

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АҚУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

СОЛИЕВА РАҶНОХОН БАҲОДИР ҚИЗИ

**БАЧАДОН БЎЙНИ КЎП ҚАВАТЛИ ЯССИ ЭПИТЕЛИЯСИ
ДИСПЛАЗИЯСИ ШАКЛЛАНИШИДА ГЕН ПОЛИМОРФИЗМИ
ФОЛАТЛАР МЕТАБОЛИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib1123 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон Давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий рахбар:

Алиева Дилфузা Абдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юлдашева Дилчехра Юсуфхоновна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 рақами Илмий кенгашнинг 2022 йил «_____» соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек кўчаси, 132-а уй. Тел.:(+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек кўчаси, 132-а уй. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83.

Диссертация автореферати 2022 йил «_____» куни тарқатилди.
(2022 йил «_____» даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Э. Ниёзметов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори

М.М. Файзырахманова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, биология фанлари номзоди

У.Ю. Юсупов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарбиги ва зарурати. Аёллар репродуктив аъзолар касалликлари бутун дунёда ўсишда давом этмоқда, бу жиддий тиббий, ижтимоий ва иқтисодий муаммоларни келтириб чиқаради. Бачадон бўйни шиллик қаватининг кўп қаватли ясси эпителияси (КҚЯЭ) дисплазияси билан касалланган репродуктив ёшдаги аёлларнинг эпидемиологик хусусиятларига бағишиланган адабиётларни ўрганиб чиқиши натижалари касалликнинг этник ва географик минтақаларда тарқалиши бўйича ўзига хос қийматлар ва ўзаро фарқ қилишини аниқланди. Ушбу патологиянинг ривожланиши учун хавф омиллари сифатида аёлларнинг турмуш тарзи ва тиббий-гигиена шароитлари, ижтимоий-иқтисодий ҳолати мухим ахамиятга эгалиги мавжуд.

Турли даражадаги дисплазиялар рак олди касалликлари бўлиб, уларда малигнизация индекси 50% гача этиши мумкин. Бачадон бўйни шиллик қаватидаги КҚЯЭдаги диспластик ўзгаришлар оқибатининг таҳлили енгил дисплазияда регрессия - 57% ни, персистенция - 32% ни, прогрессия - 11% ни ташкил этишини, бачадон бўйнининг инвазив саратони (ББИР) ривожланиши эса факат 1 % ҳолларда содир бўлишини кўрсатиб берди. Шу билан бирга, дисплазиянинг урта оғирлик даражасида регрессия - 43%, персистенция - 35%, прогрессия - 22% да, малигнизация эса 5% ҳолда учрайди.¹

Шу муносабат билан, бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси ривожланиши учун керакли булган хавф омилларини эрта аниқлаш ва башорат қилиш ҳар бир алоҳида ҳолатда аниқлаш, шу жумладан генетик детерминантларни аниқлаш долзарб ҳисобланади.

«...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, она болаларга сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш имкониятларини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш, болалар ўлимини камайтириш...»² мақсадида касалликларни прогнозлаш, олдини олиш, уларга эрта ташхис кўйиш ва табақалаштирилган ҳолда даволашнинг янги методларини ишлаб чиқишига асосланган ҳолда Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштирилаётганлиги хозирги кунда мамлакатимизда аҳолининг соғлигини сақлаш масалаларини ўрганиш ниҳоятда долзарб эканлигидан далолат беради.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 12.11.2020 йилдаги ПФ-6110-сонли «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизmlарни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимда олиб борилаётган ислоҳотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 12.11.2020 йилдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика тадбирлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» Қарори, 25.04.2022 йилдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026

1. Иноярова Н.М. Бачадон бўйни рак олди касалликларини скрининг ва диагностикаси // Т.:“CHINOR FAYZI BALAND” – 2022. – 120 с.

2. Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони. ПФ-4947 "2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида" 7 йил 2017 феврал //www.lex.uz .

йилларда оналик ва болаликни ҳимоя қилишни кучайтириш түғрисидаги» Қарори, 27.05.2022 йилдаги ПК-5130-сонли «Ахолига гематологик ва онкологик хизмат күрсатиш тизимини янада такомиллаштириш түғрисида»ги Қарори, шунингдек ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатларда ўз аксини топган вазифалар ҳал этилишида маълум даражада ҳизмат қиласди.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ССТП-9 «Инсон касалликларининг олдини олиш, диагностикаси, даволаш ва реабилитация қилишнинг янги технологияларини ишлаб чиқиши» устувор йўналиши доирасида амалга оширилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖССТ маълумотларига кўра, дисплазия ёки цервикал интраепителиал неоплазия (ЦИН) (Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) дунё бўйича қўйидаги тарқалишга эга: биринчи даражали CIN - 30 миллион ва иккинчи ва учинчи даражали CIN 10 миллион. CIN нинг энг кенг тарқалган даражаси – иккинчи даражада ҳисобланади. CIN нинг бачадон бўйни саратонига ўтиш холати - 40 дан 64% гача ташкил қиласди. (Зароченцева Н. В., 2016; Краснопольский В. И., 2014; Сухих Т. Г., 2017).

Замонавий тадқиқотлар бачадон бўйни КҚЯЭ шиллиқ қаватининг дисплазияси пайдо бўлиши учун юқори онкоген турдаги одам папилома вируси (ОПВ) ни шубҳасиз этиопатогенетик хавф омили эканлигини тақидламоқда (Аполихина И. А., 2016; Савелева Г. М., 2017).

ОПВни персистенцияси бачадон бўйни КҚЯЭ малигнизациясида генетик ёки турмуш тарзи омиллари муҳим рол ўйнаши мумкин. Дисплазиянинг шаклланиши ва ривожланиши нафақат ОПВ билан, балки метаболик касалликлар билан ҳам боғлиқ, хусусан, фолат циклининг (ФЦ) бузилиши (Kjellberg L., 2000, Жирова Н. В., 2017; Рахматулина М.Р., 2015).

Шу муносабат билан, ноқулай экологик шароитлар, нотўғри овкатланиш ва стресслар таъсири остидаги генлар мутацияси билан мумкин бўлган КҚЯЭдаги патологик жараёнлар шаклланишида, метаболизм бузилиши, айнан фолатлар алмашинувидаги ўзгаришлар, юзага келган бириктирувчи тўқимадаги кайта шакилланиш жараён билан кечиши алоҳида ўринга эга (Durlach J., 2004).

Хозирги вақтда ушбу мавзуга бағишлиланган нашрларда, бачадон бўйни дисплазияси хавфини оширадиган омиллар, хусусан, генетик факторлар хақида қарама-қарши маълумотлар мавжуд (Шилова А.Н. ва бошқ., 2017; Levin B.L., 2016; Renee P., 2018).

Бачадон бўйни дисплазиясининг ривожланиши метаболизм ўзгариши жараёнлари, хусусан, оқсиллар, липидлар ва нуклеин кислоталар синтези ва бириктирувчи тўқималар шаклланишида иштирок этувчи ФЦ бузилиши билан боғлиқлиги аниқланган (Шуматова Т. А. ва бошқ., 2013; Galeone C. et al., 2016; Pieroth R. et al., 2018).

Адабиётлар таҳлили дунё миқёсида олимлар томонидан мета-анализ ўтказилганлигига қарамай, бачадон бўйни дисплазиясининг ривожланишни

прогнозлаш масалаларни ҳал қилиш учун фундаментал ишларни олиб бориш зарурлигидан далолат бермоқда. Мазкур илмий йўналишда бачадон бўйни шиллиқ қаватининг КҚЯЭ клиник, молекуляр ва генетик тадқиқотлар ва интеллектуал таҳлил технологиялари асосида жорий этиш Ўзбекистон Республикасида Соғлиқни сақлаш соҳасида катта қизиқиши уйғотмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий ўқув юрти илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Андижон Давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот режасига киритилган ва Ўзбекистон Республикасида ППИ-10 «2020-2022 йилларда амалий тадқиқотлар давлат илмий-техник дастурининг кучайтирилган мавзуси: “Касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишнинг янги технологиялари ва усулларини ишлаб чиқиши орқали аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш - генетик полиморфизмларни ва инсон танасининг патологик ҳолатининг бошқа детерминантларини аниқлаш асосида касалликларни прогноз қилиш, олдини олиш, эрта ташхислаш ва дифференциал даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиши» доирасида олиб борилаётган устувор илмий тадқиқотларга мувофиқлик касб этади.

Тадқиқотнинг мақсади: Бачадон бўйни кўп қаватли ясси эпителияси дисплазияси шаклланишида фолат метаболизмнинг баъзи бир генларининг ролини ўрганиш.

Ушбу мақсадга мувофиқ қўйидаги **вазифалар** қўйилди:

бачадон бўйни кўп қаватли ясси эпителияси дисплазияси турли даражалари бор аёлларда генератив анамнез ва гинекологик касалликнинг хусусиятларини ўрганиш;

бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси турли даражалари бор аёлларда юқори онкоген хавфли ПВИ тарқалишини ўрганиш учун;

бачадон бўйни шиллиқ қаватининг КҚЯЭ дисплазияси турли даражалари шаклланишида фолат метаболизмининг турли хил генотипик варианtlари: MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (Ile22Met) нинг аҳамиятини ўрганиш;

репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни дисплазияси ривожланишини прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиши.

Тадқиқот обьекти сифатида 2020-2021 йилларда Республика ихтисослашган акушерлик ва гинекология илмий - амалий тиббиёт маркази қошидаги маслаҳатхонасига биринчи бор мурожаат қилган 21-49 ёшдаги 150 нафар аёллар ташкил қилди.

Тадқиқотнинг предмети: вена қони ва қон зардоби, бачадон бўйнидан олинган цитологик суртма ва биопсия материаллар тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқот усуллари. Қўйилган вазифаларни ҳал қилишда умумий клиник, кольпоскопик, цитологик, морфологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек миллатига мансуб аёллар ўртасидан танлаб олинган бачадон бўйни дисплазияси ривожланиш хавфи бўлган назорат намунаси ва бемор гурухлари орасида MTRR rs1805087 66 A>G генда Ile22 Met; MTHFR rs

1801133 генда C677T; MTHFR rs1801131 генда A1298C; MTR rs генда 1805087 A2756G локуслар ассоциацияларининг аллель ва генотипик варианларнинг тарқалиш фарқлар исботланди;

ўзбек миллатига мансуб аёлларида бачадон, бўйни дисплазиясида MTRR rs1805087 66A>G генида Ile22Met; MTHFR rs 1801133 генида C677T локусларида полиморфизми мавжудлиги илк маротаба аниқланди;

бачадон бўйни дисплазияси шаклланишини прогнозлаш мезонлари ва унинг ривожланиши математик модели ишлаб чиқилди;

клиник, морфологик ва молекуляр - генетик текширувларни ҳисобга олган ҳолда бачадон бўйни дисплазияси шакилланишини олдини олиш бўйича алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси ривожланиш патогенезини тўлдирувчи хавф омилларини текшириш бўйича маълумотлар, хусусан, ФЦ генлар полиморфизми мавжудлиги билан шартланганлигини тасдиқловчи маълумотлар аниқланди;

бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясининг даражасидан келиб чиқиб, bemorlarда клиник, инструментал, цитологик, молекуляр ва генетик кўрсаткичларни табакалаштириш шкалаларини қўллаш асосида уларни баҳолаш алгоритми яратилди;

бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси хавфини олдиндан башорат қилиш учун мўлжалланган дастурларни жорий этиш, касалликни эрта аниқлаш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги статистик анализда кулланилиши мумкун булган миқдордаги касалларда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи умумий клиник, цитологик, кольпоскопик, морфологик, молекуляр - генетик тадқиқотларни қўллаш асосида тасдиқланган.

Касалликнинг диагностик ва прогностик мезонларнинг такомиллаштирилиши статистик таҳлил усуллари тўплами билан, шунингдек уларни тўғри қўллаш билан асосланди. Олинган натижалар хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар ва таққослашлар билан асосланган. Олинган натижаларнинг хуносалари ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Илмий тадқиқот натижалари асосида:

«Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни шиллиқ қавати дисплазияси ривожланишини башорат қилишнинг баъзи молекуляр ва генетик мезонлари» услубий тавсияси ишлаб чиқилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 8н-д/886-сонли 12.10.2021 й.);

тадқиқот натижалари Андижон вилояти перинатал маркази (268-сон 06.09.2021), Андижон шаҳридаги 1-сон туғруқ мажмуаси (269-сон 06.09.2021); Андижон вилояти Асака тумани кўп тармоқли поликлиника (311-сон 04.11.2022), Андижон вилояти 7-оиласвий поликлиника (311-сон 04.11.2022-сон) амалиётларига тадбиқ этилган;

Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги хузуридаги интеллектуал мулк агентлигининг ИХМ гувохнома олинган №.DGU 08514 «Бачадон бўйни

дисплазиясини прогнозлашда фолат алмашинуви генларининг аҳамияти»; № DGU 12545 «Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни шиллик қавати дисплази диагностикаси» (DFDSO-ShMWRV.exe), № DGU 20226352 «Бачадон шиллик қаватининг кўп қатламли эпителия дисплазияси ривожланишининг таққосланувчи кўрсаткичларининг прогностик классификатори» (PTSP-RDMPTSSM.exe).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларини нашр этиши. Диссертация мавзуси бўйича 20 та илмий мақола, шу жумладан 13 та журнал мақолалари, бундан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган 8 та миллий ва 5 та хорижий журналларда, диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини нашр этилган. 1 та услубий тавсиянома ишлаб чиқилган, 3 та patent олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, 5 боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 125 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари шакллантирилган, обьекти ва предмети тавсифланган. Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кўрсатилганлиги, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертация тузилиши тақдим этилган.

Диссертациянинг биринчи «**Бачадон бўйни шиллик қаватининг кўп қаватли яssi эпителиясининг дисплазиси шаклланишида фолат циклнинг генетик жиҳатлари**» боби учта кичик бобдан иборат. Унда адабиёт шарҳлари тақдим этилган ва касалликни тарқалиши, терминологияси ва таснифлаши, ривожланишнинг этиопатогенетик механизмлари масалаларини ёритишга бағишлиланган. Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни шиллик қаватининг дисплазиси, шунингдек, ривожланиш патогенезининг молекуляр ва генетик жиҳатлари таҳлил қилинган, материаллар умумлаштирилиб хулосалар билан якунланган.

Диссертациянинг иккинчи «**Тадқиқот материаллари ва усуслари**» бобида 2020-2021 йилларда Республика ихтисослашган акушерлик ва гинекология илмий - амалий тиббиёт маркази қошидаги маслаҳатхонасига мурожаат қилган репродуктив ёшдаги 150 нафар аёлларга тегишли маълумот материаллар, кулланилган диагностик методлари ва олиб борилган клиник-лаборатор текширувлар асосларида батафсил баён этилган.

Барча bemорлар илмий тадқиқот ишига “Кўшилиш” ва ундан “Чиқариб ташлаш” мезонлари бўйича танланган ва гистологик ташхисга кўра бўлинган: 1 - гурух- “енгил” дисплазияси бўлган 53 bemор ва 2- гурух 47- “ўртacha”

дисплазияси бўлган беморлар ташкил этди. Назорат гуруҳи 50 нафар соғлом аёллардан иборат.

Бачадон бўйининг цитологик текшируви цервикаль каналдан суртма олиш ва натижалар Bethesda тизимиға мувофиқ талқин қилинди.

ОПВ генотиплаш, орқали ҳужайра мембранаси лизиси, биополимер қобиқлар, вирусли қобиқлар ва ДНКни чиқариш, вирусли юкламани аниқлаш усулларида фойдаланилди. Натижалар автоматик равишда дастурий таъмиот ёрдамида қайта ишланди.

Кенгайтирилган кольпоскопия бачадон бўйни ва трансформация зонасининг ҳолатини кўп марта катталаштириш орқали текшириш ва баҳолашга имкон берди.

Кольпоскопик ва цитологик диагностика усулларининг ахборот қиймати нисбийлигини ҳисобга олган ҳолда, беморларга ташхис қўйиш бачадон бўйни биопсияларини гистологик текшириш натижаларига асосланди.

Биопсия барча ҳолатларда мақсадли (кольпоскопик йўналишга эга) бўлди, хамда асептика ва антисептика шароитларига қатъий риоя қилган ҳолда махаллий оғриқсизлантириш остида ўтказилди. Биопсияга қадар, бачадон бўйни рак олди касалликлари билан оғриган беморларни бошқариш протоколига кўра, RW, ВИЧ, HBs-Ag, HCV-Ag тест натижалари билан антибактериал, вирусга ва замбуруғга қарши терапия курси ўтказилди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар фолат цикли генларининг полиморфизмини аниқлашга асосланган бўлиб, тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази лабораторияси базасида олиб борилди. Бу усулда, биз ФЦ асосий генлари -метилентрагидрофолатредуктаза MTHFR (C677T, A1298C), B-12 га тобе ҳисобланувчи MTR (A2756G) метионинсинтаза гени, MTTR (A66G)-метионинсинтаза-редуктазнинг полиморф варианлари «case-control» модел ёрдамида баҳоладик.

«Тасодиф» танлов гурухи енгил (n=53) ва ўртача (n=47) бачадон бўйни КҚЯЭ шиллик қаватининг дисплазияси бор аёллардан иборат бўлди. Молекуляр-генетик текширув жараённада назорат гурухи эса 105 нафар репродуктив ёшдаги, ўзбек миллатига мансуб соғлом аёллардан ($p>0,05$) ташкил топди.

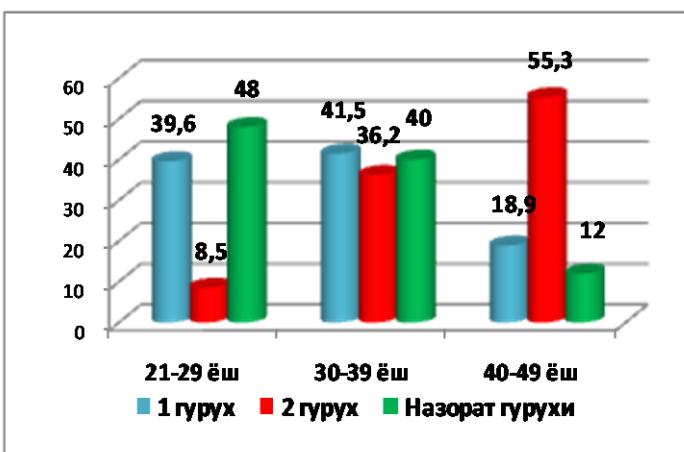
Генетик тадқиқот ва олинган маълумотларни таҳлил қилиш хавф прогностлаштириш сифати ошкоралигини ошириш мақсадида GRIPS тамойилларига мувофиқ амалга оширилди.

Клиник материални статистик қайта ишлаш «STATISTICA 10.0» дастурий таъминот тўплами ёрдамида амалга оширилди, статистик дастурий таъминот EpiInfo 7.2.2.2 ва «Тиббий тадқиқотларда частота ва омил улушининг ишонч оралигини ҳисоблаш» дастурий moduli (Stud %) қўлланилди.

Диссертациянинг учинчи «**Текширувлар натижалари**» боби текширув гурухларидаги аёлларнинг ёши, ижтимоий ва анамнестик маълумотларнинг хусусиятлари ҳақида маълумот беради.

Бажарилган тадқиқот иши Ўзбекистон Республикасидаги директив ҳужжатларга кўра, 18 ёшдан 49 ёшгача бўлган аёлларнинг муаммоларини ўрганишга қаратилганлигини ҳисобга олган ҳолда, тадқиқот ишларида барча

аёллар шартли равища 3 ёш гурухига бўлинган (21-29 ёш, 30-39 ёш ва 40-49 ёш). Беморларнинг ўртача ёши $33,6 \pm 0,86$ ташкил этди (1-расм).



1-расм. Бачадон бўйни дисплазиянинг ёш ва даражаси бўйича тақсимланиши.

Бачадон бўйни дисплазияси бўлган аёлларнинг репродуктив саломатлиги ва соматик мақомининг хусусиятларини ўрганилганда, енгил дисплазия кўпинча 21-29 ёшда - $39,6 \pm 6,7\%$ ва 30-39 ёшда - $41,5 \pm 6,8\%$ ва ўртача дисплазия: 30-39 ёш - $36,2 \pm 7,0\%$ ва 40 ёшдан 49 ёшгacha - $55,3 \pm 7,3\%$ ташҳисланиши аниқланди.

Корреляция таҳлили ўтказилганда бачадон бўйни КҶЯЭ дисплазияси билан оғриётган bemorlarning ёш оралиғида $r=-0,31$, $p<0,05$ га тенг бўлган ўртача тескари корреляцион боғлиқлик (КБ) мавжудлиги аниқланди. 1-гурух bemorlari учун ўзига хос ёш кўрсаткичлари mos равища 30-39 ёш ва 40-49 ёш оралиғида, 2-гурух bemorlari учун эса 40-49 ёш оралиғида бўлган.

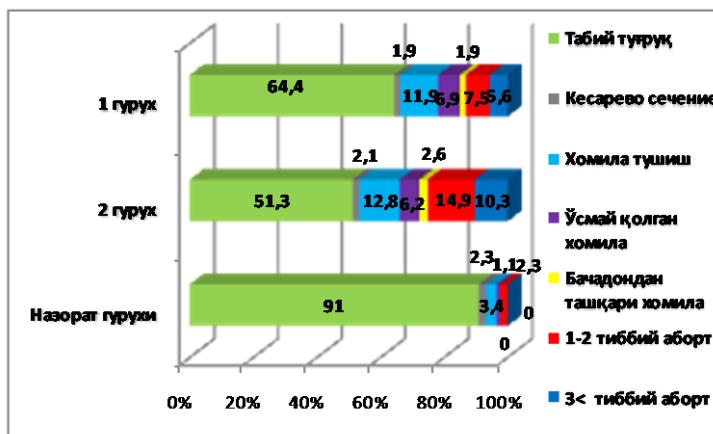
Bemorlarning ҳайз ва репродуктив функциясини таҳлил қилиш ҳар хил даражадаги бачадон бўйни дисплазияси бор bemorlarning иккала гурухида менархнинг бошланиши ёшида юқори тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. 2-гурух bemorlari учун бу кўрсаткичлар $r=-0,79$, $p<0,05$ ва 1-гурух bemorlariда mos равища $r=0,92$, $p<0,05$ эди. Иккала гурухдаги ўртача ёш ≥ 13 ташкил этди. 1 ва 2 гурухларда 22($41,5 \pm 6,8\%$) ва 21($44,7 \pm 7,3\%$) нафар аёлларда ҳайз кўриш функцияси дарҳол шакиланган, бу кўрсаткич назорат гурухидагилардан ишончли тарзда 42($84,0 \pm 5,2\%$) нафарида паст эканлигини кўрсатиб берди.

Дисплазиянинг ривожланиши ва жинсий алоқа бошланиши ўртасидаги боғлиқлик 2-гурух bemorlariда 19 ёшдан олдин жинсий алоқа бошлагандага юқори тўғридан-тўғри КБ ($r=0,91$, $p<0,05$) олиб келишини кўрсатиб берди. Уз навбатида, 1-гурухда бу холат буйича 23 ёшгacha бўлган bemorlariда юқори тўғридан-тўғри КБ ($r=0,69$, $p<0,05$) қийматлар мавжудлиги кузатилди.

Bemorlarни ирсияти ўрганилганда қандли диабет ($r=0,45$, $p<0,05$) ва гипертония ($r=0,55$, $p<0,05$) касалликларининг бачадон бўйни дисплазиясига айланиши орасида юқори тўғридан-тўғри КБ аниқланди.

Кузатувдаги аёллар генератив функциясининг таҳлили (2-расм) MTHFR генидаги C677T rs 1801133да 2-гурухдаги аёлларда ҳомиладорлик ва тугруклар сони билан боғлиқ бўлган КБ мавжудлигини кўрсатиб берди,

мазкур ҳолларда $r=-0,38$; $p<0,05$ ва $r=-0,35$; $p<0,05$ қийматдаги ўртача тескари КБ мавжудлиги аниқланди.



2-расм. Генератив анамнез маълумотлари

1 ва 2 гурухлардаги ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиб кетиши сони $19(11,9\pm2,6\%)$ ва $25(12,8\pm2,4\%)$ ташкил этди. Бу кўрсаткич назорат гурухидаги $3(3,4\pm1,9\%)$ га қараганда ишончли равишда кўп эканлиги аниқланди.

Текширилган гурухларда кесир кесиш ташрихлар сони $3(1,9\pm1,1\%)$, $4(2,1\pm1,0\%)$, $2(2,3\pm1,6\%)$ ташкил этди.

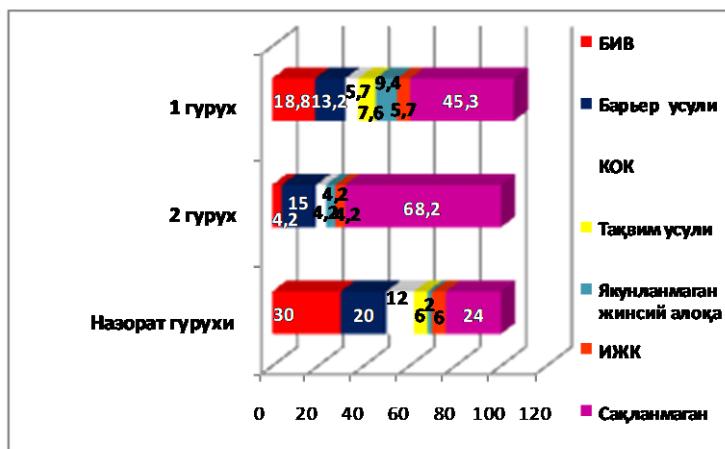
Анамнезда ривожланмаган ҳомиладорликка $11(6,9\pm2,0\%)$ ва $12(6,2\pm1,7\%)$ нафар 1 ва 2 гурух аёллар шикоят қилишган, бу кўрсаткич назорат гурухи аёлларига $1(1,1\pm1,1\%)$ қараганда ишончли равишда кўплиги аён бўлди.

Сўров вақтида 1 гурухда - $12(7,5\pm2,1\%)$ нафар аёл аввалроқ 1 ёки 2 марта тиббий abortни бошидан кечирганини таъкидлаган, бу кўрсаткич $2(2,3\pm1,6\%)$ назорат гурухидагига қараганда ишончли равишда кўп ($p<0,05$). 2-гуруҳдаги bemor аёллар назоратга нисбатан 6,5 марта кўп равишда 1-2 марта тиббий abort қилдиришган ($p<0,05$). 1 ва 2 гурухлар bemorлари таққосланганда, ўртача дисплазияси бўлган аёллар гурухида тиббий abortга мурожаат қилиш эҳтимоли $2,4$ баравар юқори эканлиги аниқланди ($p <0,05$).

Контрацептив воситалардан фойдаланиш тўғрисидаги маълумотлар таҳлили назорат гурухда контрацептивлардан фойдаланиш кўрсаткичи $15(30,0\pm6,5\%)$ нафар бўлганлиги ва унга қараганда 1-гурухда $10(18,8\pm5,4\%)$ нафар, 2 гурухда $2(4,2\pm2,9\%)$ нафар bemorлар контрацептив воситалардан фойдаланганларни аниқлаган. Контрацепциянинг тўсиқ усуллари 1-гурухдаги $7(13,2\pm4,6\%)$ нафар аёллар, иккинчи гурухдаги $7(15,0\pm5,2\%)$ нафар аёллар, назорат гурухда эса $10(20,0\pm5,7\%)$ нафар аёллар томонидан ишлатилган, гурухлар ўртасида сезиларли фарқлар кузатилмади (3-расм).

Комбинацияланган орал контрацепциясидан (КОК) фойдаланиш ҳолатини ўрганиш назорат билан солиштирганда 1-гурухда 2 баравар, 2-гурухда 3 баравар кам bemorлар КОКдан фойдаланганлиги ва фарқ сезиларли эмаслигини кўрсатиб берди.

Тақвим асосида контрацепциянинг амалга оширишлиши ўрганилганда 1-чи ва назорат гурухларида статистик жиҳатдан муҳим натижалар аниқланмади. 2-гурухдаги аёллар ушбу контрацепция усулидан умуман фойдаланмаганларини таъкидлашди.



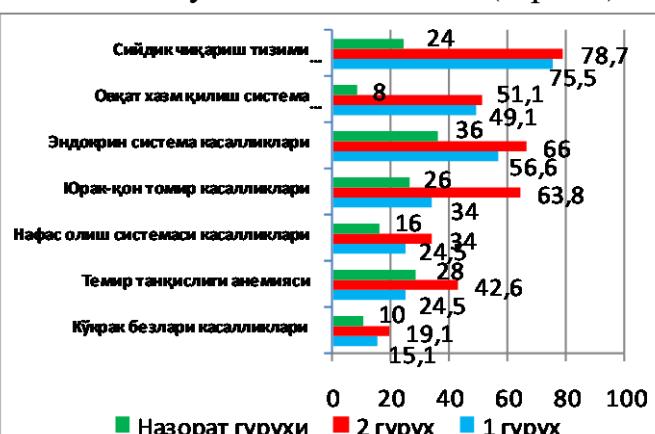
3-расм. Контрацепция усуллари ҳақида маълумот

Енгил дисплазия билан касалланмаган аёлларда контрацепция сифатида якунланмаган жинсий алоқанинг қўллаган назорат гурухидаги аёлларга қараганда 4,7 баравар кўп ҳолатда эканлиги аниқланди. Ўртача дисплазияси бўлган беморлар, назорат гурухидаги аёлларга нисбатан 2 баравар кўп равишда якунланмаган жинсий алоқа контрацептив усул сифатида қўллаганликлари маълум бўлди.

Ихтиёрий жарроҳлик контрацепция 1-гуруҳ bemorlarining 3($5,7\pm3,2\%$) нафарида, 2-гуруҳ bemorlarining 2($4,2\pm2,9\%$) нафарида, шунингдек, назорат гурухидан 3($6,0\pm3,4\%$) нафар аёлларда ўтказилган. Гурухлар ўртасида сезиларли фарқ кузатилимади.

Шундай қилиб, турли даражадаги бачадон бўйни шиллиқ қавати КҚЯЭ дисплазияси бор аёлларда контрацептив усуллардан фойдаланмаганлиги сабабли исталмаган ҳомиладорликлар юзага келган. Ушбу bemorlar тиббий abortга мурожаат қилишган, бу эса ўз навбатида кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш касалликларига, гормонал касалликларга, ҳайз даврининг бузилишига олиб келган.

Аниқланган соматик касалликларнинг таҳлили овқат ҳазм қилиш тизими маълумотларига кўра, енгил дисплазияси бўлган аёллар гурухида назорат гурухига қараганда A гепатит касаллиги 4,7 марта кўп кузатилганлигини кўрсатиб берди. MTHFR генида C677T rs 1801133 ва MTRR генида Ile22 Met rs1805087 66 A>G полиморфизмлар мавжуд бўлган ҳолатларда A гепатитни бошидан кечирган 1-гуруҳ аёлларида тўғридан-тўғри $r=0,42$; $p<0,5$ ва $r=0,31$; $p<0,05$ га teng бўлган KB мавжудлиги аниқланди (4-расм).



4-расм. Аниқланган тегишли соматик патология

Сийдик ишлаб чиқиши тизими касалликларининг таҳлили аҳамияти бачадон бўйни дисплазияси бор бўлган хар икки аёлдан биттаси сурункали пиелонефритга чалингандиги ва бу кўрсаткич назорат гурухига қараганда ($p<0,001$) 2 баробар кўп эканлиги, масалан, 2-гурухдаги аёлларда ташҳисланган сурункали пиелонефрит MTR rs 1805087 генида A2756G полиморфизм мавжудлиги бўйича тескари енгил КБ борлигини кўрсатиб берди.

1 ва 2 гурухлардаги bemorlarning xar bir 5-6-chisi va назорат гурухидаги xар бир 10-aёл сурункали тонзиллитдан азият чеккан. 2-гурухдаги аёлларда MTR генида A2756G rs 1805087 ($r=0,33$; $p<0,05$) бўлган сурункали тонзиллит мавжудлиги бўйича тескари енгил КБ борлигини кўрсатиб берди.

Сурункали тироидит 1-гурухдаги 7($13,2\pm4,6\%$), иккинчи гурухдаги 5($10,6\pm4,5\%$) bemorlarда аниқланди, назорат гурухидаги аёлларда бундай ташхис қўйилмаган. 2-гурух bemorlariда MTHFR C677T rs 1801133 генида ($r=0,42$; $p<0,05$) кўрсаткичи бўлгани ҳолда сурункали тироидит мавжудлигини кўрсатувчи ўртача тўғридан-тўғри КБ борлиги аниқланди.

1-гурух аёлларда $r=-0,28$; $p<0,5$ бўлган MTHFR C677T генида полиморфизм гурухида турли FA полиморфизмлари туфайли ёғ алмашинуви бузилиши мавжудлигига нисбатан енгил КБ мавжудлиги аниқланди.

Тадқиқот ишининг навбатдаги босқичи бачадон бўйни биопсияси ва гистологик текшируви, кольпоскопия, PAP - тест, ПЦР текширувлар ўтказиш орқали bemorlarning xусусиятларини аниқлаш ва гинекологик ҳолатини баҳолашдан изборат бўлди.

Танланган гурухлар касаллари бошидан кечирган гинекологик касалликларни таҳлили назорат гурухига нисбатан 10($20,0\pm5,7\%$) 32($60,4\pm6,7\%$) нафар 1-гурух ва 29 ($61,7\pm7,1\%$) нафар 2-гурух bemorlari аввалда бачадон ва ортиқлари яллиғланиш касалликлари билан оғриганлигини аниқлаб берди (5-расм).



5-расм. Аниқланган гинекологик касалликлар

Цервикал канал полиплари ва кондиломалари текширилганда, MTHFR генида A1298C rs1801131 полиморфизми билан тескари КБ мавжудлиги аниқланди, бу ерда иккала ҳолатда ҳам 1-гурух аёллари билан мутлақ бир хил қиймат юзага келди: $r=-0,31$; $p<0,05$.

Цервикал канал полиплари мавжуд бўлганда C677T полиморфизмли MTHFR rs 1801133 генда ($p=0,32$; $p<0,05$)га тенг бўлган тўғридан-тўғри КБ аниқланди, худди шу тенденция ($r=0,30$; $p<0,05$)га тенг бўлган Met MTR rs1805087 66 A>G генда Phe22 полиморфизми билан бўлган аёлларда эндометриоз бор ҳолатда ҳам кузатилди.

ФЦни турли полиморфизмга эга бўлган 2-гурух аёлларда бачадон ва унинг ортиқлари турли касалликлари ўртасидаги КБ таҳлили эндометрит ва A2756G MTR rs 1805087 ($r=-0,30$; $p<0,05$) ва C677T MTHFR rs 1801133 ($r=-0,33$; $p<0,05$) генлар полиморфизми билан ўртача қарама қарши боғлиқлик мавжудлиги аниқланди.

16($30,2\pm6,3\%$) нафар 1-гурух беморларида бачадон миомаси ва аденоциз касаллиги борлиги ташхисланди. Бу кўрсаткич назорат гурухи натижаси 3($6,0\pm3,4\%$), ($p<0,005$)га қараганда ишончли кўп. 2-гуруҳда бу кўрсаткич 20($42,6\pm7,2\%$) нафарни ташкил этди ва бу ҳам кўрсаткич ҳам назорат гурухи кўрсаткичи 3($6,0\pm3,4\%$) қараганда анча кўп эканлиги кузатилган ($p<0,001$). A2756G в гене MTR rs 1805087 полиморфизм билан бачадон миомаси ташхис кўйилган 1-гурух аёлларида ўртача тўғри КБ аниқланган ($r=0,31$; $p<0,05$).

1-гуруҳдан ҳар иккинчи бемор, 2-гуруҳдан ҳар учинчи бемор ишончли статистик юқори қийматлар ($p<0,001$) билан анамнез колпит касаллигини бошидан кечирганлиги аниқланди.

Назорат гурухи билан таққослаганда ($p<0,05$), 1-гурух беморлари 3,8 баравар кўп равишда, 2-гурух беморлари 6,4 баравар кўп равишда бачадон бўйнида эски йиртилишлар бўлганини таъкидлади.

1-гурух аёлларида бачадон бўйнида эски йиртилишлар ва MTHFR генидаги C677T полиморфизм ўртасида кучсиз тескари КБ ($r=-0,34$; $p<0,05$) мавжудлиги кузатилган.

Таққослаш гуруҳларида жинсий йўл билан юқтирилган касалликлар (ЖЙЮК) тарқалишининг таҳлили натижаларга асосланди. Уреаплазмоз билан 1-гуруҳнинг 22($41,5\%$) нафар, 2-гуруҳнинг 21 ($44,7\%$) нафар беморлари касалланган. Генитал микоплазмоз 1($1,9\%$) ва 2($4,3\%$) нафар аёлларда ҳар иккала гуруҳда аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилаётган гурухларда ЖЙЮК тарқалаганлиги маълумоти

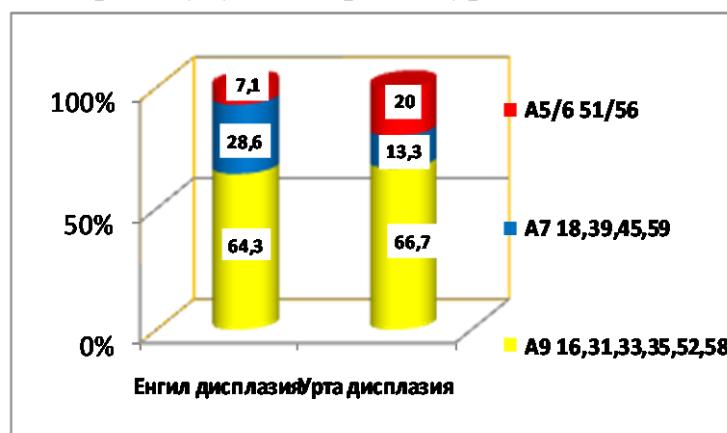
ЖЙЮК	1 гурух, n =53		2 гурух, n =47	
	n	%	n	%
ПВИ инфекцияси	14	$26,4\pm6,1$	14	$31,9\pm6,8$
Уреаплазмоз	22	$41,5\pm6,8$	22	$44,7\pm7,3$
Генитал микоплазмоз	1	$1,9\pm1,9$	1	$4,3\pm2,9$

ОПВ тарқалишини ўрганиш 1 ва 2 гурух аёлларида 14($26,4\pm6,06\%$) ва 15($31,9\pm6,8\%$) нафар мос равишдаги кўрсаткичлар билан ижобий натижа кўрсатди.

1-гуруҳдаги ОПВ мусбат аёлларда кўп ҳолларда ПВИ A9 гурухи $17,0\pm5,2\%$, кейинги частотада A7 гурухи - $7,6\pm3,6\%$ ва A5 / 6 гурухи $1,9\pm1,9\%$

аниқланди. 2-гуруҳда ОПВнинг А9 гуруҳи - $21,3 \pm 6,0\%$, А7 ва А5/6 гуруҳларида $4,5 \pm 2,9\%$ ва $6,4 \pm 3,6\%$ мос равища аниқланди (6-расм).

Шундай қилиб, натижаларни таҳлили хам алоҳида хусусиятлари бўйича, хам умумийликда бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясининг ривожланиш омиллари бўлиб хизмат қиласиган турли хил хавф омиллари мавжуд эканлигини кўрсатиб берди. Бачадон бўйни касалликлари билан боғлиқ хавф омиллари ва ген полиморфизмлари фолатлар алмашинуви ўртасида олинган маълумотлар Ўзбекистон аҳолисининг туғиш ёшидаги аёлларда кечиши ва ривожланишининг айрим хусусиятларини кўрсатади.



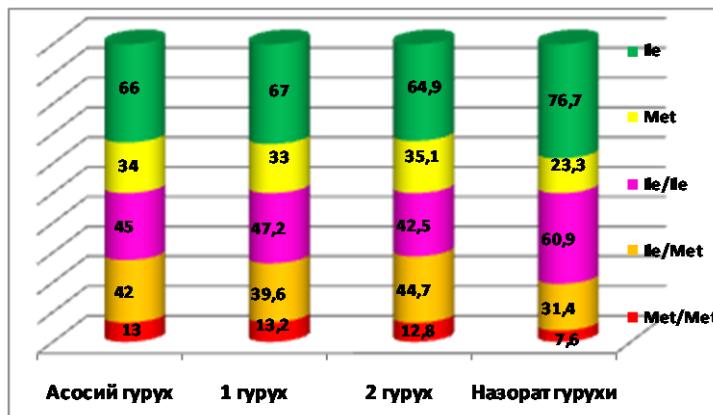
6-расм. ОПВ филогенетик гуруҳларининг тарқалганилиги.

Бачадон бўйни дисплазияси фолатлар алмашинуви генларининг полиморфизмлари мавжуд аёлларнинг турли гуруҳларидағи тескари КБ уларнинг бачадон бўйни дисплазияси ривожланиши хавф омиллари ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик йўқлигини кўрсатади. Бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси ривожланишига бўлган генетик мойилликни келиб чиқиши ташки ноқулай омиллар таъсири остида юзага келиши мумкин. Бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси ва ФА полиморфизмлари ривожланиши омиллари ўртасидаги умумий тўғридан-тўғри КБ ўзбек миллатига мансуб аёлларда ушбу турдаги хавф омиллари ва бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси ривожланиши даврийлиги бир хил бўлгани ҳолда ишончли фарқлар кузатилишини исботлаб берди.

Диссертациянинг «**Фолат алмашинувидаги генларини генотиплаш натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида муҳим молекуляр-генетик предикторларни излаш асосида патологиянинг ривожланиш, уларнинг клиник кўринишлари, босқичма-босқич ўзгариши хавфини аниқлашга бағишлиланган. Шунингдек саратон хавфи, метаболик ўзгаришлар, хусусан, фолат циклини бузилиши билан боғлиқ.

Биз полиморфизмларнинг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқларни ўргандик, тадқиқ этилаётган генетик белгиларнинг прогностик самараадорлигини ҳисоблаб чиқдик, шунингдек ген маркерларининг РХВ бўйича локус генотиплари тарқалишининг кутилган ва кузатилган қийматларини аниқладик: MTRR генида Ile22 Met (rs1805087 66 A>G); MTHFR генида C677T rs 1801133; MTHFR генида A1298C rs1801131; MTR генида A2756G rs 1805087 шартли соғлом донорлар гурухида (назорат намунаси) ва бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиси бўлган беморлар.

MTRR гени Ile22Met rs1805087 66 A>G полиморфизми тарқалишини үрганиши. Полиморфизм бўйича олинган популяция-генетик маълумотлар MTRR гени Ile22Met rs1805087 66 A>G геннинг репрезентативлигини кўрсатади, чунки аслида кузатилган ва назарий жиҳатдан кутилган қийматлар ўртасида гетерогенлик аниқланмади (7-расм).



7-расм. Дисплазия даражаси бўйича MTRR генида Ile22Met полиморфизм аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси.

MTRR гени Ile22Met (rs1805087 66 A>G) полиморфизми генотипик варианtlарининг тарқалиши таҳлили дисплазияга учраган гурухлар ва назорат гурухларида мазкур полиморфизм учун генотипларнинг тақсимланишини даражаси назарий жиҳатдан кутилган қийматга мос келганлиги ва РХВ ($p<0,05$) бўлганлигини кўрсатди.

Ушбу маълумотлар назарий гетерозиготлар сонига қараганда ҳақиқий гетерозиготлар нисбатан сони паст улушли эканлигини кўрсатиб турибди, бирекиши индексининг салбий қиймати билан ҳам юқорида ҳолатни исботлаб бермоқда (2-жадвал).

2-жадвал

MTRR гени Ile22 Met локуси генлар полиморфизмининг аллель ва генотипик варианtlари қийматларидағи статистик фарқ

Гурухлар	Аллель ва Генотипик варианtlари қийматлари
Акосий гурӯҳ	Ile ($\chi^2=5,7$ p=0,6; OR=0,6; 95%CI: 0,6-1,3) Met ($\chi^2=5,7$; p=0,4; OR=1,7; 95%CI: 0,7-1,8)
1 -гурӯҳ	Ile/Ile ($\chi^2<5,2$; p>0,6; OR=0,5; 95%CI:0,4-1,3); Ile/Met ($\chi^2<2,5$; p>0,5; OR=1,6; 95%CI:0,8-2,3); Met/Met ($\chi^2<1,6$; p>0,5; OR=1,8; 95%CI:0,8-3,5);
2 -Гурӯҳ	Ile ($\chi^2=3,4$; p=0,4; OR=0,6; 95%CI: 0,5-1,6) Met ($\chi^2=3,4$; p=0,6; OR=1,6; 95%CI: 0,8-1,7) Ile/Ile ($\chi^2<2,7$; p>0,4; OR=0,6; 95%CI:0,3-1,8); Ile/Met ($\chi^2<1,0$; p>0,3; OR=1,4; 95%CI:0,5-3,0); Met/Met ($\chi^2<1,3$; p>0,3; OR=1,9; 95%CI:0,5-5,5);
	Ile ($\chi^2=4,6$; p=0,4; OR=0,6; 95%CI: 0,4-1,7) Met ($\chi^2=4,6$; p=0,6; OR=1,8; 95%CI: 0,8-1,7) Ile/Ile ($\chi^2<4,5$; p>0,4; OR=0,5; 95%CI:0,3-1,8); Ile/Met ($\chi^2<2,5$; p>0,3; OR=1,8; 95%CI:0,6-3,6); Met/Met ($\chi^2<1,0$; p>0,3; OR=1,7; 95%CI:0,5-6,1)

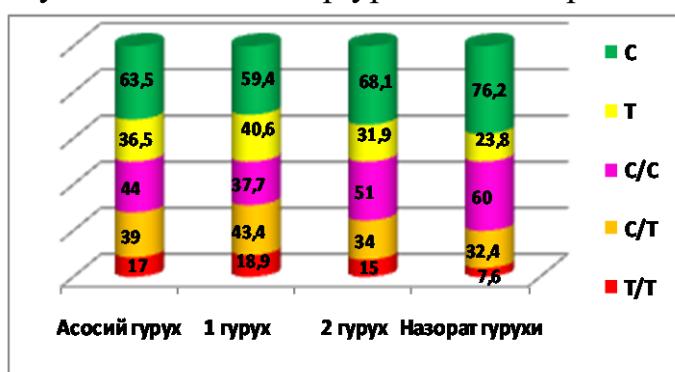
Тадқиқотимиз MTRR генидаги Ile22Met (rs1805087 66 A>G) мазкур полиморфизмнинг аҳамиятли жиҳати билан бачадон бўйни КҚЯЭси хужайралари дифференциациясининг бузилишига мувофиқлашгани ҳолда, жумладан енгил дисплазияда хам касалликнинг ривожланиши хавфи ўсишини таъминловчи омиллардан бирига айланишини исботлаб берди. Ушбу хулосанинг асоси сифатида бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясида аллел мувофиқлашуви ва ривожланиш хавфи юқори бўлган MTRR генидаги Ile22Met (rs1805087 66 A>G) рецессив генотипик вариант мавжудлигини кўрсатиб ўтиш мумкин.

Олинган паст чегара қиймати OR=0,5 (95%CI:0,2-1,0) $\chi^2=4,5$; p=0,04 таҳлили текширилаётган bemor аёллар организмининг соматик мақоми билан чамчарчас боғлиқ бўлган ҳимоя тизимининг ижобий сифат кўрсаткичларидан бири ҳисобланувчи гомозигот Ile/Ile генотипининг протектив самараси юқори статистик ишончлликка эга эканлигидан далолат беради.

Мазкур полиморфизмнинг номақбул генотипик вариантлари регуляциянинг асосий сабабларидан бири бўлиши ва дисплазия ва ушбу унинг клиник фенотипини ривожланиш хавфига нисбатан бўлган мойилликнинг генетик тузилишини шакллантиришга катта ҳисса қўшиши мумкин. Шу билан бирга, мақбул генотип ташувчиси аксинча, ушбу патология ривожланиши эҳтимолини камайтиради.

Олинган натижалар ва бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси бўлган bemорларда ўрганилаётган полиморфизм тавсифларни Ўзбекистон аҳолисининг ушбу касаллик учун ўзига хос хусусиятлари деб кўрсатиш мумкин.

MTHFR генида C677T rs 1801133 полиморфизм тарқалишини ўрганиши. MTHFR генида C677T генотипик вариантлар тарқалишининг таҳлили ушбу полиморфизм бўйича популяция-генетик маълумотлар репрезентатив ҳисобланишини кўрсатиб берди, чунки фактик кузатилган ва назарий жиҳатдан кутилган қийматлар ўртасида гетерогенлик мавжуд эмас.



8-расм. Дисплазия даражаси бўйича MTHFR генидаги C677T полиморфизм аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси.

Иккала ҳолатда ҳам ўрганилаётган полиморфизмнинг генотип частотасини вариацион баҳолаш учун Харди-Вайнберг тенглиги қўлланилади. Мазкур полиморфизм учун бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси бўлган bemорлар ва назорат гурухларида генотипларнинг фактик тарқалиши кутилган назарий қиймат - РХВ ($p<0,05$)га мос келади (8-расм).

Умуман олганда, ушбу тадқиқот натижалари аллеллар ва генотипларнинг частоталарида сезиларли фарқларни аниқлади, олинган натижалар ўрганилган намуналарнинг бир хиллигини ва MTHFR генининг C677T полиморфизмининг ушбу локусининг дисплазияси ва назорат гурухларида ўрганилган юқори сифатли генотипланиши кўрсатади.

Умуман олганда, мазкур тадқиқот натижалари аллеллар ва генотипларнинг частоталарида сезиларли фарқларни аниқлаб берди. Олинган натижалар текширилган танламаларнинг бир турли эканлиги ва бачадон бўйни ККЯЭ дисплазияси бор беморлар ва назорат гурухларида MTHFR генининг C677T полиморфизми локусининг генотиплаштирилиши сифатли ўтказилганлигидан далолат беради.

Умуман олганда, мазкур тадқиқот натижалари аллеллар ва генотипларнинг частоталарида сезиларли фарқларни аниқлаб берди. Олинган натижалар текширилган танламаларнинг бир турли эканлиги ва бачадон бўйни ККЯЭ дисплазияси бор беморлар ва назорат гурухларида MTHFR генининг C677T полиморфизми локусининг генотиплаштирилиши сифатли ўтказилганлигидан далолат беради. Мазкур тадқиқот натижалари бачадон бўйни ККЯЭ дисплазияси бор беморлар ва назорат гурухларида MTHFR генининг C677T полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари ўртасидаги аҳамиятли фарқларни юзага чиқарди (3-жадвал).

3-жадвал

MTHFR генидаги C677T локуси генлар полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантларининг қийматларидағи статистик фарқ

Гурухлар	Аллель ва генотипик вариантларининг қийматлари
Асосий гурух	C ($\chi^2=7,9$; p=0,6; OR=0,5; 95%CI: 0,6-1,2) T ($\chi^2=7,9$; p=0,4; OR=1,8; 95%CI: 0,8-1,9)
	C/ C ($\chi^2<5,3$; p>0,6; OR=0,5; 95%CI:0,3-0,9) C/T ($\chi^2<1,0$; p>0,5; OR=1,3; 95%CI:0,8-2,4) T/T ($\chi^2<4,2$; p>0,5; OR=2,5; 95%CI:1,0-5,9)
1-гурух	C ($\chi^2=9,5$; p=0,5; OR=0,5; 95%CI: 0,4-1,4) T ($\chi^2=9,5$; p=0,5; OR=2,2; 95%CI: 0,9-1,9)
	C/ C ($\chi^2<7,0$; p>0,4; OR=0,4; 95%CI:0,3-1,5) C/T ($\chi^2<1,8$; p>0,3; OR=1,6; 95%CI:0,6-3,2) T/T ($\chi^2<4,4$; p>0,3; OR=2,8; 95%CI:1,0-6,4)
2-гурух	C ($\chi^2=2,2$; p=0,4; OR=0,7; 95%CI: 0,5-1,8) T ($\chi^2=2,2$; p=0,6; OR=1,5; 95%CI: 0,8-1,6)
	C/ C ($\chi^2<1,1$; p>0,4; OR=0,7; 95%CI:0,3-2,2) C/T ($\chi^2<0,04$; p>0,3; OR=1,1; 95%CI:0,4-2,8) T/T ($\chi^2<1,9$; p>0,3; OR=2,1; 95%CI:0,6-6,3)

Мазкур полиморфизмнинг номақбул генотипик вариантлари полиморфизм дисрегуляциянинг асосий сабаби бўлиши ва бачадон бўйни ККЯЭ дисплазияси қасаллиги ривожланиши хавфини қучайтирувчи генетик тузилма шаклланишига кўмаклашиб юбориши мумкин. Шунингдек, мақбул

генотип ташувчиси, аксинча, ушбу патология ривожланиши эхтимолини камайтиради. Енгил дисплазия билан оғриган беморларда жараён босқичлари ва унинг кечиши хамда мутлақо номақбул Т аллель хамда у билан боғлиқ С/Т ва Т/Т генотиплар частотасига боғлиқ бўлган MTHFR генининг C677T полиморфизми ташувчисининг афзаллиги исботланган.

MTR rs 1805087 генида A2756G полиморфизмнинг тарқалишини ўрганиши. MTR генининг A2756G полиморфизми бўйича популация-генетик маълумотлар репрезентатив эканлигини кўрсатиб берди, чунки фактик кузатилган ва генотипларнинг аҳамият бўйича назарий жиҳатдан кутилган қийматлар ўртасида гетерогенлик мавжуд эмас.

Кутилган ва кузатилган гетерозиготлик частоталари ўртасидаги фарқлар таҳлили асосий ва назорат гурухларда ушбу маркер гетерозигот етишмовчилигининг нисбатан паст кўрсаткичига эга эканлиги аниқлаб берди, иккала ҳолатда ҳам Харди-Вайнберг tengлиги (тенгламаси) қўлланилади ва қўлланилиш ўрганилган намуналарнинг бир хиллиги ва ушбу локусни юқори сифатли синовдан ўтказилганлиги (генотиплашда хатолар йўқлиги)дан дарак беради.

Назорат гурухи ва дисплазия билан оғриган беморлар гурухларида генотипларнинг ассоциациатив таҳлили "case-control" дизайни ёрдамида амалга оширилди. Дисплазияси бор бўлган аёллар гурухларининг барчасида ва резидентлар гурухида гомозогит А/A ва G/G ва гетерозигот турдаги A/G учун А ва С аллелли ва генотипик ташувчилик аллеллари улуши паст кўрсаткичларга эга бўлиши ва статистик аҳамиятга эга бўлган даражага етмаганлиги аниқланди, шунингдек MTR генининг rs 1805087 локуси генларининг полиморфизмининг генотипик вариантлари ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$) ўлчамда аҳамиятли статистик қиймат ва сифат кўрсаткичлари tengлиги тенденцияси мавжудлиги аниқланди. Амиятга эга бўлган қийматларнинг tengлиги тенденцияси ҳам мавжуд. Аллеллар ва полиморфизм генотиплари тарқалиши частотаси детекциясининг паст аҳамиятли бўлиши тенденциялари дисплазия ривожланиши (OR) имкониятларининг нисбат таҳлили билан тасдиқланди. Ушбу қийматлар MTR гендаги rs 1805087 полиморфизмининг дисплазиянинг умумий ривожланишида аллеллик ва генотипик ташувчилик аҳамияти йўқлигини кўрсатди.

Таққослаш гурухларида гомозигот ва гетерозигот генотипик ташувчиilar учун генетик мавжудлик кўрсаткичларининг қийматларини аниқланди. Енгил дисплазия бор бўлган гурухда дисплазия ривожланишида ген полиморфизми тарқалишининг афзалликлари аниқланди, бу бутун жараённинг босқичлари ва давомидан қатъи назар ташувчилик аҳамиятини ва бутунлай мутант гомозигот генотип билан шартланилганликни исботлайди.

Биз томонимиздан олинган натижалар жаҳон тадқиқотлари маълумотларига зид эмас, чунки улар ҳам полиморфизмнинг, шу жумладан бачадон бўйни КҚЯЭнинг тўқималарда табақаланиш бузилишига қўшадиган ҳиссасини аниқлай олишмаган. Масалан, бизнинг тадқиқотимиз натижалари кисман Tong S.Y.(2010), Ueland PM (2001)ларнинг маълумотларига мос келади ва улар ҳам MTR rs1805087 (A2756G) генида полиморфизмлар учун сезиларли

самара кўрсатиб беришмаган, зеро, MTR rs1805087 (A2756G) генида CIN I (OR, 1,43; 95% CI: 0,91–2,26) учун умумий А гомозигот аллелини ташиб берувчи ҳолатлар чегара хавфи билан боғлиқ эди.

Шундай қилиб, MTR гени (A2756G) полиморфизми бўйича генотип ва аллел частоталарининг тақсимланиши характеристи бу барча таққосланган гурухлар ва кичик гурухларда бир хил. Мазкур полиморфизм бўйича назорат гурухи ва бачадон бўйни ККЯЭ дисплазияси бор бўлган беморлар гурухлари ўртасида генотиплар ва аллелларининг частотаси тақсимотида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади. Мазкур полиморфизмнинг бачадон бўйни ККЯЭ дисплазиясининг енгил даражаси гурухида дисплазия ривожланишига қўшган ҳиссаси аҳамиятли эмас.

MTHFR rs1801131 генида A1298C полиморфизмнинг тарқалишини ўрганиши. MTHFR генида A1298C полиморфизми бўйича олинган популяция-генетик маълумотлар қиёсланаётган гурухларнинг репрезентативлигини тасдиқлайди, чунки полиморфизм генотипларининг фактик кузатилган ва назарий жиҳатдан кутилган қийматлари ўртасида гетерогенлик мавжуд эмас. Хар икки ҳолатда ҳам улар Ҳарди-Вайнберг тенглиги қийматларига мос келади ва бу ҳолат текширилган танлама намуналарнинг бир хиллиги ва ушбу локус детекцияси сифатли бажарилганлигдан дарак беради.

Дисплазия билан оғриган беморларнинг назорат гурухидаги генотиплар ва ўрганилган гурухлар намуналарининг ассоциатив таҳлили «сасе-control» дизайнни ёрдамида амалга оширилди. Дисплазияси бор бўлган аёллар гурухларининг барчасида ва резидентлар гурухида гомозогит A/A ва G/G ва гетерозигот турдаги A/G учун А ва С аллелли ва генотипик ташувчилик аллеллари улуши паст кўрсаткичларга эга бўлиши ва статистик аҳамиятга эга бўлган даражага етмаганлиги аниқланди, шунингдек MTR генининг rs 1805087 локуси генларининг полиморфизмининг генотипик вариантлари ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$) ўлчамда аҳамиятли статистик қиймат ва сифат кўрсаткичлари тенглиги аҳамиятга эга бўлган қийматларнинг тенглиги тенденцияси ҳам мавжуд эди.

Таққослаш гурухларида аниқланган MTHFR генидаги A1298C полиморфизмининг аллеллик ва генетик мавжудлигининг салбий ассоциацияси (таъсири) кўрсаткичларининг маълум тенг аҳамиятли таққосланадиган қийматлари бачадон бўйни дисплазияси ривожланишида полиморфизмнинг афзаллигини аниқламади ва шунинг учун ушбу турдаги полиморфик маркерлар дисплазия ривожланишига ёки бачадон бўйни ККЯЭнинг маълум бир гурухида ташхисланган дисплазия ривожланишига таъсир таъсир қилмайди деб хулоса қилиш мумкин.

MTHFR генидаги A1298C полиморфизмининг тарқалиши бўйича текширувимиз натижалари айrim муаллифларнинг маълумотларига тўғри келади (Long S ва бошқалар. 2012; Tong SY ва бошқалар. 2010; Ueland PM ва бошқалар. 2001) Зеро уларнинг таълимоти бўйича A1298C полиморфизми мавжудлиги ўртасида салбий ассоциатив боғлиқлик мавжудлиги рак олди жароҳатлари (SIL, LSIL, HSIL), бор бўлган аёлларда бачадон бўйни жароҳатларига, инвазив саратонга мойиллиги хавфини ошириб юбормайди.

Rao G G ва бошқалар томонидан олиб борилган тадқиқотлар (2006) A1298C полиморфизми учун аллел частотасида ирқий фарқларни, шу жумладан текширув гурухлари ва полиморфизмнинг ушбу турини ўрганиш бўйича назорат гурухлари ўртасидаги аллел частотасида фарқлар йўқлигини исботлаб берди.

Шундай қилиб, бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси ривожланиши хавфининг ошишида ўрганилаётган генетик детерминант патогенетик аҳамиятга эга эмас, маълумотлар эса текширилган генларда полиморфизмлар маълумотларининг юқори прогностик самарааси юқори эмаслигини исботлайди.

Диссертация ишининг бешинчи «**Бачадон бўйни кўп қаватли яssi эпителияси дисплазияси бўлган bemорларнинг хавф омиллари, касалликни прогнозлаш ва bemорларни олиб бориш тактикаси**» боби, прогностик хавф омилларининг аҳамиятли қийматлари кесимида репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни дисплазияси ривожланишини башорат қилиш мезонларини ишлаб чиқиш, уларнинг градациялари ва қийматларини аниқлашни ёритишга бағищланган.

Бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясининг клиник кўринишлари жуда кўп эканлиги кўп ҳолатларда асосий касалликни ниқоблаб қўяди. Шунинг учун бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясининг симптомларини миқдорий баҳолаш методикаси умумлаштирилиши ва унинг барча хусусиятларининг жиддийлик даражасини акс эттириши керак. У қузатув жараёнида турли гурухларда касалликнинг оғирлигини қиёсий баҳолаш учун зарур.

Ушбу муаммонинг ҳал этилиши туғиши ёшидаги аёлларда бачадон бўйни дисплазияси ифодаланишининг прогностик коэффициентни (ПК) ҳисоблаб чиқиш билан асосланувчи миқдорий баҳолаш методологиясини ишлаб чиқишига боғлиқдир. ПКда ўрганилган ФА генлар полиморфизмлари ҳисобга олинган ҳолда репродуктив ёшда бўлган ўзбек аёллари популяциясига ҳос бўлган дисплазиянинг енгил ва ўртача даражалари ривожланиши хавфининг 53 энг кўп эхтимолли омилларни ўз ичига қамраб олган анамнестик, клиник ва лаборатор-диагностик хусусиятлари тарқалишининг 11 бўлимининг қийматлари ажратилган.

Аниқланган қийматлар бачадон бўйни дисплазиясининг кучсиз ва ўртача даржаларининг прогностик эхтимоллигини ўрганилаётган хавф омиллари ва уларнинг аҳамияти таъсириниң даражасини ҳисобга олган ҳолда аниқлашда ПКнинг мутлақ аҳамиятларини ифодалашга имкон берувчи шкалани яратишга хизмат қилди. (4-жадвал)

4-жадвал

Диагностика коеффициентининг қиймати ва бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясининг ривожланишининг прогностик эхтимоли

Касаллик	ПК		Прогностик эхтимоли
	min	max	
Бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси	<	2	Паст
	2	4	Ўрта
	4	6	Юқори
	>	6	Ўта юқори

Фишер омиллари (мезонлари) бўйича параметрнинг аҳамияти, имкониятлар нисбати (OR), ривожланиш хавфи (RR) ва прогностик коэффициентнинг қийматлари (ПК) каби таҳлил ва ишонч статистикаси усулларидан фойдаланилган ҳолда бачадон бўйни шиллиқ қаватининг кучсиз ва ўртacha дисплазиясининг прогнозланаётган ривожланишининг таққосланувчи кўрсаткичлари прогностик эхтимоли (РПЭ) жадваллари яратилди.

Бачадон бўйни кўп қаватли яssi эпителияси дисплазиясининг диагностик модели. Илмий-тадқиқот ишини бажариш жараёнидапатологик жараён механизмларини диагностик жараён, бачадон бўйни дисплазияси ривожланиши хавфи омилларининг мутлақ қийматларини ҳисобга олган ҳолдаги механизмларини аниқлаштиришга имкон берувчи бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясининг диагностик (математик) моделини яратиш зарурияти пайдо бўлди.

Юқоридаги ҳолатлар «Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни шиллиқ қаватининг дисплазияси шаклининг диагностикаси» (DFDSO-ShMWRV.exe) ва «Бачадон бўйни кўп қаватли яssi эпителияси дисплазияси ривожланиши таққосланувчи кўрсаткичларининг прогностик классификатори» (PTSP-RDMPTSSM.exe) дастурий воситаларини ишлаб чиқиш ва Ўзбекистон Республикаси патент бошқармасининг муаллифлик гувоҳномаларини олишга асос бўлиб хизмат қилди.

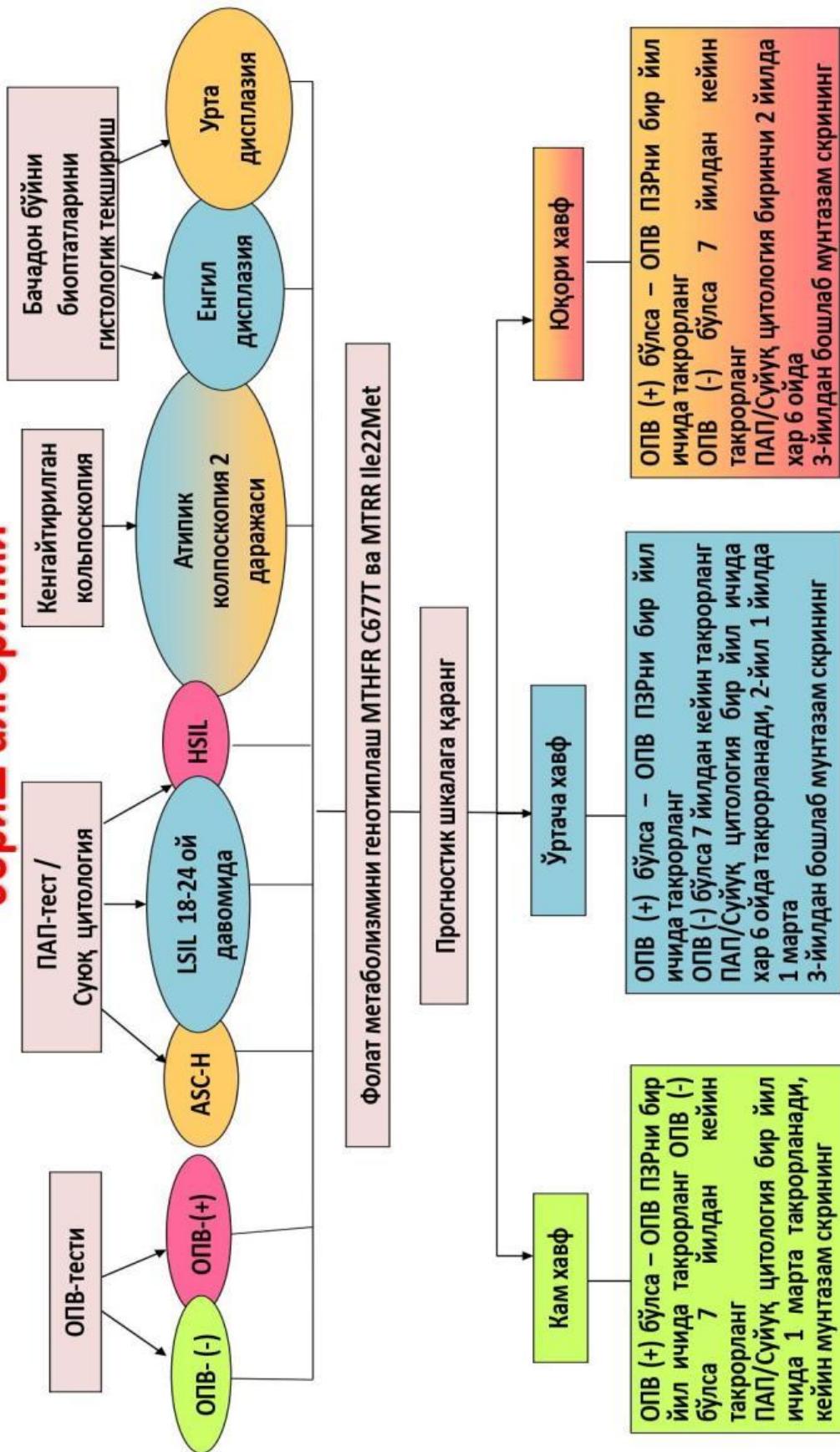
Шундай қилиб, енгил ва ўртacha даражадаги бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазиясида РПЭ комплекс баҳолаш ишлаб чиқилди бу ҳар бир bemor учун индивидуал хавф индексини ҳисоблашда табақалаштирилган ёндашувга имкон берди. Ва натижада репродуктив функцияни скрининг кузатуви ва реабилитация қилиш бўйича ишларни яхшиланди ва табиийки, дисплазиянинг онкологик трансформацияга ўтишининг олдини олишга имкон берди.

Номақбул прогноз гурухини ажратиш қуйидагилар учун асос бўлди: ушбу тоифадаги bemorларни ҳисобга олиш ва назорат қилишни ташкил этиш; мажбурий профилактика чоралари (масалан, ОПВга қарши эмлаш), диагностика чораларини кўриш (масалан, молекуляр генетик тадқиқотлар) кўллаш.

Беморларни олиб бориши алгоритмини тақомиллаштириши. Бугунги кунда ушбу тоифадаги bemorларни текшириш ва даволашга нисбатан ягона комплекс ёндашувга таяниш жуда зарур. Тадқиқотимиз маълумотларига асосланган ҳолда биз турли даражадаги бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси билан оғриган bemorларни бошқариш алгоритмини ишлаб чиқдик (9-расм).

Ишлаб чиқилган алгоритм бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси бор аёлларни олиб бориши учун асос бўлади, бунда молекуляр биологик, цитологик, колпоскопик, морфологик ва генетик тадқиқот усулларидан фойдаланиш керак. Бачадон бўйни патологик жараёnlарининг клиник ва генетик хусусиятларини ҳар томонлама баҳолаш хавфни прогнозлаш ва даволашнинг оптимал усулини танлаш имконини беради.

Бачадон бүйни енгил ва ўрта дисплазияси бор аёлларни олиб бориш алгоритми



9-расм

Таъкидлаш жоизки, ишлаб чиқилган схема бачадон бўйни дисплазияси билан оғриган беморларни олиб бориш схемаларини такомиллаштиришга ёрдам беради. Дисплазия ривожланиш хавфи паст бўлган гуруҳларни ажратиш, ОПВ қарши эмлашдан фойдаланиш ва диагностика алгоритмига мажбурий генотипини киритиш бачадон бўйни КҚЯЭ дисплазияси ва унинг малигнизацияланишини назорат қилиш имконини беради, бу эса агрессив даволаш ва уларнинг оқибатларини келтириб чиқармайди.

ХУЛОСАЛАР

Фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси устида олиб борилган тадқиқотлар асосида: «Бачадон бўйни кўп қаватли яssi эпителияси дисплазияси шаклланишида ген полиморфизми фолатлар метаболизмининг аҳамияти» қўйидаги хулосалар чиқариш мумкин:

1. Генератив анамнезни баҳолаш енгил ва ўртacha дисплазия касаллиги мавжуд гуруҳларда назорат гурухига нисбатан тиббий абортлар ($p<0,001$) ҳомиланинг беихтиёр тушиб кетиши ($p<0,05$), ривожланмаган ҳомиладорлик ($p<0,005$) ҳолатлари кўп содир бўлганлиги аниқланди. Енгил дисплазия касаллиги бор бўлган аёлларда тиббий abort ва Кесир кесиш ташрихи қийматлари тегишли равишда юқори $r=-0,79$, $p<0,05$ и $r=-0,94$, $p<0,05$ га teng бўлган тескари КБга эга бўлди.

2. Гинекологик холатини баҳолашда бачадон ва ортиқлар шамоллаши касалликлари энг кўп патология эканлиги аниқланди. Енгил ва ўртacha дисплазия билан касалланган гуруҳларда бу қийматлар ўзаро фарқланмади 60,4% ва 61,7%, аммо назорат гурухига қараганда 5 маротаба кўп учради ($p<0,001$).

3. Бачадон бўйни шиллиқ қавати КҚЯЭ дисплазияси бор бўлган беморлар гурухида ОПВни юқори онкоген турдаги ташувчанлик 26,4% ни ташкил этди. Бачадон бўйни шиллиқ қавати ўртacha КҚЯЭ дисплазияси мавжуд бўлган беморлар гурухида ОПВ ташувчанлик $p<0,01$ кўрсаткичда тегишли равишда 31,9% ни ташкил этди.

4. Бачадон бўйни шиллиқ қавати КҚЯЭ дисплазиясининг шаклланишида MTHFR геннинг C677T ва MTRR геннинг IIe22Me полиморф вариантининг сезиларли ҳиссаси мавжуд. Улар ўзбек миллатига мансуб бўлган аёлларда бачадон бўйни шиллиқ қавати КҚЯЭ дисплазияси ривожланиши юқори хавфининг мустақил омиллари ҳисобланади. MTHFR геннинг 677T аллел вариантининг ташувчанлиги бачадон бўйни шиллиқ қавати КҚЯЭ дисплазияси ривожланиши хавфины аҳамиятли тарзда 2,8 марта оширади ($\chi^2=2,8$; OR=2,8; 95%CI:1,1-7,4 $\chi^2=4,4$; $p<0,05$). MTRR геннинг 22Met аллел варианти билан оғриган бемор аёлларда бачадон бўйни шиллиқ қавати КҚЯЭ дисплазияси ривожланиши хавфи ишончли равишда 1,8 мартағача ортиб кетади ($\chi^2=4,6$; $p=0,04$; OR=1,8; 95% CI:1,1-3,0).

5. Бачадон бўйни шиллиқ қавати КҚЯЭ дисплазияси бор бўлган репродуктив ёшдаги бемор аёлларни даволаш ва назорат тактикасини

режалаштиришда прогностик эхтимоллик мезонларига, биринчи навбатда қуидаги аниқланган гинекологик патологияга таяниш лозим:

- бачадон бүйни енгил КҚЯЭ дисплазиясига қуидаги ҳолатларда мос келган: бачадон ва ортиқлар шамоллашида ($\text{ПК}=7,0$), бачадон миомасида ($\text{ПК}=7,0$), эндометриозда ($\text{ПК}=8,2$) ва кольпитда ($\text{ПК}=10,9$).

- бачадон бүйни шиллиқ қавати ўртача КҚЯЭ дисплазиясига қуидаги ҳолатларда мос келган: бачадон ва ортиқлар шамоллашида ($\text{ПК}=7,1$), цервикал канал полипида ($\text{ПК}=11,1$), бачадон миомасида ($\text{ПК}=8,5$), эндометриозда ($\text{ПК}=9,0$).

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

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

СОЛИЕВА РАЪНОХОН БАХОДИР КИЗИ

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА
ФОЛАТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСПЛАЗИИ МНОГОСЛОЙНОГО
ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2021.1.PhD/Tib1123.

Диссертация выполнена в Андижанском Государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.akusherstvo.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Алиева Дильфуза Абдуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ешимбетова Гульсара Закировна
доктор медицинских наук, профессор

Юлдашева Дилчехра Юсуфхоновна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «_____» 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии (Адрес: 100124, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 132-а. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100124, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 132-а. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83.

Автореферат диссертации разослан «_____» 2022 год.
(Протокол рассылки № ____ от «_____» 2022 года)

Р.Э. Ниязметов

Заместитель председателя Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

М.М. Файзырахманова

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

У.Ю. Юсупов

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Заболевания женской половой сферы продолжают увеличиваться во всем мире, представляя серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Изучение эпидемиологической характеристики женщин репродуктивного возраста с дисплазией многослойного плоского эпителия (МПЭ) слизистой шейки матки (ШМ), показал, что по распространенности в различных этническо-географических регионах абсолютные значения разнятся между собой. Установлено, что во многом факторы риска развития данной патологии определяются уровнем жизни, социально-экономическим статусом и медико-гигиеническими условиями.

Дисплазия МПЭ слизистой шейки матки различной степени является предраковым заболеванием, у которого индекс малигнизации может достигать 50%. Анализ исходов диспластических изменений МПЭ ШМ показал, что при слабой дисплазии регрессия наблюдается в 57%, персистенция - в 32%, прогрессия - в 11%, а развитие инвазивного рака шейки матки (РШМ) происходит только в одном проценте случаев. В то же время при умеренной дисплазии регрессия прослеживается в 43%, персистенция - в 35%, прогрессия - в 22%, а малигнизация происходит уже в 5% случаев.¹

В связи с этим актуальным является раннее выявление прогрессирования факторов риска неблагоприятных в отношении дисплазии МПЭ слизистой ШМ индивидуально в каждом конкретном случае, в том числе путем определения генетических детерминантов.

В настоящее время в нашей стране чрезвычайно актуальным является изучение вопросов охраны здоровья населения, о чем свидетельствуют кардинальные совершенствования системы здравоохранения РУз, основанные на разработке новых методов прогноза, профилактики, ранней диагностики и дифференцированной терапии заболеваний, направленных на «...укрепление здоровья семьи, защиту материнства и детства, расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, оказание им специализированной и высокотехнологической медицинской помощи, снижение детской смертности...».²

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента РУз № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента РУз № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-216 «Об усилении охраны

¹Иноярова Н.М. Скрининг и диагностика предраковых заболеваний шейки матки // Т.:“CHINOR FAYZI BALAND” – 2022. – 120 с.

² Указ Президента РУз № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года //www.lex.uz.

материнства и детства в 2022-2026 годах» от 25 апреля 2022 года, № ПП-5130 «О дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг» от 27 мая 2022 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии РУз - VI. «Медицина и фармакология», ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Степень изученности проблемы. Дисплазия, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) (Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), по данным ВОЗ, имеют следующую распространённость в мире: CIN I составляет 30 млн. случаев, а CIN II-III степени - 10 млн. Наиболее часто диагностируют CIN II степени, частота перехода CIN в РШМ варьируется от 40 до 64% (Зароченцева Н.В., 2016; Краснопольский В. И., 2014; Сухих Т.Г., 2017).

Современные исследования показывают о неоспоримости этиопатогенетического фактора риска появление дисплазии МПЭ слизистой ШМ и РШМ с инфицированием ВПЧ высокого онкогенного типа (Аполихина И. А., 2016; Савельевой Г.М., 2017).

По-видимому, генетические факторы или факторы образа жизни могут играть важную роль в персистенции ВПЧ-инфекции и в злокачественном перерождении эпителиальных клеток ШМ. Формирование и прогрессирование дисплазий связано не только с инфицированием ВПЧ, но и с процессами нарушения метаболизма, в частности нарушением фолатного цикла (ФЦ) (Kjellberg L., 2000, Жирова Н. В., 2017; Рахматулина М.Р., 2015).

В связи, с чем всё большее значение в формировании патологических состояний отводится нарушениям процессов ремоделирования соединительной ткани при дисплазиях МПЭ слизистой ШМ, которые могут быть обусловлены мутацией генов под воздействием неблагоприятной экологической обстановки, неадекватным питанием и стрессами (Durlach J., 2004).

В настоящее время публикации, посвященные данной тематике, свидетельствуют о наличии противоречивых сведений о факторах, повышающих риск реализации дисплазии ШМ, в частности обусловленных генетическим фактором (Шилова А.Н. с соавт., 2017; Levin B.L., 2016; Renee P. et al., 2018).

Установлено, что развитие дисплазии МПЭ слизистой ШМ связано с процессами нарушения метаболизма, в частности нарушением фолатного цикла (ФЦ), участвующих в синтезе белков, липидов и нуклеиновых кислот, с процессом развития и функционирования соединительной ткани (Шуматова Т.А. с соавт., 2013; Galeone C. et al., 2016; Pieroth R. et al., 2018).

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что, хотя в мировом масштабе учеными выполнен большой объем исследований, возникает необходимость проведения фундаментальных работ для решения вопросов прогнозирования развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ. Данное научное направление с конечной разработкой и внедрением новых технологий на

основе клинических, молекулярно-генетических исследований и технологий интеллектуального анализа в диагностике дисплазий МПЭ слизистой ШМ представляет большой практический интерес для здравоохранения РУз.

Связь докторской диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Андижанского Государственного медицинского института и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в РУз. Работа выполнена в рамках темы государственной научно-технической программы прикладных исследований на 2020-2022 гг. ППИ-10. «Охрана здоровья населения за счет разработки новых технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний - Разработка новых методов прогноза, профилактики, ранней диагностики и дифференцированной терапии заболеваний на основе выявления генетического полиморфизма и других детерминант патологических состояний организма человека».

Цель работы: Изучение роли некоторых генов фолатного обмена в формировании дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки.

В соответствии с указанной целью поставлены следующие задачи:

изучить особенности генеративного анамнеза и гинекологической заболеваемости женщин с дисплазией слизистой оболочки шейки матки различной степени;

изучить частоту распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска у исследованных женщин с дисплазией слизистой ШМ различной степени;

изучить роль различных генотипических вариантов полиморфизмов генов MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (Ile22Met) метаболизма фолатов в формировании дисплазий МПЭ слизистой ШМ различной степени;

разработать критерии прогнозирования прогрессирования дисплазии МПЭ слизистой ШМ у женщин репродуктивного возраста.

Объектом исследования были 150 женщин в возрасте 25-49 лет, впервые обратившиеся в научно-консультативную поликлинику РСНПМЦ АиГ МзРУз за период с 2020 по 2021 гг.

Предмет исследования составляют венозная кровь, сыворотка крови, цитологический мазок и биопсийный материал ШМ.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использованы общеклинические, колпоскопические, цитологические, морфологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказаны отличия частот распределения аллельных и генотипических вариантов ассоциация локусов Ile22 Met в гене MTRR rs1805087 66 A>G; C677T в гене MTHFR rs 1801133; A1298C в гене MTHFR rs1801131; A2756G в гене MTR rs 1805087 с риском развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ между контрольной выборкой и группами больных популяции узбекского этнического происхождения;

впервые доказано присутствие полиморфизма и проанализированы ассоциации локусов Ne22 Met в гене MTRR rs1805087 66 A>G и C677T в гене MTHFR rs 1801133 с риском развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ в популяции узбекского этнического происхождения;

разработаны критерии прогнозирования и математическая модель развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ;

разработан алгоритм ведения и подходы к профилактике дисплазии МПЭ слизистой ШМ с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических обследований.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлены данные по верификации факторов риска, дополняющие патогенез развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ, обусловленной наличием полиморфизмов генов ФЦ;

разработан алгоритм ведения пациентов с дисплазией МПЭ слизистой ШМ на основе применения шкал градации клинических, инструментальных, цитологических, молекулярно-генетических показателей женщин в зависимости от степени дисплазии МПЭ слизистой ШМ;

внедрение прогностических программ послужило основой для прогнозирования течения дисплазии МПЭ слизистой ШМ.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных, взаимодополняющих общеклинических, цитологических, колпоскопических, морфологических, молекулярно-генетических исследований у статистически достоверного количества больных. Совершенствование диагностических и прогностических критериев патологии ШМ обосновано набором методов статистического анализа, а также их корректным применением. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями. Заключения полученных результатов были подтверждены полномочными структурами.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования:

разработана методическая рекомендация «Некоторые молекулярно-генетические критерии прогнозирования развития дисплазии слизистой оболочки шейки матки у женщин репродуктивного возраста» (заключение №8 н.р/886 МЗ РУз от 12.10.2021);

результаты исследования внедрены в работе гинекологических отделений областного перинатального центра Андижана (акт №268 от 06.09.2021), родильного комплекса №1 г. Андижана (акт № 269 от 06.09.2021);

получены патенты Агентства по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции РУз № DGU 08514 «Значение некоторых генов фолатного обмена в прогнозировании дисплазии шейки матки»; № DGU 12545 «Диагностика дисплазии слизистой оболочки шейки матки у женщин репродуктивного возраста» (DFDSO-ShMWRV.exe), № DGU 20226352 «Прогностический классификатор сопоставимых показателей развития дисплазии многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки» (PTSP-RDMPTSSM.exe).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них: 13 журнальных статей, в том числе 8 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РУз для публикации основных научных результатов диссертаций, разработана 1 методическая рекомендация, получено 3 патента.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 125 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, характеризуются его объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Генетические аспекты фолатного цикла в формировании дисплазии многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки**» представлен обзор литературных данных, состоящий из трех подглав, посвященных вопросам распространенности, терминологии и классификации, этиопатогенетических механизмов развития и прогрессирования дисплазии МПЭ слизистой ШМ у женщин репродуктивного возраста, а также молекулярно-генетических аспектов патогенеза развития дисплазии ШМ. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**» описаны материалы и методы исследований, основанные на клинико-лабораторном обследовании 150 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в научно-консультативную поликлинику «РСНПМЦ АиГ» МЗРУз с 2020 по 2021 гг.

Все пациентки отобраны в соответствии с критериями включения и исключения в НИР и разделены в соответствии с гистологическим диагнозом: 1 группа - 53 пациентки со слабой дисплазией, и 2 группа - 47 пациенток с умеренной дисплазией МПЭ ШМ. Группу контроля составили 50 практически здоровых женщин.

Цитологическое исследование эпителия ШМ проводилось после забора мазка из цервикального канала для традиционного цитологического исследования (ПАП-тест) с интерпретацией результатов по системе Бетесда.

Генотипирование вируса папилломы человека с определением вирусной нагрузки было основано на методике лизиса клеточных мембран, биополимерных оболочек, вирусных оболочек и высвобождении ДНК. Результаты обрабатывались автоматически с помощью программного обеспечения к приборам.

Расширенная кольпоскопия позволила провести осмотр и оценить состояния ШМ и зону трансформации при кратных увеличениях.

Учитывая относительную информативность кольпоскопического и цитологического методов диагностики, диагноз у пациенток базировался на результатах гистологического исследования биоптатов ШМ.

Биопсия проводилась с учетом типа зоны трансформации под контролем кольпоскопа при проведении проб в амбулаторных условиях при помощи аппарата РХВ, под местной анестезией со строгим соблюдением условий асептики и антисептики. До биопсии, согласно протоколу ведения пациенток с предраковыми заболеваниями ШМ, проведен курс антибактериальной, противовирусной, противогрибковой терапии, с результатами анализов на RW, ВИЧ, HBs-Ag, HCV-Ag.

Молекулярно-генетические исследования были основаны на определении полиморфизма генов фолатного цикла, исследования проведены на базе лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз.

При данном методе обследования мы оценили частоту встречаемости полиморфных вариантов ключевых генов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T, A1298C), B-12-зависимой метионинсинтазы MTR (A2756G), метионинсинтазы-редуктазы MTRR (A66G) был проведен с использованием модели по типу «case-control».

Выборка «случаев» формировалась из женщин со слабой (n=53) и умеренной (n=47) дисплазиями МПЭ слизистой ШМ. Контрольную группу при молекулярно-генетическом исследование составили 105 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, узбекской национальности ($p>0,05$), без дисплазии МПЭ слизистой ШМ.

Генетическое исследование и анализ полученных данных проводился согласно принципам GRIPS с целью повышения прозрачности качества прогнозирования рисков.

Статистическая обработка клинического материала была произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», статистического программного приложения EpiInfo 7.2.2.2 и Программного модуля «Расчет доверительного интервала частоты и доли фактора в медицинских исследованиях» (Stud%).

В третьей главе диссертации «Результаты собственных исследований» приводятся данные возрастного диапазона женщин, особенности социальных и анамнестических данных.

Учитывая, что выполненная работа посвящена изучению проблем у женщин репродуктивного возраста, которые согласно директивным документам в РУз находятся в возрастном диапазоне от 18 до 49 лет, то все

женщины в исследовательской работе условно были разделены на 3 возрастные группы (21-29 лет, 30-39 лет, и от 40 лет до 49 лет соответственно). Средний возраст пациенток составил ($33,6 \pm 0,86$ лет) (рис.1).

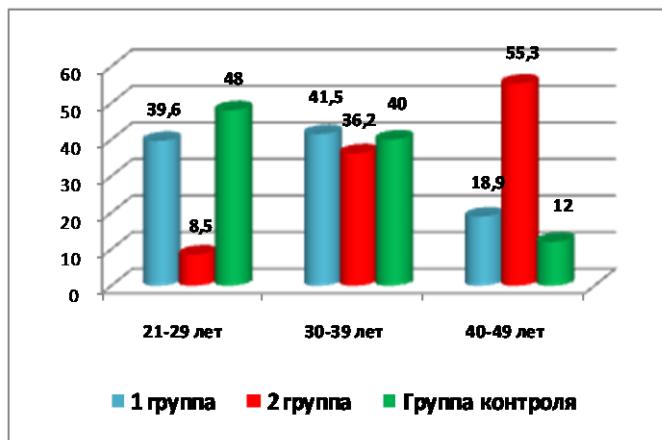


Рис.1. Распределение по возрасту и степени дисплазии шейки матки

При изучении особенностей репродуктивного здоровья и соматического статуса женщин с дисплазией слизистой ШМ было установлено, что слабая дисплазия чаще диагностируется в возрасте: 21-29 лет - $39,6 \pm 6,7\%$ и 30-39 лет - $41,5 \pm 6,8\%$, а умеренная дисплазия: в 30-39 лет - $36,2 \pm 7,0\%$ и от 40 лет до 49 лет - $55,3 \pm 7,3\%$ соответственно.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная обратная корреляционная связь (КС) возрастного диапазона пациенток с дисплазией МПЭ слизистой ШМ, при значениях $r=-0,31$, $p<0,05$. Для пациенток 1 группы отличительные возрастные значения имели в диапазонах 30-39 лет и 40-49 лет соответственно, а для пациенток 2 группы - в диапазоне 40-49 лет.

Анализ менструальной и репродуктивной функции пациенток показал, что в обеих группах пациенток с различными степенями дисплазии МПЭ слизистой ШМ имеется высокая прямая КС с возрастом наступления менархе. Для пациенток 2 группы эти показатели составили $r=0,79$, $p<0,05$, а у пациенток 1 группы $r=0,92$, $p<0,05$ соответственно, где средний возраст в обеих группах составил диапазон с ≥ 13 лет. Менструальная функция установилась сразу у 22($41,5 \pm 6,8\%$) и 21($44,7 \pm 7,3\%$) обследованных 1 и 2 групп, что достоверно ниже, чем у 42($84,0 \pm 5,2\%$) в группе контроля.

Связь развития дисплазии и начала полового дебюта свидетельствует, что у пациенток 2 группы при вступление в половую связь до 19 лет имеет высокую прямую КС ($r=0,91$, $p<0,05$), а у пациенток 1 группы значения имеют также высокую прямую КС уже для возраста до 23 лет ($r=0,69$, $p<0,05$).

Во время изучения наследственности была выявлена высокая прямая КС наследственной отягощенности сахарным диабетом ($r=0,45$, $p<0,05$) и гипертонической болезнью ($r=0,55$, $p<0,05$) с дисплазией ШМ.

Проведенный анализ генеративной функции обследованных женщин (рис.2) позволил установить, что при полиморфизме C677T в гене MTHFR rs 1801133 было характерно наличие КС, связанных с беременностью и количеством родов во 2 группе, в данных случаях выявлена умеренная обратная КС со значениями $r=-0,38$; $p<0,05$ и $r=-0,35$; $p<0,05$ соответственно.

Число самопроизвольных выкидышей в 1 и 2 группах составил 19 ($11,9\pm2,6\%$) и 25 ($12,8\pm2,4\%$), что по сравнению с группой контроля 3 ($3,4\pm1,9\%$) достоверно чаще.

Количество кесаревых сечений в обследуемых группах составило 3 ($1,9\pm1,1\%$), 4 ($2,1\pm1,0\%$), 2 ($2,3\pm1,6\%$) соответственно.

На число неразвивающихся беременностей в анамнезе указали из 1 и 2 групп 11 ($6,9\pm2,0\%$) и 12 ($6,2\pm1,7\%$), что было достоверно чаще, чем у 1 ($1,1\pm1,1\%$) женщины контрольной группы ($p<0,005$).

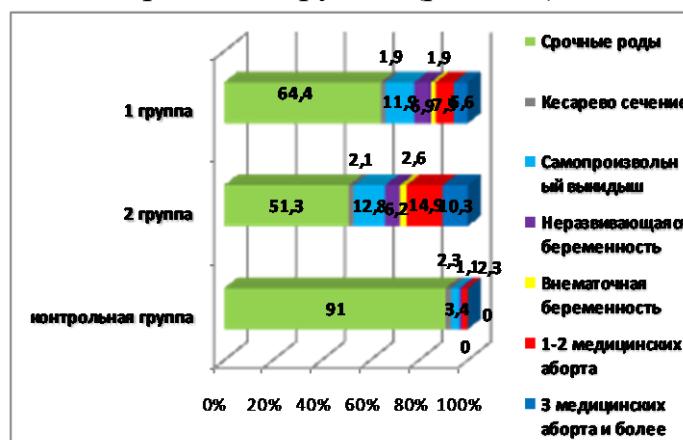


Рис.2. Данные генеративного анамнеза

На медицинские аборты 1-2 раза в прошлом указали в 1 группе - 12 ($7,5\pm2,1\%$) пациентки, что по сравнению с группой контроля 2 ($2,3\pm1,6\%$) достоверно чаще ($p<0,05$). В 6,5 раз больше пациенток 2 группы указали на медицинские аборты 1-2 раза по сравнению с контролем ($p<0,001$). При сравнении пациенток 1 и 2 групп выявлено, что женщины с умеренной дисплазией в 2,4 раза чаще прибегали к медицинскому аборту ($p<0,05$).

Анализ данных по использованию контрацептивов позволил выявить, что в 1 группе их использовали 10 ($18,8\pm5,4\%$) и во 2 группе 2 ($4,2\pm2,9\%$) пациентки против 15 ($30,0\pm6,5\%$) в контрольной группе. Барьерными методами контрацепции в 1 группе пользовались 7 ($13,2\pm4,6\%$), во 2 группе 7 ($15,0\pm5,2\%$), в контрольной группе 10 ($20,0\pm5,7\%$) обследованных, достоверных различий между группами не выявлено (рис.3).

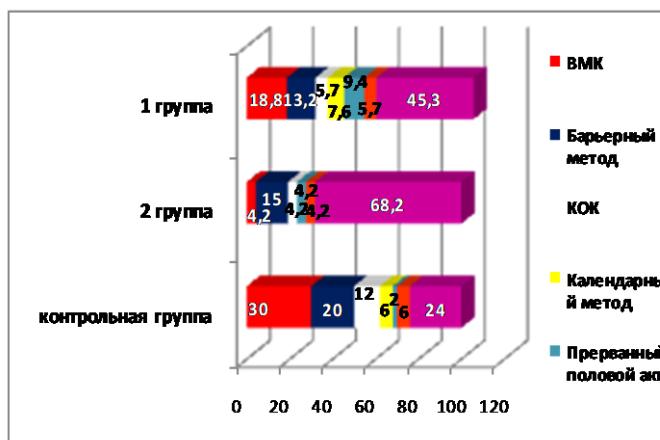


Рис.3. Данные о методах контрацепции

Подсчёт числа использования комбинированной оральной контрацепции (КОК) показал, что в 1 группе ею пользовались в 2 раза, а во 2 группе - в 3 раза меньше пациенток по сравнению с контролем, однако разница не достоверна.

Использование календарного метода не выявило статистически достоверных результатов как в 1, так и контрольной группах, а женщины 2 группы не пользовались данным методом контрацепции вообще.

Прерванный половой акт имел место у пациенток со слабой дисплазией, что в 4,7 раза чаще, чем у женщин контрольной группы. Пациентки с умеренной дисплазией использовали данный метод контрацепции также чаще в 2 раза по сравнению с женщинами контрольной группы.

Добровольная хирургическая стерилизация была произведена у 3 ($5,7 \pm 3,2\%$) пациенток 1 группы, у пациенток 2 группы - в 2 ($4,2 \pm 2,9\%$) случаях соответственно, а также у 3 ($6,0 \pm 3,4\%$) женщин из контрольной группы соответственно. Достоверных различий между группами не выявлено.

Таким образом, большинство женщин с дисплазиями МПЭ слизистой ШМ различной степени тяжести не пользовались методами контрацепции, что в свою очередь приводило к возникновению нежелательной беременности. В связи, с чем пациентки прибегали к медицинскому аборту, что способствовало развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, гормональным нарушениям, нарушениям менструальной функции.

Анализ выявленных соматических заболеваний показал, что по данным системы органов пищеварения выявлено, что наиболее часто - 4,7 раз - гепатит А был перенесен в группе женщин со слабой дисплазией. При полиморфизмах C677T в гене MTHFR rs 1801133 и Ile22 Met в гене MTRR rs1805087 66 A>G соответственно выявлено наличие умеренной прямой КС со значениями $r=0,42$; $p<0,500$ и $r=0,31$; $p<0,05$ соответственно при перенесенном гепатите у женщин 1 группы (рис.4).

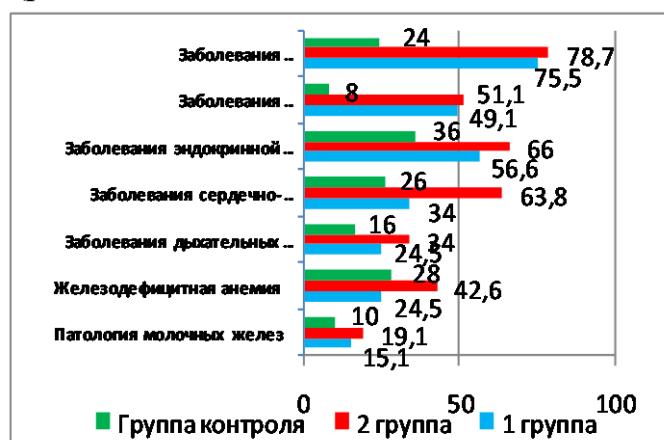


Рис.4. Выявленная сопутствующая соматическая патология

Значения перенесенных заболеваний мочевыделительной системы свидетельствуют о наличии четкой коррелятивной зависимости при хроническом пиелонефrite, который перенесла каждая вторая женщина с дисплазиями ШМ, что в 3 раза чаще, чем в группе контроля ($p<0,001$). К примеру, диагностированный хронический пиелонефрит у женщин 2 группы

имел уже обратную умеренную КС с полиморфизмом A2756G в гене MTR rs 1805087 ($r=-0,33$; $p<0,05$).

Хроническим тонзиллитом страдала каждая 6 и 5 пациентка в 1 и во 2 группе, в контрольной группе - каждая десятая женщина соответственно. Выявлено наличие умеренной прямой КС хронического тонзиллита с полиморфизмом A2756G в гене MTR rs 1805087 ($r=0,33$; $p<0,05$) по 2 группе женщин.

Хронический тиреодит диагностирован у 7 ($13,2\pm4,6\%$) в 1 группе, у 5 ($10,6\pm4,5\%$) во 2 группе и вообще не диагностирован у женщин в группе контроля. У пациенток 2 группы выявлено наличие умеренной прямой КС хронического тиреоидита с полиморфизмом C677T в гене MTHFR rs 1801133 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Корреляционная связь при наличии нарушений жирового обмена у женщин 1 группы с различными полиморфизмами ФО выявлено в группе полиморфизма C677T в гене MTHFR со значениями $r=-0,28$; $p<0,500$, характерной для слабой обратной КС.

Следующим этапом научно-исследовательской работы было выявление особенностей гинекологического статуса пациенток с проведением гистологического исследования биоптатов ШМ матки, кольпоскопии, РАР-теста, ПЦР исследования на ИППП.

Анализ перенесенной гинекологической патологии (рис. 5) показал, что пациентки 1 и 2 групп в прошлом соответственно 32 ($60,4\pm6,7\%$) и 29 ($61,7\pm7,1\%$) достоверно чаще указали на воспалительные заболевания матки и придатков по сравнению с 10 ($20,0\pm5,7\%$) женщинами контрольной группы ($p<0,001$).

При диагностировании полипов цервикального канала и кондиломы выявлено наличие обратной КС с полиморфизмом A1298C в гене MTHFR rs1801131, где абсолютное значение в обоих случаях имело равные величины $r=-0,31$; $p<0,05$ у женщин 1 группы.



Рис.5. Структура выявленной гинекологической патологии

При полипах цервикального канала с полиморфизмом C677T в гене MTHFR rs 1801133 установлена умеренная прямая КС ($r=0,32$; $p<0,05$). Данная тенденция также выявлена при наличии у женщин эндометриоза с полиморфизмом IIe22 Met в гене MTR rs1805087 66 A>G ($r=0,30$; $p<0,05$).

Анализ КС между различными заболеваниями матки и её придатков у женщин во 2 группе, имевших различные виды полиморфизмов ФО, позволил выявить наличие обратной умеренной КС эндометрита, воспаления матки и придатков с

полиморфизмом A2756G в гене MTR rs 1805087 ($r=-0,30$; $p<0,05$), патологии ШМ с полиморфизмом C677T в гене MTHFR rs 1801133 ($r=-0,33$; $p<0,05$).

На миому матки и аденомиоз указали 16 ($30,2\pm6,3\%$) пациенток 1 группы, что достоверно чаще, чем в группе контроля 3($6,0\pm3,4\%$), ($p<0,005$). Во 2 группе – 20 ($42,6\pm7,2\%$), что тоже достоверно чаще ($p<0,001$). При миоме матки у женщин 1 группы выявлена умеренная прямая КС ($r=0,31$; $p<0,05$) с полиморфизмом A2756G в гене MTR rs 1805087.

Кольпит в анамнезе перенесла из 1 группы каждая вторая, из 2 группы – каждая третья, со статистически достоверно высокими значениями ($p<0,001$).

Разрыв ШМ выявлен в 3,8 раз больше у пациенток 1 группы и в 6,4 раза больше у пациенток 2 группы при сравнение с группой контроля ($p<0,05$).

Умеренная обратная КС ($r=-0,34$; $p<0,05$) установлена между старым разрывом ШМ и полиморфизмом C677T в гене MTHFR у женщин 1 группы. Анализ распространенности ИППП в группах сравнения (таб.1)

Таблица 1
Встречаемость ИППП в исследуемых группах

ИППП	1 группа, n=53		2 группа, n =47	
	n	%	n	%
ВПЧ	14	$26,4\pm6,1$	15	$31,9\pm6,8$
Уреаплазмоз	22	$41,5\pm6,8$	21	$44,7\pm7,3$
Генитальный микоплазмоз	1	$1,9\pm1,9$	2	$4,3\pm2,9$

Уреаплазмозом были инфицированы 22 (41,5%) женщины 1 группы и 21 (44,7%) пациентка 2 группы. Генитальный микоплазмоз обнаружен у 1 (1,9%) и 2 (4,3%) женщин 1 и 2 группы соответственно ПЦР.

Изучение распространенности ВПЧ показал положительный результат у 14 ($26,4\pm6,06\%$) и 15 ($31,9\pm6,8\%$) у женщин 1 и 2 групп соответственно.

У ВПЧ позитивных женщин в I группе часто встречался ВПЧ группы A9 - $17,0\pm5,2\%$, следующей по частоте явились группа A7 - $7,6\pm3,6\%$, а группа A5/6 составила - $1,9\pm1,9\%$. Во II группе ВПЧ группы A9 - $21,3\pm6,0\%$, в группе A7 и A5/6 встречались $4,5\pm2,9\%$ и $6,4\pm3,6\%$ соответственно (рис. 6).

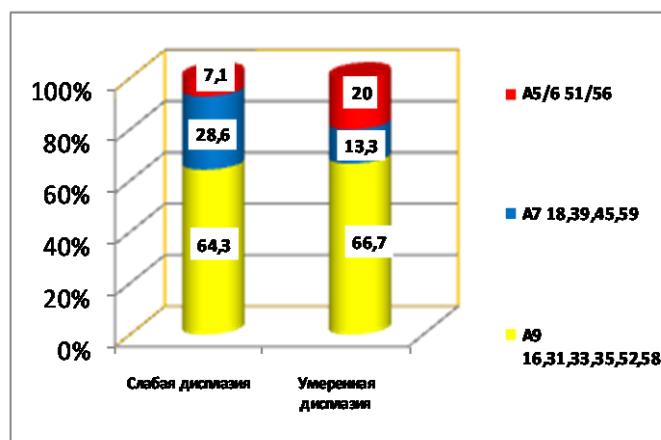


Рис.6. Встречаемость филогенетических групп ВПЧ

Таким образом, анализ результатов показал, что существуют различные факторы риска, которые как раздельно, по отдельным признакам, так и в

совокупности служат факторами риска развития дисплазий МПЭ ШМ. Полученные данные КС между факторами риска и полиморфизмами генов, связанных с нарушениями ФО, свидетельствуют о некоторых особенностях течения и риска развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ узбекской популяции.

Обратная КС в различных группах женщин с дисплазией ШМ с полиморфизмами генов ФО свидетельствует об отсутствии их прямой взаимосвязи от факторов риска развития дисплазии ШМ. Возможно, реализация генетической предрасположенности развития дисплазии происходит под действием внешних неблагоприятных факторов.

Общая прямая КС между факторами развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ и разновидностями полиморфизма ФО свидетельствует о том, что для данных разновидностей полиморфизмов ФО у популяции женщин узбекской национальности присущи достоверные отличия при однородности факторов риска и проявлений стадийности развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ.

Четвертая глава «**Результаты генотипирования генов фолатного обмена**» посвящена изучению особенностей генотипирования генов и основана на том, что предпосылки развития дисплазий МПЭ слизистой ШМ, их клинические проявления, стадийность изменений, а также их высокий онкологический риск связаны с процессами нарушения метаболизма, в частности нарушением ФЦ.

Нами были изучены различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма, рассчитаны прогностическая эффективность исследуемых генетических маркеров, а также определены ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по РХВ маркеров генов: Ile22 Met (rs1805087 66 A>G) гена MTRR; C677T в гене MTHFR rs 1801133; A1298C в гене MTHFR rs1801131; A2756G в гене MTR rs 1805087 в группе условно-здоровых доноров (контрольная выборка) и пациентов с дисплазией МПЭ ШМ.

Изучение распространения полиморфизма Ile22 Met (rs1805087 66 A>G гена MTRR. Полученные популяционно-генетические данные по полиморфизму Ile22 Met (rs1805087 66 A>G) гена MTRR являются репрезентативными, так как не отмечена гетерогенность между фактически наблюдаемыми и теоретически ожидаемыми значениями (рис.7).

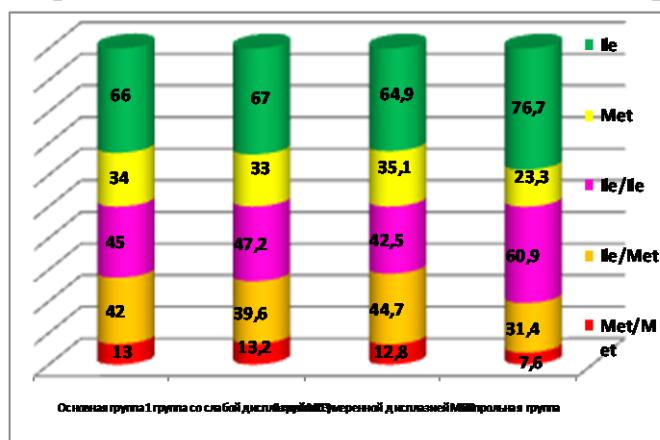


Рис.7. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile22 Met в гене MTRR в зависимости от степени дисплазии

Анализ распределения генотипических вариантов Ile22 Met (rs1805087 66 A>G) гена MTRR показал, что для данного полиморфизма фактическое распределение генотипов в группах пациентов с дисплазией и контроля соответствует теоретически ожидаемому при РХВ ($p<0,05$).

Эти данные свидетельствуют о сравнительно низкой доле фактических гетерозигот в сравнении с теоретическими гетерозиготами, об этом свидетельствуют также и отрицательное значение индекса фиксации.

Наше исследование показало, что Ile22 Met (rs1805087 66 A>G) гена MTRR ассоциируется значимым вкладом данного полиморфизма в нарушение дифференцировки эпителиальных клеток ШМ, являясь предрасполагающим фактором к увеличению риска развития дисплазии, в том числе при умеренной дисплазии. Обоснованием данного вывода можно считать наличие ассоциации аллельного носительства в рецессивном генотипическом варианте полиморфизма Ile22 Met (rs1805087 66 A>G) гена MTRR с высоким риском развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ (таб.2).

Таблица 2
Статистическое различие величин аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов локус Ile22 Met гена MTRR

Группы	Аллельные и генотипические варианты
Основная группа	Ile ($\chi^2=5,7$; $p=0,6$; OR=0,6; 95%CI: 0,6-1,3) Met ($\chi^2=5,7$; $p=0,4$; OR=1,7; 95%CI: 0,7-1,8)
	Ile/Ile ($\chi^2<5,2$; $p>0,6$; OR=0,5; 95%CI: 0,4-1,3); Ile/Met ($\chi^2<2,5$; $p>0,5$; OR=1,6; 95%CI: 0,8-2,3); Met/Met ($\chi^2<1,6$; $p>0,5$; OR=1,8; 95%CI: 0,8-3,5);
1 группа	Ile ($\chi^2=3,4$; $p=0,4$; OR=0,6; 95%CI: 0,5-1,6) Met ($\chi^2=3,4$; $p=0,6$; OR=1,6; 95%CI: 0,8-1,7)
	Ile/Ile ($\chi^2<2,7$; $p>0,4$; OR=0,6; 95%CI: 0,3-1,8); Ile/Met ($\chi^2<1,0$; $p>0,3$; OR=1,4; 95%CI: 0,5-3,0); Met/Met ($\chi^2<1,3$; $p>0,3$; OR=1,9; 95%CI: 0,5-5,5);
2 группа	Ile ($\chi^2=4,6$; $p=0,4$; OR=0,6; 95%CI: 0,4-1,7) Met ($\chi^2=4,6$; $p=0,6$; OR=1,8; 95%CI: 0,8-1,7)
	Ile/Ile ($\chi^2<4,5$; $p>0,4$; OR=0,5; 95%CI: 0,3-1,8); Ile/Met ($\chi^2<2,5$; $p>0,3$; OR=1,8; 95%CI: 0,6-3,6); Met/Met ($\chi^2<1,0$; $p>0,3$; OR=1,7; 95%CI: 0,5-6,1)

Анализ полученных низких пороговых значений OR=0,5 (95%CI:0,2-1,0) при $\chi^2=4,5$; $p=0,04$, может свидетельствовать о высокой статистической достоверности полученных величин, как свидетельстве протективного эффекта гомозиготного генотипа Ile/Ile, являющегося одним из показателей положительного качества защитных систем организма, тесно сопряженных с показателями соматического статуса обследуемых пациенток.

Неблагоприятные генотипические варианты данного полиморфизма могут являться одной из главных причин дисрегуляции и вносят значимый вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к риску развития дисплазии и клинического фенотипа данного заболевания. При этом наличие благоприятного генотипа, наоборот, снижает вероятность развития данной патологии.

Полученные нами результаты и данная характеристика изученного полиморфизма у пациенток с дисплазией МПЭ слизистой ШМ, возможно, свидетельствуют об особенностях узбекской популяции по данному заболеванию.

Изучение распространения полиморфизма C677T в гене MTHFR rs 1801133. Анализ распределения генотипических вариантов C677T в гене MTHFR свидетельствует, что популяционно-генетические данные по полиморфизму C677T в гене MTHFR являются репрезентативными, так как не отмечена гетерогенность между фактически наблюдаемыми и теоретически ожидаемыми значениями.

В обоих случаях при вариационной оценке частоты генотипов изучаемого полиморфизма выполняется равновесие Харди-Вайнберга. Для данного полиморфизма фактическое распределение генотипов в группах пациентов с дисплазией МПЭ слизистой ШМ и контроля соответствует теоретически ожидаемому при РХВ ($p<0,05$).

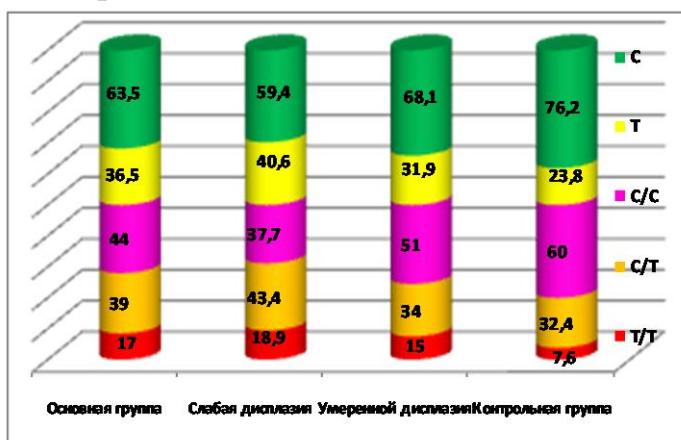


Рис.8. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма C677T в гене MTHFR в зависимости от степени дисплазии

Таблица 3

Статистическое различие величин аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов локус C677T в гене MTHFR

Группы	Аллельные и генотипические варианты
Основная группа	C ($\chi^2=7.9$; $p=0.6$; OR=0.5; 95%CI: 0.6-1.2)
	T ($\chi^2=7.9$; $p=0.4$; OR=1.8; 95%CI: 0.8-1.9)
	C/C ($\chi^2<5.3$; $p>0.6$; OR=0.5; 95%CI: 0.3-0.9)
	C/T ($\chi^2<1.0$; $p>0.5$; OR=1.3; 95%CI: 0.8-2.4)
	T/T ($\chi^2<4.2$; $p>0.5$; OR=2.5; 95%CI: 1.0-5.9)
1 группа	C ($\chi^2=9.5$; $p=0.5$; OR=0.5; 95%CI: 0.4-1.4)
	T ($\chi^2=9.5$; $p=0.5$; OR=2.2; 95%CI: 0.9-1.9)
	C/C ($\chi^2<7.0$; $p>0.4$; OR=0.4; 95%CI: 0.3-1.5)
	C/T ($\chi^2<1.8$; $p>0.3$; OR=1.6; 95%CI: 0.6-3.2)
2 группа	T/T ($\chi^2<4.4$; $p>0.3$; OR=2.8; 95%CI: 1.0-6.4)
	C ($\chi^2=2.2$; $p=0.4$; OR=0.7; 95%CI: 0.5-1.8)
	T ($\chi^2=2.2$; $p=0.6$; OR=1.5; 95%CI: 0.8-1.6)
	C/C ($\chi^2<1.1$; $p>0.4$; OR=0.7; 95%CI: 0.3-2.2)
	C/T ($\chi^2<0.04$; $p>0.3$; OR=1.1; 95%CI: 0.4-2.8)
	T/T ($\chi^2<1.9$; $p>0.3$; OR=2.1; 95%CI: 0.6-6.3)

В целом по результатам настоящего исследования обнаружены значимые различия частот аллелей и генотипов, что свидетельствует об однородности исследованных выборок и о качественно выполненном генотипировании данного локуса полиморфизма C677T гена MTHFR в исследованных групп пациенток с дисплазиями и контроля (таб.3).

Также обнаружены значимые различия частот аллелей и генотипов полиморфизма C677T гена MTHFR в исследованных групп пациенток с дисплазиями МПЭ ШМ и контроля. Неблагоприятные генотипические варианты данного полиморфизма могут явиться одной из главных причин дисрегуляции и вносят значимый вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к риску развития дисплазии МПЭ ШМ и клинического фенотипа данного заболевания. При этом наличие благоприятного генотипа, наоборот, снижает вероятность развития данной патологии. Доказана роль преимущества наличия полиморфизма C677T в гене MTHFR у пациенток со слабой дисплазией в зависимости от стадий и течения всего процесса и всецело обусловленной частотой неблагоприятного аллеля T и связанного с ним генотипа C/T и T/T.

Изучение распространения полиморфизма A2756G в гене MTR rs 1805087. Полученные популяционно-генетические данные по полиморфизму A2756G гена MTR являются так же репрезентативными, так как не отмечена гетерогенность между фактически наблюдаемыми и теоретически ожидаемыми значениями генотипов.

Анализ различий между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности в основной и контрольной группах выявил, что данный маркер имеет относительно низкий индекс гетерозиготного дефицита, в обоих случаях выполняется равновесие Харди-Вайнберга, что свидетельствует об однородности исследованных выборок и о качественно выполненном тестировании данного локуса (отсутствие ошибок при генотипировании).

Ассоциативный анализ генотипов в группе контроля и выборках исследованных групп пациенток с дисплазией был проведен при помощи дизайна «case-control». Было установлено, что доля аллелей для А и С аллельного и генотипического носительства для гомозиготного A/A и G/G и гетерозиготного типа A/G во всех выборках групп сравнения пациенток основной группы с дисплазией, пациенток со слабой дисплазией, пациенток с умеренной дисплазией и резидентов группы контроля имеют низкие значения и не достигли уровня статистической значимости, а также выявлена тенденция равенства значений статистических значимых величин и качественных признаков генотипических вариантов полиморфизма генов локус rs1805087 в гене MTR в пределах ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$). Выявленные тенденции низких значений детекции распространенности частоты аллелей и генотипов полиморфизма подтверждены проведенным анализом отношения шансов (OR) развития дисплазии. Данные значения свидетельствуют об отсутствии значимой роли аллельного и генотипического наличия полиморфизма rs1805087 в гене MTR в развитии дисплазии в целом.

Нами определены значения показателей генетического присутствия по гомозиготному и гетерозиготному генотипическому носительству в группах сравнения. Выявлено преимущество распространения полиморфизма генов в развитии дисплазии в группе со слабой дисплазией, что доказывает роль носительства вне зависимости от стадий и течения всего процесса и всецелой обусловленности мутантным гомозиготным генотипом.

Полученные нами результаты не противоречат данным мировых исследований, где также не был выявлен вклад данного полиморфизма в нарушение дифференцировки эпителиальных клеток, в том числе дисплазии МПЭ ШМ. Так, результаты нашей работы частично совпадают с данными Tong S.Y, (2010), Ueland PM (2001), согласно которым не было обнаружено заметных эффектов для полиморфизмов в гене MTR, хотя случаи, несущие общий гомозиготный аллель А в MTR rs1805087 (A2756G) для CIN1 (OR, 1,43; 95% CI: 0,91–2,26), были связаны с пограничным повышенным риском.

Таким образом, характер распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму A2756G гена MTR одинаков во всех сравниваемых группах и подгруппах. Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей по данному полиморфизму между контрольной группой и группой пациенток с дисплазией МПЭ ШМ не выявлено. Самостоятельный вклад данного полиморфизма в увеличение риска развития дисплазий, выявленный в группе со слабой дисплазией не играет значимую роль в развитии дисплазии МПЭ ШМ.

Изучение распространения полиморфизма A1298C в гене MTHFR rs1801131. Полученные популяционно-генетические данные по полиморфизму A1298C в гене MTHFR свидетельствуют об репрезентативности сравнильных групп, поскольку не отмечена гетерогенность между фактически наблюдаемыми и теоретически ожидаемыми значениями генотипов полиморфизма. Полученные значения во всех случаях соответствуют величинам равновесия Харди-Вайнберга, что указывает об однородности исследованных выборок и о качественно выполненной детекции данного локуса.

Ассоциативный анализ генотипов в группе контроля и выборках исследованных групп пациентов с дисплазией был проведен при помощи дизайна «case-control». Было установлено, что доля аллелей для А и С аллельного и генотипического носительства для гомозиготного А/А и С/С и гетерозиготного типа А/С во всех выборках групп сравнения пациенток основной группы с дисплазией, пациенток со слабой дисплазией, пациенток с умеренной дисплазией и резиденток группы контроля имеет низкие значения и не достигла уровня статистической значимости, а также выявлена тенденция равенства значений статистических значимых величин и качественных признаков генотипических вариантов полиморфизма генов локус rs1801131 в гене MTHFR в пределах ($\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$).

В группах сравнения определены равнозначные сопоставимые значения показателей отрицательной ассоциации аллельного и генетического присутствия полиморфизма A1298C в гене MTHFR, которые не выявили

преимущества полиморфизма в развитии дисплазии ШМ, и тем самым можно утверждать, что данная разновидность полиморфных маркеров не влияет на развитие дисплазии в целом.

Полученные результаты по изучению распространенности полиморфизма rs1801131 в гене MTHFR совпадают с данными некоторых авторов (Long S et al. 2012; Tong SY et al. 2010; Ueland PM et al. 2001).

Исследования Rao G G et al.(2006) не выявили никаких расовых различий в частоте аллелей для полиморфизма 1298AYC, в том числе и в частоте аллелей между группами исследования и контроля для данной разновидности полиморфизма.

Таким образом, патогенетическая роль исследуемого генетического детерминанта в увеличении риска развития дисплазии МПЭ ШМ незначительна, а данные могут свидетельствовать низком прогностическом эффекте данных полиморфизмов в исследованных генах.

Пятая глава докторской диссертации «Факторы риска, прогнозирование и тактика ведения пациенток с дисплазией многослойного плоского эпителия шейки матки» посвящена освещению вопросов разработки критериев прогнозирования прогрессирования дисплазии ШМ у женщин репродуктивного возраста в разрезе значений значимости прогностических факторов риска, определению их градаций и значений, являющихся основой для усовершенствования алгоритма введения пациенток с дисплазиями МПЭ слизистой ШМ репродуктивного возраста.

Множественные клинические проявления дисплазии МПЭ ШМ зачастую выалируют основное заболевание. В связи с этим методика для количественной оценки симптомов дисплазии МПЭ ШМ должна быть интегрированной и отражать степень выраженности всех ее признаков. Она необходима для сравнительной оценки выраженности заболевания в различных группах в процессе наблюдения.

Решение данной проблемы было основано на разработке методики количественной оценки выраженности дисплазии МПЭ ШМ у женщин детородного возраста, основанной на вычислении прогностического коэффициента (ПК). В ПК выделены значения 11 разделов распространенности анамнестических, клинических и лабораторно-диагностических особенностей развития при слабой и умеренной степени дисплазии ШМ, включавших 53 наиболее вероятных фактора риска у узбекской популяции женщин репродуктивного возраста, с учетом полиморфизмов изученных генов ФО.

Полученные значения послужили основой создания шкалы, позволяющей выражать абсолютные значения ПК из расчета степени воздействия изучаемых факторов риска и их значимости (табл.4).

На основании проведенного анализа и использования методов доверительной статистики, таких как значимость параметра по факторам (критерию) Фишера (F), отношение шансов (OR), риск развития (RR) и значений прогностического коэффициента (ПК), были созданы прогностические таблицы сопоставимых показателей прогнозируемого развития слабой и умеренной дисплазии слизистой оболочки ШМ.

Таблица 4

Шкала значения диагностического коэффициента и прогностическая вероятность развития дисплазии МПЭ ШМ

Нозология	Значения ПК		Прогностическая вероятность
Дисплазия МПЭ ШМ	<	2	Низкая
	от 2	до 4	Умеренная
	от 4	до 6	Высокая
	>	6	Выраженная

Диагностическая модель дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки. В ходе выполнения научно-исследовательской работы встало необходимость разработки собственной диагностической (математической) модели формы дисплазии МПЭ ШМ, позволяющей выявить механизмы патологического процесса с определением диагностического индекса, количественных показателей степени с учетом абсолютных значений факторов риска развития дисплазии МПЭ ШМ.

Вышеизложенное обстоятельство послужил основанием для разработки программных средств «Диагностика формы дисплазии слизистой оболочки шейки матки у женщин репродуктивного возраста» (DFDSO-ShMWRV.exe) и «Прогностический классификатор сопоставимых показателей развития дисплазии многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки» (PTSP-RDMPTSSM.exe), на которые получены авторские свидетельства Патентного ведомства Республики Узбекистан.

Таким образом, разработанная комплексная оценка ПФР дисплазии слабой и умеренной степени МПЭ ШМ позволила дифференцированно подходить к расчету индивидуального индекса риска для каждой пациентки. Это, в свою очередь, улучшило работу по скринингу и реабилитации репродуктивной функции, позволившую предупредить переход дисплазии на более выраженную степень, вплоть до малигнизации.

Выделение группы неблагоприятного прогноза явилось обоснованием организации учета и контроля данной категории пациенток, а также к применению обязательных профилактических (например, вакцинации ВПЧ), диагностических мероприятий (например, молекулярно-генетических исследований).

Усовершенствование алгоритма введения пациенток. На сегодняшний день остро встает вопрос о необходимости единого комплексного подхода к проведению обследования и лечения данной категории больных. На основании данных собственных исследований нами составлен алгоритм ведения пациенток с дисплазиями МПЭ ШМ различной степени (рис. 9).

Разработанный алгоритм является обоснованием к обследованию женщин с дисплазией МПЭ ШМ, в которых необходимо использовать молекулярно-биологические, цитологические, кольпоскопические, морфологические и генетические методы исследования. Комплексная оценка клинико-генетических особенностей патологических процессов ШМ позволяет разработать принципы прогнозирования риска и выбрать оптимальный способ лечения.

Алгоритм ведения пациенток со слабой и умеренной дисплазией шейки матки

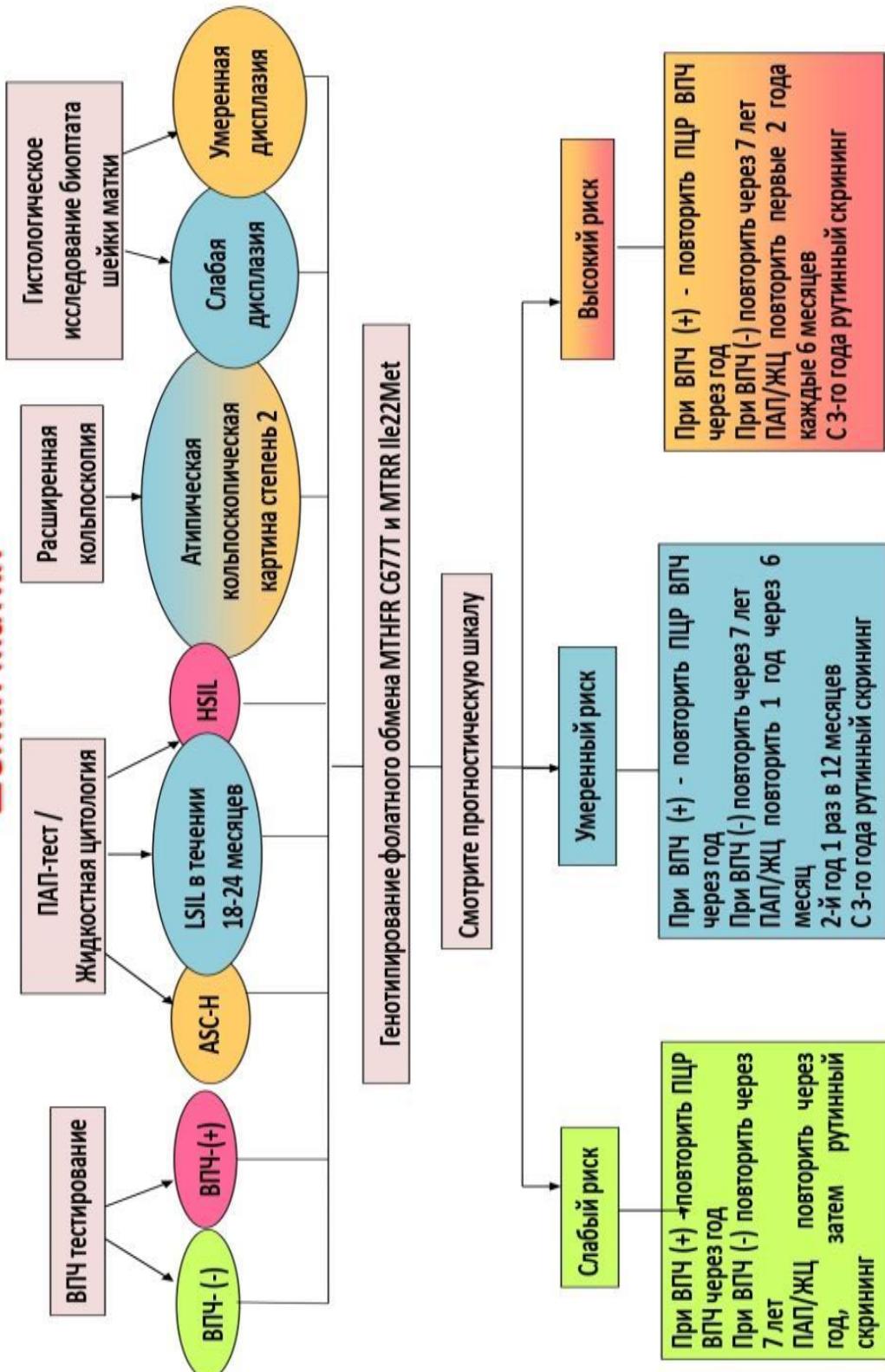


Рисунок 9

Таким образом, разработанная схема способствует усовершенствованию алгоритма ведения пациенток с дисплазиями МПЭ слизистой ШМ. Выделение группы с низким риском прогрессии дисплазии, применение вакцинации ВПЧ, включение в диагностический алгоритм обязательного генотипирования ФО дает возможность управлять степенью прогрессии дисплазии ШМ и её

малигнизации, что позволяет избежать агрессивного лечения и его последствий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Значение полиморфизмов генов метаболизма фолатов в формировании дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Оценка генеративного анамнеза позволила установить достоверно высокую частоту медицинского абортов ($p<0,001$), самопроизвольного выкидыша ($p<0,05$) и неразвивающихся беременностей ($p<0,005$) у пациенток со слабой и умеренной дисплазией по сравнению с контрольной группой. У пациенток со слабой дисплазией МПЭ слизистой шейки матки значения медицинского абортов и кесарева сечения имели высокую обратную КС равную $r=-0,79$, $p<0,05$ и $r=-0,94$, $p<0,05$ соответственно.

2. Изучение гинекологического статуса показало, что наиболее частой патологией явились воспалительные заболевания матки и придатков. В группах со слабой и умеренной дисплазией эти значения были 60,4% и 61,7% соответственно, межгрупповых различий необнаружено, однако в 5 раз чаще встречались, чем в группе контроля, ($p<0,001$).

3. Установлено, что в группе пациенток со слабой дисплазией МПЭ слизистой ШМ носительство ВПЧ высоко онкогенных типов верифицировано у 26,4% пациенток. В группе пациенток с умеренной дисплазией МПЭ слизистой ШМ носительство ВПЧ высоко онкогенных типов обнаружено в 31,9% случаях соответственно, $p<0,01$.

4. Значимый вклад в формирование дисплазии МПЭ слизистой ШМ вносят полиморфные варианты C677T гена MTHFR и Ile22Met гена MTRR, которые являются факторами повышенного риска развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ у женщин узбекской национальности. Носительство аллельного варианта 677T гена MTHFR в 2,8 раза значимо повышает риск развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ ($\chi^2=2,8$; $OR=2,8$; 95%CI:1,1-7,4 $\chi^2=4,4$; $p<0,05$). Риск развития дисплазии МПЭ слизистой ШМ у пациенток с аллельным вариантом 22Met гена MTRR достоверно увеличивается до 1,8 раза ($\chi^2=4,6$; $p=0,04$; $OR=1,8$; 95% CI:1,1-3,0).

5. При планировании тактики ведения пациенток репродуктивного возраста дисплазии МПЭ слизистой ШМ необходимо ориентироваться на критерии прогностической вероятности, прежде всего выявленной гинекологической патологии:

- для слабой дисплазии МПЭ слизистой ШМ эти значения соответствовали при воспалении матки и придатков (ПК=7,0), миоме матки (ПК=7,0), эндометриозе (ПК=8,2) и кольпите (ПК=10,9).

- для умеренной дисплазии МПЭ слизистой ШМ эти значения соответствуют при воспалении матки и придатков (ПК=7,1), полипе цервикального канала (ПК=11,1), при миоме матки (ПК=8,5), при эндометриозе (ПК=9,0).

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR OBSETERS
AND GYNECOLOGY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

SOLIEVA RA'NOXON BAXODIR QIZI

**THE VALUE OF FOLATE POLYMORPHISM METABOLISM GENE IN
THE FORMATION OF DYSPLASIA OF MULTILAYERED SQUAMOUS
EPITHELIUM OF THE CERVIX**

14.00.01 - Obstetrics and Gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2021.1.PhD/Tib1123.

The dissertation was prepared at the Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.akusherstvo.uz) and on the website of “ZiyoNet” information educational portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser:

Alieva Dilfuza Abdullaevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Yeshimbetova Gulsara Zakirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Yuldasheva Dilchekhra Yusufkhonovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Leading organization:

Bukhara State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «_____» 2022 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/ 05.06.2020.Tib.114.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology (Address: 100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek str., 132-a. Tel.: (+99871) 263-78-33; fax: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

The dissertation can be found in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology (registered under No. ____). Address: 100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek str., 132-a. Tel.: (+99871) 263-78-33; fax: (+99371) 263-84-83.

Abstract of the dissertation sent out on «_____» 2022 year.
(mailing report №.____ on «_____» 2022 year).

R.E. Niyozmetov

Deputy Chairman of the Scientific Council on Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

M.M. Faizirahmanova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Awarding of Scientific Degrees, Candidate of Biological Sciences

U.Yu. Yusupov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council on Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to study the role of some folate metabolism genes in the formation of dysplasia of the multilayered squamous epithelium (MSE) of the cervix.

The object of the study were 100 patients with mild and moderate dysplasia and 50 women, relatively healthy women without cervical pathology, aged 25-49 years, of whom initially applied to the scientific advisory polyclinic of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, for the period from 2020 to 2021.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, differences in the distribution frequencies of allelic and genotypic variants of the association of Ile22 Met locus in the MTRR rs1805087 66 A>G gene; C677T in the MTHFR rs 1801133 gene; A1298C in the MTHFR rs1801131 gene; A2756G in the MTR rs 1805087 gene with the risk of developing dysplasia of the cervix mucosa between the control sample and groups of patients of the Uzbek population were proved ethnic origin;

for the first time, the presence of polymorphism was proved and the associations of Ile22 Met loci in the MTRR rs1805087 66 A>G gene and C677T in the MTHFR rs 1801133 gene with the risk of developing dysplasia MSE of the cervix mucosa in a population of Uzbek ethnic origin were analyzed;

prediction criteria and a mathematical model of the development of dysplasia MSE of the cervix mucosa have been developed;

the algorithm of management and approaches to the prevention of dysplasia of MSE of the cervix mucosa has been developed, taking into account clinical, morphological, and molecular genetic examinations.

Implementation of research results. Based on the results of scientific research:

a methodological recommendation "Some molecular genetic criteria for predicting the development of cervical mucosal dysplasia in women of reproductive age" was developed (conclusion № 8 N-d /886 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 12.10.2021);

the results of the study were introduced in the work of gynecological departments of the regional perinatal center of Andijan (Act № 268 of 06.09.2021), maternity complex № 1 Andijan (Act № 269 of 06.09.2021) (certificate of the Ministry of Health №. 8N-d / 429 dated 12.11. 2021);

patents of the Agency for Intellectual Property under the Ministry of Justice of the Republic of Uzbekistan № DGU 08514 "The value of certain folate metabolism genes in predicting cervical dysplasia"; № DGU 12545 "Diagnosis of cervical mucosal dysplasia in women of reproductive age" were obtained (DFDSO-ShMWRV.exe), № DGU "Prognostic classifier of comparable indicators of the development of multilayered squamous epithelium dysplasia of the cervical mucosa" (PTSP-RDMPTSSM.exe).

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, findings, a list of cited literature, and applications. The volume of the text material is 125 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Солиева Р.Б., Насирова Ф.Ж., Салиев А. Р. Значение некоторых генов фолатного обмена в прогнозировании дисплазии шейки матки. // Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № DGU 08514 09.06.2020.
2. Солиева Р.Б., Кадиров З.Х. Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйин шиллиқ пардаси дисплазиясининг диагностикаси. // Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № DGU 12545. 2021.
3. Солиева Р.Б., Алиева Д.А., Давлатов Б.Н., Кадиров З.Х. «Прогностический классификатор сопоставимых показателей развития дисплазии многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки» (PTSP-RDMPTSSM.exe) // Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № DGU 20226352.
4. Солиева Р.Б., Алиева Д.А. Некоторые молекулярно-генетические критерии прогнозирования развития дисплазии слизистой оболочки шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Методическая рекомендация.- 2021. 48 с.
5. Solieva R.B. Role of folate exchange in prediction of multilayer flat epithelium dysplasia of the uterine cervix.// Journal of Biomedicine and Practice 2020, vol. 6, issue 5, pp.97-101 (14.00.00; №24).
6. Солиева Р.Б. Современные представления о дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки (обзор литературы) // Тиббиётда янги кун №4 (34), Самарканд. 2020. С.395-398 (14.00.00; №22).
7. Solieva R.B., Alieva D.A. Prevalence of hpv in patients with inflammatory genital diseases.// Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 2, pp. 17-22 (14.00.00; №24).
8. Солиева Р.Б. Структура предраковых заболеваний шейки матки.// Тиббиётда янги кун №2 (34/3), Бухара. 2021. С.321-324 (14.00.00; №22).
9. Солиева Р.Б., Мирзаева Ю.К., Алиева Д.А., Салиходжаева Г.Р., Холмуродова А.Ш. Структура патологии шейки матки у пациенток с гинекологическими заболеваниями. // Тиббиётда янги кун №3 (35/1), Бухара. 2021. С.126-130 (14.00.00; №22).
10. Солиева Р.Б., Алиева Д.А., Мирзаева Ю.К. Особенности клинико-морфологических изменений предраковых заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте. // Тиббиётда янги кун №3 (35/1), Бухара. 2021. С.131-136 (14.00.00; №22).
11. Solieva R.B., Davlatov B.N., Kadirov R.Kh. Construction of a diagnostic model of the form of mucosal dysplasia the lining of the cervix in women of reproductive age. // Тиббиётда янги кун №6 (38/1), Бухара. 2021. С.69-71 (14.00.00; №22).

12. Солиева Р.Б., Алиева Д.А., Бобоев К.Т., Давлатов Б.Н. Молекулярно-генетические аспекты формирования дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки. //“Журнал теоретической и клинической медицины”, №1, 2022 г. 112-115 с (14.00.00; №3)

13. Солиева Р.Б., Алиева Д.А., Бобоев К.Т., Давлатов Б.Н. Значение полиморфизма 66 A>G гена MTRR в патогенезе дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки.// Журнал биомедицины и практики том 7 № 1 2022 35-41 с (14.00.00; №24).

II бўлим (II часть; II part)

14. Солиева Р.Б., Асраникова Д.Б., Алиева Д.А. Роль фолатного обмена в прогнозирование дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки (литературный обзор) // VIII Глобальная наука и инновации 2020: Центральная Азия. Международный научно-практический журнал. Нур-Султан, Казахстан. 2020 стр 9-13.

15. Солиева Р.Б. Изучение одного из звеньев патогенеза формирования дисплазии многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки // Integración de las ciencias fundamentales y aplicadas en el paradigma de la sociedad post-industrial Volumen 3. Barcelona, España 2020. 68-69 р.

16. Солиева Р.Б. Обоснование изучения значение фолатного обмена в прогнозирование дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки (обзор литературы) //“Social and cultural institutions in the modern world” Materials of the VIII international scientific conference on April 22–23, p 58-64 Prague 2020

17. Isakova D.B., Yakubova, O.A., Farmankulova Y.N, Matkarimov B.U., Soliyeva R.B., Mamarasulova D.Z. To examine Clinical Characteristics for the Detection of Cervical Cancer, According to a Check up in Andijan Region// International Journal of Current Research and Review DOI:<http://dx.doi.org/10.31782/IJCRR.2020.12146>

18. Isakova D.B., Matkarimov B.U., Farmankulova Y.N., Soliyeva R.B., Mamarasulova D.Z. Clinical Echocolposcopy Features Of Cervical Cancer // The American Journal Of Medical Sciences And Pharmaceutical Research July 2020 [TAJMSPR] 123 ISSN (e) : 2689-1026 DOI:<https://doi.org/10.37547/> TAJMSPR/ Volume 02 Issue 07-16.