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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КАМИЛОВА ИРОДА АБДУРАСУЛОВНА

АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ РАК ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ДИАГНОСТИКА, ДАВОЛАШ-ПРОФИЛАКТИК ТАДБИРЛАРИНИ ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2022

УЎК: 618.146:616-00.6.6-071-084

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Камилова Ирода Абдурасуловна
Аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини диагностика, даволаш-профилактик тадбирларни патогенетик асослаш..... 3

Камилова Ирода Абдурасуловна
Патогенетическое обоснование диагностических и лечебно-профилатических мероприятий у женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки..... 29

Kamilova Iroda Abdurasulovna
Pathogenetic justification of diagnostic and treatment-prophilactic measures in women with precancerous diseases of the cervix..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works..... 59

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КАМИЛОВА ИРОДА АБДУРАСУЛОВНА

АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ РАК ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ДИАГНОСТИКА, ДАВОЛАШ-ПРОФИЛАКТИК ТАДБИРЛАРИНИ ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 2021.1.DSc/Tib503 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталига (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	**Пахомова Жанна Евгеньевна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Зуфарова Шахноза Алимджановна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Таджибаева Юлдуз Таджибаевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Кадирова Дилбар Абдуллаевна биология фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**Россия Федерацияси Соғликни сақлаш вазирлиги Академик В.И. Кулаков номидаги акушерлик, гинекология ва перинатология миллий тиббий тадқиқот маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «11» февраль куни соат 11⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (548 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «2» февраль куни тарқатилди.
(2022 йил «28» февраль даги 26 рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н. Хаитов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Д.И. Ахмедова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ҳар йили бачадон бўйни саратони (ББС) билан 570 мингдан ортиқ аёллар касалланади, бу хавфли ўсмаларнинг умумий тизимида 6,6% ни ташкил этади. Бу аёлларда саратон касаллиги учраши бўйича тўртинчи ўринни эгаллаб, ҳар йили 311 минг инсонлар ўлимига сабаб бўлади. Цервикал интраэпителиал неоплазиялар юқори канцероген хавфга эга бўлган одам папиллома вирусининг (ОПВ) персистенцияси сабабли юзага келиб, «....бир неча йиллар ва ўн йиллар давомида ББС ривожланишига олиб келувчи репродуктив тиббиётнинг долзарб муаммосидир....»[1]. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра ОПВнинг ўртача йиллик ўсиши икки ярим-уч миллионни ташкил этади. Симптомсиз вирус ташувчанлик учраш даражаси дунё бўйича юқори бўлиб, Россияда - 15,5%; АҚШ - 28,6%; Европада - 2-12% ни ташкил этади. ББС ривожланишининг 70% ҳолатлари 16 и 18 турдаги ОПВ сабабли келиб чиқади. Бачадон бўйни саратони (ББС) ташхисланганларнинг ўртача ёши 49 ёшни ташкил қилади. Сўнгги 50 йилда ривожланган мамлакатларда «....Папаниколау бўйича суртма ва ОПВ га қарши вакцинациянинг татбиқ этилиши касалланиш ҳамда ўлимни 75% га камайтирди....»[2]. Шундай қилиб, профилактик тадбирларни кенг татбиқ этилишига қарамай, эрта ташхислаш ва цервикал интраэпителиал неоплазияни (CIN) даволашнинг янги методларини ишлаб чиқиш ҳамда татбиқ этиш долзарб ҳисобланади. Ташхислашнинг сезувчан ўзига хос маркерлари, ривожланиш хавфи, текширув алгоритми ва цервикал эпителийнинг неопластик ўзгаришларини даволашни излаб топиш ҳамда татбиқ этиш цервикал эпителий онкологик трансформациясининг олдини олиш замонавий геникологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини диагностика, даволаш-профилактик тадбирларни патогенетик асослашни такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. ББСни бартараф этишни тезлаштириш бўйича глобал стратегия ишлаб чиқилган бўлиб, у учта асосий компонентни ўз ичига олади: эмлаш, скрининг ва даволаш. Барча уч компонентни муваффақиятли амалга ошириш 2050 йилда касалликнинг янги ҳолатларини 40%га камайтиради ва касаллик билан боғлиқ 5 миллион ўлим ҳолатларининг олдини олади. Жаҳоннинг 194 мамлакатлари қабул қилинган қарор доирасида ББС касаллигини бартараф этиш мажбуриятини олган.

---

[1]Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.

[2] Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И. и др. Уровень гормонов в ткани рака тела матки и интактных яичниках, ассоциированный с различными вирусными инфекциями // Злокачественные опухоли. – 2014. – №3. – С. 9-14

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аёллар орасидаонкологик касалликларни эрта аниқлаш, профилактика усулларини ишлаб чиқиш ва даволаш усулларини такомиллаштиришда кенг қамровли ислоҳотлар олиб борилмоқда.«...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»[3] каби устувор вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда аёлларда бачадон бўйни саратони олди касалликларини ташхислаш, даволаш-профилактик тадбирларни патогенетик асослаш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикасисоғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарори ва 2021 йил 27 майдаги ПҚ-5130-сон «Аҳолига гематология ва онкология хизматларини кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада ҳизмат 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 шарҳи[4].

Аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини диагностика, даволаш-профилактик тадбирларни патогенетик асослашни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Oxford University (АҚШ), University of Washington (АҚШ), University of California (АҚШ), Weill Cornell medical college of Cornell University (АҚШ), University of Pittsburgh cancer Institute (АҚШ), Department of public health

[3]Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

[4]Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: http://oxford.university-guides.com, www.washington.edu, http://www.uic.edu, http://www.yokohama-cu.ac.jp, http://www.qdu.edu.cn, http://otolar-centre.ru, http://www.eco.unicamp.br, http://www.asu.edu.eg, http://www.fpu.ac.jp, http://www.umlub.pl, http://www.ulsan.ac.kr, http://www.units.it, https://www.uniud.it, https://www.uni-marburg.de, https://www.hu-berlin.de/en, http://www.mountsinai.org, http://www.BMJ, https://www.heidelberg-university-hospital.com, https://unige.it, http://www.ecu.edu/med, http://www.pennstatehershey org, http://www.qmul.ac.uk, http://www.pubmed ва бошқа манбалари асосида амалга оширилган.

Sciences (АҚШ); Medical Research Council (Буюк Британия); University of New South Wales, Cancer Council New South Wales (Австралия); Catalan Institute of Oncology (Испания); Cheikh Anta DIOPUniversity (Сенегал); University of Phillipines; Global Health Academy and Usher Institute (Буюк Британия); Zhengzhou University (Хитой);Сибир Давлат тиббиёт институти (Россия); Кубан Давлат тиббиёт институти (Россия); Россия халқлар дўстлиги университети (Россия); В.И.Кулаков номидаги Федерал Давлат бюджетдан ташқари акушерлик ва гинекология, перинатология илмий маркази (Россия) ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини диагностика, даволаш-профилактик тадбирларни патогенетик асослашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: аёлларда бачадон саратони касалликларни бартараф қилишнинг кенг қамровли стратегик тактикалари, яъни эмлаш, эрта ташхислаш, скрининг тизими, кенг қамровли тадқиқотларни амалга ошириш тартиби ишлаб чиқилган (University of New South Wales (Австралия); EPICдастури натижасидабачадон бўйин рак олди ҳолатида гормонал ҳолатларнинг ўрни ва аҳамияти исботланган; Catalan Institute of Oncology (Испания)да цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда маҳаллий иммунитет ҳолати папиллома вируси юқиши билан ассоцирланишининг механизми ишлаб чиқилган (Medical Research Council, Буюк Британия); одам папилломаси вируси бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазиянинг ривожланишини жадаллаштириши исботланган (Сибир Давлат тиббиёт институти, Россия); маҳаллий иммунотроп даволашда рекомбинант 1β – интерлейкинни қўллаш билан мазкур касалликни патогенетик асосланган даволаш усули ишлаб чиқилган (Кубан Давлат тиббиёт институти, Россия); иммуногистокимёвий усул ёрдамида эктоцервиксда эстроген рецепторлари, 16- ва 18-тур папиллома вирусларига нисбатан антитаначаларнинг жойлашиши, апоптознинг P53 ва BCL–2 омиллари, Ki–67 га нисбатан пролифератив фаоллиги аниқланган (Oxford University, USA); гиперэстрогениянинг клиник белгилари ва эктоцервиксдаги молекуляр ўзгаришлари орасида ўзаро боғлиқлиги кўрсатиб берилган (Халқлар Дўстлиги Университети, Россия); иккита энг муҳим E6 ва E7 онкоген оқсиллар аниқланган(Weill Cornell medical college of Cornell University, USA); эндометрий гиперплазияси ривожланишини модификацияловчи хавф омиллари ва касалликни ривожлантирувчи гормонал номутаносибликни коррекциялаш зарурати исботланган, беморларнисамарали даволашдапарҳез, жисмоний машқлар ва тана вазнини камайтиришга қаратилган профилактик тадбирлардан даврий фойдаланиш зарурлиги асосланган (University of Pittsburgh cancer Institute, USA); цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда эндометрий гиперплазиясини ташхислашда апоптознинг аҳамияти кўрсатилган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини ташхислаш, даволаш-профилактик тадбирларни патогенетик асослашни такомиллаштириш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, цервикал интраэпителиал неоплазия билан ассоциацияланган молекуляр-генетик маркерлар полиморф вариантларининг диагностик аҳамиятли комбинациясини асослаш; цервикал интраэпителиал неоплазия хавфини диагностика қилишнинг математик усули ишлаб чиқилган; цервикал интраэпителиал неоплазия кузатилган беморларда молекуляр-генетик маркерларнинг полиморф вариантларини ташишда иштирок этувчи текширув менеджментини ишлаб чиқиш; цервикал интраэпителиал неоплазияни индивидуал даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига асосан, CIN – ОПВ-инфкцияси билан ассоциацияланган бачадон бўйнининг касаллиги бўлиб, ОПВ-инфекцияси онкологик трансформацияга ўтиш қобилияти исботланганлиги сабабли, замонавий гинекологиянинг муҳим муаммоси ҳисобланади (Аттоева Д.И. ҳаммуал. билан, 2019; Афанасьева Н.А. ҳаммуал. билан, 2019; Байрамова Г.Р., 2018; Campos-Viguri G.E. et al., 2015). Бачадон бўйнининг ўзига хос бўлмаган патология муаммосининг муҳимлиги унинг “ёшариши” билан оғирлашади (Гумилевская О.П. ҳаммуал. билан, 2016; Гумилевский Б.Ю. ҳаммуал. билан, 2019; Друх В.М. ҳаммуал. билан, 2015; Fu W. et al., 2016). Мазкур патологиянинг пайдо бўлиши ва ривожланишида ОПВ инфекциясининг юқори онкогенхавф вируси билан бирикиши ҳамда ҳар хил оғирликдаги цервикал эпителийнинг неопластик жараён ривожланишига олиб келувчи организмнинг муҳим гомеостатик тизим дизрегуляцияси – онкоген оқсиллари фаоллигининг ошиши, эндокрин баланснинг бузилиши, иммун ҳимоянинг камайиши, ҳужайралараро целлюляр матрикснинг бузилиш ўрнини кўрсатади (Дульцева Т.С. ҳаммуал. билан, 2010; Дуфинец И.Е., 2019; Забела А.В. ҳаммуал. билан, 2018; Задиашвили М.Д. ҳаммуал. билан, 2017; Ebisch R.M. et al., 2016).

МДҲ давлатлари олимларининг илмий тадқиқотларида ген гуруҳлари ёки уникал ген мутацияси билан CIN ривожланишига боғлиқ ишончли маълумотлар мавжуд эмас (Клинышкова Т.А. ҳаммуал. билан, 2012; Ковчур П.И. ҳаммуал. Билан, 2015). CINнинг мультиомилли генези ўрганилаётган патологиянинг ривожланиши билан патогенетик боғлиқ бўлган функционал жараёнларни кодлаш учун маъсул бўлган транскрипцияланган худуд ёки ДНК худудлари бўлган генлар иштирокида ташқи ва ички триггер омиллар билан белгиланади (Костин А.А. ҳаммуал. билан, 2016; Кочетова О.А. ҳаммуал.билан, 2014; Лыжко Н.А., 2017). Кўпгина тадқиқотлар, индивидуал генетик полиморфизмлар ва мРНК ассоциациясини, CINнинг онкологик трансформациясини ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини исботлайди (Богомазова Т.В. ҳаммуал. билан, 2019; Пономарева Ю.Н. ҳаммуал. билан, 2010). Ўрганилган генетик полиморфизмларнинг бошқарувчи оқсил маҳсулотлари синтези

рағбатлантирувчи ҳисобланади ва ягона генетик полиморфизм сингари генетик комбинацияларга ҳам боғлиқ бўлади, уларнинг ўзаро таъсири ўзига хос бошқарув даражаси ҳамда неопластик бузилишларнинг намоён бўлиш характерини аниқлайди (Гусаков К.И. ҳаммуал., 2019; Гарелик Т.М. ҳаммуал., 2019).

Ўзбекистонда бачадон бўйни эпителийсининг неопластик дегенерацияси ва унинг ривожланиши билан боғлиқ бўлган жараёнларнинг асосий регуляторлари бўлган генларни ифодалаш панеллари ва ген бирикмаларини ўрганишни кенгайтириш, мультиомил генезли патологияда: неопластик трансформация ва апоптозларнинг блокланиши, эстроген токсемия ва цервикал эпителий неопластик трансформациясида ҳужайрадан ташқари матрикс деградацияси ривожланишининг турли механизмларини кодловчи генетик детерминантларни аниқлаш имконини беради. Турли оғирлик даражасидаги бачадон бўйни неоплазияси ривожланишининг генетик предикторларини аниқлаш ривожланишнинг ҳамма босқичларида касаллик ривожланишини баҳолаш ёки даволашдан кейин қайталаниш хавфини аниқлашни, баҳолашнинг диагностик имкониятини кенгайтиради. Шунингдек, CIN ривожланиш хавфи билан у ёки бу SNP ёки мРНК ассоциациясига бағишланган тадқиқотлар ўтказилган, генетик тестлаш натижалари интерпретация муаммолари ўзининг долзарблигини йўқотмайди (Ибрагимова М.К. ҳаммуал., 2016; Кадырова А.Э., 2017). Мамлакатимизда аёлларнинг турли акушерлик ва гинекологик патологияларни самарали ташхислаш ва даволаш борасида қатор бажарилган ишлар бўйича илмий изланишлар олиб борилган (Ж.Е.Пахомова, 2018; 2020; Ф.М.Аюпова, 2020; Ж.Ж.Қурбонов, 2020), бироқ, аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини диагностика, даволаш-профилактик тадбирлари патогенетик жиҳатдан асосланмаган.

Юқорида кўрсатилганларнинг барчаси касаллик башоратини ва оғирлигини аниқловчи муҳим патогенетик механизмларни аниқлаш учун CIN нинг фенотипик белгилари ҳамда полиморф генлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганишнинг долзарблигини кўрсатади. Бу эса, ўзбек миллатига мансуб аёлларда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг клиник омилларини баҳолашни, бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиянинг ривожланиш хавфида, эстроген метаболизми ферментлари, оқсил- онкосупрессорлари ва матриксли металлопротеиназа ген полиморфизмларини аҳамиятини, клиник-генетик тадқиқот натижалари асосида цервикал интраэпителиал неоплазия хавфини ташхислаш, башоратлаш ва индивидуал даволаш усулларини ишлаб чиқиш, замонавий гинекологиянинг долзарб музокаралари бўлиб келмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг №01.1500213 «Акушерлик ва гинекологик патологияси бўлган аёлларда ташхислаш, даволаш, башорат қилиш, профилактикасини олиб боришнинг замонавий

технологиялари» (2015-2018 йиллар) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг ривожланиш хавфини ташхислаш ва индивидуал даволашни танлашда, эстроген алмашинуви, онкосупрессорлар ва матрицали металлопротеиназа генларининг генетик полиморфизми ролини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ўзбек миллатига мансуб аёлларда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг клиник омилларини баҳолаш;

бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиянинг ривожланиш хавфида, эстроген метаболизми ферментлари (CYP 1A2 гени C-734A локуси ва SULT1A1 гени G-638A локуси), оқсил- онкосупрессорлар (TP53 rs 17884159 гени ва TP53 гени Arg72Pro локуси) ва матриксли металлопротеиназа (1G/2G ген MMT-1) номзод ген полиморфизмларини аҳамиятини баҳолаш;

бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси бўлган аёлларда ОПВ персистенциясида эстроген ферментлар метаболизми, матрикс металлопротеиназа ва оқсил-онкосупрессорлар номзод ген полиморфизмининг ташувчанлигининг патогенетик ролини баҳолаш;

бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси билан боғлиқ бўлган, ўрганилаётган молекуляр-генетик маркерларнинг полиморф вариантларининг диагностик жихатдан ахамиятли бирикмаларини баҳолаш;

клиник-генетик тадқиқот натижалари асосида цервикал интраэпителиал неоплазия хавфини ташхислашнинг математик усулини ишлаб чиқиш;

цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларда молекуляр-генетик маркерларнинг полиморф вариантларини ташишда иштирок этувчи индивидуал текширув менеджментини ишлаб чиқиш;

генетик тест натижалари бўйича цервикал интраэпителиал неоплазияни индивидуал даволаш усулини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси Аёллар соғломлаштириш маркази, РИАкушерлик ва гинекология ИАТМ, РИГематология ИАТМ хамда Тошкент шахар 6-сон туғруқ мажмуасида 2017-2020 йиллар давомида, фертил 18 ёшдан 45 ёшгача, ўзбек миллатига мансуб бўлган, 391 нафар аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон ва цервикал шиллиқ намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари.Тадқиқотда анамнестик, клиник, молекуляр-генетик, статистик ва математик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

турли функционал гуруҳларга мансуб бўлган (эстрогенлар метаболизми-CYP1A2, SULT1A1; онкологик трансформация-TP53,

матрикс металлопротеиназалар-ММР-1), CINнинг генетик жихатдан аниқланган янги патогенетик механизмларини очиш, CIN ривожланишининг торпидлик даражасини ва клиник кечиш турларини аниқлаш имконини берадиган, CINнинг фенотипик намоён бўлиши учун маъсул бўлган CINга хос генетик полиморфизмлар генетик маркерларнинг комбинациялари исботланган;

мойиллик генларини синовдан ўтказиш оркали хар бир беморда CINнинг клиник кечиш патогенезининг индивидуал механизмлари исботланган;

мультиомилли генезга эга бўлган патологиянинг ривожланиш механизмларини кодловчи, генетик детерминантларни текшириш асосида CIN кузатилган беморларда эстрогенферментлари метаболизми (С-734А гени CYP1A2 ва G-638A гени SULT1A1), оқсил онкосупрессорлар (Arg72Pro TP53 ва TP53 rs 17884159) ҳамда матриксли металлопротеиназлар (1G/2G гена ММР-1) генларининг полиморф вариантларининг ташувчанлик хусусиятлари исботланган;

CIN хавфи ошиши билан ўрганилган номзод генларнинг аҳамиятли аллел вагенотипик полиморфизм ташувчанлик частотасининг ассоциацияси, клиник кечиш оғирлиги, шикастланишнинг оғирлик даражаси, клиник белгилари, 16/18 турдаги ОПВ персистенция ва асоратлар мавжудлиги исботланган;

Аҳамиятли номзод генларнинг аллел ва генотипик полиморфизмлари ташувчанлик даржасиниинг ошиши билан неопластик трансформация даражаси ҳамда касалликнинг клиник кечиш оғирлик даражаси ўртасидаги боғлиқлик исботланган;

CIN ривожланиш хавфига мойил бўлган Arg72Pro TP53+TP53 rs 17884159 +G638A SULT 1A1+CYP 1A2 C-734A генотипларининг биргаликдаги патогенетик аҳамияти исботланган;

генетик маркерлар ташувчанлиги ва уларнинг комбинациясини баҳолаш асосида CIN ривожланиш хавфини баҳолашнинг математик усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

генетик полиморфизмлар ташувчанлигининг CIN ривожланиш хавфи ўртасидаги аниқланган боғлиқлик, ташхислаш самарадорлигини оширадиган ва даволашга кўрсатмалар ҳамда даволаш усулларини сезиларли даражада кенгайтирадиган янги бошқаруви тавсия қилинган;

CIN ни даволашнинг самарадорлигини сезиларли даражада ошириб, қайталанишлар сони ва оғирлигини қисқартирадиган янги антиоксидант ва энзимотерапиядан фойдаланиш усули тавсия қилинган;

патологияни ташхислаш, башорат қилиш ва рационал даволаш имкониятларини сезиларли даражада кенгайтирадиган мультиомилли патология патогенезининг ҳар хил йўлларига таъсир этувчигенетик полиморфизмнинг турли гуруҳларини, CINда патологик фенотипнинг детерминланган шаклланиши, генетик вариантлари комбинацияси ҳамда генлараро ўзаро таъсири таҳлилиникомплекс баҳолаш тавсия қилинган;

патология менеджменти рационализациясини аниқлаб берадиган ва беморларни даволаш тактикасини такомиллаштирадиган генетик маркерлар ва уларнинг комбинациялари асосида CIN ривожланиш хавфининг математик усули тавсия қилинган;

генетик полиморфизмларнинг индивидуал ташувчанлик хусусияти ва уларнинг комбинацияси асосида анъанавий терапия самарадорлигини сезиларли даражада оширадиган касалликни индивидуал даволаш усуллари тавсия қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, инструментал ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро хамда махаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса хамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти генларнинг полиморф вариантлари экспрессияси– цервикал эпителийнинг неопластик дегенерацияси ва унинг авж олишида иштирок этувчи жараёнларнинг асосий регуляторлари, апоптозларни блоклаш, эстроген токсемия ҳамда CIN ривожланишининг турли механизмларини кодловчи ҳужайрадан ташқари матрикс деградациясининг ўрнини аниқлашдан иборат бўлиб, патологиянинг янги генетик детерминантларини аниқлаш ва патогенез ҳақидаги тасаввурларни кенгайтириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишланмада CIN нинг молекуляр-генетик профилини аниқлашдан иборат, у диагностик имкониятни имкон қадар кенгайтиради, касалликнинг кечиш вариантини аниқлаш, патология ривожланиш прогнозини, қайталаниш хавфи ва индивидуал терапия йўналишини аниқлашга имкон беради. TP53 онкоген оқсиллар концентрациясининг ошиши билан ассоциаялангангенетик полиморфизмларнинг функционал кучсизлашган вариантларининг ташувчанлиги; эстрогенлар токсик фракциясининг ошган концентрацияси билан ассоциациялашган цитохром-450 гуруҳ ферментлари функционал фаолллигининг камайиши; шунингдек интрацеллюляр матрикс регенератор потенциалининг бузилиши, метаболик ва гормонал силжишларни тузатувчи препаратлардан мақсадга йўналтириб фойдаланиш билан этиопатогенетик асосланган терапияни амалга ошириш; ҳамда профилли мутахассислар (онколог—эндокринолог ва онкогинеколог) билан фанлараро интеграцияни амалга ошириш ва беморлар хаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини ташҳислаш, прогнозлаш ва даволаш-

профилактик усулларини ишлаб чиқиш, ҳамда такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

цервикал интраэпителиал неоплазияни ташхислаш ва прогнозлаш асосида ишлаб чиқилган «Молекуляр-генетик хавф омиллари асосида цервикал интраэпителиал неоплазия диагностикаси» деб номланган услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 ноябрдаги№8н-р/1151-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши молекуляр-генетик хавф омилларини бахолаш асосида CINни ташхислаш ва прогнозлаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

цервикал интраэпителиал неоплазияни молекуляр-генетик натижаларини аниқлаш орқали ишлаб чиқилган индивидуал даволаш усуллари асосида «Генетик тест асосида цервикал интраэпителиал неоплазияни индивидуал даволаш» деб номланган услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 ноябрдаги №8н-р/1152-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши цервикал интраэпителиал неоплазия билан хасталанган аёлларда турли фармакологик гуруҳ препаратларини индивидуал қўллашга хизмат қилган ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

бачадон бўйни рак олди касалликларини диагностика, даволаш-профилактик тадбирларни патогенетик асослаш тартибини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳар Мирзо Улуғбек туманидаги 7-оилавий поликлиника ва 6-сонли Тошкент шаҳар туғруқ мажмуасининг клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 27 декабрдаги 08-09/12148-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши бачадон бўйни рак олди касалликларини онкологик трансформациясини олдини олиш мақсадида, молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида замонавий ташхислаш, прогнозлаш ва индивидуал даволаш усулларини аниқлашга ва самарадорлигини оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 1 та халқаро илмий анжумандава 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 200 бетда компьютер матнида баён қилинган бўлиб, кириш, 5 та боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат.

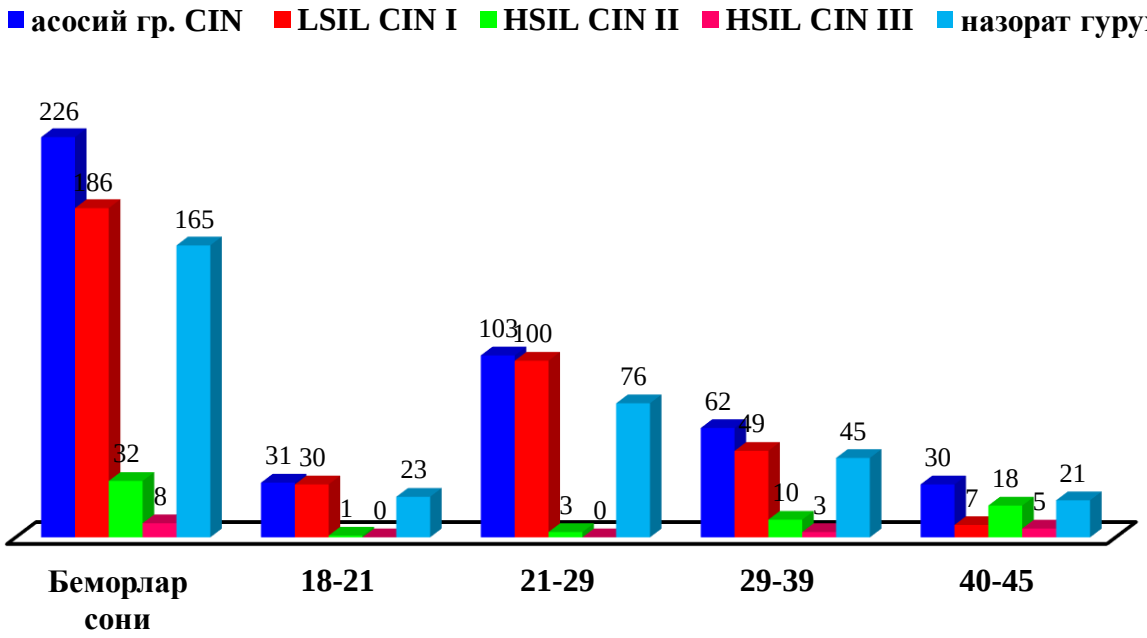
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети кўрсатилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Адабиётлар шархи»** деб номланган биринчи бобидабачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг патогенези, тарқалиши, этиологияси ва цитоморфологияси шунингдек, унинг ривожланиши, ташхисланиши ва даволашда молекуляр-генетик омилларнинг ахамиятига оид замонавий илмий тадқиқотлар атрофлича таҳлил этилган.

Диссертациянинг **«Материаллар ва тадқиқот усуллари»** деб номланганиккинчи бобида ишни бажаришда қўлланилган клиник, молекуляр-генетик ва математик тадқиқот усуллари баён этилган.

18 ёшдан 45 ёшгача бўлган 391 нафар фертил ёшдаги аёллар текширилди, шу жумладан 226 нафари CIN билан касалланган беморлар ва 165 нафар соғлом аёллар назорат гуруҳини ташкил этдилар (1-расм).



1-расм. CIN оғирлик даражасига қараб ёш бўйича тақсимоти, abs.

Беморлар билан ишлашда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги баённомаси (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш тизимида тиббиёт муассасаларида гинекологик касалликларни ташхислаш ва даволаш стандартлари ССВ ЎзР, 2017 йил) асосида бажарилган.

Ҳаёт тарихи, репродуктив ва гинекологик анамнез, шикоятлар, репродуктив функция, ижтимоий ҳолат, касалликнинг давомийлиги, онкологик патология бўйича ирсий мойиллик, контрацепция усуллари, жинсий ҳаётнинг бошланиш вақти ва жинсий ҳамроҳлар сони, зарали одатлар яъни чекиш, соматик патологиянинг мавжудлиги ва оғирлик даражаси ўрганилди. Кўзгуларда бачадон бўйни визуал текшируви, цитологик, бактериологик ва жинсий йўл билан юқувчи инфекцияларнинг ПЗР текширувлари, бачадон бўйнидан олинган суртмаларнинг онкоцитологик текшируви, кичик чаноқ аъзоларининг ультратовуш текширувлари ҳамда кольпоскопик кўрсаткичларни ҳисоблаш текширувлари ўтказилди.

Кольпоскопик натижаларни баҳолашда 2002 йил, июнь ойида Барселонада бўлиб ўтган Бутунжахон конгрессида IFCPC Номенклатура қўмитаси томонидан қайта кўриб чиқилган Халқаро кольпоскопия ва бачадон бўйни патологияси федерацияси (IFCPC) таснифи қўлланилди. Олинган натижалар кольпоскопия ибораларининг Халқаро таснифига мослаштирилди (2011 йил, июль, Рио-де-Жанейро).

Ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ тирсак венасидан олинган қон намуналари **молекуляр-генетик тахлил учун материал бўлиб ҳисобланди**. Суюқ қондан геномик ДНКни ажратиш «Ампли Прайм Рибо-преп» (ООО «Некст Био», Россия) илмий- ишлаб чиқариш компаниясининг стандарт тўпламининг реактивлари Applied Biosystems 2720 термоциклерида, НПФ «Литех» тўпламларидан фойдаланган холда электрофоретик аниқлаш билан аллелга хос полимераза занжири рекцияси (ПЗР) ёрдамида амалга оширилди.

CIN генетик маркерларини ўрганиш номзод генларда амалга оширилди, генетик жихатдан аниқланган полиморбид патология, шу жумладан гинекологик касалликлар (эндометриоз, бачадон ва тухумдон саратони) липидлар алмашинуви ва оксидловчи стресс (CYP1A2, SULT1A1), хужайралараро хужайра матрицаси фаолияти (MMP-1) ва ўсма ўсиши оқсил-супрессорлари (TP53 C/T и TP53 Arg72Pro) жараёнлари билан боғлиқ.

Клиник текширишлар ва молекуляр-генетик тест натижаларини хисобга олган ҳолда, CINни даволашда инвидуал ёндашувлар ишлаб чиқилди (1-жадвал).

Бачадон бўйни интарэпителиал неоплазия билан касалланган клиник ва генетик жиҳатдан бир хил бўлган 2 гуруҳдаги беморларда даволаш олиб борилди.

Иккала гуруҳдаги беморлар анъанавий даво, таркибида кремний диоксиди ва селенни ўз ичига олган 5.0 мл маҳаллий қўлланиладиган гель, шунингдек цитопротектив таъсирни ошириш, вирусли инвазиянинг олдини олиш ва камайтириш, ОПВ инфекциясининг фаоллиги ва кўпайишини олдини олиш, ўзига хос бўлмаган иммунитетни рағбатлантириш мақсадида, таркиби гексоза гликозиддан иборат бўлган (Solanum

Tuberosum ўсимлигининг куртаклари экстракти) инъекциясини схема бўйича қабул қилганлар.

67 бемордан иборат 1-асосий гуруҳ, анъанавий даво усули билан бирга, шифокор-интернистлар билан келишилган ҳолда патогенетик йўналтирилган фермент ва антиоксидант препаратлар билан даволандилар (1-жадвал).

65 бемордан иборат 2-назорат гурухига анъанавий даво усули қўлланилди.

Даво усулларининг клиник самарадорлиги умумий қабул қилинган стандартларга мувофиқ “аъло”, “яхши”, “қониқарли” ва “қониқарсиз” деб баҳоланди.

Статистик ишлов бериш Statistical Package for the Sicial Science (SPSS) дастурининг 13.0 версияси (SPSS Inc., Chicago, Illinois, AQSH) ёрдамида амалга оширилди. Миқдорий ўзгаришлар (нормал тақсимланган) ўртача ва стандарт оғиш ёрдамида тавсифланган ва дисперсия таҳлили ёрдамида гуруҳлар ўртасида таққосланган. Сифатли ўзгаришлар фоизларда ифодаланган ва гуруҳлар ўртасидаги фарқлар x^2 тести, шунингдек, тенденциялар учун x^2 тести ёрдамида таҳлил қилинган. Статистик тестлар икки томомнлама бўлиб, $P<0,05$ қиймати статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

1-жадвал

Генетик полиморфизмларнинг клиник таъсирига (CYP 1A2, SULT 1A1, TP53, TP53 Arg72Pro va MMP-1 генларининг полиморфизми) ва касбларарo ўзаро таъсирига мувофиқ CINнинг патогенетик йўналтирилган даволаш усуллари

Полиморфизм ва полиморфизм комбинациялари, CIN ривожланишидаги аҳамияти	Экспрессия маҳсулоти	Юзага келган самара	Мутахассисларарo боғлиқлик	Патогенетик даво
Ген SULT 1A1 локус G-638A: **Аллель А; гомозиготали мутант генотип А/А**	**G→A гуанин аденинга**	Эстрогенлар метаболитлари детоксикациясининг 2-фазаси 1А1 сульфотрансфераза ферменти фаоллигининг ва эстроганлар ва улар метаболитлари-гиперэстрогенемия инактвациясининг сусайишига олиб келади	Онколог-эндокринолог	Гормонотерапия
Ген CYP 1A2 локус С-734А: **Аллель А; гомозиготали мутант генотип А/А**	**С→А цитозин аргининга**	Эстрогенлар метаболитлари детоксикациясининг 1-фазаси. цитохром Р450 ферменти гидроксиллантшт ёрдамида. Эстроген-гиперэстрогенемия метаболизмининг ортишига олиб келади	Онколог-эндокринолог + антиоксидант даво	Гормонотерапия Антиоксидант даво
Ген TP53 локус Arg72Pro: **Аллель Pro; мутант гомозиготали генотип Pro/ Pro**	**Arg→Pro аргинин пролинга**	Экспрессия мутантного белка с проонкоген хусусиятга эга бўлган Р53 мутант оқсилнинг экспрессияси - канцерогенез	Онкогинеколог	Гормонотерапия
Ген TP53 локус rs 17884159: **Аллель Т: гетерозиготали генотип СТ гомозиготали мутантгенотип Т/Т**	**С→Т цитозин тиминга**	TP53онкосупрессор мутант оқсили вирус онкогенлари билан таъсири онкотрансформацияни–канцерогенезни келтириб чиқаради	Онкогинеколог	Гормонотерапия
Ген MMP-1 локус 1607: **Аллель 1G/2G rs 1799750: мутант гомозиготали генотип 2G/2G**	**1G→2G қўшимча гуанин**	Коллаген синтезининг бузилиши экстрацеллюляр матрикс шаклланишининг ва ҳужайралар базал мембраналари, коллаген I ва IV турлар синтезининг камайиши–ҳужайраларарo матрикслар тизимининг бузилиши	Онкогинеколог ва эндокринолог	Фермент воситалар

CIN билан касалланган ва назорат гуруҳидаги беморлар, ўрганилаётган полиморфизмларнинг кутилган ва кузатилган полиморфизм частоталари Харди-Вайнберг тақсимоти бўйича баҳоланди.

Диссертациянинг **«Цервикал интраэпителиал неоплазиянинг клиник тавсифи ва унинг ирсий детерминацияси»** деб номланган **учинчи боби**да ўрганилаётган беморлар контингентининг клиник текширув натижалари, ўрганилган омилларнинг CIN ривожланиш хавфига таъсири ҳамда унинг ирсий детерминизацияланиши баҳоланган.

CIN бўлган ва бўлмаган (назорат гуруҳи) беморларнинг ижтимоий ҳолатифақат ижтимоий ҳолат кўрсаткичлари бўйича маълум тафовутга эга бўлди: CIN билан кўпроқ мутахассис ишчи аёллар (OR=4,1); шунингдек таълимнинг паст даражасига эга бўлган аёллар касалланган (OR=1,6). Таъкидланишича, чекиш давомийлиги ва интенсивлиги CIN келиб чиқиш хавфига сезиларли таъсир қилган. Умуман олганда популяция бўйича чекиш CIN ривожланиш хавфини 2,2 марта оширади (OR=2,2).

Анамнез таҳлилида, ҳомила тушишидан кейинги асоратлар CIN келиб чиқиш хавфига сезиларли таъсир кўрсатиб, хавфни 7,6 мартага оширади; ҳомила тушишидаги хавф 5,8 га тенг; анамнезда 3 мартадан ортиқ абортлар - 5,3; туғруқдан кейинги асоратлар -3,8 марта; 4 марта туққанда эса хавф 2,6 мартага тенг эканлиги кузатилади. Умуман олганда оғирлашган анамнез кўрсаткичлардан биттаси бўлганда CIN ривожланиш хавфи - 2,7 марта; анамнезда 2 та хавф омили бор бўлса -4,9 марта; 3 та ва ундан ортиқ омил бўлса 5,6 мартага ошади.

CIN кузатилган беморлар жинсий ҳамроҳларини 3 мартагача алмаштирганда хавф 2 марта, контрацепция қўлланилмаганда хавф 2,2 марта; узилган жинсий алоқа усулини қўлашда 3,6 марта; перорал контрацепция қўлланганда 1,6 мартага ортади.

CIN кузатилган беморларда онкологик патология бўйича ирсийлик генетик компонентлар кузатилган касалликлар учун хосдир. Қариндошлик ортиши билан онкологик патология ҳолатларининг ортиши кузатилади. Онкологик касалликка чалинган беморларнинг максимал улуши биринчи даражадаги қондошлар –ота-оналари ва яқинлари (ака –ука ваопа-сингиллар) орасида аниқланди. Онкологик патологиянинг максимал частотаси назорат гуруҳидагиларга – 1,8% нисбатан бу гуруҳда оналарда - 11,1% (OR=6,7); оталарда 5,5% қарши 1,2% (OR= 4,6) аниқланди.

Аёл қондошликда бачадон бўйни саратони ташхиси бўйича ирсийлик кузатилган беморларнинг ўзаро муносабат таҳлили кўрсатишича, CIN кузатилган беморларнинг оансида кўп ҳолатда бачадон бўйни саратони кузатилди: назорат гуруҳида 1,2% қарши 4,9% (OR=4,2); опа –сингилисида ва бувиларида бачадон бўйни саратонибир хил 2,2% қарши 0,6% (OR=3,2) ҳамда иккинчи яқин қариндошида (холалари) бир оз паст 4,4% қарши 0,6% (OR=3,1).

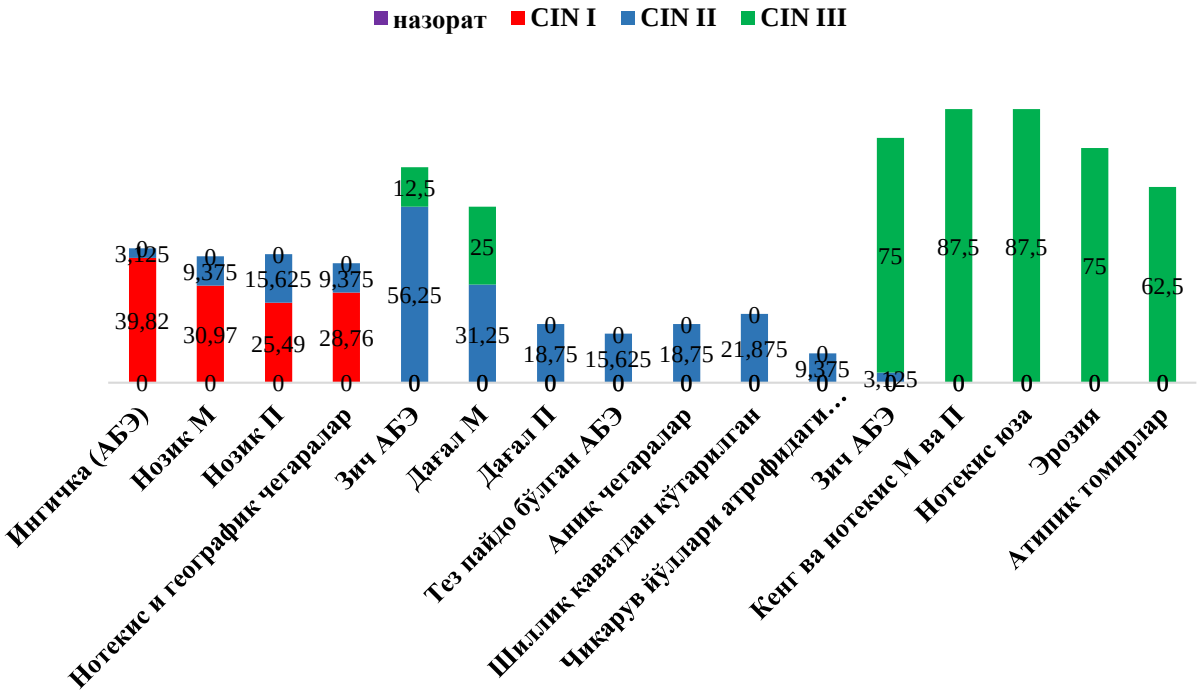
Шубҳасиз, оила анамнезида бўлган CIN профилактика стратегияси ошган хавф гуруҳининг шаклланиш мезонларидан бири сингари самарали бўлади.

Ген полиморфизмлари умумийлиги ва бачадон бўйни онкологик патологияси ривожланишининг ягона механизмлари ББС ни ўзига хос эрта индивидуал профилактикаси дастурини ишлаб чиқишга назарий замин яратади.

Цервикал интраэпителиал неоплазия кузатилган беморларни клиник текширув натижалари ташхислаш ва башорат қилишда йирингли ажралма (OR=2,5) важуда кўп миқдорда ажралма ажралиши (OR=3,8); ҳайз фаолиятининг бузилиши (OR=1,6); оғриқли ҳайз келиши (OR=2,4) жуда муҳимлигини кўрсатди.

Бачадон бўйни кольпоскопик ўзгаришларининг клиник кўриниши клиник ташхисланган визуал ўзгаришлардан патологик жараён намоён бўлмаслигигача ўзгариб турди. Кенгайган кольпоскопия неоплазия оғирлиги ва кольпоскопик ўзгаришларнинг ўзаро боғлиқлигида намоён бўлади.

Меъёрий кольпоскопик кўриниш (NILM) фақат назорат гуруҳида қайд этилди. CIN кузатилган барча беморларда кольпоскопик кўриниш бузилиши ҳар хил оғирликда эканлиги аниқланди (2-расм).



2-расм. Цервикал интерэпителиал неоплазиянинг турли оғирлик даржасидаги беморларда кольпоскопик текширишларнинг натижалари

CIN кузатилган беморларда юқори статистик аҳамиятга эга қин ва цервикал канал, бачадон бўйнининг турли патологиялари, қиёслаш гуруҳининг энг яхши кўрсаткичлари, касаллик ривожланиш хавфибилан ассоциацияланганлиги аниқланди: лейкоплакия (OR=8,4); бачадон бўйни эрозияси (OR=3,4); вагинит – (OR=11,1); цервицит (OR=6,3); асоратланган эктропион (OR=11,1) бачадон бўйнининг чандиқли деформацияси; цервикал канал полиплари (OR=1,8), бачадон бўйни ва қиннинг 2 ёки ундан ортиқ касалликларининг бирга келиши қайдэтилди: бачадон бўйнининг чандиқли деформацияси лейкоплакиянинг бирга келиши (OR=7,3); лейкоплакиява

цервицит мос ҳолда (OR=5,9) лейкоплакия ва вагинитнинг бирга келиши (OR=7,9) кузатилди.

Бачадон ва ўсимта касаллиги тузилишида эндокрин тизим фаолиятининг бузилиши билан кузатилган патология устунлик қилди. Ўрганилган беморлар контингенти орасида миоманинг тарқалганлиги назорат гуруҳидаги10,3%га қарши 19,9% ни ташкил қилди (OR=2,2); аднексит мос ҳолда 6,1%га қарши 15,5% (OR=2,8); тухумдонлар поликистози 10,9%га қарши 19,5% (OR=1,9) ва назорат гуруҳида эндометриоз 11,5% га қарши 22,6% беморда аниқланди (OR=2,2).

Кўпинча ҳайз кўриш циклининг бузилиши: (OR=2,8); полименорея (OR=3,5); опсоменорея (OR=1,8) ва альгодисменорея (OR=2,1) қайд этилди.

Аниқланишича, CIN ривожланишида ОПВ билан зарарланишда урогенитал инфекция, цитомегало - ва герпес вируслари қўзғатувчиларининг ўзаро таъсирида амалга ошади.

CIN келиб чиқиш хавфига урогенитал инфекция билан ОПВ ассоциацияси (OR=35,3); ОПВ 16/18 ёки 31/33 турининг аниқланиши (OR=24,4); цитомегаловирус билан ОПВ ассоциацияси (OR=23,4); ОПВ ассоциацияси 16/18 (OR=21,9); ОПВ 16/18 (OR=13,5); Herpes symp.virus билан ОПВ (OR=7,9); ОПВ нинг 31/33тури (OR=6,6) сезиларли таъсир кўрсатади.

CIN ривожланиш хавфида бачадон бўйни ясси эпителийсининг морфологик аҳамияти исботланган. ASC-US CIN ривожланиш хавфини 2,2 марта: ASC-H – 23,9 марта: LSIL –3,3 марта ва HSIL –15,1 марта оширади.

Қин тозалигининг II даражаси касаллик ривожланиши 5,6 марта; III даражасида –4,5 марта; IV даражасида эса 5,2 марта ошган.

CIN ривожланиш хавфига қалқонсимон без патологиялари сезиларли таъсир кўрсатади: тиреотоксикоз –1,5 марта; гипотиреоз –1,4 марта; сут бези касалликлари 3,2 марта; жумладан фиброз-кистоз мастопатия –3,5 марта; фиброз мастопатия 1,2 марта; сут бези саратони –1,5 марта.

CIN ривожланиш хавф омиллари ҳақидаги маълумотлар таҳлили ОПВ онкоген потенциали иммун-метаболик, эндокрин ватрофик жараёнларга моделлаштирувчи таъсир кўрсатувчи кўплаб хавф омилларининг комплекс таъсирида амалга ошади. Шу билан бирга ҳар қандай аниқ ҳолатда патология ривожланиш омилларнинг ўзига хос бирга келиши туфайли содир бўлади, уларнинг ўзаро таъсири нафақат юзага келиш хавфини, балки патологиянинг клиник кечиш оғирлигини ҳам аниқлайди.

Диссертациянинг «**Цервикал интраэпителиал неоплазиянинг клиник фенотипи ва ривожланиш хавфида генетик полиморфизмлар ва уларнинг комбинацияси ўрнининг таҳлили»** деб номланган тўртинчи бобида 5 номзод генлар полиморфизмлари, CIN билан патогенетик боғланган экспрессия маҳсулотларини текшириш натижалари ёритилган.

Назорат гуруҳида CIN кузатилган беморларда алоҳида генларнинг генотиплари ва аллел полиморфизмлари таҳлили таққосланаётган гуруҳлар ўртасида CIN патогенезида алоҳида полиморфизмлар иштирокини кўрсатувчи фарқни кўрсатди (2-жадвал).

2-жадвал

CIN билан боғлиқ полиморф ген маркерларининг аллеллари ва генотипларининг частотаси, abs /%

Аллель Генотип	Асосий гуруҳ, n=226	Назорат гуруҳи n =165	x^2 P	OR 95% CI	Ишончлиги CIN, %
Ген CYP 1A2 C-734					
Аллель А	34,4/76,1	249/75,6	0,1 P>0,05	1,0 0,8-1,5	64,8
Генотип А/А	137/60,6	97/58,8	0,133 P>0,05	1,1 0,7-1,6	64,9
Ген SULT 1A1 G-638A					
Аллель А	217/48,0	119/36,1	10,7 P<0,002	1,6 1,2-2,1	67,0
Генотип G/A	99/43,8	67/40,6	0,4 P>0,525	1,1 0,8-1,7	65,7
Генотип А/А	59/26,1	26/15,8	6,0 P<0,015	1,9 1,1-3,2	73,2
Ген TP53 C/T rs 17884159					
Аллель Т	54/11,9	17/5,15	10,7 P<0,002	2,5 1,4-4,4	73,1
Генотип С/Т	48/21,2	17/10,3	8,2 P<0,005	2,3 1,3-4,1	77,2
Генотип Т/Т	3/1,3		2,2 P>0,138	2,3 1,3-4,1	100,0
Ген TP53 Arg72Pro					
Аллель Pro	214/47,4	124/37,6	7,4 P<0,007	1,5 1,1-1,9	66,6
Генотип Pro/Pro	58/25,7	23/13,9	7,9 P<0,005	2,1 1,3-3,6	74,9
Ген MMP-1 (MMP-1607) 1G/2G					
Аллель 2G	220/48,7	97/29,4	29,4 P<0,001	2,3 1,7-3,1	69,3
Генотип 1G/2G	94/41,6	59/35,8	1,4 P>0,243	1,3 0,8-1,9	66,5
Генотип 2G/2G	63/27,9	19/11,5	15,4 P<0,001	2,9 1,7-5,2	78,7

Ксенобиотиклар детоксикация тизими генларида 5 та бир нуклеотидли ўрнини босувчи оқсил-онкосупрессорлар ва ҳужайралараро матрикс ҳолатини ўз ичига олувчи бир омилли таҳлил натижалари бўйича CIN кузатилган таққосланаётган аёллар гуруҳи ва ксенобиотиклар - CYP 1A2 гени С-734А полиморфизми детоксикациясининг 1-звено гени генотиплари ҳамда альтернатив аллел ташувчилари частотаси бўйича назорат гуруҳида ишончли фарқ кузатилмаганлиги аниқланди.

Тошкент шаҳри ўзбек миллатидаги аёллар популяциясида касаллик ривожланиш хавфи ҳисобланган ягона генетик маркерлар қуйидагилар ҳисобланиши кўрсатилган:

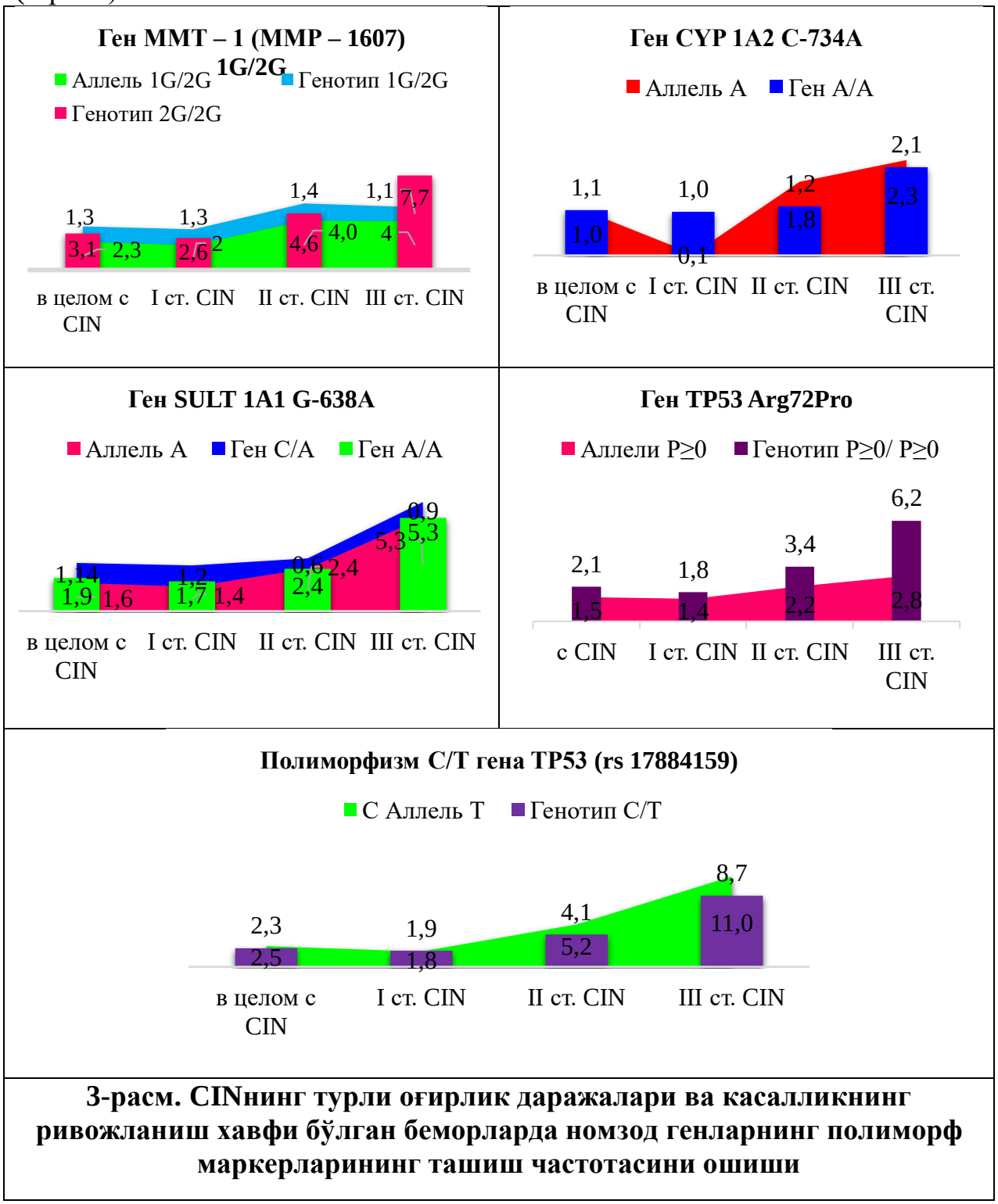
1. А аллел ташувчанлиги (1,6 марта), гетерозигот генотип G/A (1,1 марта) ва гомозигот генотип А/А (1,9 марта) SULT1A гени G-638A локуси;

2. Т аллел ташувчанлиги (2,5 марта), гетерозигот генотип С/Т (2,3 марта) ва гомозигот генотип Т/Т (2,3 марта) TP53 rs 17884159 гени;

3.Pro аллел ташувчанлиги **(**1,5 марта) ва гомозигот генотип Pro/Pro (2,1 марта) Arg72Pro локус полиморфизми TP53 гени;

4.2G аллел (2,3 марта); гетерозигот генотип 1G/2G (1,3 марта) ва гомозиготгенотип 2G/2G (2,9 марта) MMP-1 гени 1G/2G полиморф маркери.

Шу билан бирга, CIN оғирлик даражасининг ошиши, генетик маркерларнинг юқори частоталари ва хавфларининг ошиши билан боғлиқ (3-расм).



3-расм. CINнинг турли оғирлик даражалари ва касалликнинг ривожланиш хавфи бўлган беморларда номзод генларнинг полиморф маркерларининг ташиш частотасини ошиши

Тақдим қилинган материаллардан кўринадики, алоҳида генетик полиморфизмлар CIN ривожланиш хавфига (OR1,0 дан то 2,9) сезиларли таъсир кўрсатади. Шу билан бирга, CIN сингари мультиомилли патология ривожланиш хавфини аниқловчигенетик полиморфизмлар комбинациясининг таҳлили ўтказилди (3-жадвал).

3-жадвал

Бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг ривожланиш хавфида аллеллар ва генотиплар полиморфизми бирикмаларининг ролини баҳолаш

Генотиплар Комбинацияси	**Асосий гуруҳ n=226**	**Назорат гуруҳи n =165**	**x^2 P**	**OR 95% CI**
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A)	35/15,5	13/7,9	5,126 P≥0,025 P<0,05	2,1 1,1-4,2
C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53 Arg72Pro)	36/15,9	9/5,5	10,274 P≥0,002 P<0,05	3,8 1,5-7,0
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A) + C/T (TP53 rs 17884159)	27/11,9	8/4,9	5,806 P≥0,016 P<0,05	4,3 1,6-11,5
G/A (SULT 1A1 G-638A) + C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53Arg72Pro)	27/11,9	5/3,0	10,091 P≥0,002 P<0,001	4,5 1,7-11,9
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A) + 2G/2G MMP-1 (MMP-1607)	26/11,5	4/2,4	11,100 P≥0,001 P<0,001	5,2 1,8-15,3
C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53 Arg72Pro) + 2G/2G MMP-1 (MMP-1607)	15/6,6	2/1,2	6,808 P≥0,010 P<0,001	5,7 1,3-25,4
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A) + C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53 Arg72Pro) + 2G/2G MMP-1 (MMP-1607)	14/6,2	1/0,6	8,074 P≥0,005 P<0,005	10,9 1,4-83,7

A/A CYP1A2 ва G/A SULT1A1 генотиплар комбинацияси CIN ривожланиш хавфини 2,1 марта оширди; бу генларнинг изоляцияланган таъсирида хавф ёки кузатилмади, ёки 1,6 дан ортмади.

C/T гени TP53 ва Pro/Pro гени TP53 Arg72Pro генотиплар комбинациясининг ташувчанлиги CIN ривожланиш хавфини изоляцияланган таъсирида унга мос 2,3-2,1 марта хавфни3,3 марта оширди.

A/A CYP1A2 + G/A SULT1A1 + C/T гени TP53 комбинацияси цервикал интраэпителиал неоплазия кузатилган 11,9% беморда ва қиёслаш гуруҳидаги 4,9% беморларда учради, бундай генотиплар бирикмаси CIN ривожланиш хавфини 4,3 марта оширди, алоҳида генотиплар учун аниқланган изоляцияланган хавф 2 марта ортди.

Шу билан бирга SULT1A1 гени G/A генотиплари комбинацияси+ TP53 гени C/T генотиплари ваTP53 Arg72Pro гени Pro/Pro генотиплари CIN кузатилган 11,9% беморда аниқланди, бундай комбинация частотасига қарши гуруҳда 3,0% беморда кузатилди, касаллик хавфини 4,5 марта оширди.

Ксенобиотиклар деструкция гени генотиплари ва оқсил-онкосупрессорлар гени билан MMP-1 генининг 1G/2G полиморф генотипи комбинациясида хавфнинг янада сезиларли ўсиши аниқланди.

MMP-1 гени A/A CYP1A2+G/A SULT1A1+1G/2G комбинацияси CIN кузатилган 11,5% беморда қайд этилди, текширилаётган назорат гуруҳларда 2,4 ҳолатда аниқланиб, касаллик хавфини 5,2 мартага оширди.

Бунда патогенетик аҳамиятли генлар генотиплари комбинацияси оқсил – онкосупрессорлари- TP53 гени C/T генотиплари ва MMP-1 гени1G/2G генотиплари билан TP53 Arg72Pro гени Pro/Pro генотиплари CIN кузатилган беморларда 6,6% ҳолатдагина учради ҳамда текширилаётган назорат гуруҳларида 1,2% ҳолатда кузатилди, бу кам учрайдиган комбинация CIN хавфини 5,7 марта оширди.

CIN ривожланиш хавфига таъсир кўрсатувчи барча ўранилган генотиплар комбинацияси (TP53 гени A/A CYP1A2+G/A SULT1A1+C/T ва TP53 гени Pro/Pro ҳамда MMP-1 гени Arg72Pro+1G/2G) катта частотада 6,2% беморда аниқланди, назорат гуруҳидаги 0,6% аёлларга қарши бўлди, CIN хавфи 10,9 марта ортди.

Вальднинг кесилиш усулида генотиплар комбинацияни таҳлил қилиш методи номзод генлардан генотиплар комбинациясининг диагностик аҳамиятини аниқлашга имкон берди, улар касаллик хавфига статистик аҳамиятга эга таъсир кўрсатди. Алоҳида генетик полиморфизмларни аниқлаш асосида CIN диагностикасининг аниқлиги 65,0% - 78,7% дан ошмади. Генетик полиморфизмлар комбинациясининг таҳлили ташхислашнинг аниқлигини 94,8% га оширади.

Шундай қилиб, берилган молекуляр-генетик текширишлар асосида молекуляр-генетик тест ва молекуляр-генетик текшириш маълумотлари таҳлили, гинеколог мутахассиснинг бирламчи кўрувида бўлишни ўз ичига олувчи молекуляр-генетик полиморфизмлар аниқланган хусусиятларини ҳисобга олувчи цервикал интраэпителиал неоплазия эҳтимоллигини баҳолаш алгоритми, молекуляр-генетик текшириш маълумотлари таҳлили, муҳим молекуляр-генетик маркерлар ҳамда ҳар қайси алоҳида беморда CIN ривожланиш хавфида детерминизацияланган механизмлари ҳисоби билан

CIN кузатилган индивидуал текшириш менеджменти ишлаб чиқилди ҳамда клиник-генетик хулоса тузилди (4-расм).

4-расм. Молекуляр-генетиктест натижаларини ҳисобга олган ҳолда клиник-генетик хулосанинг босқичлари

1. **Биринчи ташрифда:**
   - 1.1. Сўров (анамнез ва шикоятлар);
   - 1.2. Кўзгуларда текшириш;
   - 1.3. Кичик чанок аъзоларини ультратовуш текшируви;
   - 1.4. Бактериал текширув;
   - 1.5. Цитологик текширув;
   - 1.6. Кольпоскопик текширув;
   - 1.7. Қон ПЗР текшируви;
   - 1.8. ОПВ-бачадон бўйни шиллиғи;
   - 1.9. Шифокорлар томонидан текширув;
   - 1.10. Молекуляр-генетик текширувлар.

2. Иккинчи ташриф:

2.1. Кўрув, анамнез натижалари, кичик чаноқ аъзоларини УТТ, цитологик ва бактериологик экиш, қон ПЗР ва цирвикал шиллиқтаҳлили;

2.2. Молекуляр-генетик текширишлар маълумотлари таҳлили, муҳим молекуляр-генетик маркерларни ва ўрганилаётган популяцияда CIN ривожланиш хавфида детерминизацияланган механизмларни аниқлаш;

2.3. Тор мутахассислар кўруви (онколог, эндокринолог, онкогинеколог);

2.4. Профилли мутахассислар хулосаларининг таҳлили ва уларни ўрганиш, молекуляр-генетик текширишлар маълумотлари ва олинган хулосалар ҳисоби билан даволаш режасини тузиш.

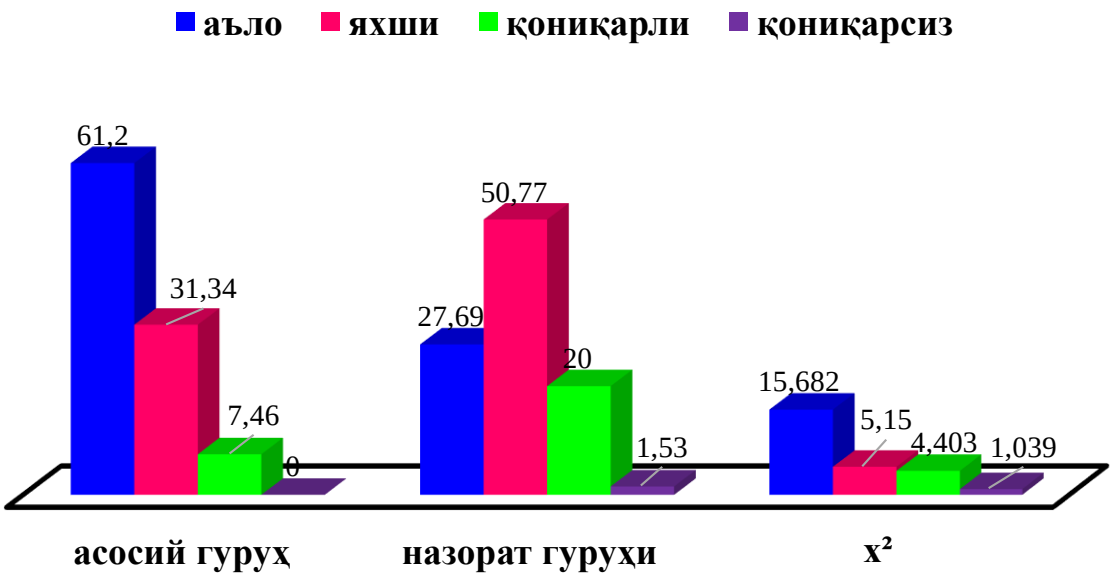
Текширувнинг якунловчи босқичида клиник ва молекуляр-генетик тақиқот натижаларини ҳисобга олувчиклиник-генетик хулоса тузилди.

Клиник тадқиқот натижалари ва молекуляр-генетик тест ҳисоби билан цервикал интраэпителиал неоплазияни даволашга индивидуал ёндашувлар ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг **«Молекуляр-генетик тест натижаларига асосланган цервикал интраэпителиал неоплазини индивидуал даволаш самарадорлиги»** деб номланган бешинчи бобида молекуляр-генетик тест ва уларни қиёсий баҳолаш натижаларидан тузилган патогенетик давонинг клиник самарадорлигини баҳолаш натижалари берилган.

Даволашнинг клиник самарадорлигини баҳолаш натижалари 5-расмда берилган.

5-расмдан кўринадики, беморларнинг солиштирма улуши, даволаш натижалари асосий 1-гуруҳда 61,2% (41 нафар беморда) “**аъло натижа**” деб баҳоланди, 2-назорат гуруҳида 27,7% шундай беморлар улуши 2,2 марта устунлик қилди (18 нафар бемор) (χ^2=15,7; P≤0,001).



5-расм. Даволашнинг клиник самарадорлигини солиштирма баҳолаш

Бунда энг паст даволаш натижаси билан беморларнинг солиштирма улуши асосий гуруҳда паст бўлди. 1- асосий гуруҳда даволашнинг “**яхши самара**” кўрсатган улуши 31,3% га тенг (21 нафар беморда) саналиб, 1-назорат гуруҳида 50,8% (33 нафар бемор) га қарши бўлди χ^2=5,2; P≤0,05); “**қониқарли самара**” деб баҳоланган даволаш натижасининг мос муносабати 7,5% (5 беморда) ҳисобланиб, 20,0%га қарши бўлди (13 беморда) (χ^2=4,4; P≤0,05) ва даволашнинг “**қониқарсиз самара**” муносабати 0 га тенг бўлиб, 1,5 % га (1 нафар беморда) қарши бўлди (χ^2 =1,0; P≥0,05) .

Патогенетик асосланган терапиянинг ўртача солиштирма самарадорлиги анъанавий терапиядан ≥51,8% да устунлик қилди.

Даволашдан кейин 12 ой мобайнидаги проспектив текширишлар ҳам патогенетик асосланган анъанавий терапиянинг бир мунча юқори самарадорлигини кўрсатди. Бунда даволаш муддати анъанавий даводан 37,4%дан ортиқ (P≤0,05); касаллик қайталаниши 12 ой мобайнида 60,0% га (P≤0,01); қайталанишни даволаш давомийлигини 35,4% (P≤0,05) қисқартирди.

ХУЛОСАЛАР

1. Тошкент шаҳри туб ўзбек миллатли беморларнинг цервикал неоплазия тузилишида CIN I солиштирма улуши (82,3%); CIN II 14,2%, CIN III 3,5% га тўғри келади. Таъкидланишича, оғирлашган онкологик оилавий анамнези CIN ривожланиш хавф омили ҳисобланади, онада онкологик патологиянинг мавжудлиги (χ^2=12,6; P≤0,001) опа –синглисида (χ^2=5,1; P≤0,03); шунингдек она анамнезида бачадон бўйни саратонининг мавжудлиги (χ^2=3,9; P≤0,05); опа –синглисида (χ^2=3,70; P≤0,05) ва бувиларида (χ^2=3,7; P≤0,05) кузатилади. Шу билан бир вақтнинг ўзида чекишнинг (χ^2=6,4; P≤0,05); оғирлашган репродуктив анамнез (χ^2=13,9; P≤0,001); 3 ва ундан кўп жинсий ҳамроҳи бўлиши (χ^2=14,3; P≤0,001) ва контрацепциядан фойдаланмаслик (χ^2=7,9; P≤0,005) таъсири исботланди.

2. Тошкент шаҳар ўзбек аёллари популяциясида CIN ривожланиш хавфига таъсир қилувчи генетик маркер: аллел A (1,6 марта); гетерозигот генотип G/A (1,1 марта) ва гомозигот генотип A/A (1,9 марта) SULT1A1 гени G-638A локуси; аллел T (2,5 марта), гетерозигот генотип C/T (2,3 марта) ва гомозигот генотип T/T гени TP53 rs 17884159;аллел Pro (1,5 марта) ва гомозигот генотип Pro/Pro (2,1 марта) локус полиморфизми Arg72Pro гени TP53; аллел 2G (2,3 марта); гетерозигот генотип 1G/2G (1,3 марта) ва гомозигот генотип 2G/2G (2,9 марта) MMP-1 гени 1G/2G полиморф маркери ташувчи ҳисобланади.

3. CIN кузатилган беморларда ОПВ–инфекциясининг онкоген хавфининг юқори бўлган 16/18 тури персистенцияси T аллел, мутант гомозигот ва гетерозигот генотиплар C/T ва T/T гени оқсил-онкосупрессори TP53 rs17884159; кам учрайдиган полиморфизм гомозигот варианти Pro/Pro Arg72Pro TP53 гени ва 2G аллел ҳамда полиморф маркери гомозигот

генотипи 2G/2G гени 1G/2G гени MMP-1 ташувчанлик частотасининг ортиши билан ассоциацияланади.

4. Касалликка мойилликни аниқловчи номзод ген генотипларининг полиморф вариантларини танлашга асосланган CIN ривожланиш хавфи таҳлили патогенетик аҳамиятли генотиплар комбинацияларини аниқлади: MMP-1 гени A/A CYP1A2 + G/A SULT1A1 + 1G/2G генотип комбинацияси CIN кузатилган11,5% беморда назорат гуруҳида 2,4% га қарши аниқланди (OR=5,2); оқсил- онкосупрессорлар гени MMP-1 гени 1G/2G генотипи билан TP53 гени C/T генотипи ва Arg72Pro генотипи билан TP53 гени Pro/Pro генотипи назорат гуруҳид 1,2% га қарши CIN аниқланган 6,6% беморда учради (OR=5,7) ҳамда CIN ривожланишига таъсир кўрсатувчи барча ўрганилган генотиплар комбинацияси (A/A CYP1A2 + G/A SULT1A1 + C/T ген TP53 ва Pro/Pro гени TP53 Arg72Pro + 1G/2G гени MMP-1) назорат гуруҳида 0,6%га қарши CIN кузатилган 6,2% да аниқланди (OR=10,9).

5. Бир вақтнинг ўзида 2 та аҳамиятли молекуляр-генетик хавф маркерларининг аниқланиши ҳисобига генетик текширишлар панелининг кенгайиши CIN ташхисининг аниқлигини 72,90=% - 82,9% га ошириш; 3 та маркерларнинг 81,0% - 89,0% га; 4 та маркерларнинг–90,6% га ошириш имконини беради; бир вақтнинг ўзида 5 та маркерларнинг аниқланиши CIN аниқлигини 94,8% га оширади, бунда алоҳида патогенетик аҳамиятли генетик полиморфизмларни аниқлашда ташхислаш самарадорлиги 65,0% - 78,7% ни ташкил қилади.

6. Математик прогноз ва молекуляр-генетик тест натижаларига асосланган CIN кузатилган беморларни текширишнинг ишлаб чиқилган менеджменти патологияни аниқлаш частотасини 15,0%га ва индивидуал коррекцияловчи давони қўллашни 55,0% ошириш имконини берди.

7. Индивидуал давонинг ўртача солиштирма самарадорлиги анъанавий даводан ≥51,8%га устунлик қилди. Даволашнинг кечки натижаларининг қиёсий таҳлили патогенетик асосланган давонинг юқори клиник самарадорлигини ишончли кўрсатди. Бунда даволаш муддати анъанавий даводан 37,4% гача (P≤0,05); касаллик қайталаниши 12 ой мобайнида 60,0% га (P≤0,01); қайталанишни даволаш давомийлигини 35,4% (P≤0,05) қисқартирди.

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

КАМИЛОВА ИРОДА АБДУРАСУЛОВНА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

14.00.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2022

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2021.1.DSc/Tib503.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:	**Пахомова Жанна Евгеньевна** доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Зуфарова Шахноза Алимджановна** доктор медицинских наук, профессор
	Таджибаева Юлдуз Таджибаевна доктор медицинских наук, профессор
	Кадирова Дилбар Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	**Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «11» марта 2022г. в 11⁰⁰ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертациейможно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №548). (Адрес: 100140, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «2» марта 2022 года.

(Реестр протокола рассылки №126 от «28» февраля 2022 года).

А.В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению учёной степени доктор медицинских наук, профессор

К.Н. Хаитов
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёной степени доктор медицинских наук, доцент

Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёной степени доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Раком шейки матки (РШМ) в мире ежегодно заболевают более 570 тыс. женщин, что составляет 6,6% в общей структуре злокачественных опухолей. Это четвертая по распространенности форма рака у женщин и причина смерти более 311 тыс. из них в год. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) трех степеней инициируются персистирующей инфекцией, «…вызванной вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска, предшествующей развитию РШМ на протяжении нескольких лет и даже десятилетий, которая является глобальной проблемой репродуктивной медицины…»[1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среднегодовой прирост папилломавирусной инфекции превышает 2,5-3 млн. Частота бессимптомного вирусоносительства в мире высока и составляет в России 15,5%, в США – 28,6%, в Европе – 2-12%. Ассоциированный с ВПЧ РШМ является третьим по распространенности раком у женщин в мире, при этом около 70% случаев обусловлено инфекцией ВПЧ 16 и 18 типов. В отличие от других гинекологических заболеваний, РШМ чаще встречается у молодых женщин, средний возраст которых составляет около 49 лет. Внедрение в последние 50 лет в развитых странах «…анализа мазка по Папаниколау и вакцинации против ВПЧ снизили заболеваемость и смертность на 75%…»[2], однако распространённость РШМ остается высокой, что диктует необходимость разработки и внедрения новых методов ранней диагностики и терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Поиск и внедрение чувствительных специфических маркеров диагностики, риска развития, алгоритма обследования и терапии неопластических изменений цервикального эпителия важны для профилактики онкологической трансформации цервикального эпителия.

Представленная сегодня глобальная стратегия по ускорению элиминации рака шейки матки предусматривает три ключевых компонента: вакцинацию, скрининг и лечение. Успешная реализация этих трех компонентов к 2050 году может на 40% уменьшить количество новых случаев заболевания и предотвратить 5 млн связанных с ним смертей. 194 страны мира в рамках принятой резолюции взяли на себя обязательство добиться элиминации онкологического заболевания.

В нашей стране развитию медицинской сферы, приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, раннему выявлению онкологических заболеваний среди женщин, разработке методов профилактики и совершенствованию методов лечения уделяется

---

[1]Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68, №6. – P. 394-424.

[2] Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И. и др. Уровень гормонов в ткани рака тела матки и интактных яичниках, ассоциированный с различными вирусными инфекциями // Злокачественные опухоли. – 2014. – №3. – С. 9-14.

особое внимание. Определены такие функции, как "...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации..."[3]. Исходя из этого, одним из актуальных направлений является диагностика предраковых заболеваний шейки матки у женщин, патогенетическое обоснование лечебно-профилактических мероприятий.

Данное диссертационное исследование служит выполнению задач, сформулированных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», № ПП-5130 от 27 мая 2021 года «О дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации[4].

Исследования, направленные на изучение и совершенствование прогнозирования, диагностики и выбор лечебно-профилактических мероприятий предраковых заболеваний шейки матки у женщин, в мире проводятся в ведущих исследовательских центрах и высших учебных заведениях, в том числе в University of Oxford (США), University of Washington (США), University of California (США), Weill Cornell Medical College of Cornell University (США), University of Pittsburgh Cancer Institute (США), Department of Public Health Sciences (США); Medical Research Council (Великобритания); University of New South Wales, Cancer Council New South Wales (Австралия); Catalan Institute of Oncology; Cheikh Anta DIOP University (Сенегал); Cheikh Anta DIOP University (Сенегал); University of Phillipines; Global Health Academy and Usher Institute (Великобритания); Zhengzhou University (Китай); Сибирском государственном медицинском институте

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

[4] Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: http://oxford.university-guides.com, www.washington.edu, http://www.uic.edu, http://www.yokohama-cu.ac.jp, http://www.qdu.edu.cn, http://otolar-centre.ru, http://www.eco.unicamp.br, http://www.asu.edu.eg, http://www.fpu.ac.jp, http://www.umlub.pl, http://www.ulsan.ac.kr, http://www.units.it, https://www.uniud.it, https://www.uni-marburg.de, https://www.hu-berlin.de/en, http://www.mountsinai.org, http://www.BMJ, https://www.heidelberg-university-hospital.com, https://unige.it, http://www.ecu.edu/med, http://www.pennstatehershey org, http://www.qmul.ac.uk, http://www.pubmed

(Россия); Кубанском государственном медицинском институте (Россия); Российском университете Дружбы Народов (Москва); Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Россия) и Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

Результатом исследований по совершенствованию диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с предраковыми заболеваниями шейки явились разработка комплексной стратегической тактики по предотвращению рака шейки матки у женщин, то есть проведение вакцинации, ранней диагностики, внедрение скрининговых программ. Разработан порядок проведения комплексных исследований (University of New South Wales (Австралия). По программе EPIC доказана роль и важность гормональных нарушений при предраковых состояниях шейки матки; в Catalan Institute of Oncology (Испания) разработан механизм оценки местного статуса у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с ВПЧ (Medical Research Council, Великобритания); доказано, что вирус папилломы человека ускоряет развитие CIN (Сибирский государственный медицинский институт, Россия); для местной иммунотропной терапии было разработано патогенетическое лечение заболевания с использованием рекомбинантного интерлейкина-1β (Кубанский государственный медицинский институт, Россия); иммуногистохимическим методом выявлены рецепторы эстрогенов в эктоцервиксе, определено расположение антител к вирусам папилломы человека 16 и 18 типов, оценены факторы апоптоза P53 и BCL-2, пролиферативная активность в отношении Ki-67 (Oxford University, USA); продемонстрирована взаимосвязь между клиническими признаками гиперэстрогении и молекулярными изменениями эктоцервикса (Российский университет Дружбы Народов); идентифицировано два наиболее важных онкогенных белка E6 и E7 (Weill Cornell Medical College of Cornell University, USA); доказана необходимость коррекции факторов риска, модифицирующих развитие гиперплазии эндометрия и гормональных дисбалансов, которые способствуют развитию заболевания, а также важность периодического использования диеты, физических упражнений и профилактических мероприятий по снижению массы тела в эффективном лечении пациенток (University of Pittsburgh Cancer Institute, USA); выявлено значение апоптоза в диагностике гиперплазии эндометрия у пациенток с CIN (Ташкентская медицинская академия).

В мире также проводятся исследования по совершенствованию диагностики, прогнозирования и лечения рака шейки матки у женщин, в результате которых были обоснованы сочетания диагностически значимых полиморфных вариантов молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией; разработан математический метод диагностики риска CIN; предложены методики индивидуального изучения носительства полиморфных вариантов молекулярно-генетических маркеров у пациенток с CIN; разработаны методы

индивидуального лечения интраэпителиальной неоплазии и оценки его эффективности.

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ, CIN – ВПЧ-ассоциированное заболевание шейки матки, является важнейшей проблемой современной гинекологии в связи с доказанной способностью ВПЧ-инфекции инициировать онкологическую трансформацию (Аттоева Д.И. и др., 2019; Афанасьева Н.А. и др., 2019; Байрамова Г.Р., 2018; Campos-Viguri G.E. et al., 2015). Важность проблемы неспецифической патологии шейки матки усугубляется её «омоложением» (Гумилевская О.П. и др., 2016; Гумилевский Б.Ю. и др., 2019; Друх В.М. и др., 2015; Fu W. et al., 2016). В возникновении и прогрессировании данной патологии значительная роль принадлежит сочетанию инфекции ВПЧ – вирусов высокого онкогенного риска и дизрегуляции важнейших гомеостатических систем организма – повышению активности онкогенных белков, нарушению эндокринного баланса, снижению иммунной защиты, нарушению межклеточного целлюлярного матрикса, что запускает развитие неопластического процесса цервикального эпителия различной тяжести (Дульцева Т.С. и др., 2010; Дуфинец И.Е., 2019; Жук С.И. и др., 2016; Забела А.В. и др., 2018; Задиашвили М.Д. и др., 2017; Ebisch R.M. et al., 2016).

Ученые стран СНГ обосновали связь развития CIN с мутацией уникального гена или группы генов (Клинышкова Т.А. и др., 2012; Ковчур П.И. и др., 2015). Мультифакторный генез CIN детерминирован внешними и внутренними триггерными факторами при участии генов с транскрибируемым участком или участками ДНК, ответственных за кодирование функциональных процессов, патогенетически связанных с развитием изучаемой патологии (Костин А.А. и др., 2016; Кочетова О.А. и др., 2014; Лыжко Н.А., 2017). Многочисленные исследования доказывают наличие ассоциации отдельных генетических полиморфизмов и мРНК с риском развития и онкологической трансформацией CIN (Богомазова Т.В. и др., 2019; Пономарева Ю.Н. и др., 2010). Синтез белковых продуктов, регулируемых изученными генетическими полиморфизмами, является индуцибельным и зависит как от единичных генетических полиморфизмов, так и от генетических комбинаций, взаимодействие которых определяет уровень специфического реагирования и характер проявления неопластических нарушений (Гусаков К.И. и др., 2019; Гарелик Т.М. и др., бю2019).

В Узбекистане расширение исследования панелей экспрессии генов и комбинаций генов – ключевых регуляторов процессов, участвующих в неопластическом перерождении цервикального эпителия и его прогрессии, позволит выявить генетические детерминанты, кодирующие различные механизмы развития патологии мультифакторного генеза: неопластической трансформации и блокирования апоптоза, эстрогенной токсемии и деградации внеклеточного матрикса при неопластической трансформации цервикального эпителия. Установление генетических предикторов развития неоплазии шейки матки различной тяжести расширяет диагностические

возможности оценки прогрессирования заболевания на всех этапах его развития или определения риска рецидивирования после лечения.

Несмотря на большое количество исследований ассоциации того или иного SNP или мРНК с риском развития CIN, интерпретация результатов генетического тестирования не теряет своей актуальности (Ибрагимова М.К. и др., 2016; Кадырова А.Э., 2017). В нашей стране проведен ряд научных исследований по эффективной диагностике и лечению различных акушерских и гинекологических патологий у женщин (Пахомова Ж.Е., 2018; 2020; Аюпова Ф.М., 2020; Курбанов Ж.Ж., 2020), однако диагностические, лечебно-профилактические мероприятия при раке шейки матки у женщин патогенетически не обоснованы.

Всё вышесказанное делает актуальным изучение взаимосвязей между полиморфными генами и фенотипическими проявлениями CIN для установления важнейших патогенетических механизмов, определяющих тяжесть и прогноз заболевания. Это указывает на необходимость определения клинической характеристики женщин узбекской популяции с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, оценки диагностической значимости носительства полиморфизмов генов-кандидатов ферментов метаболизма эстрогенов белков-онкосупрессоров и матриксных металлопротеиназ в риске развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и разработки метода диагностики, прогнозирования и персонифицированной терапии этого заболевания, которое является актуальной проблемой современной гинекологии.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом НИР Ташкентской медицинской академии №01.1500213 «Современные технологии диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики женщин с акушерско-гинекологической патологией» (2015-2018 гг.).

Цель исследования заключается в оценке роли генетических полиморфизмов генов метаболизма эстрогенов, онкосупрессоров и матричных металлопротеиназ в риске развития, диагностике и выборе персонифицированной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Задачи исследования:

дать клиническую характеристику женщин узбекской популяции с цервикальной интраэпителиальной неоплазией;

оценить диагностическую значимость носительства полиморфизмов генов-кандидатов ферментов метаболизма эстрогенов (локуса C-734A гена CYP 1A2 и локуса G-638A гена SULT1A1) белков-онкосупрессоров (гена TP53 rs 17884159 и локуса Arg72Pro гена TP53) и матриксных металлопротеиназ **(**1G/2G гена MMP-1) в риске развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии;

оценить патогенетическую роль носительства полиморфизмов генов-кандидатов ферментов метаболизма эстрогенов, белков-онкосупрессоров и матриксных металлопротеиназ у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в персистенции ВПЧ-инфекции;

оценить и установить диагностически значимые комбинации полиморфных вариантов изучаемых молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией;

разработать математический метод диагностики риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии на основании результатов клинико-генетических исследований;

разработать персонифицированный менеджмент обследования, учитывающий носительство полиморфных вариантов молекулярно-генетических маркеров и клинические характеристики у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией;

разработать метод персонифицированной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии и оценить его эффективность по результатам генетического тестирования.

Объект исследования составила 391 женщина фертильного возраста от 18 до 45 лет узбекской национальности, обследованных в 2017-2020 гг. в Центре женского здоровья Ташкентской медицинской академии, в городском родильном комплексе №6, РСНПМЦ акушерства и гинекологии и РСНПМЦ гематологии г. Ташкента.

Предметом исследования явились кровь из локтевой вены и цервикальная слизь.

Методы исследования. В исследовании использовались анамнестические, клинические, молекулярно-генетические, статистические и математические методы.

Научная новизна исследованиязаключается в следующем:

установлены специфичные для CIN генетические полиморфизмы, принадлежащие к разным функциональным группам (метаболизм эстрогенов CYP1A2, SULT1A1; онкологической трансформации TP53, матричной металлопротеиназы MMP-1), определены комбинации генетических маркеров, ответственных за фенотипические проявления CIN, что позволило доказать новые генетически детерминированные механизмы патогенеза CIN, определить уровень торпидности к развитию CIN и варианты клинического течения заболевания;

тестирование генов предрасположенности позволило доказать индивидуальные механизмы патогенеза в клиническом течении CIN;

на основании исследований генетических детерминант, кодирующих механизмы развития патологии мультифакторного генеза, доказаны особенности носительства полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов (C-734A гена CYP1A2 и G-638A гена SULT1A1), белков-онкосупрессоров (Arg72ProTP53 и TP53 rs 17884159) и матричных металлопротеиназ (1G/2G гена MMP-1) у пациенток с CIN;

доказана ассоциация частоты носительства значимых аллельных и генотипических полиморфизмов изученных генов-кандидатов с увеличением риска CIN, тяжестью клинического течения, степенью тяжести поражения, клиническими симптомами, наличием осложнений и персистенцией ВПЧ 16/18 типов. Выявлена ассоциация между тяжестью клинического течения и уровнем неопластической трансформации с увеличением частоты носительства значимых аллельных и генотипических полиморфизмов генов-кандидатов;

доказаны, патогенетически значимые сочетания генотипов Arg72ProTP53+TP53 rs 17884159 +G638A SULT 1A1+CYP 1A2 C-734A, предрасполагающие к риску развития CIN;

разработан математический метод оценки риска развития CIN, основанный на оценке носительства генетических маркеров и их комбинаций.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлена ассоциация носительства генетических полиморфизмов с риском развития CIN, которая послужила основанием для разработки нового менеджмента, повышающего эффективность диагностики и существенно расширяющего показания к лечению и методы терапии;

усовершенствован и рекомендован новый метод терапии CIN с применением антиоксидантной и энзимотерапии, существенно повышающий эффективность лечения и сокращающий тяжесть и количество рецидивов;

рекомендована комплексная оценка различных групп генетических полиморфизмов, влияющих на различные пути патогенеза мультифакторной патологии, и проведен анализ комбинаций генетических вариантов и межгенных взаимодействий, детерминирующих формирование патологического фенотипа при CIN, которые существенно расширяют возможности диагностики, прогнозирования течения и рациональной терапии патологии;

рекомендованы генетические маркеры и их комбинации, которые послужили основой для разработки математического метода риска развития CIN, что определило рационализацию менеджмента патологии и оптимизировало тактику лечения пациенток;

на основании изучения особенностей индивидуального носительства генетических полиморфизмов и их комбинаций разработана и рекомендована персонифицированная терапия заболевания, существенно повышающая эффективность традиционного лечения.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных, взаимодополняющих клинических, диагностических и статистических методов, а также достаточным числом обследованных больных, усовершенствованием тактики комплексного патогенетического лечения CIN, а также сопоставлением получанных научных результатов с данными зарубежных и отечественных исследований; заключение. Полученные результаты подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в установлении роли экспрессии полиморфных вариантов генов – ключевых регуляторов процессов, участвующих в неопластическом перерождении цервикального эпителия и его прогрессии, блокирования апоптоза, эстрогенной токсемии и деградации внеклеточного матрикса, кодирующих различные механизмы развития CIN, что позволило определить новые генетические детерминанты патологии и существенно расширить представления о патогенезе.

Практическая значимость результатов исследования состоит в разработке определения молекулярно-генетического профиля CIN, что существенно расширяет диагностические возможности, позволяет установить вариант течения заболевания, определить прогноз развития патологии, риск рецидивирования и направление персонифицированной терапии. Данные о носительстве функционально ослабленных вариантов генетических полиморфизмов, ассоциированных с увеличением концентрации онкогенных белков TP53, снижением функциональной активности ферментов группы цитохрома-450, с повышенными уровнями митоксической фракции эстрогенов; а также нарушениями регенераторного потенциала интрацеллюлярного матрикса, позволили разработать этиопатогенетически обоснованную терапию с целенаправленным использованием препаратов, корригирующих метаболические и гормональные сдвиги, а также осуществлять междисциплинарную интеграцию с профильными специалистами (онкологами-эндокринологами и онкогинекологами).

Внедрение результатов исследования: на основании полученных результатов, разработаны и утверждены методические рекомендации: «Диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии по молекулярно-генетическим маркерам риска» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/1151 от 22 ноября 2021 года). Методические рекомендации позволили повысить эффективность диагностики CIN благодаря оценке молекулярно-генетических факторов риска;

на основе индивидуальных методов лечения, разработанных путем определения молекулярно-генетических маркёров риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии, утверждены методические рекомендации: «Персонифицированная терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии на основе генетического тестирования» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/1152 от 22 ноября 2021 года). Методические рекомендации позволили обосновать необходимость персонифицированного использования препаратов разных фармакологических групп у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

Разработанные методические рекомендации внедрены в практику здравоохранения, в частности используются в деятельности городского родильного комплекса №6 и семейной поликлиники №7 Мирзо Улугбекского района г. Ташкента (заключение Министерства здравоохранения Республики

Узбекистан №08-09/12148 от 27 декабря 2021 года). Внедренные результаты направлены на своевременную диагностику, прогнозирование и выбор персонифицированной терапии на основе результатов молекулярно-генетических исследований, что позволит предупредить онкологическую трансформацию цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 1-й международной и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 25 работ, из них 11 статей, в том числе 8 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 200 страницах компьтерного набора и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** изложены актуальность и востребованность исследования, сформулированы цель и задачи, дана характеристика объектов и предмета исследования, обосновано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты, представлены сведения о внедрении результатов исследования в практическое здравоохранение, а также сведения о количестве публикаций и структуре диссертации.

В первой главе **«Обзор литературы»** представлен детальный анализ современных научных исследований, посвященных изучению патогенеза, распространённости, этиологии и цитоморфологии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также оценке значимости молекулярно-генетических факторов в её развитии, диагностике и эффективности лечения.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** описаны использованные при выполнении работы клинические, молекулярно-генетические и математические методы.

Обследованы 391 женщина фертильного возраста от 18 до 45 лет, в том числе 226 пациенток с CIN и 165 условно здоровых женщин сопоставимого возраста, составивших контрольную группу (рис. 1).

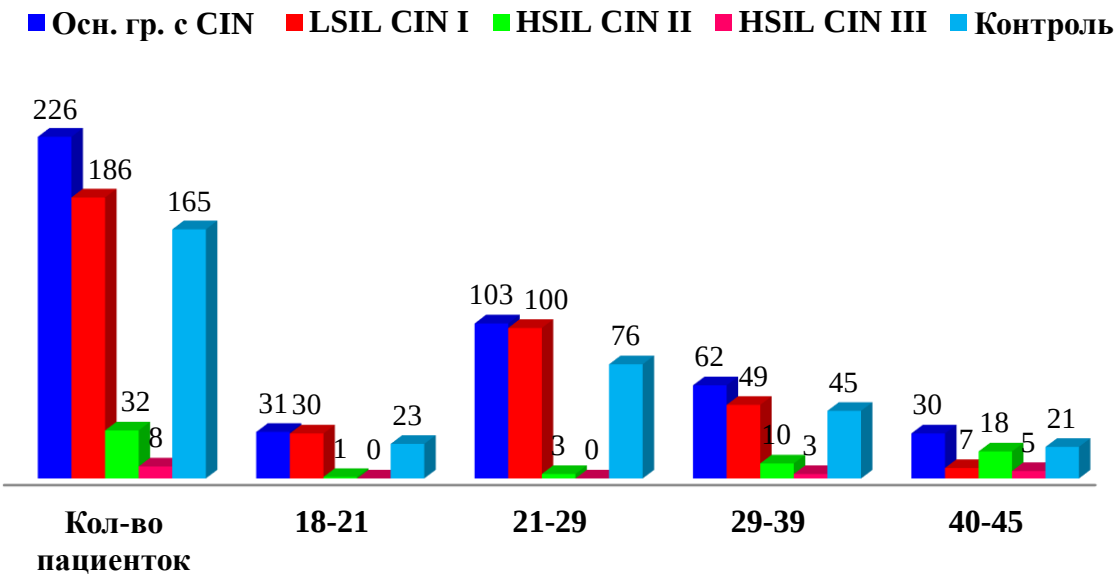


Рис. 1. Распределение пациенток по тяжести CIN в зависимости от возраста.

При работе с пациентками соблюдались требования протокола МЗ РУз (Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения РУз, МЗРУз, 2017).

Изучен анамнез жизни, репродуктивный и гинекологический анамнезы, жалобы, репродуктивная функция, социальное положение, давность заболевания, наследственная отягощенность по онкологической патологии, методы контрацепции, сроки начала полового дебюта и количество половых партнеров, вредные привычки (курение), наличие и тяжесть соматической патологии. Осуществлялся визуальный осмотр шейки матки в зеркалах, проводились цитологическое, бактериологическое и ПЦР-исследования, обследование на инфекции, передаваемые половым путем, онкоцитологическое исследование соскоба с шейки матки, ультразвуковое исследование органов малого таза, расчёт кольпоскопических индексов.

При оценке кольпоскопической картины использовали классификацию Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC), пересмотренную Номенклатурным комитетом IFCPC на Всемирном конгрессе в Барселоне в июне 2002 года. Полученные результаты адаптировали к Международной классификации кольпоскопических терминов (Рио-де-Жанейро, июль 2011 года).

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы крови из локтевой вены, забираемой согласно инструкции.

Геномную ДНК из цельной крови выделяли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией, используя стандартный набор реактивов научно-производственной фирмы «Ампли Прайм Рибо-преп» (ООО «Некст Био», Россия), на термоциклере Applied Biosystems 2720, и наборы НПФ «Литех».

Исследование генетических маркеров CIN осуществляли на генах-кандитатах, имеющих отношение к генетически детерминированной

полиморбидной патологии, в том числе и гинекологической (эндометриоз, рак матки и яичников), затрагивающих процессы липидного обмена и окислительного стресса (CYP1A2, SULT1A1), функционирования межклеточного целлюлярного матрикса (MMP-1) и белков-супрессоров опухолевого роста (TP53 C/T и TP53 Arg72Pro).

С учётом результатов клинических исследований и молекулярно-генетического тестирования разработаны персонифицированные подходы к терапии CIN (табл. 1).

Лечение проводили в 2-х клинически и генетически однородных групп пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Пациентки обеих групп получали традиционную терапию, включающую местные аппликации 5,0 мл геля Дефлагин согласно инструкции по использовании препарата, а также инъекции Панавир по схеме.

67 пациенток основной группы одновременно с традиционной терапией получали патогенетически ориентированное лечение гормональными, энзимными и антиоксидантными препаратами, согласованное с врачами-интернистами (табл. 1). 65 женщин контрольной группы получали традиционную терапию.

Клиническая эффективность терапии оценивалась в соответствии с общепринятыми стандартами как «отличный», «хороший», «удовлетворительный» и «неудовлетворительный» результат.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Статистического пакета для социальных наук (SPSS) версии 13.0 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс, США). Количественные переменные (нормально распределенные) были описаны с использованием среднего и стандартного отклонения и сравнивались между группами с использованием дисперсионного анализа. Качественные переменные выражали в процентах, а различия между группами были проанализированы с использованием теста x^2, а также теста x^2 для выявления тенденций.

Статистические тесты были двусторонними, и статистически значимымм считались результаты, удовлетворяющие $P<0,05$.

Таблица 1

Методы патогенетически ориентированной терапии CIN в соответствии с клиническими эффектами генетических полиморфизмов (полиморфизм генов CYP 1A2, SULT 1A1, TP53, TP53 Arg72Pro и MMP-1) и междисциплинарным взаимодействием

Полиморфизм и комбинации полиморфизмов, существенный вклад в развитии CIN	Продукт экспрессии	Вызываемый эффект	Междисциплинарное взаимодействие	Патогенетическая терапия
Ген SULT 1A1 локус G-638A: **Аллель A; гомозиготный мутантный генотип A/A**	**G→A гуанин на аденин**	2-я фаза детоксикации метаболитов эстрогенов приводит к снижению активности фермента сульфотрансферазы 1A1 к снижению инактивации эстрогенов и их метаболитов – гиперэстрогенемия	Онколог-эндокринолог	Гормонотерапия
Ген CYP 1A2 локус C-734A: **Аллель A; гомозиготный мутантный генотип A/A**	**C→A цитозин на аргинин**	1-я фаза детоксикации метаболитов эстрогенов. При помощи гидроксилирования фермента цитохрома P450 приводит к повышению метаболизма эстрогенов – гиперэстрогенемия	Онколог-эндокринолог + антиоксидантная терапия	Гормонотерапия антиоксидантная терапия
Ген TP53 локус Arg72Pro: **Аллель Pro; мутантный гомозиготный генотип Pro/ Pro**	**Arg→Pro аргинин на пролин**	Экспрессия мутантного белка P53 с проонкогенными свойствами – канцерогенез	Онкогинеколог	Гормонотерапия
Ген TP53 локус rs 17884159: **Аллель T: гетерозиготный генотип CT гомозиготный мутантный генотип T/T**	**C→T цитозин на тимин**	Мутированный белок онкосупрессора TP53 при взаимодействии с вирусными онкогенами вызывает онкотрансформацию – канцерогенез	Онкогинеколог	Гормонотерапия
Ген MMP-1 локус 1607: **Аллель 1G/2G rs 1799750: мутантный гомозиготный генотип 2G/2G**	**1G→2G дополнительный гуанин**	Нарушение синтеза коллагена и снижение формирования экстрацеллюлярного матрикса и базальных мембран клеток, угнетение синтеза коллагена I и IV типов – нарушение структуры межклеточного матрикса	Онкогинеколог и эндокринолог	Ферментные препараты

Ожидаемые и наблюдаемые частоты полиморфизмов изучаемых полиморфизмов у пациенток с CIN и в контрольной группе оценивались на соответствие распределению Харди – Вайнберга.

В третьей главе **«Клиническая характеристика цервикальной интраэпителиальной неоплазии и её наследственная детерминированность»** приводятся результаты клинического обследования изучаемого контингента пациенток, оценки влияния изученных факторов на риск развития CIN и её наследственную детерминированность.

Социальный статус пациенток с CIN и без неё (контрольная группа) имел существенные различия лишь по показателю социального положения: CIN значимо чаще страдали женщины рабочих специальностей (OR=4,1); а также низкий уровень образования (OR=1,6).

Установлено, что на риск возникновения CIN существенное влияние оказывают интенсивность и стаж курения. В целом по популяции курение увеличивает риск развития CIN более чем в 2,2 раза (OR=2,2).

При анализе lfyys[анамнеза установлено, что наиболее значимое влияние на риск возникновения CIN имеют осложнения после выкидышей, увеличивающit риск более чем в 7,6 раза; соответствующий риск выкидышей равен 5,8; более 3-х абортов в анамнезе – в 5,3; осложнений после родов – более чем в 3,8 раза; более 4-х родов – в 2,6 раза. В целом наличие одного из показателей отягощённого анамнеза увеличивает риск развития CIN в 2,7 раза; наличие в анамнезе 2-х факторов риска – более чем в 4,9 раза; 3-х – более чем в 5,6 раза.

Пациентки с CIN достоверно чаще меняли половых партнёров. Так, увеличение числа половых партнёров до 3-х риск возрастает в 2,0 раза, при отсутствии контрацепции – в 2,2 раза; практика прерванного полового акта увеличивает риск в 3,6 раза; применение пероральной контрацепция – в 1,6 раза.

Структура наследственной отягощенности по онкологической патологии у пациенток с CIN типична для заболеваний с генетическим компонентом. По мере увеличения родства происходит накопление случаев онкологической патологии. Максимальный удельный вес больных с онкологическими заболеваниями обнаружен среди родственников первой степени родства – родителей и сибсов (братьев и сестёр). Максимальная частота онкологической патологии установлена у матерей – 11,1 против 1,8% в контрольной группе (OR=6,7); у отцов – 5,5 против 1,2% (OR= 4,6).

Анализ соотношения пациенток с наследственной отягощенностью по диагнозу рака шейки матки по женской линии родства показал, что у матерей пациенток с CIN рак шейки матки встречается достоверно чаще: 4,9 против 1,2% в контрольной группе (OR=4,2); частота рака шейки матки у сибсов (сёстры) и прародителей (бабки) одинакова: 2,2 против 0,6% (OR=3,2) и несколько ниже у родственниц второй линии родства (тётки): 4,4 против 0,6% (OR=3,1).

Следовательно, есть основания полагать, что стратегия профилактики CIN, базирующаяся на семейном анамнезе как одном из критериев формирования групп повышенного риска, будет эффективной.

Единые механизмы развития онкологической патологии шейки матки и общность генных полиморфизмов создают теоретические предпосылки к разработке программ ранней индивидуальной специфической профилактики РШМ.

Результаты клинического обследования пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией показали, что в диагностическом и прогностическом плане наиболее важными представляются гнойные выделения (OR=2,5) и обильные выделения (OR=3,8); нарушения менструальной функции (OR=1,6); болезненные менструации (OR=2,4).

Клиническая картина кольпоскопических изменений шейки матки варьировала от клинически диагностируемых визуальных изменений до отсутствия проявлений патологического процесса. Расширенная кольпоскопия продемонстрировала взаимосвязь тяжести неоплазии и выраженности кольпоскопических изменений.

Нормальная кольпоскопическая картина (NILM) была зарегистрирована только у лиц контрольной группы. У всех пациенток с CIN установлена различная тяжесть нарушений кольпоскопической картины (рис. 2).

У пациенток с CIN обнаружена разнообразная патология шейки матки, цервикального канала и влагалища, с высокой степенью статистической значимости, превосходящей показатели группы сравнения, ассоциированная с риском развития заболевания: лейкоплакия (OR=8,4); эрозия шейки матки (OR=3,4); вагинит (OR=11,1); цервицит (OR=6,3); рубцовая деформация шейки матки, осложнённая эктропионом (OR=11,1); полипы цервикального канала (OR=1,8). Как правило, у больных было сочетание 2-х заболеваний шейки матки и влагалища и более: например, лейкоплакии с рубцовой деформацией шейки матки (OR=7,3); лейкоплакии и цервицита (OR=5,9); лейкоплакии и вагинита (OR=7,9).

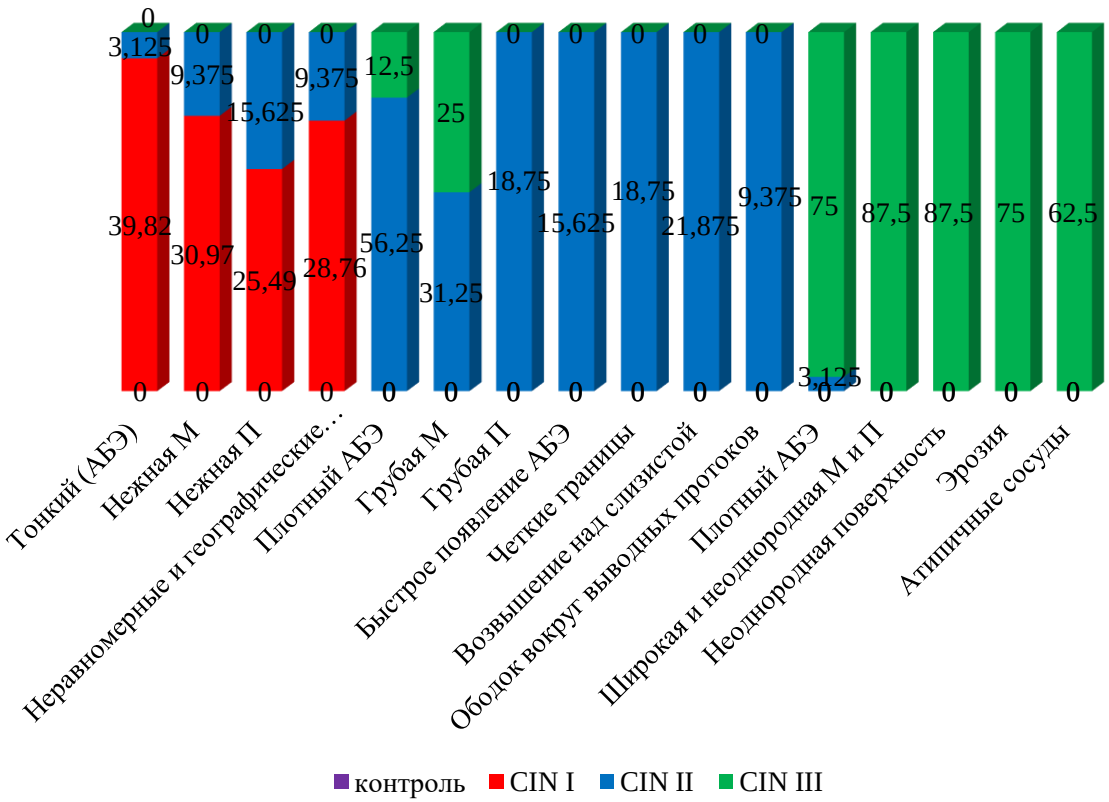


Рис. 2. Результаты кольпоскопического исследования у пациенток с различной тяжестью CIN.

В структуре заболеваний матки и придатков преобладала патология, сопряжённая с нарушением функции эндокринной системы. Так, миома встречалась у 19,9% наблюдаемых больных, в контрольной – у 10,3% (OR=2,2); аднексит выявлен соответственно у 15,5 и 6,1% (OR=2,8); поликистоз яичников – у 19,5 и 10,9% (OR=1,9), эндометриоз – у 22,6 и 11,5% (OR=2,2).

У пациенток с CIN чаще регистрировались нарушения менструального цикла (НМЦ) (OR=2,8); полименорея (OR=3,5); опсоменорея (OR=1,8) и альгодисменорея (OR=2,1).

Установлено, что инфицирование ВПЧ реализуется в развитие CIN при комплексном взаимодействии возбудителей урогенитальной инфекции, цитомегало- и герпесвирусов.

Наиболее значимое влияние на риск возникновения CIN оказывает ассоциация ВПЧ с урогенитальными инфекциями (OR=35,3); обнаружение ВПЧ 16/18 или 31/33 типов (OR=24,4); ассоциация ВПЧ с цитомегаловирусом (OR=23,4); ассоциации ВПЧ 16/18 (OR=21,9);ВПЧ 16/18 (OR=13,5); ВПЧ с Herpes symp. virus (OR=7,9); ВПЧ 31/33 типов (OR=6,6).

Доказана значимость морфологического состояния плоского эпителия шейки матки в риске развития CIN. ASC-US увеличивает риск развития CIN в 2,2 раза: ASC-H – в 23,9 раза, LSIL – в 3,3 раза, HSIL – в 15,1 раза.

Установлено, что II степень чистоты влагалища повышает риск развития заболевания в 5,6 раза; III степень – в 4,5 раза; IV – в 5,2 раза.

Значительное влияние на риск развития CIN оказывала патология щитовидной железы: тиреотоксикоз повышал рис в 1,5 раза; гипотиреоз – в 1,4; заболевания молочных желез – в 3,2 раза, в том числе фиброзно-кистозная мастопатия – в 3,5 раза, фиброзная мастопатия – в 1,2 раза, а рак молочной железы – в 1,5 раза.

Анализ сведений о факторах риска развития CIN позволяет сделать заключение, что реализация онкогенного потенциала ВПЧ осуществляется при комплексном воздействии многих факторов, оказывающих моделирующее влияние на иммунометаболические, эндокринные и трофические процессы. При этом риск развития патологии в каждом конкретном случае обусловлен собственным уникальным сочетанием факторов, взаимодействие которых определяет не только риск возникновения, но тяжесть клинического течения патологии.

В четвёртой главе «**Анализ роли генетических полиморфизмов и их комбинаций в риске развития и клиническом фенотипе цервикальной интраэпителиальной неоплазии»** изложены результаты изучения полиморфизмов 5 генов-кандидатов, продукты экспрессии которых патогенетически связаны с CIN.

Анализ полиморфизмов аллелей и генотипов отдельных генов у пациенток с CIN илиц контрольной группы выявил различия между группами сравнения, доказывающие участие отдельных полиморфизмов в патогенезе CIN (табл. 2).

По результатам однофакторного анализа, включавшего 5 однонуклеотидных замен в генах системы детоксикации ксенобиотиков, белков-онкосупрессоров и состояния межклеточного матрикса, установлено, что сравниваемые группы женщин с CIN и каонтрольной группы не имели достоверных отличий по частоте носительства альтернативных аллелей и генотипов гена 1-го звена детоксикации ксенобиотиков – полиморфизма C-734A гена CYP 1A2.

Доказано, что в популяции женщин узбекской национальности г. Ташкента наиболее значимыми единичными генетическими маркерами, оказывающими наибольший риск на развитие заболевания, являются:

- носительство аллеля A (в 1,6 раза), гетерозиготного генотипа G/A (в 1,1 раза) и гомозиготного генотипа A/A (в 1,9 раза) локуса G-638A гена SULT1A;
- носительство аллеля T (в 2,5 раза), гетерозиготного генотипа C/T (в 2,3 раза) и гомозиготного генотипа T/T (в 2,3 раза) гена TP53 rs 17884159;
- носительство аллеля Pro (в 1,5 раза) и гомозиготного генотипа Pro/Pro (в 2,1 раза) полиморфизма локусаArg72Pro гена TP53;
- носительство аллеля 2G (в 2,3 раза); гетерозиготного генотипа 1G/2G (в 1,3 раза) и гомозиготного генотипа 2G/2G (в 2,9 раза) полиморфного маркера 1G/2G гена MMP-1.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, ассоциированные с CIN, абс. (%)

Аллель, генотип	Основная группа, n=226	Контрольная группа, n=165	x^2 P	OR 95% CI	Вероятность CIN, %
Ген CYP 1A2 C-734					
Аллель А	34,4 (76,1)	249 (75,6)	0,1 >0,05	1,0 0,8-1,5	64,8
Генотип А/А	137 (60,6)	97 (58,8)	0,133 >0,05	1,1 0,7-1,6	64,9
Ген SULT 1A1 G-638A					
Аллель А	217 (48,0)	119 (36,1)	10,7 <0,002	1,6 1,2-2,1	67,0
Генотип G/A	99 (43,8)	67 (40,6)	0,4 >0,525	1,1 0,8-1,7	65,7
Генотип А/А	59 (26,1)	26 (15,8)	6,0 <0,015	1,9 1,1-3,2	73,2
Ген TP53 C/T rs 17884159					
Аллель Т	54 (11,9)	17 (5,15)	10,7 <0,002	2,5 1,4-4,4	73,1
Генотип С/Т	48 (21,2)	17 (10,3)	8,2 <0,005	2,3 1,3-4,1	77,2
Генотип Т/Т	3 (1,3)		2,2 >0,138	2,3 1,3-4,1	100,0
Ген TP53 Arg72Pro					
Аллель Pro	214 (47,4)	124 (37,6)	7,4 <0,007	1,5 1,1-1,9	66,6
Генотип Pro/Pro	58 (25,7)	23 (13,9)	7,9 <0,005	2,1 1,3-3,6	74,9
Ген MMP-1 (MMP-1607) 1G/2G					
Аллель 2G	220 (48,7)	97 (29,4)	29,4 <0,001	2,3 1,7-3,1	69,3
Генотип 1G/2G	94 (41,6)	59 (35,8)	1,4 >0,243	1,3 0,8-1,9	66,5
Генотип 2G/2G	63(27,9)	19 (11,5)	15,4 <0,001	2,9 1,7-5,2	78,7

При этом увеличение тяжести CIN ассоциировано с более высокими частотами носительства значимых генетических маркеров и нарастанием рисков (рис. 3).

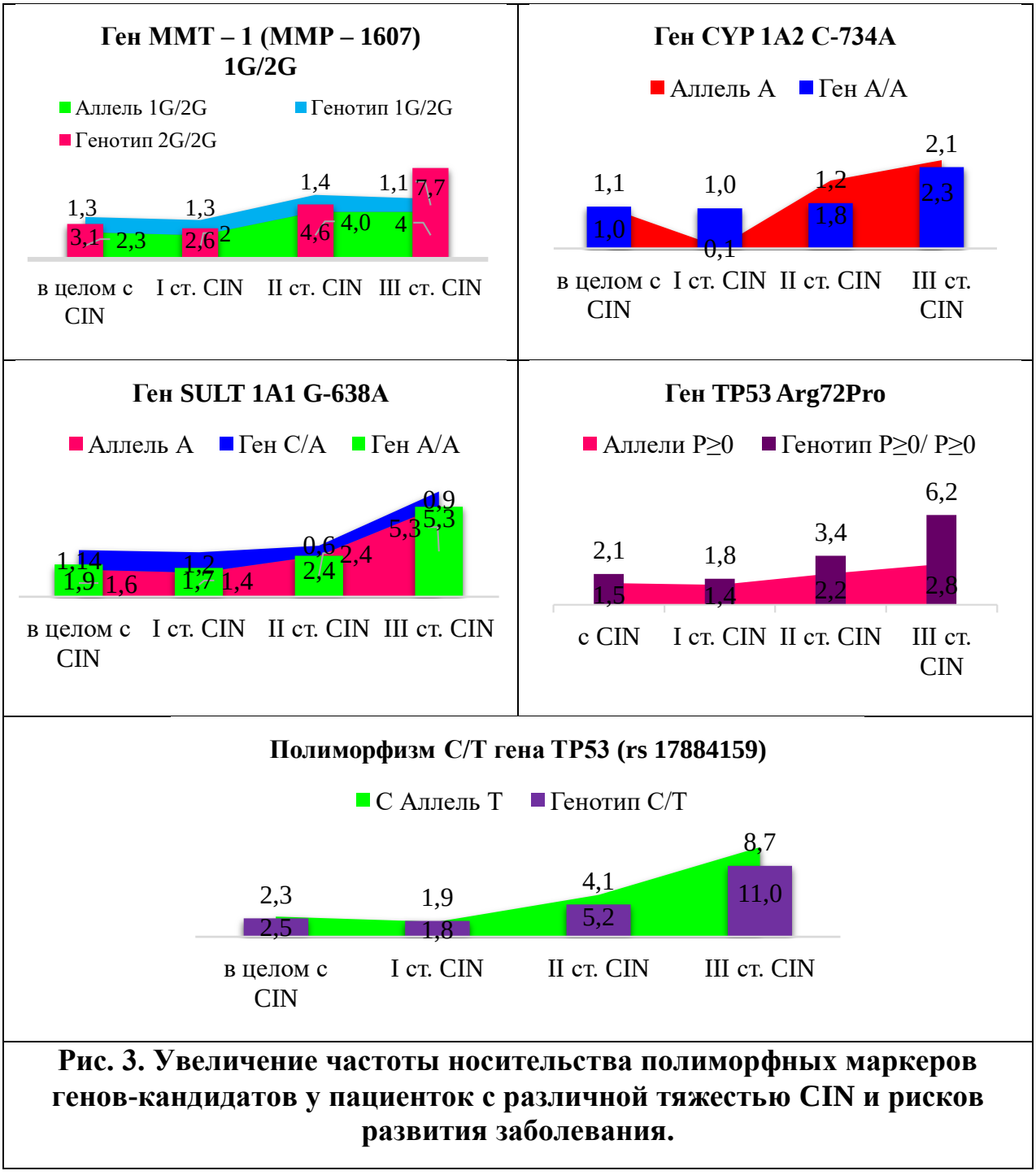


Рис. 3. Увеличение частоты носительства полиморфных маркеров генов-кандидатов у пациенток с различной тяжестью CIN и рисков развития заболевания.

Как видно из ароученных данных, отдельные генетические полиморфизмы не оказывают значительного влияния на риск развития CIN (OR от 1,0 до 2,9). В связи с этим нами проанализированы комбинации генетических полиморфизмов, определяющих риски развития такой мультифакторной патологии как CIN (табл. 3).

Таблица 3

Оценка роли комбинаций полиморфизма аллелей и генотипов в риске развития CIN, абс. (%)

Комбинация генотипов	**Основная группа, n=226**	**Контрольная группа, n=165**	**x^2 P**	**OR 95% CI**
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A)	35 (15,5)	13 (7,9)	5,126 ≥0,025 <0,05	2,1 1,1-4,2
C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53 Arg72Pro)	36 (15,9)	9 (5,5)	10,274 ≥0,002 <0,05	3,8 1,5-7,1
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A) + C/T (TP53 rs 17884159)	27 (11,9)	8 (4,9)	5,806 ≥0,016 <0,05	4,3 1,6-11,5
G/A (SULT 1A1 G-638A) + C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53Arg72Pro)	27 (11,9)	5 (3,0)	10,091 ≥0,002 <0,001	4,5 1,7-11,9
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A) + 2G/2G MMP-1 (MMP-1607)	26 (11,5)	4 (2,4)	11,100 ≥0,001 <0,001	5,2 1,8-15,3
C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53 Arg72Pro) + 2G/2G MMP-1 (MMP-1607)	15 (6,6)	2 (1,2)	6,808 ≥0,010 <0,001	5,7 1,3-25,4
A/A (CYP 1A2 G-734A) + G/A (SULT 1A1 G-638A) + C/T (TP53 rs 17884159) + Pro/Pro (TP53 Arg72Pro) + 2G/2G MMP-1 (MMP-1607)	14 (6,2)	1 (0,6)	8,074 ≥0,005 <0,005	10,9 1,4-83,7

Так, комбинация генотипов A/A CYP1A2 и G/A SULT1A1 увеличивала риск развития CIN более чем в 2,1 раза; при изолированном влиянии этих генотипов риски либо отсутствовали, либо не превышали 1,6.

Носительство комбинация генотипов C/T гена TP53 и Pro/Pro гена TP53 Arg72Pro увеличивало риск развития CIN более чем в 3,3 раза против соответствующих рисков в 2,3-2,1 раза при изолированном влиянии.

Комбинация A/A CYP1A2 + G/A SULT1A1 + C/T гена TP53 встречалась у 11,9% пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и у 4,9% женщин контрольной группы. Такое сочетание генотипов увеличивало риск CIN уже более чем в 4,3 раза, что более чем в 2 раза превышало изолированные риски, установленные для отдельных генотипов.

При этом комбинация генотипов G/A гена SULT1A1 + генотипов C/T гена TP53 и Pro/Pro гена TP53 Arg72Pro, которая увеличивала риск заболевания в 4,5 раза, обнаружена у 11,9% пациенток с CIN и лишь у 3,0% лиц контрольной группы.

Ещё более значительное нарастание рисков установлено при комбинации полиморфного генотипа 1G/2G гена MMP-1 с генотипами генов деструкции ксенобиотиков и генов белков-онкосупрессоров. Так, комбинация A/A CYP1A2+G/A SULT1A1+1G/2G гена MMP-1, которая увеличивала риск заболевания в 5,2 раза, зарегистрирована у 11,5% пациенток с CIN и лишь у 2,4% женщин контрольной группы,.

При этом редкая комбинация патогенетически значимых генотипов генов белков-онкосупрессоров – генотипов C/T гена TP53 и генотипа Pro/Pro гена TP53 Arg72Pro с генотипом 1G/2G гена MMP-1, при наличии которой риск CIN возрастал в 5,7 раза, встречалась лишь у 6,6% пациенток с CIN и у 1,2% обследованных контрольной группы.

Комбинация всех изученных генотипов, оказывающих влияние на риск развития CIN (A/A CYP1A2+G/A SULT1A1+C/T гена TP53 и Pro/Pro гена TP53 Arg72Pro+1G/2G гена MMP-1), увеличивала риск CIN более чем в 10,9 раз, обнаруживалась с наименьшей частотой – соответственно у 6,2 и 0,6% обследованных,

Метод анализа комбинаций генотипов усечённым методов Вальда позволил установить диагностически значимые комбинации генотипов из числа кандидатных генов, оказывающих статистически наиболее значимое влияние на риск заболевания. Точность диагностики CIN на основании обнаружения отдельных генетических полиморфизмов не превышает 65,0-78,7%. Анализ комбинаций генетических полиморфизмов повышает точность диагностики до 94,8%. Таким образом, на основании проведенных молекулярно-генетических исследований разработан менеджмент персонифицированного обследования пациенток с CIN с учетом молекулярно-генетического тестирования и алгоритм оценки вероятности цервикальной интраэпителиальной неоплазии, учитывающий выявленные особенности молекулярно-генетических полиморфизмов, включающий первичное обследование у специалиста гинеколога, анализ данных молекулярно-генетического исследования, определение приоритетных

молекулярно-генетических маркеров и детерминированных ими механизмов в риске развития CINy каждой отдельной пациентки и составление клинико-генетического заключения (рис. 4).

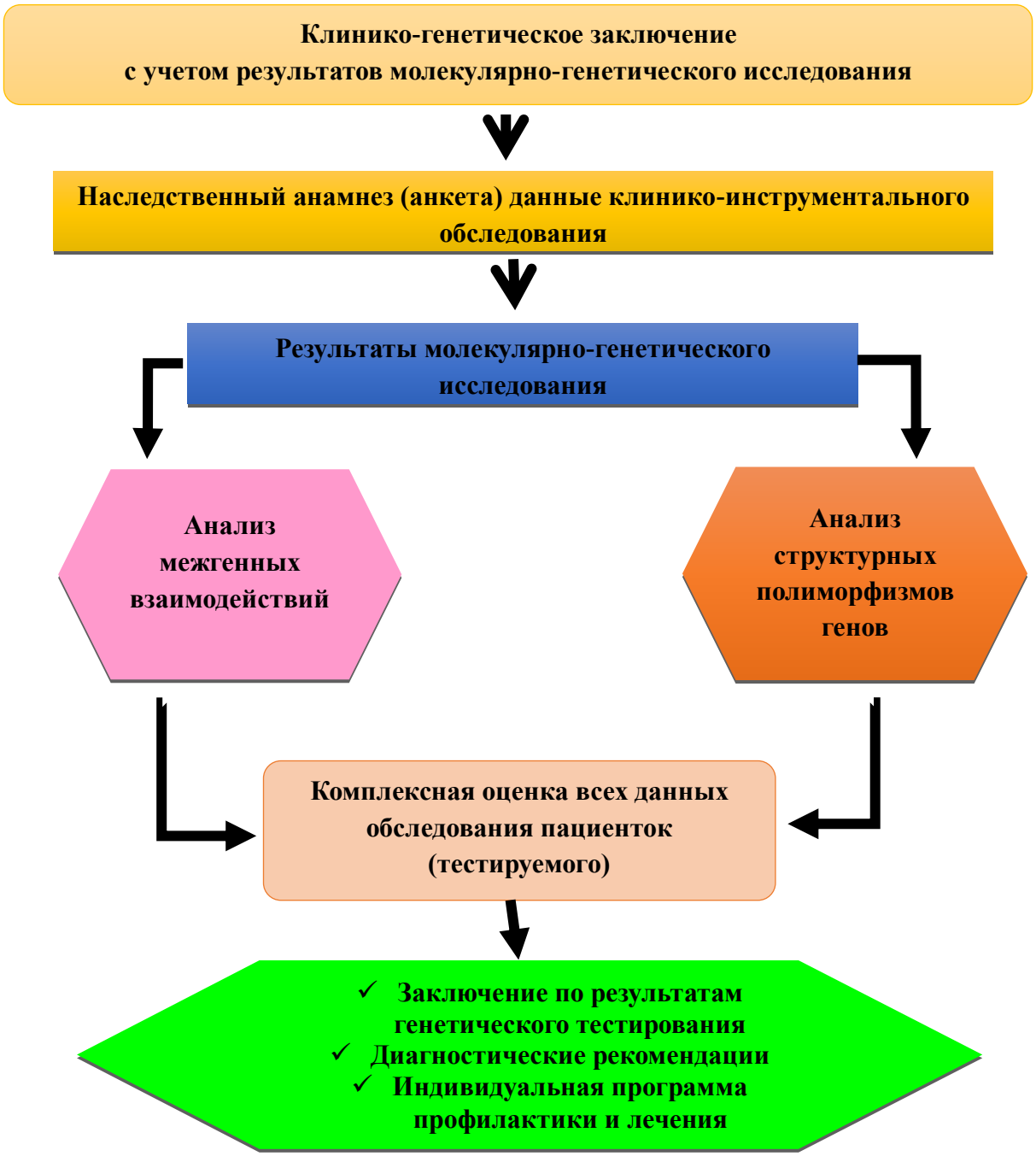


Рис. 4. Этапы исследования для клинико-генетического заключения с учетом результатов молекулярно-генетического тестирования.

1. При первичном обращении:
1.1. Опрос (анамнез, жалобы).
1.2. Осмотр в зеркалах.
1.3. УЗИ органов малого таза.
1.4. Бактериальное исследование.
1.5. Цитологическое исследование.

1.6. Кольпоскопическое исследование.
1.7. ПЦР крови.
1.8. ВПЧ – цервикальная слизь.
1.9. Осмотр врачей-интернистов.
1.10. Молекулярно-генетическое исследование.

2. Второе посещение:

2.1. Анализ результатов анамнеза, осмотра, УЗИ органов малого таза, цитологического и бактериального посева, ПЦР крови и цервикальной слизи.

2.2. Анализ данных молекулярно-генетического исследования, определение приоритетных молекулярно-генетических маркеров и детерминирующих ими механизмов в риске развития CIN в изучаемой популяции.

2.3. Обследование у узких специалистов (онколог, эндокринолог, онкогинеколог).

2.4. Изучение и анализ заключений профильных специалистов, составление плана лечения с учётом результатов молекулярно-генетических исследований и полученных заключений.

На завершающем этапе обследования составляется клинико-генетическое заключение, учитывающее результаты клинического и молекулярно-генетического исследований.

С учётом результатов клинических исследований и молекулярно-генетического тестирования разработаны персонифицированные подходы к терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

В пятой главе **«Эффективность персонифицированной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, основанной на результатах молекулярно-генетического тестирования»** приводятся результаты сравнительной оценки клинической эффективности патогенетической терапии, составленной с учётом результатов молекулярно-генетического тестирования (рис. 5).

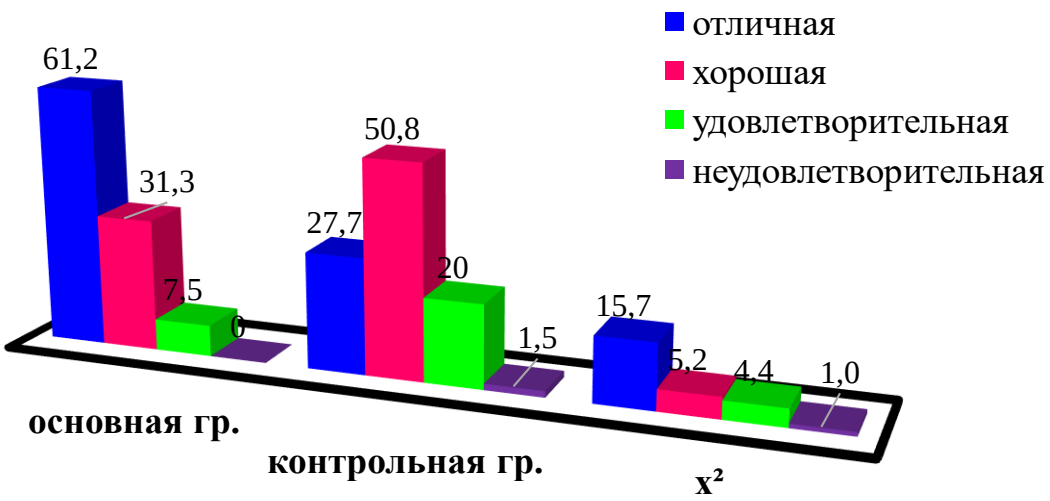


Рис. 5. Сравнительная оценка клинической эффективности лечения.

Как видно из рис. 5, у 41 (61,2%) пациентки основной группы результат лечения был оценен как «отличный», в контрольной больных с отличный результатом было 18 (27,7%), то есть более чем в 2,2 раза больше (χ^2=15,7; P≤0,001).

При этом удельный вес пациенток с более низкими результатами лечения в основной группе был достоверно меньше. Так, удельный вес «**хорошего эффекта**» лечения в основной группе был равен 31,3% (21 пациентка) против 50,8% (33 пациентки) в контрольной группе (χ^2=5,2; P≤0,05). Соответствующее соотношение результатов лечения, оцениваемых как «**удовлетворительный эффект**», составили 7,5% (5 пациенток) против 20,0% (13 пациенток) (χ^2=4,4; P≤0,05) и соотношения «**неудовлетворительный эффект**» лечения были равны 0 против 1,5% (1 пациентка) (χ^2=1,0; P≥0,05) .

Средняя суммарная эффективность патогенетически обоснованной терапии таковую традиционного лечения более чем на 51,8%.

Проспективные исследования в течение 12 месяцев после лечения также выявили более высокую эффективность патогенетически обоснованной терапии. При этом срок лечения базовой терапией сократился более чем на 37,4% (P≤0,05); частота рецидивов в течение 12 месяцев снизилась на 60,0% (P≤0,01); а срок лечения рецидива – на 35,4% (P≤0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре цервикальной неоплазии у пациенток коренной национальности города Ташкента преобладает CIN I (82,3%); удельный вес CIN II составляет 14,2%, на долю CIN III приходится 3,5%. Доказано, что отягощенный онкологический семейный анамнез является фактором риска развития CIN, значимую роль играет наличие онкологической патологии у матери (χ^2=12,6; P≤0,001) и сестер (χ^2=5,1; P≤0,03); а также наличие в анамнезе рака шейки матки у матери (χ^2=3,9; P≤0,05); сестер (χ^2=3,70; P≤0,05) и бабушек (χ^2=3,7; P≤0,05). Одновременно доказано влияние курения (χ^2=6,4; P≤0,05); отягощенного репродуктивного анамнеза (χ^2=13,9; P≤0,001); наличие более 3-х половых партнеров (χ^2=14,3; P≤0,001) и отсутствие контрацепции (χ^2=7,9; P≤0,005).

2. В популяции женщин узбекской национальности города Ташкента значимыми генетическими маркерами, увеличивающими риск развития CIN, является носительство: аллеля A (в 1,6 раза); гетерозиготного генотипа G/A (в 1,1 раза) и гомозиготного генотипа A/A (в 1,9 раза) локуса G-638A гена SULT1A1; аллеля T (в 2,5 раза), гетерозиготного генотипа C/T (в 2,3 раза) и гомозиготного генотипа T/T гена TP53 rs 17884159; аллеля Pro (в 1,5 раза) и гомозиготного генотипа Pro/Pro (в 2,1 раза) полиморфизма локуса Arg72Pro гена TP53; аллеля 2G (в 2,3 раза); гетерозиготного генотипа 1G/2G (в 1,3 раза) и гомозиготного генотипа 2G/2G (в 2,9 раза) полиморфного маркера 1G/2G гена MMP-1.

3. У пациенток с CIN персистенция ВПЧ-инфекции высокого онкогенного риска 16/18 типов ассоциирована с увеличением частоты носительства аллеля T и мутантных гомозиготных и гетерозиготных генотипов C/T и T/T гена белка-онкосупрессора TP53 rs17884159; редкого гомозиготного варианта Pro/Pro полиморфизма Arg72Pro гена TP53 и аллеля 2G и гомозиготного генотипа 2G/2G гена полиморфного маркера 1G/2G гена MMP-1.

4. Анализ риска развития CIN, основанный на выборе полиморфных вариантов генотипов генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к заболеванию, выявил комбинации патогенетически значимых генотипов: комбинация генотипа A/A CYP1A2 + G/A SULT1A1 + 1G/2G гена MMP-1 обнаружена у 11,5% пациенток с CIN и у 2,4% – контрольной группы (OR=5,2); комбинация генов белков-онкосупрессоров генотипов C/T гена TP53 и генотипа Pro/Pro гена TP53 Arg72Pro с генотипом 1G/2G гена MMP-1 встречались у 6,6% пациенток с CIN и у 1,2% – контрольной группы (OR=5,7); комбинация всех изученных генотипов, оказывающих влияние на риск развития CIN (A/A CYP1A2 + G/A SULT1A1 + C/T гена TP53 и Pro/Pro гена TP53 Arg72Pro + 1G/2G гена MMP-1), обнаружена соответственно у 6,2% и 0,6% обследованных (OR=10,9).

5. Расширение панели генетических исследований за счёт одновременного обнаружения 2-х значимых молекулярно-генетических маркеров риска позволяет повысить точность диагностики CIN до 72,90-82,9%; 3-х маркеров – до 81,0-89,0%; 4-х маркеров – до 90,6%; при обнаружении одновременно 5 маркеров точность определения CIN возрастает до 94,8%, при этом эффективность диагностики при обнаружении отдельных патогенетически значимых генетических полиморфизмов составляет 65,0-78,7%.

6. Разработанный менеджмент обследования пациенток с CIN, основанный на результатах молекулярно-генетического тестирования и математическом прогнозе риска, позволил повысить частоту обнаружения патологии на 15,0%, частоту применения персонифицированной корригирующей терапии – на 55,0%.

7. Средняя суммарная эффективность персонифицированной терапии превосходит традиционную более чем на 51,8%. Сравнительный анализ отдалённых результатов лечения убедительно продемонстрировал более высокую клиническую эффективность патогенетически обоснованной терапии. При этом срок лечения сократился более чем на 37,4% ($P \leq 0,05$); частота рецидивов в течение 12 месяцев уменьшилась на 60,0% ($P \leq 0,01$), а длительность терапии рецидива – на 35,4% ($P \leq 0,05$).

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KAMILOVA IRODA ABDURASULOVNA

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT-PROPHYLACTIC MEASURES IN WOMEN WITH PRECANCEROUS DISEASES OF THE CERVIX

14.00.01-Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT – 2022

The theme of the doctoral (DSc) dissertation on medical science was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2021.1.DSc/Tib503.

The doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Medical Academy

The abstract of the doctoral dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Counsil (www.tashpmi.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	**Pahomova Janna Evgenevna** Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	**Zufarova Shahnoza Alimdjanovna** Doctor of Medical Sciences, Professor
	Tadjibaeva Yulduz Tadjibaevna Doctor of Medical Sciences, Professor
	Kadirova Dilbar Abdullaevna Doctor of Biological Sciences, Professor
Leading organization	**National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation**

The defense of the dissertation will take place on «11th» of March 2022 year, at 11⁰⁰ at the meeting of the scientific council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01at the Tashkent Pediatric Medical Institute. (Address: 100140, Tashkent city, Yunus-Abad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: 99871- 262-33-14,e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Centre of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered for №46). (Address: 100140, Tashkent city, Yunus-Abad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: 99871- 262-33-14).

Abstract of dissertation was distributed on «2» of March 2022 year.

(mailing report №6 on «28th» 11 2022 year).

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, assistant Professor

D.I. Akhmedova
Chairperson of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research is estimate of the role of genetic polymorphisms of estrogen metabolism genes, oncosuppressors and matrix metalloproteinases in the risk of development, diagnosis and choice of personalized therapy for cervical intraepithelial neoplasia.

The object of the research consisted of 391 women of fertile age from 18 to 45 years old, Uzbek nationality, surveyed for the period from 2017 to 2020 years, at the Women's Wellness Center of the Tashkent Medical Academy, in the maternity complex No. 6, RSRPMCObstetrics and Gynecology and RSRPMCHematology in Tashkent.

The scientific novelty of the research consists of the following:

CIN-specific genetic polymorphisms were identified belonging to different functional groups (estrogen metabolism - CYP1A2, SULT1A1; oncological transformation - TP53, matrix metalloproteinases-MMP-1), combinations of genetic markers responsible for phenotypic manifestations of CIN were identified, which made it possible to prove new genetically determined mechanisms pathogenesis of CIN, determine the level of torpidity to the development of CIN and the variants of the clinical course;

testing of predisposition genes allowed expanding the understanding of the individual mechanisms of pathogenesis and the clinical course of CIN in each patient;

on the basis of studies of genetic determinants encoding the mechanisms of the development of pathology of multifactorial genesis, the features of the carriage of polymorphic variants of genes of enzymes of estrogen metabolism (C-734A of the CYP1A2 gene and G-638A of the SULT1A1 gene), oncosuppressor proteins (Arg72Pro TP53 and TP53 rs 17884159 1G / 2G of the MMT-1 gene) in patients with CIN;

the association of the frequency of carriage of significant allelic and genotypic polymorphisms of the studied candidate genes with an increase in the risk of CIN, the severity of the clinical course, the severity of the lesion, clinical symptoms, the presence of complications and persistence of HPV 16/18 types was proved. An association was revealed between the severity of the clinical course and the level of neoplastic transformation with an increase in the frequency of carriage of significant allelic and genotypic polymorphisms of candidate genes;

established pathogenetically significant combinations of genotypes Arg72Pro TP53 + TP53 rs 17884159 + G638A SULT 1A1 + CYP 1A2 C-734A predisposing to the risk of developing CIN;

developed a mathematical method for assessing the risk of developing CIN based on the assessment of the carriage of genetic markers and their combinations.

Implementation of research results. Based on the results obtained in the development and improvement of diagnostics, prognosis and treatment-and-prophylactic measures of precancerous diseases of the cervix uteri in women:

on the basis of diagnostics and prediction of cervical intraepithelial neoplasia, guidelines have been developed and approved methodological recommendations

"Diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia by molecular genetic risk markers" (conclusion of the Ministry of Health No. 8н-р/1151 of November 22, 2021). The implementation of scientific results has made it possible to increase the efficiency of CIN diagnosis based on the assessment of molecular genetic risk factors;

methodological recommendations based on individual treatment methods developed by determining molecular genetic markers of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and approved "Personalized therapy of cervical intraepithelial neoplasia based on genetic testing" (conclusion of the Ministry of Health No. 8н-р/1152 of November 22, 2021). Methodical recommendations made it possible to substantiate the personalized use of drugs of different pharmacological groups in women with cervical intraepithelial neoplasia.

The methodological recommendations were introduced into health care practice, in particular, into the practice of the city maternity complex No. 6 and the family polyclinic No. 7 of Mirzo Ulugbek district of Tashkent (conclusion of the Ministry of HealthNo. 8н-з/507 of December 03, 2021).The implemented research results are aimed at timely diagnosis, prediction and selection of personalized therapy based on molecular genetic research, aimed at preventing oncological transformation of cervical intraepithelial neoplasia.

The structure and scope of the dissertation. The thesis is described in a computer text on 200 pages and consists of an introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Камилова И.А. Индивидуальное прогнозирование развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин на основании медико-социальных факторов риска // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. – №1. – С. 112-116. (14.00.00; №13).
2. Камилова И.А. Наследственная отягощенность пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в женской популяции г. Ташкента // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2020. – №1. – С. 15-18.(14.00.00; №8).
3. Камилова И.А., Пахомова Ж.Е. Генетический полиморфизм локуса С-734А гена CYP1A2 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2020. – №2. – С. 20-26. (14.00.00; №8).
4. Камилова И.А., Пахомова Ж.Е. Генетический полиморфизм локуса G-638A гена SULT1A1 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. – №2. – С.131-137. (14.00.00; №13).
5. Камилова И.А. Гинекологический статус как важнейший компонент диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазий // Новый день в медицине. – Бухара, 2020. – №4 (32). – С. 194-198. (14.00.00; №22).
6. Kamilova I.A., Pahomova J.E., Nadjmutdinova D.K. Analysis of the role of 1G/2G polymorphism in the MMP1 gene in the development and clinical course of cervical intraepithelial neoplasia // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – ISSN 2515-8260. – Vol. 7, Issue 2. – P. 850-859. (Scopus).
7. Kamilova I.A. The role of the genetic polymorphism of the gene - oncosupressor TP53 rs 17884159 in women with cervical intraepithelial neoplasia // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – http://www.centralasianstudies.org. – №3 (Jun 2021). – ISSN: 2660-4159. – Vol. 2. – P. 31-36.(Impact Factor 6,02)
8. Nadjmutdinova D.K., Pahomova J.E., Kamilova I.A., Sidikkhodjaeva M.A., Djuraeva G.T. Study of the role of polymorphic variants of the Arg72Pro locus of the TP53 gene in the development of cervical intraepithelial neoplasia in the female population of Tashkent // Journal of Human University Natural Sciences. – 2021. – №10 (2021). – ISSN 1674-2974. – Vol. 48. – P. 809-819. (Scopus).
9. Камилова И.А., Нажмутдинова Д.К., Пахомова Ж.Е. Влияние полиморфных вариантов гена TP53 в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин узбекской национальности // Новый день в медицине. – Бухара, 2021. – №3(35/1). – С. 240-243. (14.00.00; №22).

10. Нажмутдинова Д.К., Камилова И.А., Пахомова Ж.Е. Оценка комбинации полиморфных локусов генов детоксикации ферментов метаболизма эстрогенов C-734A гена CYP 1A2 и G-638A гена SULT 1A1 в риске возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2021. – №4 (129). – ISSN 2181-5674. – С. 85-90. (14.00.00; №19).

11. Камилова И.А., Пахомова Ж.Е., Джураева Г.Т. Повышение эффективности терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии на основе анализа молекулярно-генетических полиморфизмов // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2021. – ISSN 2091-5853, – С. 72-75.(14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; part II)

12. Нажмутдинова Д.К., Камилова И.А., Пахомомва Ж.Е., Сидикходжаева М.А., Бабаев К.Т. Локус Arg72Pro генаTP53 в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин узбекской национальностиг Ташкента // Re-Healthjournal. – Андижан, 2021. – №1 (9). – ISSN 2181-0443. – P. 1-10. DOI: 10.24411/2181-0443.

13. Kamilova I.A., Kobiljonova M.U. Prognosis of cervical intraepithelial neoplasia in women // Abstracts of X International scientific and practical conference. – Vancouver (Canada), June 10-12, 2020. – P. 73-79.

14. Kamilova I.A., Kobiljonova M.U. Hereditary burden of patient with cervical intraepithelial neoplasia in the female population // Abstracts of XI International scientific and practical conference. – Liverpool (United Kingdom), June 24-26, 2020. – P. 70-76.

15. Najmutdinova D.K., Kamilova I.A. Evaluation of 1G/2G polymorphism in the MMR1 gene in cervical intraepithelial neoplasia development // Abstracts of I International scientific and practical conference. – Munich (Germany), June 19-21, 2020. – P. 52-58.

16. Kamilova I.A., Kobiljonova M.U. Оценка гинекологического статуса при диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Abstracts of X International scientific and practical conference. – Osaka (Japan), June 17-19, 2020. – P. 280-286.

17. Kamilova I.A. Evaluation of polymorphic variants of the Arh72Pro locus of the TP53 gene in development of cervical intraepithelial neoplasia in Uzbek women // Proceedings of IV International scientific and practical conference. – Manchester (United Kingdom), October 20-22, 2021. – P. 70-75.

18. Najmutdinova D.K., Kamilova I.A. Assessment of the SULT 1A1 gene in patients with cervical intraepithelial neoplasia // Proceedings of IV International scientific and practical conference. – Manchester (United Kingdom), October 20-22, 2021. – P. 85-89.

19. Kamilova I.A. Effect of a combination of polymorphic locus of gene for detoxification of enzymes of estrogen metabolism in the risk of cervical neoplasia

// Proceedings of VIII International scientific and practical conference. – Madrid (Spain), October 17-19, 2021. – P. 51-56.

20. Najmutdinova D.K., Kamilova I.A. Prevalence of the TP53 RS 17884159 oncosuppressor gene in patient with cervical intraepithelial neoplasia // Proceedings of V International scientific and practical conference. – Chicago (USA), October 28-30, 2021. – P. 87-92.

21. Камилова И.А., Кобилжонова М.У., Абдунабиева М.А. Оценка взаимосвязи гена SULT1A1 с тяжестью клинически верифицированной цервикальной неоплазией шейки матки // Abstracts of V International scientific and practical conference. – Rome (Italy), March 28-30, 2021. – P. 114-120.

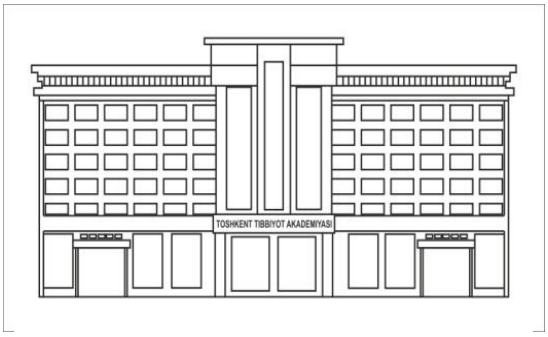
22. Камилова И.А., Шамансурова С.Ш. Оценка аллельных вариантов полиморфного локуса Arg72Pro гена TP53 у пациенток с различной тяжестью CIN // Abstracts of V International scientific and practical conference. – Rome (Italy), March 28-30, 2021. – P.108-114.

23. ЭВМ программа для определения факторов риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. Свидетельство № DGU 10122. 29.01.2021.

24. Нажмутдинова Д.К., Пахомова Ж.Е., Камилова И.А. Персонифицированная терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии на основе генетического тестирования; Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 34 с.

25. Каримов А.Х., Камилова И.А., Шамансурова С.Ш. Диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии по молекулярно-генетическим маркерам риска: Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 29 с.

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 23 февраля 2022 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 70. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1387 - 2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru