий перинатал маркази назоратида бўлган CIN касаллигининг турли даражаси билан касалланган 145 нафар бемор ҳамда назорат гуруҳи учун 30 нафар соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон ва зардоби иммунологик, молекуляр-генетик тадқиқотлар учун ҳамда цервикал шилимшиғи иммунологик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, бактериологик, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Оролбўйи ҳудудида яшовчи аёлларда цервикал интраэпителиал ривожланишига мойиллик *MTHFR* генининг гомозигот *A/A1298 A>C* генотипи ва *A* аллелига, касалликка протекторлик эса гетерозигот *A/C* генотипига боғлиқ бўлиши исботланган;

илк бор аёлларда CIN II-III ривожланишига мойиллик *IL-17A* генининг *G* аллели ва *GG* генотипига, касалликка резистентлик эса - *A (rs2275913)* аллели билан узвий боғлиқлиги исботланган;

CIN Iга чалинган аёлларда иккиламчи иммунтанқислик ҳолатининг пайдо бўлиши иммунитет хужайравий бўғинида *CD3+* ва *CD4+* лимфоцитлар сонининг камайиши, *CD16+*, *CD25+* ва *CD95+* хужайралар сони ортиши ва гуморал бўғиндаги *IgM*, *IL-1β*, *IL-8*, *IL-10*, *IFNγ*, *TNFα* миқдор кўрсаткичларининг юқори даража бўлиши билан пропорционал боғлиқ бўлиши аниқланган;

CIN IIга чалинган аёлларда иммун тизим етишмовчилигининг юзага келиши тизимли иммунитетнинг супрессорлик (*CD8+*) ва киллерлик (*CD16+*) фаоллиги ортиши, иммуноглобулинлар (*IgA*, *IgG*) ва цитокинлар (*IL-8*, *IL-10*, *IFNγ*) миқдорининг юқори даражага кўтарилиши ҳамда *HΦA*, *CD25+*, *CD95+* лимфоцитлар сони, *IL-1β* ва *TNFα* миқдор кўрсаткичлари камайиши билан узвий боғлиқлиги исботланган;

CIN IIIга чалинган аёлларда чуқур иммунтанқислик ҳолати ва унинг оғирлик даражаси иммун тизим адаптив (*CD3+*, *CD4+*, *CD20+*, *CD25+*, *CD95+*, *CDHLA DR+*) ва туғма иммунитет (*CD16+*, *HΦA*, *IL-1β*, *IFNγ*, *TNFα*) кўрсаткичлари етишмовчилиги, иммунитетнинг супрессорлик фаоллиги, иммуноглобулинлар (*G*, *A*, *M*) ва цитокинлар (*IL-10*, *IL-17A*) миқдор кўрсаткичларининг юқори бўлиши билан боғлиқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор бачадон бўйни интраэпителиал шикастланиши ривожланиши

патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини берувчи тизимли ва локал иммунитет ҳолати кўрсаткичлари аниқланган;

илк бор CIN II билан оғриган аёлларни комплекс даволашга иммункоррекцияловчи Биофлазид препаратини киритилиши иккиламчи иммунтанқислик ҳолатини яхшиланишига олиб келиши аниқланган;

CIN III билан оғриган аёлларда Имуномакс препаратини киритилиши иммунитет бузилган бўғинларини қайта тикланишини таъминлаши аниқланган;

иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари асосида ББС профилактикаси, даволаш ва давомийлигини прогноз қилиш учун CIN билан оғриган аёлларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Оролбўйи минтақасидаги аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия патогенезидаги клиник ва иммуногенетик хусусиятларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган; CIN юзага келиши ва ривожланиш хавфини юзага келтиришда *MTHFR* полиморфизмига боғлиқлиги; CIN II-III ривожланиш хавфи *IL-17A (rs2275913)* ген полиморфизмининг *G* аллели ва *GG* генотиби билан боғлиқлиги, резистентлик эса - *A (rs2275913)* аллелига боғлиқлиги; CIN турли даражаларида иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғинидаги ўзгаришларга узвий боғлиқлигини аниқланиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тизимли ва локал иммунитет ҳолатида аниқланиши, CIN II ва CIN III билан оғриган аёлларни комплекс даволашга иммункорригирловчи препаратларини киритилиши иккиламчи иммунодефицит ҳолатини яхшиланишига олиб келиши, иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари асосида ББС профилактикаси, даволаш ва давомийлигини прогноз қилиш учун CIN билан оғриган аёлларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги аёлларда бачадон бўйни интраэпителиал шикастланиши ривожланиши олдини олиши ва асоратларни камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Оролбўйи минтақасидаги аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия патогенезидаги клиник ва иммуногенетик хусусиятлар бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Цервикал интраэпителиал неоплазияларда яллиғланишга хос цитокинлар миқдорини аниқлашнинг диагностик аҳамияти» услубий

тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 29 июлдаги 8н-д/184-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши цервикал интраэпителиал неоплазияларда яллиғланишга хос цитокинлар миқдорлари ўзгаришларини эрта аниқлаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

«Цервикал интраэпителиал неоплазияларда иммункорригирловчи даволашнинг самарадорлиги» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 июлдаги 8н-д/184-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши цервикал интраэпителиал неоплазияли аёлларда касалликни даволаш чора-тадбирларига иммункорригирловчи препаратларни ўз вақтида киритиш орқали даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган;

цервикал интраэпителиал неоплазиянинг ривожланишининг клиник ва иммуногенетик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Қорақалпоғистон Республикаси худудий перинатал маркази клиникаси, Нукус шаҳар 2-сонли оилавий поликлиникаси, Аҳоли репродуктив саломатлиги маркази Хоразм филиали ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Хоразм филиали амалиётларига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 21 декабрдаги 8н-з/203-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши аёлларда цервикал интраэпителиал неоплазия касаллигини эрта ташхислаш, касаллик оқибатида бачадон бўйни саратони шаклланишини эрта аниқлаш, касаллик асоратларини камайтириш ҳамда уларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш билан тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 10 та, жумладан 8 та ҳалқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш нашр этилган бўлиб, шундан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 192 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти

очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Цервикал интраэпителиал неоплазиянинг замонавий концепцияси: клиник, иммунологик ва молекуляр генетик жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида цервикал интраэпителиал неоплазиялар эпидемиологияси, генетикаси ва диагностикаси ҳақидаги замонавий тушунчалар таҳлил этилган. Иммуно тизими фаолияти, цервикал интраэпителиал неоплазиялар патогенезидаги молекуляр-генетик аспектлар, ҳамда CIN касаллигида коррекцияловчи чора-тадбирлар тўғрисидаги маълумотлар таҳлили ўтказилган.

Диссертациянинг «**Текширилган аёлларнинг клиник тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ишда қўлланилган тадқиқот усуллари келтирилган. Қорақалпоғистон Республикаси ҳудудий перинатал маркази маслаҳат поликлиникасига 2015-2019 йиллар давомида мурожаат қилган бачадон бўйни турли патологиялари билан касалланган 600 нафар аёлларнинг текширув натижалари келтирилган. Шулардан, репродуктив ёшидаги (23-40 ёш) 145 аёлда турли даражали CIN аниқланган бўлиб, уларга клиник, инструментал, иммунологик, молекуляр-генетик тадқиқотлар ва даволаш чора-тадбирлари ўтказилди. Кўриқдан ўтказилган 145 аёлнинг 34 тасида (23,4%) - CIN I, 65 (44,8%) аёлда – CIN II ва 46 (31,7%) аёлда - CIN III кузатилган.

Клиник текширувлар ўз ичига гинекологик кўриқ, кольпоскопик кўриқ ва ультратовуш диагностикасини қамраб олади. Лаборатория текширувларига – цитологик тадқиқотлар (ПАП-тест), цервикобиоптатларни морфологик ўрганилиши, иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар кирази. Тадқиқотнинг иммунологик усуллари ЎзР ФА Иммунология ва геномика институтида иммунитет ҳолатининг асосий курсаткичларини микдорий баҳолаш усуллари ердамида амалга оширилди, яъни: Ф.Ю.Гариб ва ҳаммуаллифларнинг усули (1995) бўйича LT серияси моноклонал антитаначалар ёрдамида CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-, CD20+-, CD25+-, CD95+- и CDHLA+-лимфоцитларнинг фоиздаги ва абсолют микдори аниқланади.

Асосий синфга кирадиган IgG, IgA, IgM иммуноглобулинлар концентрацияси микдори ИФТ усулида аниқланган. Қон нейтрофилларининг фагоцитар фаоллиги (НФФ) В.П.Кудрявцева (1983) бўйича латексли заррачалар ёрдамида аниқланган, циркуляцион иммуно комплексларнинг даражаси (ЦИК) Naskova et al. (1978) усули бўйича аниқланган. Бу усул, муҳитда полиэтиленгликол (ПЭГ, молекуляр массаси - 6000) мавжуд шароитда, иммуно комплекслар таркибидаги иммуноглобулинларнинг мономерлар эрувчанлигини нефелометрия қилиш ва кейинчалик ўрганилаётган зардобларни фотокалориметрда (КФК – 2М, тўлқин узунлиги 450 нм) ўлчашга асосланган.

IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN α , IFN γ ва IL-17A цитокинлар концентрацияси берилган кўрсатмаларга мувофиқ ИФТ усулида аниқланган. Синовларда

Санкт-Петербург махсус тозаланган биопрепаратлар илмий-текшириш Институтига қаршли “Цитокин” МЧЖ реактивларидан фойдаланилган.

Хламидия, микоплазма ва уреоплазмалар идентификацияси иммунофермент таҳлил усулида ҚР Тери-таносил касалликлари диспансерида ўтказилган (лаборатория мудирини Арнаутова Н.С.). Жинсий йўл орқали юқадиган инфекцияларга қарши қон зардобидидаги А, М ва G синфи иммуноглобулинларини аниқлаш учун Hospitex (Италия) фирмасининг ювиш ускунаси ва ИФТ-анализаторини ишлатган ҳолда, «Вектор Бест» иммунофермент тест-системасидан (Россия, Новосибирск) фойдаланилган.

Цервикал канал микробли пейзажини бактериологик тадқиқ қилиш ҚР РПМ клиникасининг лабораториясида ўтказилган (лаборатория мудирини Г.Ўразымбетова). Қин биоценозининг микроскопик характеристикаси Б.И. Медведев ва бошқ. (2001) тавсиялари асосида ўтказилган.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва геномика Институтида, полимераз занжир реакцияси ва рестрикция фрагментларининг узунлик полиморфизми таҳлилидан фойдаланган ҳолда, ДНКни ажратиш, MTHFR гени аллеллар вариантларининг таҳлили ва қон намуналаридаги IL-17A гени полиморфизминини аниқлаш орқали ўтказилган. Иммунокоррекцияловчи чора-тадбирлар Пависин, Биофлазид ва Иммуномакс препаратларидан фойдаланган ҳолда ўтказилган.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили MS Office пакетининг Excel дастури, STATISTICA-6 дастури ҳамда R дастури ва Statgraphics Plus 5.0. дан фойдаланган ҳолда, IBM – АТ шахсий компьютерда ўтказилган. Статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар $P < 0,05$ бўлганида инобатга олинган.

Диссертациянинг **«Қорақалпоғистон Республикасида яшовчи бачадон бўйни патологияси бўлган аёлларнинг клиник-инструментал-лаборатория характеристикаси»** деб номланган учинчи бобида бачадон бўйни касалликлари билан оғриган аёлларнинг клиник-анамнестик таҳлил натижалари келтирилган. 2015-2019 йиллар давомида консултатив поликлиникага мурожат қилган, бачадон бўйни касалликлари билан оғриган аёлларнинг 600 таси ретроспектив равишда таҳлилдан ўтказилган; тиббий карталар кетма-кет танлаш орқали ажратиб олинган. Аёллар репродуктив анамнезининг бир қатор параметрлари, ягона услубиёт ёрдамида, қиёсий ўрганилди: аёллар анамнезидаги гинекологик патология ҳамда амбулатор кўрик пайтида қайд этилган гинекологик касалликлар ўрганиб чиқилган.

Амбулатор карталарнинг таҳлилига кўра, 78,3% пациентларда консултатив поликлиникадаги кузатувлар давомийлиги 1-3 йилни ташкил қилган; 13,0% да – 4-6 йил; 3,7% да – 7-9 йил, ва фақат 5% да – 10 йил ва ундан юқори. Бир йил ичида кўриқдан бир-икки марта ўтганлар сони 87% ни ташкил қилган. Анамнез таҳлилига кўра, гениталиялар (аёл жинсий аъзолари) яллиғланиши билан касалланган аёллар сони – 56,5% ташкил қилган. Касалланишнинг содир бўлиш тезлиги бўйича иккинчи ўринни бачадон бўйни патологиялари эгаллади (жумладан, мураккаб эктопия ёки эрозия, бачадон бўйни эктропиони ва бошқа касалликлар – 29,3%). Кўриқдан ўтказилган жами пациентларнинг 3,3% анамнезида турлича тарқалган полиплар аниқланган,

шундан улардан 1,7% бачадон бўйни полипларига тўғри келади. Бачадон бўйни касалликлари содир бўлиш тезлиги жинсий ҳаётнинг эрта бошланиши ва жинсий шерикларнинг кўплигига боғлиқдир. Жинсий ҳаёт бошланишининг тахлилига кўра, жинсий алоқаларнинг эрта бошланиши кўп учраган: 20 ёшгача бўлганлар гуруҳида – жинсий алоқаларнинг бошланиши 47,9% ҳолатларда бошланган, 20-29 ёшдагилар гуруҳида – 75% да. Шу билан бирга, анамнездаги бачадон бўйни касалликлари аёлларнинг деярли ярмида учраган – 48,2%. Аёллар кўриги вақтида эндоцервицит клиник ташхиси пациентларнинг 67,1% га қўйилган, бачадон бўйни эрозияси – 6,0% га, ва уларнинг деярли барчасида яллиғланиш жараёни касаллиги аниқланган. Кўп қаватли эпителий дисплазиясининг I даражаси - 18,6% да кузатилган, унинг ўртача даражаси – мурожаат қилган пациентларнинг 22% да кузатилган. Бунда аниқланишича, 2017 йилда жами мурожаат қилган аёлларларда бачадон бўйни патологияси 22,3% да аниқланган, 2018 йилда – 29,6%, 2019 йилда – 37,3%. Олинган маълумотларга кўра, охириги 5 йил ичида кўриқдан ўтказилган аёллар орасида бачадон бўйни патологиясининг содир бўлиш тезлиги 1,6 баробарга ошган.

145 аёл асосий гуруҳни ташкил қилди, ва улар бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазиянинг клиник-диагностик ўзига хос хусусиятлари, хавфли омил, иммунитет ҳолати ва турли терапия усулларининг самарадорлигини ўрганиш учун асосий гуруҳ бўлиб хизмат қилди.

Жараённинг мураккаблилига қараб, кўриқдан ўтказилган аёллар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: CIN I – 34 аёл (23,4%), CIN II- 65 аёл (44,8%) ва CIN III- 46 аёл (31,7%). Кўриқдан ўтказилган аёлларнинг соматик саломатлиги ўрганилганда, уларнинг деярли ҳар иккинчиси у ёки бу турдаги сурункали экстрагенитал патология билан касалланганлиги аниқланди. Аёллар генератив функцияси тахлили маълумотларига кўра, CIN га чалинган аёлларда гинекологик касалликларнинг содир бўлиши тезлиги кўпайиб боради. CIN га чалинган аёлларнинг 1/3 қисмида (36,9%) олдин бачадон бўйни патологияси аниқланган, уларнинг 47,6% да псевдоэрозия, лейкоплакия ёки дисплазия сабабли, даволашнинг деструктив усуллари ўтказилган, қолган 52,4% аёлларда эса консерватив даволаш амалиётлари ўтказилган. CIN га чалинган аёлларда ҳомиладорликнинг патологик яқуни содир бўлиши тезлиги, жумладан, муддатдан олдин туғиш, бола ташлаш ва ривожланмайдиган ҳомиладорлик ҳолатлари, назорат гуруҳи аёллари билан солиштирилганда, 2 баробарга кўп учраган.

Кольпоскопик белгиларнинг мажмуи бўйича бачадон бўйни эпителий яллиғланишининг баъзи ўзига хос кўрсаткичлари аниқланган, яъни: АОЭ, йодманфий доғланиш, эпителийни Люголь эритмаси билан доғлар кўринишида нотекис бўялиши.

Цитологик тадқиқотларнинг яқунига кўра, CIN га чалинган 145 та бемордан 119 таси (82,1%) - ASCUS– ҳолатига тааллуқли бўлган, яъни, Папаниколау системаси бўйича мазок иккинчи синфга мос келади ва кўпгина ҳолатларда бачадон бўйни эпителийдаги яллиғланишли ўзгаришларни акс эттиради. Биз ўтказган анатом-гистологик тадқиқотларга кўра, енгил дисплазия, ёки CIN I – 34 та бемор-аёлларда (23,4%) аниқланган, ўртача ва

оғир дисплазия, ёки CIN II-III – 111 та бемор-аёлларда (76,5 %) аниқланган. Аниқланилишича, ясси хужайрали интраэпителиал шикастланишларда (SIL), Инсон папиллома вируси (ИПВ) билан боғлиқ сурункали цервицит билан оғриган беморларда бачадон бўйни эпителийси ўзгаришлари, цервицитнинг клиник белгилари бўлмаган аёллар билан солиштирилганда, кўпроқ учрайди (82,4%) [Kulhakova S., 1997, Прилепская В.Н., 2003].

Барча аёл-беморлар ПЗР ёрдамида ДНК-махсус ИПВ тестидан ўтказилди. 49 аёл ИПВсининг ДНКси типларга ажратиш натижасида, куйионкоген (пастонкоген) - 6 ва 11 типлари - 21,2% (31) ва 13,8% (20) ҳолатларда мавжудлиги аниқланган. Юқори онкоген бўлган 16- ва 18 типлар - 9,0% (13) ва 20,0% (20) ҳолатларида аниқланган. Инфекцияланганлик даражаси аралаш генитал инфекция ва ҳомиладорликнинг юқори содир бўлиш тезлиги билан чамбарчасбоғлиқ, бачадон бўйни касалликларининг содир бўлиш тезлиги эса жинсий ҳаётнинг эрта бошланиши ва жинсий шерикларнинг катта миқдори билан боғлиқдир. CIN га чалинган аёлларда лактобактерияларнинг кескин пасайиши ёки умуман мавжуд эмаслик ҳолатлари аниқланган. Аёллар урогенитал тракти микстинфекцияланишида хламидиялар, уреа- ва микоплазмаларнинг мавжудлиги ИПВ ДНКси мавжудлигининг қиёсий маркери сифатида кўриш мумкин, бактериал вагинозни эса – жинсий аъзоларнинг вирусли зарарланиши сифатида кўриш мумкин.

Диссертациянинг «**Цервикал интраэпителиал неоплазияга чалинган аёллар иммун тизимининг ҳолати**» номли тўртинчи бобида турли даражали CIN билан оғриган 145 аёлнинг иммун тизими ҳолатини ўрганиш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

Хужайравий иммунитет нисбий кўрсаткичларининг тахлили қуйидаги ўзгаришларни кўрсатди: CIN билан оғриган аёлларда Т-хужайралар ва уларнинг субпопуляциялари умумий сонининг камайиши кузатилди. CD3+ миқдорининг пасайиши CIN I га чалинган аёлларнинг $10 \pm 6,9\%$ да, CIN II га чалинган аёлларнинг $73,3 \pm 11,9\%$ да, ва CIN III га чалинган аёлларнинг $90,5 \pm 6,6\%$ да аниқланган ($P < 0,001$).

Лимфоидли хужайраларда CD4+ рецепторларнинг камайиши CIN IIIга чалинган аёлларнинг 80,3 % да, CIN II га чалинган аёлларнинг 65,7 % да, CIN I га чалинган аёлларнинг 45,6 % да аниқланган. Бунда, назорат гурухи маълумотлари билан солиштирилганда ($35,1 \pm 1,05$), уларнинг миқдори CIN I га чалинган аёлларда - $31,3 \pm 1,3\%$, ($P < 0,05$), CIN II га чалинган аёлларда - $28,5 \pm 1,2\%$, ($P < 0,05$), CIN III га чалинган аёлларда эса - $44,9 \pm 1,1\%$, ($P < 0,01$) ни ташкил қилган. Биз аниқлаган иммун тизими Т-хелпер ҳалқасининг дефекти кўрикдан ўтган аёлларда инфекция жароёнларнинг узоқ давом этиши, ҳамда клиник ва субклиник ҳолатларнинг ривожланиши билан содир бўладиган, уларнинг фаоллашувига мойиллигини асослайди. CIN I даражали аёлларда CD8+ -хужайраларнинг даражаси назорат қийматлари ($22,8 \pm 1,2\%$) атрофида бўлди, аммо CIN II ва CIN III даражали аёлларда уларнинг миқдори юқори бўлди (мос равишда $27,9 \pm 0,3\%$ ва $28,6 \pm 0,5\%$, назорат вариантыда эса $21,5 \pm 1,2\%$, ($P < 0,05$)). Олинган маълумотлар текширилган аёлларда Т-хужайравий цитотоксик компонентининг фаоллашганидан далолат беради.

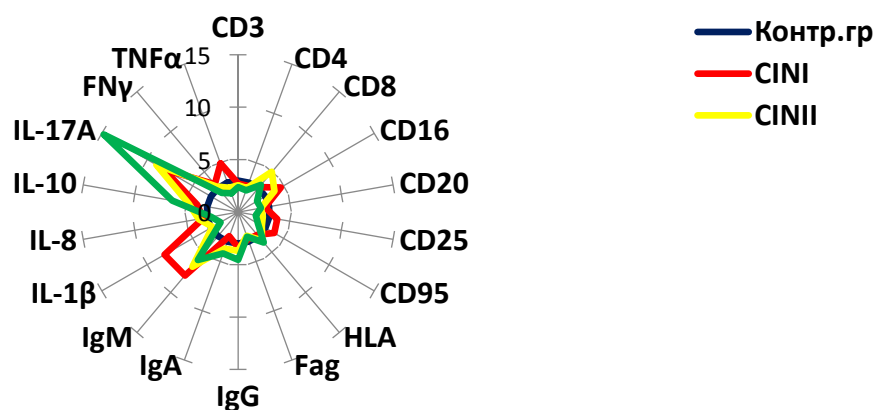
Тадқиқотларимизда аниқланилишича, CD16+-хужайралар миқдорининг камайиши аниқланган бўлиб, бу ҳолат CD4+ нинг паст миқдори билан боғлиқ бўлиши мумкин. CD16+-лимфоцитларнинг даражаси, CIN даражасига боғлиқ равишда нотекис ўзгаради, яъни назорат варианты билан солиштирилганда - $16,7 \pm 1,0 \%$, CIN I ва CIN II даражали аёлларда уларнинг миқдори $26,2 \pm 1,2 \%$ ($P < 0,01$) ва $22,5 \pm 0,5\%$ ($P < 0,05$) гача ошиши қайд этилган. Цитотоксик Т-лимфоцитлар ва табиий киллерларнинг барқарор ошиши пациентларда Th1-типидаги иммун жавобининг устунлиги ва улар томонидан ишлаб чиқариладиган интерлейкин-4 ва IFN γ миқдорининг ошганлигидан дарак беради. CIN III даражали аёлларда бошқа ҳолат кузатилади. Киллер хужайраларнинг даражаси анча паст ва ўртача $11,9 \pm 0,97\%$ ($P < 0,05$) ташкил қилган.

CIN билан оғриган аёлларнинг фагоцитар фаоллигига келадиган бўлсак, унинг кўрсаткичи барча пациентларда паст эди ($P < 0,05$), ва энг кичик қиймат CIN III даражали беморларда қайд этилган ($P < 0,01$).

CIN I даражали аёлларда IFN γ нинг даражаси, назорат гуруҳи билан солиштирилганда, 1,54 баробарга юқори эди ($P < 0,01$). CIN II даражали аёлларда IFN γ нинг даражаси пастроқ эди ($21,4 \pm 1,1$ пг/мл), аммо энг чуқур дефицит CIN III даражали аёлларда аниқланган - $15,8 \pm 1,2$ пг/мл, ($P < 0,01$).

Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, CIN билан оғриган пациентларда CD20+ нисбий миқдорининг ўртача қиймати паст бўлиб, апоптотик фаолликнинг (CD95+) ошиши билан бирга кузатилади (1-расм).

CIN I билан оғриган аёлларда зардоб IgM нинг концентрацияси максимал юқори бўлган ($P < 0,01$). CIN II билан оғриган аёлларда зардоб IgM нинг даражаси CIN I билан оғриган аёллардаги шу кўрсаткичдан нисбатан пастроқ эди, аммо назорат гуруҳи кўрсаткичидан юқори эди ($P < 0,01$). CIN III даражали аёлларда бу кўрсаткич ўртача $165 \pm 9,8$ мг/% ни ташкил қилди ($P < 0,01$). Пациентлар орасида зардоб IgM нинг юқори қийматлари жами аёлларнинг 80,9% да аниқланган. CIN I билан оғриган аёлларда IgM синтезининг юқори миқдори Т-лимфоцит-хелперлар регуляторлик функцияси бузилишларининг белгиси бўлиши мумкин.



1-расм. CIN билан оғриган аёлларнинг иммун тизими кўрсаткичлари

Ўтказилган иммунологик тадқиқотларнинг кўрсатишича, CIN билан оғриган аёлларнинг кўпчилигида Т-хужайравий иммун жавоби бузилишлари Т-лимфоцитлар миқдори нормал бўлганида ҳам уларнинг фаоллашув хусусиятининг пасайишида намоён бўлади. Пациентларнинг 48,5% да В-хужайравий иммун жавобининг фаоллашиши кузатилади, ва бу ҳолат HLA-DR⁺ экспрессияловчи В-лимфоцитлар ва зардоб А ва М иммуноглобулинлар миқдорининг ошганлигида акс этади.

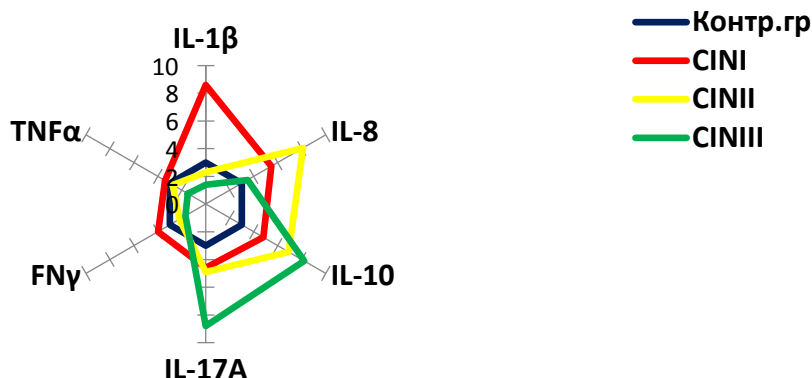
Шу билан бирга, турли даражали CIN билан оғриган аёлларнинг қон зардобдаги яллиғланишолди (IL-1 β , IL-8, IL-17A и TNF- α) ва яллиғланишга қарши (IL-10) цитокинларнинг миқдорлари ҳам ўрганилди. CIN I даражали аёлларда IL-1 β нинг миқдори $63,6 \pm 1,8$ пг/мл ташкил қилган бўлиб, бу кўрсаткич назорат вариантыдаги $23,6 \pm 1,4$ пг/мл кўрсаткичидан анча юқори эди ($P < 0,01$). Аммо, CIN II даражали аёллардаги IL-1 β миқдорида пасайиш тенденцияси кузатилган. CIN III даражали аёлларда эса, назорат гуруҳи ($P < 0,05$) ва CIN I даражали аёлларнинг ($P < 0,001$) маълумотлари билан солиштирилганда, ишончли пасайиш кузатилган. CIN III даражали аёлларда неоплазия кучайиши билан TNF- α синтези минимал қийматларда пасаяди ($P < 0,05$).

Турли даражали CIN билан оғриган аёллар қин секретининг билан ўтказилган тадқиқот натижаларининг тахлили шуни кўрсатдики, CIN I даражали ҳолатда IL-1 β нинг миқдори назорат гуруҳи қийматларидан анча юқори бўлган ($P < 0,01$). Папилломавирус инфекцияси (ПВИ) кўринишидаги антиген босимнинг ошиши билан IL-1 β синтезининг босилиши рўй беради; CIN III даражали аёлларда унинг миқдори ўртача $6,4 \pm 0,4$ пг/мл ташкил қилиб, бу эса назорат гуруҳи қийматларидан деярли 2 баробарга паст. CIN I ва CIN II даражали аёлларда IL-8 нинг миқдори назорат гуруҳи қийматларидан 2 ва ундан юқорироқ бўлган баробарда ошгани кузатилди ($P < 0,01$). Аммо, CIN III ҳолатида IL-8 нинг миқдори ошиш тенденциясига эга бўлиб, ўртача $7,2 \pm 0,6$ пг/мл ни ташкил қилган. Назорат гуруҳи аёлларининг цервикал шилимшиқидаги TNF α миқдори ўртача $12,8 \pm 0,6$ пг/мл ни ташкил қилган, CIN I даражали аёлларда унинг миқдори нисбатан юқорироқ бўлиб, ўртача $14,6 \pm 0,8$ пг/мл ни ташкил қилган, CIN II даражали аёлларда TNF α нинг миқдори назорат гуруҳи қийматлари атрофида бўлди - $11,8 \pm 0,5$ пг/мл.

CIN III даражали аёлларда эса TNF α нинг концентрацияси назорат вариантыдаги қийматлардан 2 баробарга паст бўлиб, ўртача $6,4 \pm 0,5$ пг/мл ни ташкил қилган ($P < 0,05$). CIN III ҳолатида TNF α даражасининг ўзгариши хужайравий ҳалқа фаоллигининг етарли эмаслиги, фагоцитлар функционал профилидаги бузилишлар ва иммун тизими гуморал компонентининг самарасизлиги ҳақида далолат беради (2-расм).

IL-10 нинг миқдори назорат гуруҳи қийматларидан нисбатан юқорироқ бўлиб, мазкур цитокиннинг максимал миқдори CIN III даражали аёлларда кузатилган. CIN I ва CIN II ҳолатида IL-17A нинг миқдори назорат гуруҳи қийматлари билан деярли тенг даражада ва юқори. CIN III ҳолатидаги аёлларда эса IL-17A миқдори назорат гуруҳи қийматларидан деярли 3 баробарга юқори эди ($P < 0,001$). Бу натижалар асосида қуйидагича тахмин

қилишимиз мумкин, яъни IL-17A инфекциялар шароитида бачадон бўйни зарарланишларида иммунитетни зўрайтирувчи омил ролини бажариши мумкин, айниқса бачадон бўйни микромуҳитида.



2-расм. CIN билан оғриган аёлларда цитокинларнинг локал даражаси

Шундай қилиб, неоплазиянинг ривожланиши тубдан тескари бўлган цитокинлар синтези ўзгаришлари билан содир бўлади, яъни - IFN γ ва TNF α миқдори пасаяди, IL-10 миқдори эса ошади. TNF α ва IL-10 миқдорларининг ўзгариши CIN III билан оғриган беморларда хужайравий ҳалқа фаоллигининг етарли эмаслиги, фагоцитлар функционал профилидаги бузилишлар ва иммун тизими гуморал компонентининг самарасизлиги ҳақида далолат беради. Бу эса ўз навбатида вируслар персистенциясига сабаб бўлиб, касалликнинг кейинги зўрайишини бошлаб бериши мумкин.

Биз ўтказган тадқиқотларга кўра, қайд этишимиз мумкинки, CIN I билан оғриган аёлларда системали иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бу:

- CD16+, CD25+, CD95+, IgM, IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN γ , TNF α даражаларининг ошиши;
- CD3+, CD4+ даражаларининг пасайишидир.

CIN I билан оғриган аёлларда локал иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бу: ўрганилган барча цитокинлар -IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17A, IFN γ , TNF α миқдорининг ошишидир.

CIN II билан оғриган аёлларда системали иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бу:

- CD8+, CD16+, IgA, IgG, IL-8, IL-10, IFN γ даражаларининг ошиши;
- CD3+, CD4+, фагоцитар фаоллик, CD25+, CD95, IL-1 β ва TNF α даражаларининг пасайишидир.

CIN II билан оғриган аёлларда локал иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бу: IL-8, IL-10 ва IL-17A даражаларининг ошиши; IL-1 β ва IFN γ даражаларининг пасайишидир.

CIN III билан оғриган аёлларда системали иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бу:

- CD8+, IgA, IgM, IgG, IL-10, IL-17A даражаларининг ошиши;

- CD3+, CD4+, CD16+, CD20+, CD25+, CD95+, CDHLADR+, фагоцитар фаоллик, IL-1 β , IFN γ и TNF α даражаларининг пасайишидир.

CIN III билан оғриган аёлларда локал иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бу:

- IL-10 и IL-17A даражаларининг ошиши;
- IL-1 β , IFN γ ва TNF α даражаларининг пасайишидир.

Шундай қилиб, CIN кўзгатувчилар элиминациясида марказий рол иммунитетнинг Т-хужайравий ҳалқага тегишлидир, иммун хужайраларнинг таъсирини бошқарувчи асосий молекулалар эса цитокинлар бўлиб, улар иммун жавоб самарадорлиги ва организмдаги яллиғланиш жараёни оқимини белгиллаб беради.

Диссертациянинг «**Цервикал интраэпителиал неоплазияга чалинган аёлларнинг молекуляр-генетик ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган бешинчи боби молекуляр-генетик тадқиқотлар натижасига бағишланган. Тадқиқотлар фолат циклининг асосий ферменти бўлган ва фоллий кислотасини (фолат) фаол шаклга айлантириш реакциясини катализловчи, ҳамда метионин аминокислотасини синтезида иштирок этувчи метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) ферментини кодлайдиган, rs1801133 MTHFR фолат циклини тадбиқ қилишда иштирок этувчи ДНК генлари кетма-кетлигини ўрганиш бўйича ўтказилган. Хужайра бўлинишида ДНКнинг метилланиши ва токсик таъсирга эга ортиқча гомоцистеин аминокислотасини бартараф этиш учун метионин жавоб беради. Биз, ихтиёрий равишда, қарақалпоқ миллатига мансуб (назорат гуруҳи) 24 респондентдан қон намуналарини олдик. Танловни тавсифлаш учун респондентнинг жинси ва ёши бўйича маълумотлар келтирилган (ўртача ёш $34,2 \pm 2,3$ ни ташқил қилди). Тадқиқот учун йўнатилган материаллар (қон ДНКси намуналари) иш протоколлари билан кузатиб борилган.

Ўтказилган тадқиқотларга кўра, генотиплар тақсимланиши бўйича қуйидаги маълумотлар олинди: содир бўлиши тезлиги 0,44 ва 0,56 бўлган С ва Т аллеллари аниқланди. Гетерозиготали СТ (0,46) доминант генотип бўлди, ТТ генотиби 0,33 содир бўлиши тезлигида аниқланди, СС генотипининг содир бўлиши тезлиги эса 0,21 ни ташқил қилди.

Натижалар шуни кўрсатдики, MTHFR 1298 А>С полиморфизмидаги гомозиготали генотип А/А ва А аллели хавfli бўлиши мумкин. Мазкур полиморфизмдаги протекторли генотип сифатида гетерозиготали генотип А/С бўлиши мумкин. С аллели эса MTHFR 677 С>Т полиморфизмида хавfli бўлиши мумкин, гомозиготали С/С генотиби эса, эҳтимол патологияни пайдо бўлиш хавфини ошириши мумкин. Мазкур полиморфизмда протекторли генотип сифатида гетерозиготали генотип С/Т иштирок этиши мумкин.

Мазкур тадқиқотнинг мақсади бу: IL-17A гени rs2275913 полиморфизмининг CIN касаллиги ва IL-17A ишлаб чиқарилишини аниқлаш учун соғлом инсонлар ва CIN билан оғриган бемор аёллар қон зардобдаги IL-17A миқдори билан IL-17A гени rs2275913 полиморфизми билан боғлиқлигини тадқиқ қилишдан иборат эди. Юқорида қайд этилганларни инобатга олиб, деярли соғлом 100 аёл ва Қорақалпоғистон Республикасида

истиқомат қилувчи CIN II-III даражалари билан оғриган 80 аёл IL-17A генининг бир нуклеотидли алмаштируви (SNP) тахлил қилинди.

IL17A (rs2275913) ген полиморфизми аллелларининг тарқалиши бўйича олинган маълумотлар тахлиliga кўра, А аллели билан солиштирилганда, G аллели назорат гурухи ва CIN билан оғриган аёлларда кўп учради. Аммо, G аллелининг учратиш содир бўлиш тезлиги, назорат гурухидан кўра, пациентлар гурухида кўпроқ юқори эди. Шу билан бирга, А аллелининг ташувчилари сони назорат гурухида кўпроқ учраган. IL17A (rs2275913) ген полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тарқалиши бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари, назорат гурухи билан солиштирилганда, CIN билан оғриган аёлларда IL17A (rs2275913) гени генотиплари ва аллелларининг учраш содир бўлиш тезлиги фарқлар мавжудлигидан далолат беради.

IL-17A (rs2275913) гени полиморфизми бўйича генотипланиши қуйидагиларни аниқлашга ёрдам берди, яъни беморларда G аллелига эга бўлиш эҳтимоли юқори, ва шу билан бирга А аллелига эга бўлиш эҳтимоли, назорат гурухи билан солиштирилганда, нисбатан паст. Беморларда GG аллелига эга бўлиш эҳтимоли юқорироқ, аммо статистик жиҳатдан AA генотипига эга бўлиш эҳтимоли, назорат гурухи билан солиштирилганда, анча паст эди (1 жадвал).

1- жадвал

IL17A ген полиморфизмининг (rs2275913) CIN билан алоқаси

Таққосланган гуруҳлар	Аллеллар/ Генотиплар	χ^2	P	ИМ(95% ИО)
БеморларCINIII (n=46) ва контрол гуруҳ (n=30)	G	3.98	0.05	1.43(1.01-2.05)
	A			0.70(0.49-0.99)
	GG	4.46	0.11	1.61(1.03-2.52)
	AG			0.70(0.44-1.10)
	AA			0.68(0.29-1.57)
CINI (n=34) ва контрол гуруҳ (n=30)	G	2.41	0.12	1.43(0.91-2.23)
	A	2.70	0.26	0.70(0.45-1.10)
	GG			1.59(0.90-2.80)
	AG			0.71(0.40-1.26)
	AA	0.67(0.23-1.95)		
Узоқ муддатли CINI (n=34) ва контрол гуруҳ (n=30)	G	1.97	0.16	1.45(0.86-2.43)
	A	2.29	0.32	0.69(0.41-1.16)
	GG			1.64(0.86-3.14)
	AG			0.68(0.35-1.32)
	AA	0.69(0.20-2.33)		

Изоҳ:- χ^2 -Хи-квадрат, p-статистик аҳамият даражаси, ИМ-имкониятлар муносабати, ИО -ишонч оралиғи

IL17A (rs2275913) гени полиморфизмини CIN I касаллиги ва унинг узоқ давом этиши ўртасидаги аҳамиятли ассоциациялар аниқланмади. Шундай

қилиб, олинган натижаларга кўра, CIN II-III касаллиги ва IL17A (rs2275913) цитокин гени полиморфизми ўртасида эҳтимолый боғлиқлик бўлиши мумкин.

IL17A (rs2275913) гени полиморфизми ва IL-17A синтез даражаси ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун биз цитокин миқдорини генотипга нисбатан солиштириб кўрдик.

Назорат гурухи вакиллари ўртасидаги 3 генотипни ташувчилар орасида IL-17 миқдорини солиштириб кўрганимизда қуйидагилар маълум бўлди, яъни, GG генотип ташувчиларда IL-17 нинг миқдори GA ва AA генотип ташувчиларникидан юқори эди. Беморлар гурухидаги каби ўхшаш натижалар AA генотипи ташувчи назорат гурухи вакилларида ҳам учраган, яъни IL-17 миқдори бошқа турдаги генотип ташувчиларда нисбатан паст эди. Турли генотипларга эга назорат гурухи вакилларида орасида IL-17 нинг миқдори бўйича кескин фарқ қилувчи қийматлар аниқланмади. Эффе́к_т катталиги ҳисобига кўра генотиплар ва IL-17 нинг миқдори ўртасидаги боғлиқлик жуда кичик эканлигидан далолат беради. Кейинги ўринда биз беморлар ва назорат гурухи вакиллари ўртасида бир хил генотип ташувчилар ўртасида IL-17A миқдори бўйича солиштириш ишларини олиб бордик. Беморларда IL-17A гиперпродукцияси кузатилганлигига қарамасдан, GG генотипли беморларда IL-17A нинг миқдори, назорат гурухи вакилларидаги миқдори билан солиштирилганда, паст эди. Лекин, бу фарқлар статистик аҳамиятли эмас эди. AA генотипли беморларда тескари эди, бу цитокиннинг миқдори, назорат гурухидаги шу генотипни ташувчилар миқдори билан солиштирилганда, юқори бўлди. Лекин, бу ҳолатда ҳам статистик катта фарқлар бўлмади. Беморлар ва соғлом инсонлар ўртасидаги IL-17A миқдори бўйича статистик аҳамиятли фарқлар, бир генотип доирасида, фақат GA генотипини ташувчилар орасида аниқланди. GA генотипли беморларда, назорат гурухи вакиллари билан солиштирилганда, IL-17A нинг гиперпродукцияси кузатилган. Ушбу генотип билан IL-17Aнинг миқдори орасида ўрта кучли алоқа бор.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот натижалари, IL17A (rs2275913) гени полиморфизми билан боғлиқ бўлган, CIN га чалинган аёлларда IL-17A цитокини ишлаб чиқарилишининг баъзи қонуниятларини аниқлашга имкон берди, яъни, алоҳида генотип ташувчиларда бу цитокиннинг гиперпродукцияси билан боғлиқ бўлган ҳолатларда.

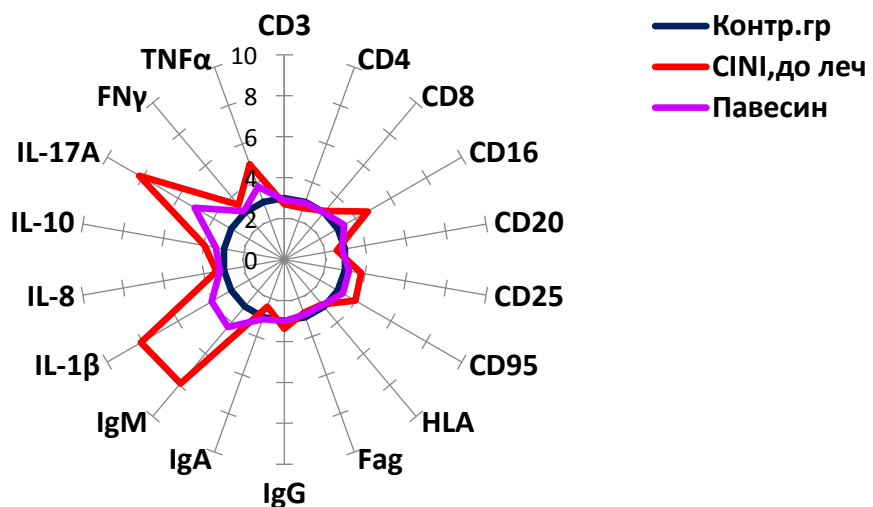
Диссертациянинг **«CIN билан оғриган аёлларда иммун-коррекцияловчи препаратларни дифференциал равишда кўллашнинг самарадорлиги»** номланган олтинчи бобида CIN даражасига боғлиқ ҳолда кўрикдаги аёлларни комплекс терапиядан ўтказгандан кейин клиник-иммунологик параметрлари динамикасининг натижалари келтирилган.

Аёл-пациентларни жинсий шериклари билан бирга босқичма-босқич комплекс даволаш ишлари ўтказилди. Специфик ва носпецифик вагинитлар аниқланганда, аввало этиотроп даволаш ўтказилди, кейинчалик, метапластик эпителийдаги репарациянинг бузилиш омили ҳисобланган яллиғланиш жараёнини тўхтатиш ва нормал микрофлорани қайта тиклашга қаратилган қин иммунотерапияси ўтказилди. Метапластик эпителийдаги репарациянинг

бузилиши, ўз-ўзидан, саратон олди жараёнларнинг ривожланишига олиб келиши мумкин.

Барча аёл-пациентларга, 2017 йил 27 ноябрда қабул қилинган “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизими даволаш муассасаларида гинекологик касалликларни диагностикаси ва даволаш стандарти” га мувофик, ўз ичига қинни маҳаллий санациялаш ва нормал биоценозини қайта тиклашни ўз ичига олган, даволаш тайинланди. Бактериал культурал тадқиқот усулида 105 дан юқори концентрацияларда микроорганизмлар идентификацияланган аёл-пациентлар учун даволашнинг биринчи босқичида, аниқланган патогендан келиб чиққан ҳолда, этиотроп терапияси ўтказилди. Даволаш жараёнининг умумий давомийлиги 2 менструал циклдан ошмади. Даволашнинг самарадорлик критерийлари сифатида ВПЧ-ассоциацияланган бачадон бўйни ўзгаришларининг регресси, ҳамда ўтказилган терапиядан 30 кун ўтиб динамик кузатувлардаги ПЗР маълумотларининг салбий натижалари, ҳамда 6 ой, 12 ой ва 2-3 йилдан сўнги натижалар олинди. PAPP-тест, кенгайтирилган кольпоскопия, ВПЧ ва бошқа инфекцияларга нисбатан ПЗР-типлаштириш, қиннинг бактериоскопик таҳлиллари ўтказилган. Препаратлардан фойдаланиш билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган, иммунологик локал ва тизимли эффектлари баҳоланган. Уларга нисбатан чидамлилиқ ва хавфсизлиги ноҳўя ҳолатларнинг содир бўлиши тезлиги ва намоиши бўйича баҳоланган. Тадқиқотнинг давомийлигида аёллар тўсиқли контрацепция усулларида фойдаланган ва даволашнинг ноҳўя таъсирлари, уларнинг намоён бўлиши ва давомийлигини қайд этиб бориш учун кундалик юритганлар. Олдинги бобда, CIN касаллигида цитокинли балансининг бузилиши ҳақидаги қайд этилган маълумотларни инобатга олиб, қуйидагича тахмин қилишимиз мумкин, яъни, цитокинли статуснинг коррекцияси *in situ* шароитида Cт нинг ривожланишини олдини олиши мумкин.

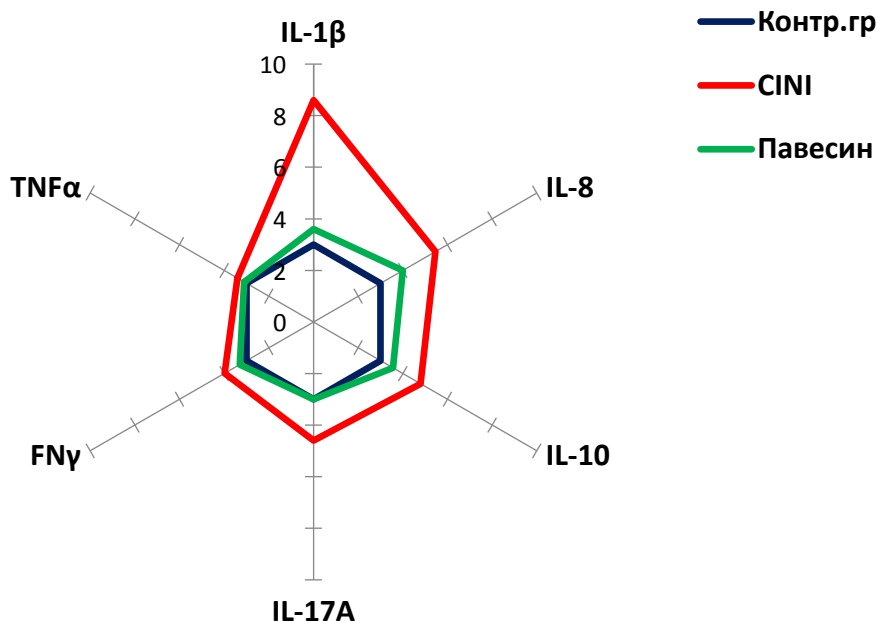
Тадқиқотимиздаги I гуруҳни CIN I га чалинган 34 аёл ташкил қилди, ва улар этиотроп даволанишга қўшимча равишда, 14 кун давомида кунига 1 марта вагинал Павесин шамдори кўринишидаги, маҳаллий терапияни олганлар.



3-расм. CIN I га чалинган аёлларнинг иммунологик кўрсаткичлари динамикаси

Клиник жихатдан барча аёл-пациентларда субъектив яхшиланиш ҳолатлар кузатилди, объектив равишда эса – яллиғланиш белгилари аниқланмади, бу эса қин микробиоценози маълумотларидан ўз тасдиғини топди.

Пависин препаратини киритиб комплекс даволаш, I даражали цервикал интраэпителиал неоплазия билан оғриган аёлларнинг ўрганилган иммун тизими параметрларига ижобий таъсир кўрсатди (3, 4-расм).



4-расм. CIN I га чалинган аёлларда цитокинлар локал даражасининг динамикаси

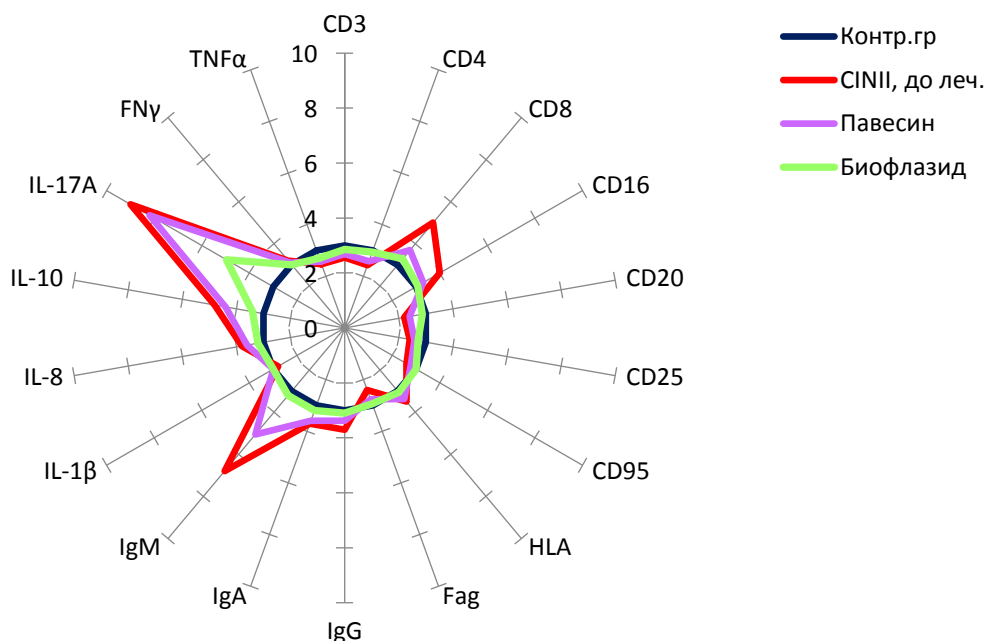
Тадқиқотимизнинг II гуруҳини CIN II га чалинган 65 аёл ташкил қилди. Бу гуруҳ иккита гуруҳчага ажратилди: 28 аёл-пациентларга этиотроп терапия ва 14 кун давомида вагинал Пависин шамдори кўринишидаги маҳаллий терапия ўтказилди. Иккинчи гуруҳчани 37 аёл-пациент ташкил қилди, ва уларга этиотроп даволашдан кейин, схема бўйича мамлакатимизда ишлаб чиқилган ўсимлик табиатли вирусга қарши Биофлазид препарати per os берилди. Бир вақтнинг ўзида, маҳаллий даволашда, 15 кун давомида Биофлазидли вагинал малҳам қўйиш (дорили сув хаммоми) ва ундан кейин эритмани олиб ташламасдан 5 соатга тампон қўйилди, кейинчалик эса алмашлаб Пависин шамдорисидан фойдаланилди.

Олинган маълумотлар таҳлиliga кўра, Пависин кўлланилганда, IL-1β нинг даражаси нисбатан ошган, иммункоррекцияловчи Биофлазид препарати кўшилганида эса унинг миқдори анча ошди ва назорат варианты қийматларига етган. Комплекс даволаш натижасида IL-8 нинг миқдори назорат гуруҳи натижаларига максимал яқинлашди ($P < 0,05$).

CIN II га чалинган аёлларда 2 баробардан зиёд юқори бўлган IL-10 нинг миқдори Биофлазид кўшилган комплекс даволашдан кейин $7,6 \pm 0,6$ пг/мл гача пасайган ($P < 0,01$). IL-17A миқдорининг таҳлили ҳам ижобий динамикани кўрсатиб, назорат гуруҳи қийматларига максимал яқинлашган ($P < 0,05$).

Комплекс даволаш натижасида интерферон-гамманинг миқдори ҳам ошди ($P < 0,05$), (5-расм).

Шундай қилиб, вирусга қарши аниқ таъсирга эга бўлган комплекс даволаш жараёнига иммункоррекцияловчи Биофлазид препаратининг қўшилиши натижасида, CIN II га чалинган аёлларда нафақат ўзгарган иммун тизими параметрлари қайта тикланди, балки, ВПЧ ва ВПГ каби вирусли босим ҳам пасайган.



5-расм. CIN II га чалинган аёллар иммунологик кўрсаткичларининг динамикаси

III гурухни CIN III га чалинган 46 аёл-пациент ташкил қилди, улардан 20 та аёлга этиотроп терапия ва 14 кун давомидаги вагинал Павесин шамдори кўринишидаги маҳаллий терапия ўтказилди, 26 аёл-пациентга эса, асосий терапия схема бўйича ичкарига Биофлазид билан биргаликда, ҳамда Биофлазид эритмаси билан маҳаллий вагинал хаммоми ва алмашлаб Павесин вагинал шамдорилар қўйилди. Иммункоррекция амалиёти мушаклар орасига инъекция кўринишидаги Имуномакс препарати ёрдамида ўтказилди. Даволаш курси 6 та инъекция: даволанишнинг 1,2,3,8,9,10 кунлари.

Морфологик кўрсаткичлар даволанган аёлларнинг ярмида нормаллашган. Терапийадан сўнг эндоцервикоз касаллиги бўлган аёлларнинг миқдори 3 баробарга камайди; бачадон бўйни ўткир учли кондиломалар ва эндоцервицит битта ҳолатда ҳам аниқланмади. Лекин, койлоцитоз учрашининг содир бўлиши тезлиги унча камаймаган, у 48,3% аёл-пациентларда аниқланилиши давом этди.

Аёл-пациентларни комплекс даволашнинг клиник натижаларини, 69,5% самарадорликга эга, қониқарли даволаш (соғайиб кетиш+яхшиланиш) сифатида баҳолаш мумкин. 1-чи гуруҳчада ВПЧ элминацияси аёл-пациентларнинг 52,8% да кузатилди, ВПЧ-инфекциясининг кучайиши 3 та аёл-пациентда (8,3%) кузатилди. Хар бешинчи аёлда (22,2%) даволашдан

сўнгги эффектнинг мавжуд эмаслиги аниқланди, даволанишдан сўнг 3-6-10 ойдан кейин ҳам ВПЧ аниқланди. 6 ой давомидаги аёл-пациентларни фаол кузатувиغا кўра, рецидив кондиломатозли фаолликлар, даволашдан кейинги 3 ой ичида 6 та аёлда (16,6%) пайдо бўлди.

Ўткир учли кондиломалар 7 тадан 6 ҳолатда аниқланган, бачадон бўйни эрозияси – 4 беморда аниқланган. ВПЧ детекцияси кечикаётган барча аёл-пациентларга худди шу схема бўйича қайта терапия курси белгиланди. 3 ойдан кейинги қайта кўрикдан сўнг 7 та аёл-пациентдан 3 тасида ВПЧ аниқланган. Бизнинг фикримизча, уларга иммунотерапиянинг нисбатан узоқроқ курси ёки иммуномодуляцияловчи препаратнинг алмаштириш талаб этилади.

54,3% аёл-пациентларда ўтказилган терапиядан сўнг аногенитал соҳаси ва қин кондиломаси фақат 10,7 ва 5,3% да сақланиб қолган. Шу билан бирга, комплекс иммункоррекцияловчи терапия кондиломалар йўқолишини анча тезлаштирди ва бу ҳолат даволашнинг $9,56 \pm 0,6$ суткасида содир бўлди. 1-3 ой ичидаги кузатишларда рецидивлар аниқланмади.

Комплекс иммунотерапия қўлланилган CIN III га чалинган иккинчи гуруҳчадаги аёл-пациентларни даволашнинг клиник натижаларини, самарадорлиги 100% бўлган, қониқарли ҳолат сифатида баҳолаш мумкин (соғайиб кетиш-яхшиланиш). Аммо, 1 ойдан 3 йилгача бўлган динамик кузатишларнинг кўрсатишича, турғун клиник соғайиб кетиш ҳолати Имуномакс қабул қилаётган 87,5% аёлларда аниқланган. Шу билан бирга, битта аёл-беморда касалликнинг рецидиви даволанишдан сўнг 73 кун ўтиб пайдо бўлди, иккита аёл-пациентда – уч ойдан сўнг, ва иккита аёл-пациентда – етти ойдан сўнг (12,5%). Касаллик рецидивлари ўлчами бўйича катта бўлмаган дона-дона ўткир учли кондиломалар кўринишида кечди. Комплекс усулдан қайта фойдалангандан сўнг, иккита беморда кондиломалар даволашнинг 7-8 кунда тўлиқ регрессияга учраган, ва қайта лазервапоризация ўтказиш амалиёти талаб этилмади.

ХУЛОСА

1. Қорақалпоғистон Республикаси РПМ га мурожаат қилган, кўрикдан ўтказилган ва бачадон бўйни турли патологиялари бўлган аёлларнинг 24,1% га CIN ташхиси қўйилган. Бунда, CIN I даражали касаллик 23,4% аёлда қайд этилган, CIN II – 44,8% да ва CIN III – 31,7% аёлларда.

2. Бачадон бўйни касалликлари таркибида цервицитлар (78,6%), эндоцервикозлар (68,3%), псевдоэрозиялар (52,2%), бачадон бўйни эндометриози (33,7%), бачадон бўйни папилломалари (2,2%) содир бўлиши тезлиги юқори бўлиши аниқланган. Кўрикдан ўтказилган 36,7% аёлларда турли типдаги онкогенликка эга папилломавирус инфекцияси (ПВИ) мавжудлиги аниқланган.

3. CIN I га чалинган аёл-пациентлар учун киллерлик фаоллик, эрта (CD25+) ва кеч (CD95+) фаоллашадиган лимфоцитлар, IgM, IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN γ , TNF α концентрациялари юқори даражада, Т-лимфоцитлар ва Т-хелперлар миқдори пасайиши хос бўлган.

4. CIN IIга чалинган аёлларда тизимли иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бу: супрессорли ва киллерли фаоллик (CD8+ ва CD16+), IgA, IgG ва IL-8, IL-10, IFN γ – цитокинларни юқори даражага кўтарилиши, фагоцитар фаоллик, эрта (CD25+) ва кеч (CD95+) фаоллашадиган лимфоцитлар, IL-1 β ва TNF α миқдорларининг эса - пасайишидир.

5. CIN IIIга чалинган аёлларнинг иммун тизим қуйидаги ўзига хос хусусиятларга эга эди: адаптив иммунитет хужайраларининг миқдори (CD3+, CD4+, CD20+, CD25+, CD95+, CDHLA DR+) ва туғма иммунитет кўрсаткичларида (CD16+, фагоцитар фаоллик, IL-1 β , IFN γ , TNF α) етишмовчиликлар кузатилган. Шу билан бирга, супрессорли фаоллик, G,A ва M классли зардоб иммуноглобулинлар концентрацияси, яллиғланишга қарши IL-10 ва IL-17A цитокинларининг концентрациялари юқори бўлиши кузатилган.

6. CIN Iга чалинган аёлларда ўрганилган цитокинларнинг локал даражаси юқори эди. CIN II га чалинган аёлларда IL-8, IL-10 ва IL-17A миқдори юқори, IL-1 β ва IFN γ миқдори эса паст бўлган. CIN III га чалинган аёлларда IL-10 ва IL-17A миқдори юқори, IL-1 β , IFN γ , TNF α миқдорлари эса паст эканлиги кузатилган.

7. Оролбўйи худуди аёл-пациентларининг MTHFR полиморфизмида гомозиготали генотип A/A 1298 A>C ва A аллели бачадон бўйни патологиялари ривожланишида хавфли ҳисобланади. Мазкур полиморфизмдаги протекторли генотип бу - гетерозиготали генотип A/C. Қорақалпоғистон Республикаси аёл-пациентларида CIN II-III ривожланиш хавфи G аллели ва IL-17A (rs2275913) ген полиморфизмининг GG генотиби билан боғлиқ, резистентлик билан эса - A (rs2275913) аллелига боғлиқдир.

8. CIN Iга чалинган аёлларга Пависин шамдориларнинг кўлланилиши, нафақат клиник кўрсаткичларнинг (тўқималар регенерацияси, оғриқнинг енгиллашуви, бачадон бўйни яллиғланиш ўчоқларини даволаш, ажралмалардан халос бўлиш) ижобий динамикасига, балки, иммун тизими ўзгарган параметрларининг қайта тикланишига ёрдам берган.

9. CIN IIга чалинган аёлларнинг комплекс даволанишига иммун-коррегирловчи Биофлазид препаратининг кўшилиши ҳимоя-адаптацион жараёнларни оширди, иккиламчи иммунодефицит ҳолати текисланди, носпецифик ҳимоя нормаллашди, буларнинг натижасида эса клиник кўрсаткичлар яхшиланди.

10. CIN IIIга чалинган аёлларни комплекс даволашда Иммуномаксдан фойдаланиш нафақат клиник параметрлари, балки иммун тизими кўрсаткичларининг ижобий динамикасида ҳам самарали бўлди. Комплекс даволашнинг самарадорлиги туғма ва адаптив иммунитет параметрларида яққол намоён бўлди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

КАЛАНДАРОВА АМИНА НУРУЛЛАЕВНА

**КЛИНИКО – ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В
ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ
НЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН ПРИАРАЛЬЯ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ–2021

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.3.DSc/Tib470

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

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

Научный консультант: **Арипова Тамарахон Уктамовна**
доктор медицинских наук, профессор, академик

Официальные оппоненты: **Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**
доктор медицинских наук, профессор

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Колесникова Наталья Владиславовна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55; e-mail: immunologiya@qir.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № ...). (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55.

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2021 года).

З.С.Камалов
Заместитель председателя научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Н.Я.Файзуллаева
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

У.П.Набиева
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Проблема охраны здоровья женщин – для любого государства остается одним из наиболее приоритетных и стратегически важных задач современности. Во всех экономически развитых странах наблюдается рост случаев рака шейки матки (РШМ). Течение заболевания отличается снижением качества жизни женщин репродуктивного возраста и увеличением смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...рак шейки матки занимает второе место среди наиболее распространенных онкологических заболеваний, которыми страдают женщины»¹. Ранняя диагностика рака шейки матки имеет не только медицинское, но и социальное значение. Несмотря на значительные успехи в использовании эффективных методов профилактики и лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) у женщин, риск развития рака шейки матки остаётся высоким. В связи с этим профилактика возникновения РШМ, выявление изменений фено-генотипических показателей при развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии является современной научной проблемой.

В мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний, возникающих у женщин репродуктивного возраста, в том числе риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии. В связи с этим выявление факторов, приводящих к патологическим изменениям женского организма, разработка системы скринингового контроля беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста, выявление факторов риска возникновения и развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии, выявление молекулярно-генетических факторов риска CIN в различных популяциях, определение ассоциаций значимых генотипов с аллельными вариантами генов кандидатов с фенотипическими проявлениями, разработка протоколов ведения заболевания являются приоритетными направлениями научных исследований. Оценка системной и локальной иммунологической реактивности у женщин с CIN, определение полиморфизма генов, вызывающих предрасположенность к заболеванию, разработка оптимального алгоритма профилактики, диагностики и лечения заболевания, в зависимости от степени развития CIN, является одной из актуальных проблем, стоящих перед специалистами отрасли.

Осуществляются меры, направленные на улучшение качества медицинской помощи, оказываемой населению республики, а также совершенствование ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний, повышению качества онкологической помощи населению республики до уровня мировых стандартов. В мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 гг. определены задачи: «... расширения доступа населения к качественным и эффективным медицинским услугам,

¹Доклад Всемирной организации здравоохранения, 2017.

оказания им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи»². Исходя из этого, важное значение имеет повышение качества оказания медицинской помощи населению на новый уровень, создание здоровой среды, разработка современных методов ранней диагностики и лечения риска возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин разных возрастов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 гг.» от 20 июня 2017 года и ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» от 8 ноября 2019 года.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики - VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на определение клинико-иммуногенетических особенностей патогенеза цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин, проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях, в том числе, Department of Obstetrics and Gynecology (Англия), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), University of Oxford (Англия); Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, University Laval (Канада); Онкологический центр Андерсона (США), Институт Гюстава Русси (Франция), Мемориальный онкологический центр Слоуна-Кеттеринга (США), Национальный институт рака в Милане (Италия), Институт рака Дана-Фарбер (США), Онкологический центр Университета Сунь Ятсена (Китай), National Institute of Biomedical Genomics, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена (Россия), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Россия), Институт иммунологии и геномики

² Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы»

³ Обзор международных исследований по теме диссертации был проведен по: www.acog.org, www.aafp.org, www.jhsph.edu, www.cpc.unc.edu, www.unc.edu, obsgyn.mcmaster.ca, www.figo.org, www.studylab.ru, www.ottawahospital.on.ca, www.uottawa.ca, www.unsw.edu.au, www.fadergs.edu.br, pushpagiri.in, ncagp.ru, www.ssmu.ru, www.bsmi.uz на основе других источников.

человека и Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии (Узбекистан).

Ряд результатов получен на основании научных исследований клинико-иммуногенетических особенностей патогенеза цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки, в том числе: доказано, что одним из главных условий развития дисплазии и рака является персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) (Мемориальный онкологический центр Sloan-Kettering (США); разработаны методы лечения CIN II: электрокоагуляция, криодеструкция и радиоволновая терапия (International Federation of Obstetrics and Gynecology, FIGO); специалистами российского онкологического центра была доказана высокая эффективность использования комбинированных методов лечения (Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена, Россия); было выявлено, что рецидив цервикальной интраэпителиальной неоплазии вызван 2 серотипом простого герпеса (Hacattepe University, Турция; University of British Columbia, Канада; The National Institute of Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Мексика); разработана современная система патогенетической диагностики и лечения CIN (Ohio State University, College of Medicine, University of North Carolina, США).

На сегодняшний день во всем мире проводится ряд исследовательских работ по диагностике, лечению, профилактике интраэпителиальной неоплазии, выявлению клинических и иммуногенетических особенностей по следующим приоритетным направлениям: выявление генетической предрасположенности к развитию CIN у женщин различной национальности; идентификация факторов ингибирования в клетках, инфицированных вирусами ВПЧ-16 и ВПЧ-18; определение влияния ретиноидов (бета-каротин и витамин А) на рост эпителиальных клеток шейки матки; определение взаимосвязи между изменениями состояния биохимических и гормональных показателей; идентификация генов-кандидатов, вызывающих возникновение CIN при помощи иммуногенетических исследований; выявление механизмов, связанных с полиморфизмом гена TNF-G 308A у пациентов с интраэпителиальной неоплазией шейки матки; предупреждение носительства вируса папилломы человека и улучшение разработок предварительной информации; совершенствование лечебно-профилактических мероприятий по снижению женской смертности.

Степень изученности проблемы. Проблеме предраковых заболеваний шейки матки посвящено значительное количество исследований, в которых рассматриваются этиологические, клинические, морфологические аспекты этой сложной формы патологии гениталий. Отдельные стороны вопроса достаточно изучены и представлены в работах отечественных и зарубежных ученых (Ашрафян Л.А.; Бестаева Н.В., Василенко Л.В.; Довлетханова Э.Р.; Захирова Н.Н.; Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Краснопольский В.И.; Куевда Д.А.; Назарова Н.М.; Минкина Г.Н.; Муйжнек Е.Л.; Подзолкова Н.М.; Прилепская В.Н.; Роговская С.И.; Савичева А.М.; Терехнева Л.И.; Хакимов Ф.М.; Шахова Н.М.; Шипулина О.Ю.; Amant F. Bosch X.; Hills N.K. et al.;

И'yasova D.; Kyrgiou M., Koliopoulos G.; Miyatake T.; Munoz N.; Sherman M.E.; Szarewski A.; Wright B V.; Uccella S. и другие). Состояние иммунитета при данной патологии изучалось в работах следующих авторов: Абрамовских О.С., 2010; Зароченцева Н.В., 2012; Минкина Г.Н., 2010; Подистов Ю.И., 2006; Серова О.Ф., 2012; Alward E.K. et al., 2006; Halaska M.J. et al. Russomano F., 2004; Selleret L. et al., 2007. В серии предыдущих исследований было показано значение определения биомаркеров p16, E7 при дисплазии и РШМ (Ахметзянова А.В., 2012; Городецкая С.Б., 2010; Евстигнеева Н.П., 2007; Короленкова Л.И., 2010; Раскин Г.А., 2009; Роговская С.И., 2011; Bottley G. et al., 2008; Lampley E.C. et al., 2007; Schledermann D.; Van Calsteren K., et al., 2008).

В 1968 году Richart предложил использовать классификацию предраковых состояний шейки матки по трем степеням «цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)». CIN I соответствует легкой (слабой, простой эпителиальной дисплазии), CIN II - умеренной (средней), CIN III - тяжелой эпителиальной дисплазии и внутриэпителиальной карциноме. Женщины со сниженным иммунным ответом более подвержены персистентной инфекции и риску развития CIN и РШМ.

В Узбекистане проводится ряд научных работ по эпидемиологии, диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки, цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Юсупова М.А., Бекметова Ш.К., Хайтбоев Ж.А.2017, Алмухамедова Б.Г., Алиева Д.А.2018), однако работ по изучению иммуногенетических особенностей в патогенезе развития интраэпителиальной неоплазии шейки матки различной степени в экологически неблагоприятных условиях Приаралья очень мало.

В этой связи чрезвычайно актуальным является изучение и оценка диагностического потенциала иммунологических, молекулярно-генетических исследований при предраковых поражениях шейки матки. Это позволит усовершенствовать алгоритмы обследования и ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института иммунологии и геномики человека АН РУз в рамках проекта K11-384 «Механизм молекулярно - генетического контроля иммунного ответа при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях шейки матки» (2017-2019гг).

Цель исследования: выявить клинико – иммуногенетические особенности в патогенезе цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин Приаралья.

Задачи исследования:

определить структуру и клиническое течение CIN у женщин фертильного возраста, проживающих в Приаралье, в зависимости от кольпоскопических, цитоморфологических признаков;

выявить сопутствующую патологию и наличие инфицирования у обследованного контингента женщин;

оценить системную и локальную иммунологическую реактивность у женщин при цервикальной интраэпителиальной неоплазии в зависимости от степени ее развития;

изучить особенности распределения генотипов и аллелей полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR) и генов IL-17A у женщин с CIN;

оценить эффективность корригирующих мероприятий с включением иммуномодуляторов при CIN;

на основании полученных результатов разработать оптимальный алгоритм диагностики, лечения и профилактики CIN в зависимости от степени развития.

Объектом исследования были 145 женщин с различной степенью CIN, находившиеся под наблюдением в 2015-2019гг. в Региональном перинатальном центре республики Каракалпакстан, а также 30 здоровых женщин в контрольной группе.

Предметом исследования явились периферическая кровь и ее сыворотка для проведения иммунологических, молекулярно-генетических исследований, а также цервикальная слизь для иммунологических исследований.

Методы исследования. Использовались общеклинические, инструментальные, бактериологические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлено, что у пациенток, проживающих в регионе Приаралья, гомозиготный генотип A/A 1298 A>C и аллель A в полиморфизме MTHFR являются предрасполагающим фактором в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а с устойчивостью к заболеванию ассоциирован гетерозиготный генотип A/C;

впервые выявлено, что с риском развития CIN II-III ассоциирована аллель G и генотип GG полиморфизма гена IL-17A, а с резистентностью ассоциирована аллель A (rs2275913);

выявлено, что у женщин с CIN I возникновение вторичного иммунодефицита связано с пропорциональными изменениями в клеточном звене иммунитета: снижение уровня лимфоцитов CD3+, CD4 +, повышение уровня CD16 +, CD25 + и CD95 +, и в гуморальном звене - повышение уровня IgM, IL-1β, IL-8, IL-10, IFNγ, TNFα;

доказано, что возникновение иммунодефицита у женщин с CIN II связано с повышенной супрессорной (CD8 +) и киллерной (CD16 +) активностью системного иммунитета, повышенным уровнем иммуноглобулинов (IgA, IgG) и цитокинов (IL-8, IL-10, IFNγ) и со снижением количества NFA, CD25 +, CD95 +), лимфоцитов, количественными показателями IL-1b и TNFα;

доказано, что у женщин с CIN III состояние глубокого иммунодефицита связано с низкими уровнями адаптивного (CD3 +, CD4 +, CD20 +, CD25 +, CD95 +, CDHLA DR +) и врожденного (CD16 +, IL-1β, IFNγ, TNFα) иммунитета, было показано, что подавленная активность иммунитета связана

с высокими уровнями иммуноглобулинов (G, A, M) и цитокинов (IL-10, IL-17A).

Практические результаты исследования:

выявленные впервые изменения состояния системного и локального иммунитета позволили раскрыть новые аспекты патогенеза развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии;

впервые установлено, что включение в комплекс лечения иммунокорректирующего препарата Биофлазид у женщин с CIN II приводит к улучшению состояния вторичного иммунодефицита;

установлено, что включение в комплекс лечения препарата Иммуномакс у женщин с CIN III может обеспечить восстановление нарушенных звеньев иммунитета;

на основании полученных результатов иммунологических и молекулярно-генетических исследований с целью профилактики РШМ разработан алгоритм ведения женщин с CIN.

Достоверность результатов исследования основывается на подходах и методах, применяемых в исследовании, соответствии теоретических данных с полученными результатами, методологической правильности проведенных исследований, достаточности количества пациентов, обработки с использованием методов статистического обследования, а также сопоставимости результатов исследования с международными и местными данными, утверждение выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении отклонений при определении клинических и иммуногенетических особенностей в патогенезе цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин в регионе Приаралья, что заложило основу для будущих углубленных иммуногенетических исследований в стране; при данной патологии риск развития и формирования CIN II-III ассоциировано с полиморфизмом MTHFR и аллелью G и GG гена IL-17A (rs2275913), а с резистентностью ассоциирована аллель A гена IL-17A (rs2275913); выявленная взаимосвязь между иммуногенетическими показателями с тяжестью течения CIN позволяет открыть новые стороны патогенеза данной патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основании определения изменений параметров системного и местного иммунитета и проведения комплексного лечения с включением иммунокорректирующих препаратов при CIN II и CIN III происходит восстановление нарушенных звеньев иммунной системы; на основании результатов иммунологических и молекулярно-генетических исследований разработан алгоритм ведения женщин с CIN для профилактики и прогнозирования РШМ, что позволит предупредить развитие осложнений при данной патологии у женщин.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению клинико – иммуногенетических особенностей в

патогенезе цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин Приаралья:

утверждены методические рекомендации «Диагностическое значение определения уровня провоспалительных цитокинов при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях» (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/184 от 19.07.2019 года). Данные методические рекомендации предназначены для ранней диагностики и лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии при помощи определения уровня провоспалительных цитокинов;

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Эффективность иммунокорректирующей терапии при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях» (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/184 от 19.07.2019 года). Данные методические рекомендации позволили внедрить иммунокорректирующую терапию при цервикальной интраэпителиальной неоплазии;

полученные научные результаты, направленные на совершенствование профилактических мер по предотвращению перехода CIN II в CIN III и прогрессирования до рака шейки матки, внедрены в практическое здравоохранение, в частности, клиническую практику клиники Регионального перинатального центра РК, 2-ой семейной поликлиники города Нукуса, Хорезмского филиала репродуктивного здоровья населения и Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/203 от 21.12.2020 г.). Внедрение полученных результатов в практику позволило повысить качество медицинской помощи, выбрать тактику лечения, снизить процент прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии, добиться экономической эффективности за счет снижения продолжительности госпитализации, используя новые методы ранней диагностики и лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты данной работы доложены на 10 научно – практических конференциях, в том числе на 8 международных и 2 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них: 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторской диссертации, в том числе 5 республиканских и 6 зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 192 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет

исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современная концепция цервикальной интраэпителиальной неоплазии: клиничко-иммунологические и молекулярно-генетические аспекты»** диссертации проанализированы современные представления об эпидемиологии, генетике, диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Проведен анализ данных по функционированию иммунной системы, молекулярно-генетических аспектов в патогенезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий, а также корригирующих мероприятий при CIN.

Во второй главе **«Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования»** диссертации представлены методы исследования, использованные в работе. Представлены результаты обследований 600 женщин с различной патологией шейки матки, обратившихся в консультативную поликлинику Регионального перинатального центра Республики Каракалпакстан в 2015-2019 гг. Из них у 145 женщин репродуктивного возраста (23-40 лет) выявлен CIN различной степени, которым проведены клинические, инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические методы исследований и лечебные мероприятия. Из 145 обследованных женщин у 34 (23,4%) диагностирован CIN I, у 65 (44,8%) – CIN II и у 46 (31,7%) - CIN III.

Клиническое обследование включало гинекологический осмотр, кольпоскопическое обследование, УЗИ. Лабораторные методы исследования включали цитологические исследования (ПАП-тест), морфологическое изучение цервикобиоптатов, иммунологические и молекулярно-генетические исследования. Иммунологические методы исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз с применением методов количественной оценки основных показателей иммунного статуса: процентное и абсолютное содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-, CD25⁺-, CD95⁺- и CDHLA⁺ - лимфоцитов с помощью моноклональных антител серии LT по методу Гариба Ф.Ю. с соавт.(1995).

Количественное определение концентрации иммуноглобулинов основных классов – IgG, IgA, IgM проводили методом ИФА. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови (ФАН) определяли с помощью латексных частиц по Кудрявцевой В.П. (1983), определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили по методу Naskova et al. (1978). Метод основан на нефелометрии различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ, молекулярная масса - 6000) с последующим

измерением светорассеяния исследуемых сывороток на фотокалориметре (КФК – 2М при длине волны 450 нм).

Определение концентрации цитокинов: IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN α , IFN γ и IL-17A проводили методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Использованы реактивы ООО «Цитокин» С-Петербургского Научно-Исследовательского Института Особо Чистых Биопрепаратов.

Идентификацию хламидий, микоплазм, уреоплазм проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории КВД РК (заведующая лаб. Арнаутова Н.С.). Для выявления иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке к инфекциям, передающихся половым путем, использовалась иммуноферментная тест - система «Вектор Бест» Россия, Новосибирск с использованием промывающего устройства и ИФА- анализатора фирмы Hospitex (Италия).

Бактериологическое исследование микробного пейзажа цервикального канала проводилось в бактериологической лаборатории клиники РПЦ РК (зав. лабораторией Уразымбетова Г.). Микроскопическую характеристику биоценоза влагалища проводили согласно рекомендациям Б.И. Медведева и др. (2001).

Молекулярно-генетические исследования проводили выделением ДНК и анализом вариантов аллелей гена MTHFR и полиморфизма гена IL-17A в образцах крови с использованием полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов, которые проводили в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Иммунокоррекцию проводили препаратами Пависин, Биофлазид и Иммуномакс.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере IBM – АТ с помощью программы Excel пакета MS Office и программы STATISTICA 6 и при помощи программы R и Statgraphics Plus 5.0. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

В третьей главе **«Клинико-инструментально-лабораторная характеристика женщин с патологией шейки матки, проживающих в Каракалпакстане»** диссертации показаны результаты клинико-анамнестических данных женщин с заболеваниями шейки матки. Было ретроспективно проанализировано 600 случаев женщин с заболеваниями шейки матки, обратившихся в консультативную поликлинику в 2015-2019 г.г.; карты отбирались путем сплошной выборки. Проведено сравнительное изучение ряда параметров репродуктивного анамнеза женщин, которое проводили по единой методике: изучена гинекологическая патология, перенесенная женщинами в анамнезе, а также гинекологические заболевания, зарегистрированные на амбулаторном приеме в момент обследования.

При анализе амбулаторных карт выявлено, что в 78,3% длительность наблюдения пациентки в консультативной поликлинике составляла от 1 до 3-х лет, в 13,0% - от четырех до шести лет, в 3,7% - 7-9 лет и только 5% - в течение 10 лет и более. Число посещений в год в 87% составило одно-два. Из анамнеза установлено, что воспалительными заболеваниями гениталий страдало более половины женщин - 56,5%. Вторым по частоте заболеванием явилась патология

шейки матки (в частности осложненная эктопия или эрозия и эктропион шейки матки и другие заболевания - 29,3%). Полипы различной локализации были в анамнезе у 3,3% пациенток из общего числа обследованных, причем 1,7 % из них приходилось на полипы шейки матки. Частота заболеваний шейки матки зависела от раннего начала половой жизни и большого числа половых партнеров. При анализе начала половой жизни выявлено, что превалирует раннее начало половых контактов: в группе до 20 лет - начало половых связей встречалось в 47,9% случаях, в группе 20-29 лет – 75%. При этом заболевания шейки матки встречались в анамнезе практически у половины женщин – 48,2%. Во время осмотра женщин клинический диагноз эндоцервицит выставлен 67,1% пациенткам, эрозии шейки матки - 6,0% женщинам и практически у всех из них был диагностирован воспалительный процесс. Дисплазия многослойного эпителия I степени наблюдалась у 18,6%, умеренной - у 22% обратившихся пациенток. При этом установлено, что в 2017 году среди общего числа обращений патология шейки матки была выявлена у 22,3% женщин, в 2018 году – у 29,6%, в 2019 году – у 37,3% пациенток. Полученные данные свидетельствуют о динамическом нарастании в 1,6 раз частоты патологии шейки матки среди обследованных женщин за последние 5 лет.

145 женщин составили основную группу, которая явилась главной для изучения клинико-диагностических особенностей цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки, факторов риска, состояния иммунитета и эффективности различных методов терапии.

В зависимости от тяжести процесса обследованные пациентки были подразделены на группы: CIN I – 34 женщины (23,4%), CIN II- 65 женщин (44,8%) и CIN III- 46 женщин (31,7). Изучение соматического здоровья обследованных женщин установило, что практически каждая вторая из них страдала той или иной хронической экстрагенитальной патологией. Анализ данных генеративной функции женщин показал, что у женщин с CIN увеличивается частота гинекологической заболеваемости. Более чем у трети женщин с CIN (36,9%) ранее обнаруживали патологию шейки матки, из них у 47,6% проводились деструктивные методы лечения по поводу псевдоэрозии, лейкоплакии или дисплазии, тогда как 52,4% женщинам проводили консервативное лечение. У женщин с CIN частота патологических исходов беременностей, в частности преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности в 2 раза превышала аналогичные показатели среди женщин контрольной группы.

По совокупности кольпоскопических признаков выявлены некоторые специфичные показатели воспаления эпителия шейки матки, такие как АБЭ, йоднегативная крапчатость и неравномерное прокрашивание эпителия раствором Люголя в виде пятен.

По итогам цитологического исследования 145 больных с CIN результаты 119 пациенток (82,1%) были отнесены к ASCUS – состояние, которое соответствует второму классу мазка по системе Папаниколау и отражает в большинстве случаев воспалительные изменения в эпителии шейки матки. В нашем исследовании по итогам анатомо-гистологического исследования

легкая дисплазия, или CIN I выявлена у 34 (23,4%) больных, умеренная и тяжелая дисплазия или CIN II-III у 111 (76,5%) пациентов. Было выявлено, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) сопровождаются изменениями эпителия шейки матки у больных хроническим ВПЧ-ассоциированным цервицитом чаще (82,4%), чем у женщин без клинической картины цервицита [Kulhakova S., 1997, Прилепская В.Н., 2003].

Всем пациенткам проведено ДНК-специфическое тестирование ВПЧ методом ПЦР. При типировании ДНК ВПЧ среди 49 женщин нами установлено наличие низкоонкогенных типов – 6 и 11 типы - в 21,2% (31) и 13,8% (20) случаях соответственно. Высокоонкогенные 16 и 18 типы выявлялись в 9,0 (13) и 20,0% (20) случаях соответственно. Уровень инфицированности прямо коррелирует с наличием смешанной генитальной инфекции и высокой частотой беременностей, а частота заболевания шейки матки зависит от раннего начала половой жизни и большого числа половых партнеров. У женщин с CIN обнаружено резкое снижение или полное отсутствие лактобактерий. Присутствие хламидий, уреа- и микоплазм при микстинфицировании урогенитального тракта женщин может рассматриваться как один из косвенных маркеров присутствия ДНК ВПЧ, а бактериальный вагиноз следует рассматривать как маркер вирусного поражения половых органов.

В четвертой главе **«Состояние иммунной системы женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией»** диссертации показаны результаты исследования по изучению состояния иммунной системы у 145 женщин с CIN различной степени тяжести.

Анализ относительных показателей клеточного иммунитета выявил следующие изменения: у женщин с CIN наблюдается достоверное снижение общего числа Т-клеток и их субпопуляций. Снижение содержания CD3+ выявлено у $10 \pm 6,9\%$ пациенток с CIN I и у $73,3 \pm 11,8\%$ пациенток с CIN II и у $90,5 \pm 6,6\%$ пациенток с CIN III ($P < 0,001$).

Снижение CD4+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 80,3% пациенток с CIN III, у 65,7% пациенток с CIN II и у 45,6% пациенток с CIN I. При этом их число составило в среднем у женщин с CIN I - $31,3 \pm 1,3\%$, ($P < 0,05$), у женщин с CIN II - $28,5 \pm 1,2\%$, ($P < 0,05$), а у женщин с CIN III - $44,9 \pm 1,1\%$, ($P < 0,01$) по сравнению с данными контрольной группы ($35,1 \pm 1,05$). Установленный нами дефект Т-хелперного звена иммунной системы объясняет длительное течение инфекционного процесса у обследованных женщин и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений. Уровень CD8+-клеток у женщин с CIN I находился в пределах контрольных значений ($22,8 \pm 1,2\%$), однако их содержание было достоверно повышено у женщин с CIN II и III степени ($27,9 \pm 0,3\%$ и $28,6 \pm 0,5\%$, соответственно против $21,5 \pm 1,2\%$ в контроле, ($P < 0,05$)). Полученные данные свидетельствуют об активации Т-клеточного цитотоксического компонента у обследованных женщин.

В наших исследованиях выявлено уменьшение количества CD16+-клеток, что вероятно связано с низким содержанием CD4+. Уровень CD16+-

лимфоцитов меняется неоднозначно, в зависимости от степени CIN, у женщин с CIN I и у женщин с CIN II отмечено их значительное повышение - до $26,2 \pm 1,2 \%$ ($P < 0,01$) и $22,5 \pm 0,5\%$ ($P < 0,05$) соответственно по сравнению с $16,7 \pm 1,0 \%$ в контроле. Стабильное повышение цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров указывает на преобладание Th1-типа иммунного ответа у пациенток и повышение секретируемых ими интерлейкина-4 и ИФН. Иная картина наблюдается у женщин с CIN III. Уровень киллерных клеток достоверно снижен и составил в среднем $11,9 \pm 0,97\%$, ($P < 0,05$).

Что касается фагоцитарной активности у женщин с CIN, то она была сниженной у всех пациенток, ($P < 0,05$), с минимальным значением при CIN III, ($P < 0,01$).

Уровень $IFN\gamma$ был повышенным у женщин с CIN I в 1,54 раза по сравнению с данными контрольной группы, ($P < 0,01$). У женщин с CIN II уровень $IFN\gamma$ был достоверно ниже ($21,4 \pm 1,1$ пг/мл), но более глубокий дефицит был выявлен у женщин с CIN III – $15,8 \pm 1,2$ пг/мл, ($P < 0,01$).

Результаты наших исследований показали, что среднее значение относительного содержания $CD20+$ у пациенток с CIN было сниженным, что сопряжено с увеличением апоптотической активности ($CD95+$), (Рис.1).

Концентрация сывороточного IgM у женщин с CIN I была максимально высокой, ($P < 0,01$). У женщин с CIN II уровень IgM был несколько ниже, чем у женщин с CIN I, но достоверно выше, чем в контрольной группе, ($P < 0,01$). У женщин с CIN III этот показатель составил в среднем $165 \pm 9,8$ мг/%, ($P < 0,01$). Высокие значения сывороточного IgM (более $150 \pm 1,9$ мг/%) среди пациенток выявлено у 80,9% женщин. Установленный нами факт преимущественного синтеза IgM у пациенток с CIN может служить признаком нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов.

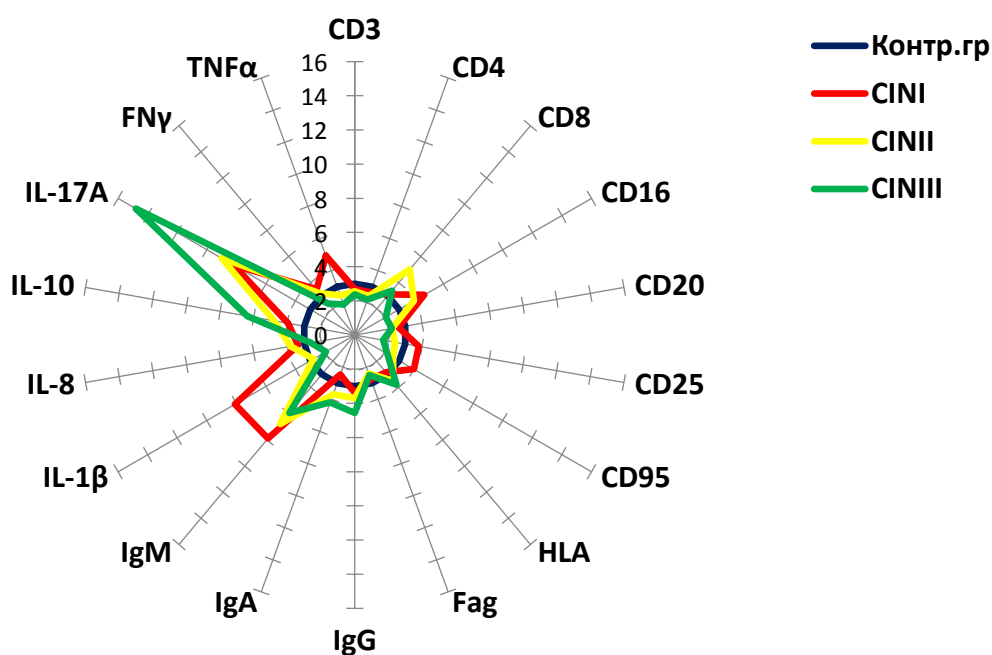


Рис.1. Показатели иммунной системы у женщин с CIN

Проведенное иммунологическое исследование показало, что у большинства женщин с CIN нарушения Т-клеточного иммунного ответа проявляются снижением способности к активации Т-лимфоцитов при их нормальном содержании. По-крайней мере, у 48,5% пациенток наблюдается активация В-клеточного иммунного ответа, что отражается в повышении содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR⁺, сывороточных иммуноглобулинов А и М.

Так же исследованы уровни про- (IL-1 β , IL-8, IL-17A и TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови у женщин с различной степенью CIN. Уровень IL-1 β у женщин с CIN I был достоверно повышенным относительно данных контрольной группы - $63,6 \pm 1,8$ пг/мл против $23,6 \pm 1,4$ пг/мл - в контроле, (P<0,01). Однако, у женщин с CIN II наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-1 β . А у женщин с CIN III наблюдалось достоверное снижение по сравнению с данными контрольной группы (P<0,05) и с данными женщин с CIN I (P<0,001). По мере прогрессирования неоплазии подавляется синтез TNF- α с минимальным значением у женщин с CIN III (P<0,05).

Анализ результатов исследований, проведенных у женщин с CIN различной степени показал, что уровень IL-1 β во влагалищном секрете при CIN I достоверно выше значений контрольной группы, (P<0,01). По мере возрастания антигенной нагрузки в виде ПВИ, происходит подавление синтеза IL-1 β , который у женщин с CIN III составил в среднем $6,4 \pm 0,4$ пг/мл, что почти в 2 раза ниже контрольных значений. Уровень IL-8 при CIN I и CIN II превышает в 2 и более раз значение контрольной группы (P<0,01). Но при CIN III уровень IL-8 имеет только тенденцию к повышению, составляя в среднем $7,2 \pm 0,6$ пг/мл. У женщин контрольной группы содержание TNF α в цервикальной слизи составило в среднем $12,8 \pm 0,6$ пг/мл, у женщин с CIN I его уровень был несколько выше и составил в среднем $14,6 \pm 0,8$ пг/мл, при CIN II содержание TNF α было в пределах контрольных значений – $11,8 \pm 0,5$ пг/мл.

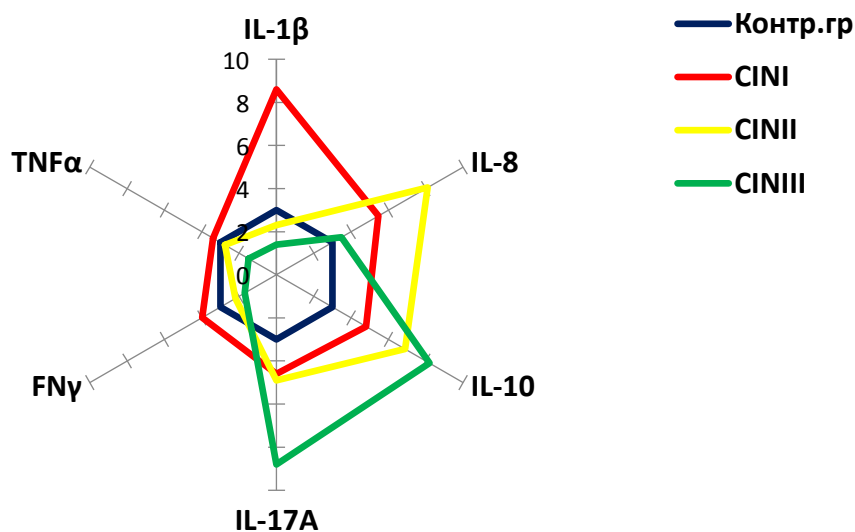


Рис.2. Локальный уровень цитокинов у женщин с CIN

А у женщин с CIN III концентрация TNF α была в 2 раза ниже контрольных значений и составила в среднем $6,4 \pm 0,5$ пкг/мл, ($P < 0,05$). Изменение уровня TNF α при CIN III свидетельствует о недостаточной активности клеточного звена, нарушении функционального профиля фагоцитов и неэффективной работе гуморального компонента иммунной системы (Рис.2).

Уровень IL-10 повышен относительно данных контрольной группы, причем максимальное значение данного цитокина наблюдалось у женщин с CIN III. Уровень IL-17A при CIN I и CIN II примерно одинаков и достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. А у женщин с CIN III уровень IL-17A был повышенным почти в 3 раза ($P < 0,001$). Эти результаты позволяют предположить, что IL-17A может играть роль в усилении иммунитета при поражениях шейки матки инфекциями, особенно в микросреде шейки матки.

Таким образом, развитие неоплазии сопровождается кардинально противоположными изменениями синтеза цитокинов – понижением уровней IFN γ и TNF α и повышением IL-10. Изменение уровней TNF α и IL-10 свидетельствует о недостаточной активности клеточного звена, нарушении функционального профиля фагоцитов и неэффективной работе гуморального компонента иммунной системы у больных с CIN III, что в свою очередь может способствовать персистенции вирусов и инициировать дальнейшее прогрессирование заболевания.

Проведенные нами исследования позволили отметить, что характерными особенностями состояния системного иммунитета у женщин с CIN I являются:

- повышение уровня CD16+, CD25+, CD95+, IgM, IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN γ , TNF α ;
- снижение уровня CD3+, CD4+.

Характерные особенности состояния локального иммунитета у женщин с CIN I:

- повышение уровня всех изученных цитокинов -IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17A, IFN γ , TNF α .

Характерными особенностями состояния системного иммунитета у женщин с CIN II являются:

- повышение уровня CD8+, CD16+, IgA, IgG, IL-8, IL-10, IFN γ ;
- снижение уровня CD3+, CD4+, уровня фагоцитарной активности, CD25+, CD95, IL-1 β и TNF α .

Характерные особенности состояния локального иммунитета у женщин с CIN II:

- повышение уровня IL-8, IL-10 и IL-17A;
- снижение уровня IL-1 β и IFN γ .

Характерными особенностями состояния системного иммунитета у женщин с CIN III являются:

- повышение уровня CD8+, IgA, IgM, IgG, IL-10, IL-17A;
- снижение уровня CD3+, CD4+, CD16+, CD20+, CD25+, CD95+, CDHLADR+, уровня фагоцитарной активности, IL-1 β , IFN γ и TNF α .

Характерные особенности состояния локального иммунитета у женщин с CIN III:

- повышение уровня: IL-10 и IL-17A;
- снижение уровня: IL-1 β , IFN γ и TNF α .

Таким образом, центральную роль в элиминации возбудителей CIN играет Т-клеточное звено иммунитета, а основными молекулами, координирующими действие иммунных клеток, выступают цитокины, которые и определяют эффективность иммунного ответа и течение воспалительного процесса в организме.

В пятой главе «**Молекулярно-генетические особенности у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией**» диссертации представлены данные результатов молекулярно-генетических исследований. В исследованиях были изучены последовательности ДНК генов, участвующих в реализации фолатного цикла rs1801133 MTHFR, которые кодируют фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), являющего ключевым ферментом фолатного цикла и катализирующим реакцию превращения фолиевой кислоты (фолата) в активную форму и участвующего в синтезе аминокислоты метионина. Метионин отвечает за метилирование ДНК при делении клетки и устранение избытка аминокислоты гомоцистеина, обладающего выраженным токсическим действием. Отбор образцов крови у 24 респондентов каракалпакской национальности (контрольная группа) нами была взята произвольно. Для характеристики выборки были предоставлены сведения по полу и возрасту (средний возраст составил $34,2 \pm 2,3$). Материалы (образцы ДНК крови), направляемые для исследования, сопровождалась рабочими протоколами.

В результате проведенных исследований были получены следующие данные по распределению генотипов: выявлялись С и Т аллели, с частотой 0,44 и 0,56, соответственно. Доминирующим генотипом был гетерозиготный СТ (0,46), генотип ТТ выявлялся с частотой 0,33 и частота встречаемости генотипа СС составила 0,21.

Результаты показали, что гомозиготный генотип А/А в полиморфизме MTHFR 1298 А>С и аллель А могут являться рисковыми. Тогда как протекторным генотипом в данном полиморфизме может быть гетерозиготный генотип А/С. Аллель С может являться рискованной в полиморфизме MTHFR 677 С>Т, а гомозиготный генотип С/С вероятно увеличивает риск возникновения патологии. В данном полиморфизме протекторным генотипом может являться гетерозиготный генотип С/Т.

Целью данного исследования явилось изучение полиморфизма rs2275913 гена IL-17A и его связи с содержанием IL-17A в сыворотке крови у женщин с CIN и здоровых лиц, для выяснения связи полиморфизма rs2275913 гена IL-17A с заболеванием CIN и с продукцией IL-17A. В связи с вышесказанным, была проанализирована однонуклеотидная замена (SNP) в гене IL-17A у 80 женщин с CIN II-III степени, проживающих в Каракалпакстане и у 100 практически здоровых женщин.

Анализ данных по распространенности аллелей полиморфизма гена IL17A (rs2275913) показал, что аллель G встречается чаще как у пациенток с CIN, так и у лиц контрольной группы по сравнению с аллелем А. Однако, частота встречаемости аллеля G была выше в группе пациенток по сравнению с лицами контрольной группы. В то же время носительство аллеля А преобладает у лиц контрольной группы. Результаты проведенных исследований по распространенности аллелей и генотипов полиморфизма гена IL17A (rs2275913) свидетельствует о наличии различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов гена IL17A (rs2275913) у пациенток с CIN по сравнению с группой контроля.

Генотипирование по полиморфизму гена IL17A (rs2275913) позволило выявить, что шансы иметь аллель G у больных были выше, в то время как шансы иметь аллель А были ниже по сравнению с группой контроля. Шансы иметь генотип GG был также выше у пациенток, но в тоже время генотип AA статистически значимо был ниже, чем у лиц контрольной группы (табл.1).

Таблица 1

Связь полиморфизма гена IL17A (rs2275913) с CIN

Сравниваемые группы	Аллели/ Генотипы	χ^2	P	ОШ(95% ДИ)
Больные CINIII (n=46) и контрольная группа (n=30)	G	3.98	0.05	1.43(1.01-2.05)
	A			0.70(0.49-0.99)
	GG	4.46	0.11	1.61(1.03-2.52)
	AG			0.70(0.44-1.10)
	AA			0.68(0.29-1.57)
CINI (n=34) и контрольная группа (n=30)	G	2.41	0.12	1.43(0.91-2.23)
	A	2.70	0.26	0.70(0.45-1.10)
	GG			1.59(0.90-2.80)
	AG	0.67(0.23-1.95)		
	AA			
Длительно-текущая CINI (n=34) и контрольная группа (n=30)	G	1.97	0.16	1.45(0.86-2.43)
	A	2.29	0.32	0.69(0.41-1.16)
	GG			1.64(0.86-3.14)
	AG	0.68(0.35-1.32)		
	AA		0.69(0.20-2.33)	

Примечание - χ^2 -Хи-квадрат, p-статистический уровень значимости
ОШ-отношения шансов, ДИ-доверительный интервал

Не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма гена IL17A (rs2275913) с заболеванием CIN I и длительно-текущей CIN I. Таким образом, представленные результаты показывают, что имеется возможная связь заболевания CIN II-III с полиморфизмом гена цитокина IL17A (rs2275913).

Для выявления связи полиморфизма гена IL17A (rs2275913) с уровнем синтеза IL-17A мы сравнили уровни цитокина в зависимости от генотипа.

При сравнении уровней IL-17 между носителями трех генотипов среди лиц контрольной группы выявлено, что содержание IL-17 у носителей генотипа GG было выше по сравнению с таковыми у лиц с генотипами GA и AA. Аналогично результатам у пациенток, у носителей генотипа AA среди лиц контрольной группы уровень IL-17 был ниже такового у носителей других генотипов. Результаты сравнений уровней IL-17 у лиц контрольной группы с разными генотипами также не выявили статистически значимых различий. Расчет величины эффекта указывает на наличие несущественной или слабой связи генотипов с уровнем IL-17. Далее мы проводили сравнение содержания IL-17A среди носителей одних и тех же генотипов у пациенток с лицами контрольной группы. Несмотря на то, что у пациенток наблюдается гиперпродукция IL-17A, у пациенток с генотипом GG уровень IL-17A был ниже по сравнению с лицами контрольной группы. Однако, эти различия не были статистически значимыми. У пациенток с генотипом AA, напротив, уровень этого цитокина был выше по сравнению с носителями того же генотипа среди лиц контрольной группы, но также без значимых различий. Статистически значимые различия по уровню IL-17A между пациентками и здоровыми лицами в пределах одного генотипа были выявлены лишь у носителей генотипа GA. У пациенток с генотипом GA наблюдалась гиперпродукция IL-17A по сравнению с лицами контрольной группы. Имеется связь средней силы данного генотипа с уровнем IL-17A.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили выявить некоторые закономерности в продукции цитокина IL-17A у женщин с CIN, связанного с полиморфизмом гена IL17A (rs2275913), который проявляется гиперпродукцией этого цитокина у носителей отдельных генотипов.

В шестой главе «**Эффективность дифференцированного применения иммунокорректирующих препаратов у женщин с CIN**» приведены результаты динамики клинико-иммунологических параметров после проведенной комплексной терапии обследованных женщин с зависимости от степени CIN.

Было проведено поэтапное комплексное лечение пациенток совместно с половыми партнерами. Прежде всего, при обнаружении неспецифических и специфических вагинитов проводилась этиотропная терапия, а затем вагинальная иммунотерапия, направленная на восстановление нормальной микрофлоры, так как воспалительный процесс является фактором нарушения репарации в метапластическом эпителии, и который сам по себе может приводить к развитию предраковых процессов.

Всем пациенткам была назначена терапия, включающая местную санацию влагалища и восстановление нормобиоценоза влагалища, согласно «Стандарта диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения республики Узбекистан» от 27 ноября 2017 года. Пациенткам, у которых при бактериологическом культуральном методе исследования были идентифицированы микроорганизмы в концентрациях более 10⁵, на первом этапе лечения была проведена

этиотропная терапия, в строгой зависимости от выявленного патогена. Общая длительность лечения не превышала 2 менструальных циклов. Критериями эффективности лечения являлся регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки и достижение отрицательного результата по данным ПЦР при динамическом наблюдении через 30 дней после проведенной терапии, а также через 6, 12 месяцев и 2-3 года. Проводили РАРР-тест, расширенную кольпоскопию, ПЦР-типирование на ВПЧ и другие инфекции, бактериоскопический анализ содержимого влагалища. Оценивали иммунологические локальные и системные эффекты, которые могли бы быть связаны с использованием препаратов. Их переносимость и безопасность оценивали по частоте и выраженности нежелательных явлений. На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечали побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность. Учитывая полученные в предыдущей главе данные о нарушении цитокинового баланса при CIN, можно полагать, что коррекция цитокинового статуса может предотвращать развитие C-г in situ.

В нашем исследовании I группу составили 34 женщины с CIN I, которые дополнительно к этиотропному лечению получали местную терапию в виде вагинальных свеч Павесин 1 раз в день в течение 14 дней.

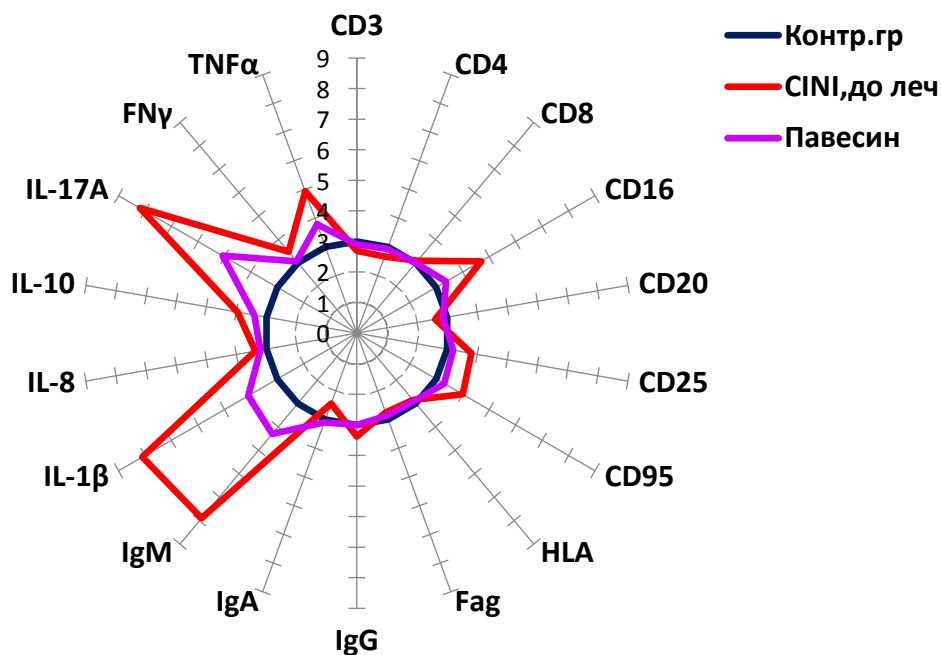


Рис.3. Динамика иммунологических показателей у женщин с CIN I.

Клинически у всех пациенток наблюдали субъективное улучшение, объективно - отсутствовали признаки воспаления, что подтверждалось данными микробиоценоза влагалища.

Комплексное лечение с включением препарата Пависин оказало положительное влияние на изученные параметры иммунной системы женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (Рис.3,4).

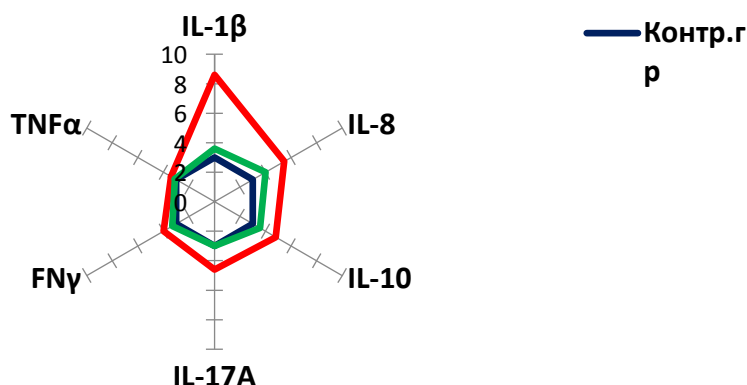


Рис.4. Динамика локального уровня цитокинов у женщин с CIN I

II группу составили 65 женщин с CIN II. Эта группа была разделена на 2 подгруппы: 28 пациенткам было проведено этиотропное лечение и местная терапия в виде вагинальных свеч Пависин в течение 14 дней. II подгруппу составили 37 женщин, которым после этиотропного лечения внутрь был назначен противовирусный препарат отечественного производства Биофлазид растительного происхождения рег os по схеме. Одновременно местное лечение проводилось в сочетании с проведением вагинальных примочек с Биофлазидом в течение 15 мин (ванночка), после чего, не удаляя раствор, вставляли тампон на 5 часов, чередуя с применением свеч Пависина.

Анализ данных показал, что уровень IL-1β несколько повышенный при применении Пависина, на фоне подключения иммунокорригирующего препарата Биофлазид достоверно повысился и достиг контрольных значений. Уровень IL-8 в результате комплексного лечения максимально приблизился к значениям контрольной группы ($P < 0,05$).

Уровень IL-10, повышенный у женщин с CIN II более чем в 2 раза, при применении комплексного лечения с включением Биофлазида снизился до $7,6 \pm 0,6$ пг/мл ($P < 0,01$). Анализ уровня IL-17A, также выявил положительную динамику, максимально приближаясь к значениям контрольной группы ($P < 0,05$). Уровень интерферона-гамма в результате комплексного лечения повысился ($P < 0,05$), (Рис.5).

Таким образом, включение иммунокорригирующего препарата Биофлазид в комплексное лечение, который также обладает прямым противовирусным действием, показал, что у женщин с CIN II наблюдалось не только восстановление измененных параметров иммунной системы, но и снижение вирусной нагрузки, таких как ВПЧ и ВПГ.

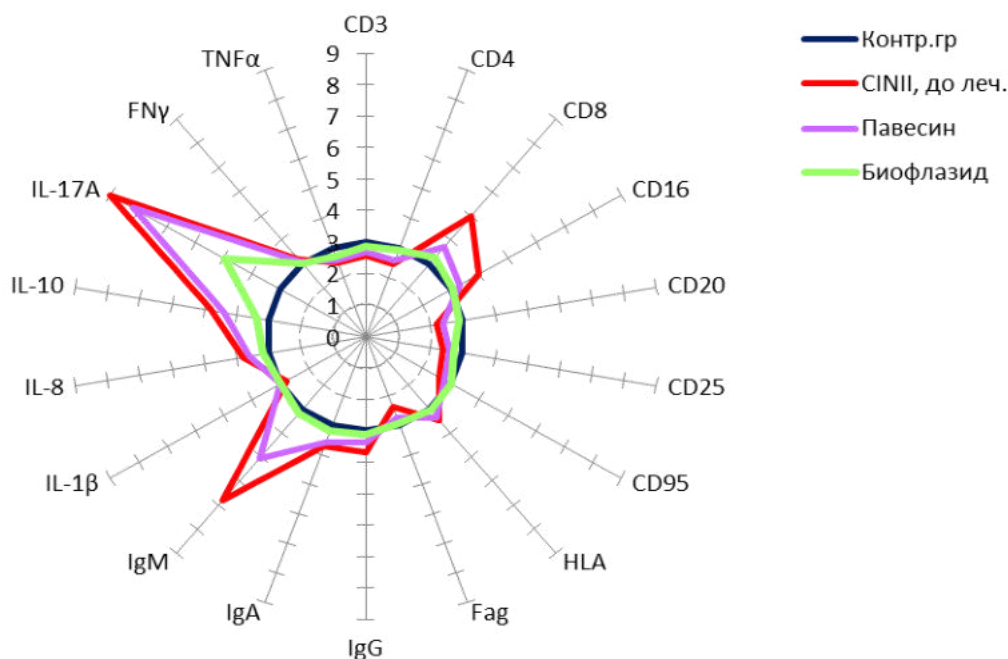


Рис.5. Динамика иммунологических показателей у женщин с CIN II

III группу представили 46 женщин с CIN III, 20 из них получали этиотропное лечение и местную терапию в виде вагинальных свеч Пависина в течение 14 дней, 26 пациенткам - проводилась основная терапия с назначением Биофлазида внутрь по схеме и местно вагинальные ванночки с раствором Биофлазида, чередуя с применением вагинальных свеч Пависин. Иммунокоррекция проводилась препаратом Иммуномакс в виде внутримышечных инъекций. Курс лечения 6 инъекций: 1,2,3,8,9,10 дни лечения.

Морфологические показатели нормализовались у половины пролеченных женщин. После проведенной терапии в 3 раза уменьшилась численность женщин с выявленным эндоцервикозом; остроконечные кондиломы шейки матки и эндоцервицит не выявлены ни в одном случае. Однако частота встречаемости койлоцитоза уменьшилась незначительно, так его продолжали определять у 48,3% женщин.

Клинические результаты комплексного лечения пациенток, можно оценить как удовлетворительные с эффективностью 69,5% (выздоровление+улучшение). Элиминация ВПЧ была достигнута у 52,8% пациенток из 1-ой подгруппы, прогрессирование ВПЧ-инфекции наблюдалась у 3 пациенток (8,3%). У каждой пятой женщины (22,2%) выявлено отсутствие эффекта после проведенной терапии и ВПЧ выделялся даже по истечению 3-6-10 месяцев после проведенной терапии. Наблюдение с активным приглашением пациенток в течение 6 месяцев показало, что рецидив кондиломатозных проявлений в ближайшие 3 месяца после терапии возник у 6 (16,6%) женщин.

Остроконечные кондиломы были найдены в 6 из 7 случаев, эрозии шейки матки — у 4 больных. Всем пациенткам с остающейся детекцией ВПЧ был назначен повторный курс терапии по той же схеме. После повторного

обследования через 3 месяца ВПЧ был выявлен у 3 из 7 пациенток, которым, на наш взгляд, требовался более длительный курс иммунотерапии или смена иммуномодулирующего препарата.

Кондиломы аногенитальной области и влагиалища у 54,3% женщин после проведенной терапии сохранились только в 10,7 и 5,3% случаев. При этом проведенная комплексная иммунокорректирующая терапия значительно ускорила исчезновение кондилом, которое происходило на $9,56 \pm 0,6$ сутки. При наблюдении в течение 1-3 месяца рецидивов не было.

Клинические результаты лечения пациенток 2-ой подгруппы с CIN III с использованием комплексной иммунотерапии можно оценить как удовлетворительные с эффективностью 100% (выздоровление+улучшение). Однако, динамическое наблюдение в сроках от 1 месяца до 3 лет показало, что стойкое клиническое выздоровление было достигнуто у 87,5% женщин, получавших Иммуномакс. При этом у одной больной рецидив заболевания возник спустя 73 дня после проведенного лечения, у двух пациенток - через три месяца и у двух - через семь месяцев (12,5%). Рецидивы заболевания протекали в виде единичных, небольших по размеру остроконечных кондилом. При повторном применении комплексного метода, у двух больных кондиломы полностью регрессировали на 7-8 день лечения и проведения повторной лазервапоризации не потребовалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из общего числа обследованных женщин, обратившихся в клинику РПЦ РК с различной патологией шейки матки, у 24,1% женщин была диагностирована CIN. При этом CIN I степени был зафиксирован у 23,4% женщин, CIN II – у 44,8% и CIN III – у 31,7% женщин.
2. В структуре заболеваний шейки матки выявлена высокая частота цервицитов (78,6%), эндоцервикозов (68,3%), псевдоэрозий (52,2%), эндометриоза шейки матки (33,7%), папилломы шейки матки (2,2%). У 36,7% обследованных женщин установлено наличие ПВИ различного типа онкогенности.
3. Для пациенток с CIN I было характерным повышение уровня киллерной активности, лимфоцитов ранней (CD25+) и поздней (CD95+) активации, концентрации IgM, IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN γ , TNF α и снижение уровня T-лимфоцитов и T-хелперов.
4. Характерными особенностями состояния системного иммунитета у женщин с CIN II было повышение уровня супрессорной и киллерной активности (CD8+ и CD16+), уровня IgA, IgG и цитокинов - IL-8, IL-10, IFN γ и снижение уровня фагоцитарной активности, лимфоцитов ранней (CD25+) и поздней (CD95+) активации, IL-1 β и TNF α .
5. Иммунная система женщин с CIN III имела следующие особенности: наблюдался дефицит в содержании клеток адаптивного иммунитета (CD3+, CD4+, CD20+, CD25+, CD95+, CDHLADR+) и показателей врожденного иммунитета (CD16+, фагоцитарная активность, IL-1 β , IFN γ , TNF α), в то

время как супрессорная активность, концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса G, A и M, противовоспалительного цитокина IL-10 и провоспалительного цитокина IL-17A были повышенными.

6. Локальный уровень изученных цитокинов у женщин с CIN I был повышенным. У женщин с CIN II уровень IL-8, IL-10 и IL-17A был повышенным, а уровень IL-1 β и IFN γ был сниженным. У женщин с CIN III повышен уровень IL-10 и IL-17A, а уровни IL-1 β , IFN γ , TNF α снижены.
7. У пациенток региона Приаралья в полиморфизме MTHFR гомозиготный генотип A/A 1298 A>C и аллель A являются рисковыми в развитии патологии шейки матки. Протекторным генотипом в данном полиморфизме является гетерозиготный генотип A/C. С риском развития CIN II-III у пациенток Каракалпакстана ассоциирована аллель G и генотип GG полиморфизма гена *IL-17A* (rs2275913), а с резистентностью ассоциирована аллель A (rs2275913).
8. Применение у женщин с CIN I суппозитория Пависин способствовало положительной динамике не только клинических показателей (регенерация тканей, облегчение боли, лечение очагов воспаления шейки матки, избавление от белей), но и восстановлению измененных параметров иммунной системы.
9. Включение в комплексное лечение у женщин с CIN II иммунокорректирующего препарата Биофлазид повысило защитно-адаптационные процессы, нивелировалось состояние вторичного иммунодефицита, нормализовалась неспецифическая защита, что привело к стойкому улучшению клинических показателей.
10. Применение Иммуномакса в комплексном лечении женщин с CIN III оказалось эффективным в плане положительной динамики не только клинических параметров, но и показателей иммунной системы. Выраженный эффект комплексное лечение оказал на параметры врожденного и адаптивного иммунитета.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

KALANDAROVA AMINA NURULLAYEVNA

**CLINIC-IMMUNOGENETIC FEATURES IN THE
PATHOGENESIS OF CERVICAL INTRAEPITELIAL
NEOPLASIA IN WOMEN OF THE ARAL REGION**

14.00.36 - Allergy and immunology

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

TASHKENT-2021

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.3.DSc/Tib470

The dissertation was made at the Institute of Immunology and Human Genomics.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Education Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Aripova Tamarakhon Uktamovna**
Doctor of Medical Sciences, Academician

Official opponents: **Ziyadullaev Shukhrat Hudayberdievich**
Doctor of medical sciences

Kattakhodzhaeva Mahmuda Khamdamovna
Doctor of medical sciences, professor

Kolesnikova Natalia Vladislavovna
Doctor of biological sciences, professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

Protection will be held "____" _____ 2021 at ____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2021 y.
(Mailing report number ____ on « _____ » _____ 2021 y).

Z.S. Kamalov

Vice-Chairman of the Award Scientific Council
degrees, doctor of medical sciences, professor

N.Y. Fayzullaeva

Scientific secretary of the scientific council awarding
scientific degrees, doctor of medical sciences

U.P. Nabieva

Chairman of the academic seminar under the
scientific council awarding scientific
degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research is to identify clinical and immunogenetic features in the pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia in women in the Aral Sea region.

The object of the study was 145 women with various degrees of CIN, who were under observation in 2015-2019 in the Regional Perinatal Center of the Republic of Karakalpakstan, as well as 30 healthy women in the control group. 145 women with varying degrees of CIN observed in the Regional Perinatal Center of the Republic of Karakalpakstan.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time it was revealed that in patients living in the Aral Sea region, the homozygous genotype A / A 1298 A> C and the allele A in the MTHFR polymorphism are a predisposing factor in the development of cervical intraepithelial neoplasia, and the heterozygous genotype A / C is associated with resistance to the disease;

for the first time it was revealed that the G allele and the GG genotype of the IL-17A gene polymorphism are associated with the risk of developing CIN II-III, and the A allele (rs2275913) is associated with resistance;

it was found that in women with CIN I the occurrence of secondary immunodeficiency is associated with proportional changes in the cellular link of immunity: a decrease in the level of CD3 +, CD4 + lymphocytes, an increase in the level of CD16 +, CD25 + and CD95 +, and in the humoral link - an increase in the level of IgM, IL- 1 β , IL-8, IL-10, IFN γ , TNF α ;

it has been proven that the occurrence of immunodeficiency in women with CIN II is associated with increased suppressive (CD8 +) and killer (CD16 +) activity of systemic immunity, increased levels of immunoglobulins (IgA, IgG) and cytokines (IL-8, IL-10, IFN γ) and with a decrease in the number of NFA, CD25 +, CD95 +), lymphocytes, quantitative indicators of IL-1b and TNF α ;

it has been proved that in women with CIN III the state of deep immunodeficiency is associated with low levels of adaptive (CD3 +, CD4 +, CD20 +, CD25 +, CD95 +, CDHLA DR +) and congenital (CD16 +, IL-1 β , IFN γ , TNF α) immunity, it was shown that suppressed immune activity is associated with high levels of immunoglobulins (G, A, M) and cytokines (IL-10, IL-17A).

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the study of clinical and immunogenetic features in the pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia in women of the Aral Sea region:

the methodological recommendations "Diagnostic value of determining the level of proinflammatory cytokines in cervical intraepithelial neoplasia" (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d/184 of 19.07.2019) were approved. These guidelines are intended for early diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia, determination of the level of inflammatory cytokines;

methodological recommendations "The effectiveness of immunocorrective therapy in cervical intraepithelial neoplasias" were developed and introduced into health care practice (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 184 of

07.19.2019). These guidelines made it possible to introduce immunocorrective therapy for cervical intraepithelial neoplasia;

the scientific results obtained, aimed at improving preventive measures to prevent the transition of CIN II to CIN III and progression to cervical cancer, have been introduced into practical health care, in particular, the clinical practice of the clinic of the Regional Perinatal Center of the Republic of Karakalpakstan, the 2nd family polyclinic in the city of Nukus, the Khorezm branch Reproductive health of the population and the Khorezm branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 203 dated 21.12.2020). The implementation of the results obtained into practice made it possible to improve the quality of medical care, choose a treatment tactics, reduce the percentage of progression of cervical intraepithelial neoplasia, achieve economic efficiency by reducing the duration of hospitalization, using new methods of early diagnosis and treatment.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 192 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1.Каландарова А.Н., Мусаходжаева Д.А. Изменение параметров клеточного иммунитета у женщин с заболеваниями шейки матки на фоне вируса папилломы человека //Российский аллергологический журнал. Москва, Казань.2016, № 3 (том 2), С.77-78. (14.00.00; №120).

2.Мусаходжаева Д.А., Арипова Т.У., Файзуллаева Н.Я., Музафарова С.А., Шоазизов Н.Ш., Каландарова А.Н., Касимова Д.А., Каипбекова Г.К. Врожденные и приобретенные компоненты иммунной системы //Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент. 2017, №2, С.16-20.(14.00.00; №3).

3.Каландарова А.Н., Мусаходжаева Д.А. Динамика иммунологических параметров у женщин с заболеваниями шейки матки в результате лечения// Российский аллергологический журнал, Москва. 2017, №1, С.55-57. (14.00.00; №120).

4.Каландарова А.Н., Арипова Т.У.Изменение параметров иммунной системы под влиянием иммунокорректирующей терапии у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией// Вестник ТМА, Ташкент.2019, №2, С.95-98. (14.00.00; №13).

5.Каландарова А.Н. Современное представление о цервикальной интраэпителиальной неоплазии (обзорная статья)// Тиббиетда янги кун, Бухара, 2019. №2(26), С.178-182. (14.00.00; №22).

6.Kalandarova A.N., Aripova T.U., Musakhodjaeva D.A. Dynamics of clinical and immunological indicators of women with cervical intraepithelial neoplasia under the influence of immunocorrecting therapy //European Journal of Pharmaceutical and Medical Research EJPMR,2019,6(6). P.140-143. Scientific Journal Impact Factor (SJIF) IF - 6.222 (№23).

7.Арипова Т.У., Каландарова А.Н. Современные методы иммунокорректирующей терапии при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях у женщин в Каракалпакстане //Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент. 2019, №6, С.104-109. (14.00.00; №3).

8.Каландарова А.Н. Системный подход к терапии ВПЧ-ассоциированных преинвазивных заболеваний шейки матки //Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент. 2019, №6, С.110-113. (14.00.00; №3).

9.Kalandarova A.N.The role of cytokines in pathogenesis, diagnostics,and prognosis cervical neoplasia//European Journal of Pharmaceutical and Medical Research EJPMR,2020,7(1).P.116-119.Scientific Journal Impact Factor (SJIF) IF - 6.222 (№23).

10.Kalandarova A.N. Immune defense mechanisms for cervical intraepithelial neoplasia //European Journal of Pharmaceutical and Medical Research EJPMR, 2020, 7(1).P.123-126. Scientific Journal Impact Factor (SJIF) IF - 6.222 (№23).

11. Kalandarova A.N. The results of the use of immunocorrective therapy for cervical intraepithelial neoplasia // Journal of Critical Reviews, 2020, Vol.7, Issue7, P.363-365 (Scopus). DOI: <http://dx.doi.org/10.31838/jcr.07.07.60>

II бўлим (II часть; II part)

12. Каландарова А.Н., Атаниязова О.А., Мусаходжаева Д.А. Локальный синтез цитокинов у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на фоне папилломавирусной инфекции // Медицинская иммунология. Материалы конф. «Дни иммунологии в СПб», 2-4 июня 2015 г. С.163.

13. Каландарова А.Н., Мусаходжаева Д.А., Атаниязова О.А. Состояние иммунной системы женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, проживающих в Приаралье. // Материалы конференции. Российский иммунологический журнал, 2015, №1 (1), т. 9 (18), С.100-101.

14. Мусаходжаева Д.А., Каландарова А.Н., Атаниязова О.А. Патогенетическая значимость нарушений иммунитета при цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин, проживающих в регионе Приаралья. // Журнал теоретической и клинической медицины, Материалы междунар. научно-практич. конфер. 18-19 сент. №4, 2015, С.254-255.

15. Каландарова А.Н. Клиническая характеристика женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // V Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины», 29-30 апреля 2016 г., Баку, Азербайджан. - С.73-74.

16. Каландарова А.Н., Мамадалиева Я.С., Джумаева Д.Н., Азизова З.Б. Уровень провоспалительных цитокинов у женщин с различной степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии // «Аҳолининг касалланиш кўрсаткичлари га таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалари» га бағишланган худудий илмий-амалий конференция. Фергана, 2016, 19 ноября. С.135-136.

17. Kalandarova A.N., Musakhodzhaeva D.A. Changes in the state of the immune system in women with cervical intraepithelial neoplasia // The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). 30.11-02.12.2017y. Vienna, Austria. P.133.

18. Мусаходжаева Д.А., Каландарова А.Н. «Динамика показателей врожденного и адаптивного иммунитета у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в результате иммунокорректирующей терапии». Медицинская иммунология, Материалы конф. «Дни иммунологии в СПб», 2017, т.19, С.187-188.

19. Арипова Т.У., Каландарова А.Н. Факторы риска развития цервикальной патологии // VII Ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины», 2-3 мая 2018 г., Баку, Азербайджан. С.99.

20. Tamara Aripova, Diloram Musakhodzhaeva, Amina Kalandarova. Complex approach to the evaluation of the parameters of the immune system in the pathology

of the cervix uteri//«Crosstalk between Innate and Adaptive Immunity in Health and Disease» 10-13 November 2018, Abstract Book, Bangkok, Thailand. -P.181

21. Kalandarova A.N., Aripova T.U. The nature of interactions in the immune system in cervical intraepithelial neoplasia//European Journal of Immunology. Supplement S3.17th International Congress of Immunology. October 19-23, 2019. Beijing, China, -P.1612

22. Каландарова А.Н., Арипова Т.У. К вопросу эффективности иммунокорректирующей терапии при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях у женщин в Каракалпакстане//East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). #7 (47), 2019 part 1, P.50-56

23. Kalandarova A.N., Aripova T.U. Diagnostic value of the determination of the level of conductive cytokines in cervical intraepithelial neoplasia//Евразийский союз ученых (ЕСУ) №7(64), 2019, 2 часть, С.29-32. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.2.64.221

24. Каландарова А.Н. Методы терапии ВПЧ-ассоциированных преинвазивных заболеваний шейки матки. //American scientific journal, №28, 2019, С.17-21.

25. Каландарова А.Н., Арипова Т.У. Локальный уровень белков острой фазы у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией// Российский иммунологический журнал, Материалы конференции Новосибирск, апрель-июнь 2019, т.13(22), №2, С.290-292.

26. Каландарова А.Н., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А. Диагностическое значение определения уровня провоспалительных цитокинов при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях// Методические рекомендации. Ташкент. 2019, -39 с.

27. Каландарова А.Н., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А. Эффективность иммунокорректирующей терапии при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях// Методические рекомендации. Ташкент. 2019, -32 с.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 01.03.2021
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: № 8

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.
Тел.: +998 90 9722279, www.tiraj.uz

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.