

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ХОЛМУРАДОВА АДИБА ШЕРМАМАТОВНА**

**ЦЕРВИКАЛ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯНИНГ  
РИВОЖЛАНИШИНИ КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК БАШОРАТЧИЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)**

<b>Холмуродова Адиба Шермамовна</b> Цервикал интраэпителиал неоплазиянинг ривожланишини клиник ва генетик башоратчилари.....	3
<b>Холмуродова Адиба Шермамовна</b> Клинико-генетические предикторы формирования прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки.....	25
<b>Kholmurodova Adiba Shermamatovna</b> Clinical and genetic predictors of the progression of cervical intraepithelial neoplasia of the cervix.....	47
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works .....	51

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ХОЛМУРАДОВА АДИБА ШЕРМАМАТОВНА**

**ЦЕРВИКАЛ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯНИНГ  
РИВОЖЛАНИШИНИ КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК БАШОРАТЧИЛАРИ**

**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 ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1114 рақам билан  
рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.rscs.uz](http://www.rscs.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Алиева Дилфуза Абдуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Надырханова Наталья Суратовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Саидазим Насырович Султанов**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи муассаса:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да соат \_\_\_\_ да 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](mailto: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.Ниязметов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси  
ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори

**М.М. Файзырахманова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, биологик фанлари номзоди

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бачадон бўйни касалликларини ташхислаш ва даволашда замонавий ютуқларга эришилганига қарамай, унинг патологияси ҳам назарий тиббиёт, ҳам амалий гинекология учун энг муҳим муаммо бўлиб қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, "... дунё бўйлаб бачадон бўйни саратони аёллар орасида тўртинчи энг кенг тарқалган саратон тури ҳисобланади..."<sup>1</sup>. Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, бачадон бўйни саратонининг асосий сабаби юқори онкоген типдаги инсон папиллома вируси (ИПВ) ҳисобланади. Унинг киришига жавобан, цервикал интраэпителиал неоплазия ривожланади – CIN (cervical intraepithelial neoplasia). Маълумки, бачадон бўйни канцерогенезининг уч босқичи фарқланади - CIN1 (енгил дисплазия), CIN2 (ўртача дисплазия), CIN3 (оғир дисплазия).

Бутун дунёда бачадон бўйини саратони билан касалланишни камайтиришга қаратилган кенг кўламли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Адабиёт манбалари таҳлили шуни кўрсатадики, бачадон бўйини саратони билан касалланишни камайтириш муаммосини ҳал қилиш усулларини бачадон бўйни саратон олди касалликларини олдини олиш, эрта ташхис қўйиш, ўз вақтида ва етарли даражада даволашда излаш керак. Шу билан бирга, бачадон бўйини саратони ривожланиши учун биологик субстрат бўлган бачадон бўйни шиллиқ қаватининг (КЯЭ) дисплазияси биологик хатти-ҳаракатларини етарли даражада олдиндан айтиб бўлмайдиган ва шунинг учун охирги вақтда ўсманинг агрессивлигини баҳолаш учун молекуляр генетик маркерларга катта аҳамият қаратилмоқда. Ҳозирги вазиятда бачадон бўйни дисплазиясининг ривожланиши ва авж олишига турли молекуляр генетик белгиларнинг ҳиссасини ўрганиш долзарб ҳисобланади. Шу билан бирга, бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси ривожланишининг клиник-генетик предикторларини ўрганишга қаратилган чора-тадбирларни такомиллаштириш алоҳида аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимида аҳолига халқаро стандартларга мувофиқ кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш, жумладан, репродуктив ёшдаги аёлларда эрта ташхис қўйиш ва касаллик асоратларини камайтиришга қаратилган қатор вазифалар белгиланган. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар "... хотин-қизлар учун юқори сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни ошириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш, ўлимни камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгайтириш"<sup>2</sup> вазифаларини белгилаб беради.

---

<sup>1</sup> Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.

<sup>2</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года N ПП-3071 "О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы".

Шунга асосланиб, бугунги кунда ИПВ нинг интраэпителиал дисплазия шаклланишидаги ролига ва унинг бачадон буйини саратони га айланишига бағишланган кўплаб тадқиқот ишларга қарамай, кўп масалалар ўз ечимини талаб қилади.

Ушбу диссертация тадқиқот иши маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ№-4947 сонли "Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида" ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги қарорлари ПҚ№-3071 сонли "2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғриси" ги Қарори, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ№-4891 сонли "Тиббий профилактика бўйича ишларни самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида" ги Қарори ҳамда ушбу йўналишдаги фаолиятга оид бошқа меъёрий ҳужжатлардар кўзда тутилган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунгача жаҳон миқёсида олиб борилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, ҳозирги кунда цервикал интраэпителиал неоплазиялар прогрессиясида генетик детерминантларнинг роли ҳақидаги маълумотлар ноаниқдир (S.P. Dobbs et al, 2000; I. Diaz-Padilla et al, 2012; Z. Haiyan et al, 2017). Кўп муаллифлар қарашларига кўра, CIN ни ББС гача прогрессияси учун генетик хавф омилларини аниқлаш полиморфизм VEGFA (G634C), COL1A1 (C1997A), MMP-2 (C1306T) ва MMP-9 (A279G) полиморфизмини ўрганишга асосланиши мумкин. Ушбу генлар тўпламини ўрганиш CIN прогрессиясининг молекуляр асосини очишнинг кўплаб ҳал қилинмаган жиҳатлари мавжудлигини кўрсатиши мумкин (Discacciati et al., 2015). Шунга қарамасдан, инвазив саратонга қадар CIN нинг персистенцияси, регрессияси ёки ривожланишининг молекуляр генетик механизмлари ҳанузгача тўлиқ аниқланмаган (P. A. Cohen., 2019).

ИПВ инфекциясининг табиий кечиши тўғрисида когорт тадқиқотлар давомида олинган замонавий билимлар бачадон буйини саратони ривожланиши ҳақидаги анъанавий қарашларни биров ўзгартирди. 80% ҳолларда ИПВ ҳеч қандай клиник кўринишларсиз йўқолади, аммо 20% ҳолларда ЦИН ривожланиши доимий инфекция фонида содир бўлади. Продуктив инфекция фонида пайдо бўлган ЦИН 1 ва ҳатто ЦИН 2 нинг айрим турлари нисбий ижобий прогнозга эга ва уларни енгил жароҳатларга киритилиши мумкин.

Ўзбекистонлик олимлар Д.Ю. Юлдашева, Каримов Ҳ.Я., Нажмутдинова Д. К., Бобоева К.Т. ва бошқ .нинг бачадон буйини касалликларини ўрганишлари эътиборга молик, лекин ББ нинг рак олди ҳолатларининг клиник-морфологик жиҳатлари ҳозирда ҳам мунозарали бўлиб қолмоқда.

Тўпланган тажриба ва илмий-амалий тадқиқотларни ҳисобга олган ҳолда, у батафсил бачадон бўйни рақ олди касалликлар шаклланиши қонуниятларини аниқлаш ва бундай беморларнинг бошқариш тактикасини танлашда илованинг оптимал нуқталарини аниқлаш мақсадида онкомаркерларни прогностик аҳамиятини кенг ўрганиш долзарб саналади ҳамда акушерлик ва гинекологияда илмий ва амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ, №ПЗ-2018-090921394 «Оналиқ ва болалик соғлигини ҳимоя қилишнинг ҳудудий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш» (2014-2018 йй) илмий лойиҳалар доирасида амалга оширилган.

**Тадқиқот мақсади:** бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларда айрим молекуляр-генетик маркерларнинг прогностик қийматини аниқлаш.

**Тадқиқот вазифалари:**

цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларда генератив анамнез ва соматик статус хусусиятларини ўрганиш;

цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларда гинекологик статус ва бактерио-вирусли инфекциянинг спектрини ўрганиш;

цервикал интраэпителиал неоплазиянинг турли оғирлик даражаси бўлган беморларда VEGF A (G634C), COL1A1 (C 1997 A), MMP-2 (C 1306 T) ва MMP-9 (A279G) генларининг генотипик вариантларининг тарқалиш частотасини ўрганиш;

аниқланган генотип қараб, цервикал интраэпителиал неоплазиянинг турли оғирлик даражаси прогрессиясининг диагностик мезонларини ўрганиш.

**Тадқиқот объекти.** Диссертация иши енгил ва ўрта оғирликдаги цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган 102 беморни (асосий гуруҳ) ўрганиш асосида олиб борилди, назорат гуруҳи нормал кольпоскопик кўринишга, 2017-2020 йиллар давомида интраэпителиал неоплазия ва малигнизация хулосаси манфий бўлган 96 аёлнинг ўхшаш маълумотларидан иборат бўлди.

**Тадқиқот предмети** веноз қон, сийдик чиқариш каналидан, қиндан ажралма, биопсия пайтида олинган бачадон бўйни юзасидан ва бачадон бўйни каналидан суртма, бачадон бўйни тўқималарининг парчалари бўлди.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертацияда умумий клиник, гинекологик, лаборатория-инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

анамнезда уч ёки ундан ортиқ туғилишнинг кўрсаткичи ва бачадон бўйни шиллиқ қаватининг ўртача дисплази шаклланиши частотаси, жинсий йўл билан юқадиган инфекцияларнинг юқори частотаси, юқори онкоген турдаги инсон папилломавируси эса бачадон бўйни шиллиқ қаватининг

ўртача дисплазияси бўлган беморларнинг ярмида ташхис қўйилган. Бачадон шилиқ қавати ўртача дисплазияси бўлган беморларга нисбатан инсон папилломавирусининг частотасидан 2 баравар юқори;

ўзбек популяцияси беморларида биринчи марта VEGFA (G634C), билан аллел ташувчиси ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли ассоциация мавжудлиги, дисплази хавфининг ортиши, ноқулай генотипларни ташувчиларда ўртача цервикал дисплазия хавфини оширишга мойилликнинг мавжудлиги G /C ва C/C C/C ва VEGFA (G634C) полиморфизмининг CIN1 к CIN2 га ўтиш механизмларида иштирок этишини исботлайди;

биринчи марта G аллеллари ва A/G и G/G генотиплари ўртасидаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар ўзбек популяциясида MMP9 (A279 G) генининг полиморфизми билан аниқланди, бу эса уни прогностик генетик маркер сифатида аниқлашга имкон беради бачадон бўйни шиллиқ қаватининг ўртача дисплази ривожланиш хавфи юқори;

COL1A1 (C1997A), полиморфизм хусусиятлари, шунингдек, турли даражадаги бачадон бўйни шиллиқ қаватининг дисплази бўлган беморларда MMP2 (C1306T) полиморфизм варианты бўйича тадқиқотлар ушбу генларнинг аллел ва генотипик вариантларини ташувчисида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар йўқлигини тасдиқлайди. Натижалар COL1A1 (C1997A) и MMP2 (C1306T) генларининг полиморфизм вариантларини цервикал дисплазия шаклланишининг генетик башоратчиси сифатида кўриб чиқишга имкон бермайди.

#### **Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилар:**

Бачадон бўйни шиллиқ қавати интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларни бошқариш тактикасини ишлаб чиқишда VEGFA (G634C) ва MMP 9 (A279G) гени генотипларининг ноқулай вариантларини аниқлаш учун текширув ўтказиш керак;

VEGFA (G634C) ва MMP 9 (A279G) ген генотипларининг функционал жиҳатдан ноқулай вариантларини ташувчиси бўлган беморлар бачадон бўйни дисплазияси ривожланиши учун хавф гуруҳига киритилиши керак, чунки дисплази бўлган беморлар гуруҳи ва геннинг генотиплари ва генотиплари ташувчисида сезиларли фарқлар аниқланди, рақ олди касалликлари бўлмаган аёллар Ўзбекистонда цервикал дисплазиясини шаклланиш механизми ва ривожланиш хавфининг ошишига катта ҳисса қўшганлигини исботламоқда, беморларнинг ушбу гуруҳида зарур терапевтик ва диагностика тадбирларини ўтказиш бачадон бўйни саратонининг олдини олишга ёрдам беради.

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

### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти цервикал дисплазияси бўлган беморларда биринчи марта анамнезида уч ёки ундан ортиқ туғиш кўрсаткичи ва бачадон бўйни шиллиқ қаватининг ўртача дисплазияси шаклланиши частотаси ўртасида боғлиқликни аниқлаш билан изоҳланади; турли оғирлик даражали бачадон дисплазияси билан беморларда, гуруҳлараро фарқларсиз, жинсий йўл билан юқадиган инфекцияларнинг юқори частотаси; ИПВ ни ташиш таҳлили турли оғирлик даражали бачадон шиллиқ қавати дисплазияси бўлган беморларда ИПВ паст частотасини кўрсатди; дисплазияси бўлган беморлар гуруҳи ва раколди касалликлари бўлмаган аёллар гуруҳи ўртасида VEGFA (G634C) ва MMP-9 (A279G) генининг аллеллари ва генотипларини ташишда сезиларли фарқлар аниқланди, бу уларнинг бачадон бўйни дисплазияси шаклланиш механизмларига ва ушбу ҳолатнинг Ўзбекистонда ривожланиш хавфининг ошишига катта ҳисса қўшишини исботлайди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, бачадон бўйни шиллиқ қавати интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларни бошқариш тактикасини ишлаб чиқишда VEGFA (G634C) ва MMP 9 (A279G) гени генотипларининг ноқулай вариантларини аниқлаш учун текширув ўтказиш керак; VEGFA (G634C) ва MMP 9 (A279G) гени генотипларининг функционал жиҳатдан ноқулай вариантлари бўлган беморлар бачадон бўйни дисплазияси ёмон сифатлига ўтиши хавфи остида деб таснифланиши керак.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазиясининг клиник-генетик прогнозларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида "Бачадон бўйни рак олди касалликларини ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари" услубий тавсияномаси тайёрланди ва тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 майдаги №8н-з/260сонли хулосаси). Илмий натижаларни жорий этиш жарроҳлик аралашувларнинг частотасини, бачадон бўйни саратони рецидивининг пайдо бўлишини ва малигнизацияларнинг частотасини камайтиришга имкон берди;

Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган аёлларга индивидуал ёндошиш масаласи бўйича олинган илмий натижалар асосида "Ayollarda bachadon bo`yni servikal intraepitelial neoplaziyaning davolash algoritmi" услубий тавсияномаси тайёрланди ва тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 майдаги №8н-з/260 сонли хулосаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси бўлган аёлларнинг генетик тадқиқотлари, даволаш ва кузатиш тактикасини танлаш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берди.

Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган аёлларда айрим молекуляр-генетик маркерларни прогностик аҳамиятини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Самарқанд вилоят перинатал маркази, "Восточная медицина" НИИ га жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 майдаги №8н-з/260

сонли хулосаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган аёлларни олиб бориш ва даволаш тактикасини яхшилашга имкон берди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари жами 9 та, жумладан, 5 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 12 та мақола, улардан 9 та республика ва 3 та халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 130 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

**Кириш** қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқ этилаётган муаммонинг ўрганилганлик даражаси, диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети, усуллари, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижаси, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги, илмий ва амалий аҳамияти, жорий қилиниши, апробацияси, эълон қилинганлиги ҳамда диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумот берилган

Диссертациянинг **"Бачадон бўйни шиллиқ қаватининг кўп қаватли ясси эпителийсининг интраэпителиал неоплазиялари шаклланиши, касалланган беморларн, диагностикаси ва бошқариш тамойиллари тўғрисида замонавий қарашлар"** номли биринчи бобида бачадон бўйни шиллиқ қаватининг кўп қаватли ясси эпителийсининг интраэпителиал неоплазиялари шаклланишида инсон папилломавирусининг юқори онкологик хавфи сифатидаги этиологик роли тўғрисида, бачадон бўйни шиллиқ қаватининг кўп қаватли ясси эпителийсининг интраэпителиал неоплазиялари оғирлик даражаси прогрессиясида молекуляр-генетик маркерлар аҳамияти ва ушбу патологияга эга беморларни ташхислаш ва бошқариш тамойиллари тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациясининг **"Тадқиқот материаллари ва усуллари"** номли иккинчи бобида тадқиқотда қўлланиладиган асосий тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган.

Тадқиқот иши 2018 йилдан 2021 йилгача Самарқанд шаҳридаги вилоят перинатал маркази базасида олиб борилди, тадқиқотда енгил ва

ўртача оғирликдаги бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси бўлган 23-49 ёшдаги 102 нафар беморни (асосий гуруҳ) клиник ва лаборатория текшируви маълумотлари келтирилган. Назорат гуруҳи нормал кольпоскопик кўринишли, интраэпителиал неоплазия ва малигнизация хулосаси салбий 96 аёлларнинг ўхшаш маълумотларидан иборат бўлди. Асосий гуруҳдаги беморлар гинекологик текширув, жинсий аъзолар ултратовуш текшируви, кенгайтирилган колпоскопия, Паппаниколау суртмаси ўз ичига олган кенг қамровли текширувдан ўтган 1896 аёлдан танлаб олинди.

*Тадқиқотга киритиш мезонлари* репродуктив ёшдаги бачадон бўйни шиллиқ қаватининг кўп ясси эпителийси (КЯЭ) енгил ва ўртача дисплазиясининг гистологик хулосаси бўлган беморлар бўлди.

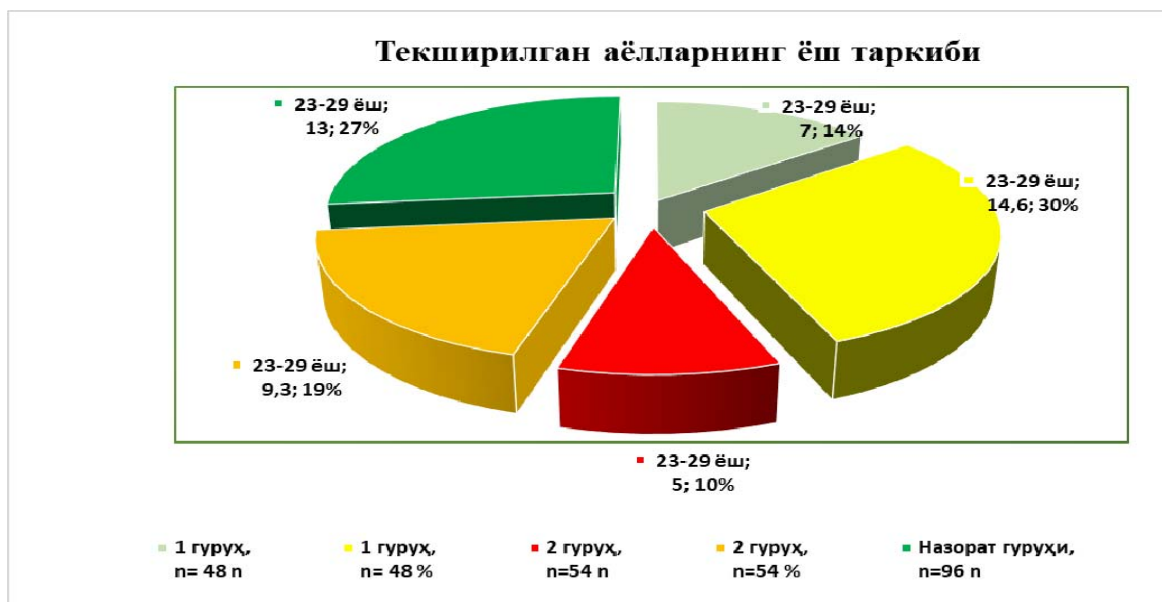
*Тадқиқотдан чиқариш мезонлари* қуйидагилар эди: жинсий ҳаёт 3 йилдан камлиги, ҳомиладорлик, лактация, туғруқдан кейинги давр, менопауза, орал контрацепция (ОС) ва менопаузал гормонал даволаш (МГД) олаётган аёллар, ҳар қандай локализациядаги онкологик касалликлар.

Тадқиқотда умумий клиник, гинекологик текширувлар, лаборатория, ультрасонографик, жинсий йўл билан юқадиган инфекцияларнинг ПЗР диагностикаси, сийдик йўллари, қин ва бачадон бўйни каналидан ажралмаларнинг микроскопияси, кольпоскопия, цитологик текширув, бачадон бўйни биоптатларининг гистологияси ва молекуляр-генетик тадқиқотлар қўлланилди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Excel электрон жадвал процессори ёрдамида параметрик статистика, корреляция, кўп ўзгарувчан таҳлил ва прогнозлашнинг умумий қабул қилинган усуллари ёрдамида амалга оширилди. Нол статистик гипотезанинг ишончлилиги Стьюдентнинг t мезони билан 95% ( $p < 0,5$ ) даражасида баҳоланди.

Диссертациянинг "**Хусусий тадқиқотлар**" номли учинчи бобида текширилган аёлларнинг клиник ва лаборатория хусусиятлари берилган.

**1-расм**



Текширилганларнинг асосий контингенти 30-39 ёш гуруҳида - асосий гуруҳда 45 нафар ( $42,9 \pm 1,12\%$ ) ва назорат гуруҳида 24 нафар ( $43,6 \pm 1,5\%$ ) аёллар бўлган. 23-29 ёш гуруҳида сезиларли фарқ бўлмади, бу асосий гуруҳда 42 ( $40,0 \pm 1,19\%$ ) аёлни, назорат гуруҳида эса 21 ( $38,2 \pm 1,17\%$ ) аёлни ташкил этди. 40-49 ёш гуруҳида бу кўрсаткичлар асосий гуруҳда 18 та ( $17,1\%$ ) бемор ва назорат гуруҳида 10 та ( $18,2\%$ ) бемор бўлди.

Текширилаётган аёлларда менархнинг бошланишининг ўртача ёши  $14,4 \pm 1,5$  ёшни ташкил этди. 1 ва 2 гуруҳларида ҳам аёлларнинг аксарияти 34 ( $70,8 \pm 6,6\%$ ) ва 30 ( $55,6 \pm 6,8\%$ ) менархнинг 15-17 ёшда бошланишини қайд этишди, бу назорат гуруҳидаги бачадон бўйни патологияси бўлмаган аёллардагига қараганда ишончли тарзда,  $p < 0,05$ , кўп бўлди.

Назорат гуруҳи аёлларининг деярли 95% да 91 ( $94,8 \pm 2,3\%$ ) аёлда ҳайз кўриш дарҳол бир маромда давом этган. Ҳолбуки бачадон шиллик қаватининг ўртача дисплазияси бўлган ҳар 10 - беморда ҳамда бачадон шиллик қаватининг енгил дисплазияси бўлган фақат 5 ( $9,3 \pm 3,9\%$ ) ва 8 ( $12,5 \pm 4,8\%$ ) беморда бир маромда давом этган, бу назорат гуруҳига қараганда ишончли тарзда,  $p < 0,005$ , анча кам бўлган.

Текширилган аёлларнинг жинсий фаоллигини таҳлил қилиш учун жинсий функциянинг баъзи кўрсаткичлари ўрганилди.

1 гуруҳ, n= 48



2 гуруҳ, n=54



Назорат гуруҳи,  
n=96



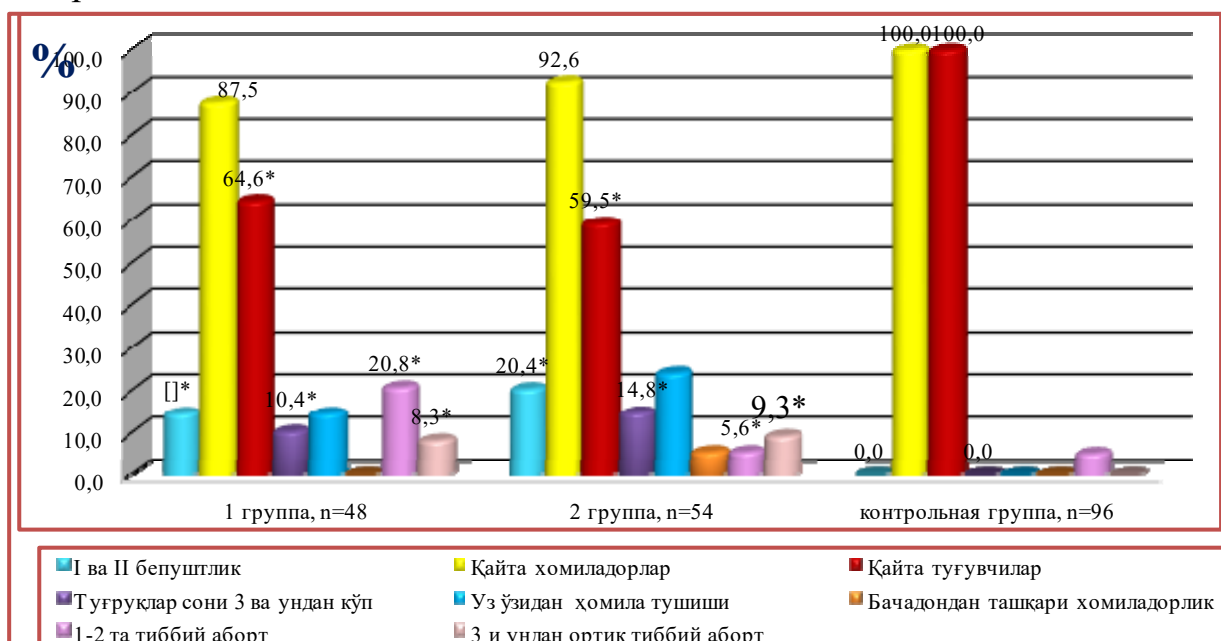
## 2-Расм.Текширилган аёлларнинг жинсий ҳаёти бошланган ёши

2-расм маълумотларига кўра, сўровда иштирок этган аёлларнинг 1-гурухда аксарияти 32 (59,3 ±6,7%) ва 2-гурухда ярмидан кўпи 22 (45,8 ±7,2%) 18-19 ёшда турмуш қуришган, бу назорат гуруҳига нисбатан ишончли тарзда,  $p < 0,05$ , анча кўп.

Текширилганларнинг оилавий аҳволи таҳлили шуни кўрсатдики, бачадон бўйни шиллиқ қавати дисплазияси билан оғриган беморлар орасида, назорат гуруҳида ҳам турмуш қурган аёлларнинг нисбатан устунлик қилиш тенденцияси кузатилди, мос тарзда 79,2 ± 5,9%, 70,4 ±6,2% ва 51,0%.

Енгил дисплази бўлган ҳар 8-бемор, ўртача дисплазияси бўлган ҳар 6-бемор назорат гуруҳининг ва назорат гуруҳидан атиги 2 аёл энг яқин қариндошлари орасида турли хил онкопатология (кўкрак беши саратони, ичак саратони, мия саратони) мавжудлигини кўрсатдилар. Бироқ, бу фарқлар ишончли бўлмади.

Назорат гуруҳида барча аёлларда анамнезиди ҳомиладорлик бўлган. Ҳолбуки, 1 ва 2 гуруҳларида 48 (87.5 ±4.8%) ва 50 (92.6 ±3.6%) беморларда қайта ҳомиладорлик бўлиб, ишончли тарзда,  $p < 0,05$ , сезиларли даражада кам эди. Шундай қилиб, қайтатуғувчилар 31(64.6 ±6.9%) ва 32 (59.3 ±6.7%),  $p < 0,001$ . Бундан ташқари, анамнезида 3 ёки ундан ортиқ туғишлар сони 2-гурух беморларида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўп учради,  $p < 0,05$ .



## Расм-3. Генератив анамнез маълумотлари

Жадвалда кўрсатилганидек, дисплазия бор беморларда акушерлик анамнези сезиларли даражада оғирлашган. Шу жумладан, ўз-ўзидан ҳомила тушиши, ривожланмаган ҳомила, бачадондан ташқари ҳомиладорлик, шунингдек 3 ёки ундан ортиқ тиббий абортлар фақат 1 ва 2 гуруҳларда

кузатилди. Назорат гуруҳида аёллар бундай ҳолатларни кўрсатмадилар. Енгил дисплазияси бўлган 10 нафар ( $20,8 \pm 5,9\%$ ) беморда, назорат гуруҳида 5 нафар ( $5,2 \pm 2,3\%$ ), тиббий абортлар ўтказилган,  $p < 0,05$ .

Машҳур ва кенг қўлланилган контрацепция усуллари орасида бачадон ичи контрацептивлари (БИВ) ишлатилган.

Текширилган аёлларнинг соматик статуси таҳлили асосий гуруҳ аёлларида кўпроқ оғирлашишни кўрсатди.

Текширилаётган беморларда ўтказилган гинекологик патологияни ўрганиш маълумотларини таҳлил қилиш турли хил оғирликдаги дисплазияси бўлган беморларнинг анамнезига сезиларли оғирлашишни кўрсатди.

1-жадвалда текширилган аёллар ўтказган гинекологик касалликларнинг таҳлили келтирилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, дисплазия билан касалланган беморларнинг гинекологик анамнези кўпроқ оғирлашиш бўлган.

### 1-жадвал

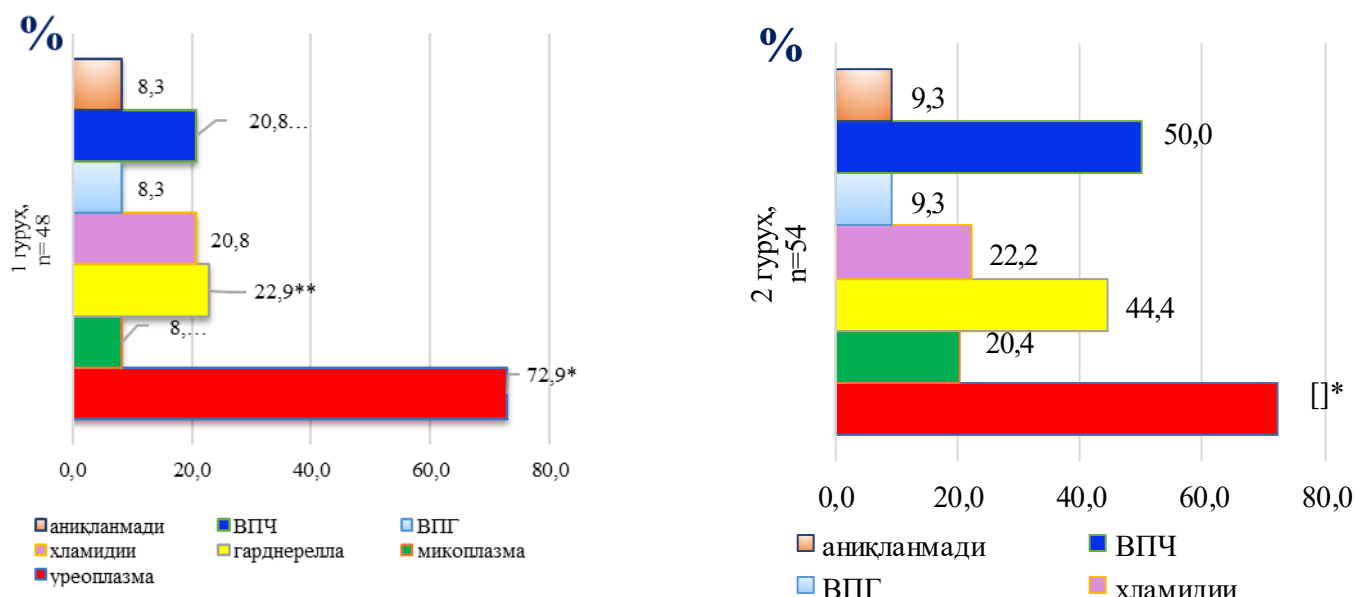
#### Текширилган аёлларда ўтказилган гинекологик патология структураси ( $M \pm m$ ), бем. (%)

Касаллик	1 гуруҳ, n= 48		2 гуруҳ, n=54		Назорат гуруҳи, n=96	
	n	%	n	%	n	%
Эндометрит, бачадон ва ортикларининг яллиғланиши	14	(29,2±6,6%) *	22	(40,7±6,7%) *	5	(5,2±2,3%)
Генитал хламидиоз, уреоплазмоз	11	(22,9±6,1%) *	16	(29,6±6,2%) *	5	(5,2±2,3%)
Ҳайз циклининг бузилиши	9	(18,8±5,6%) *	15	(27,8±6,1%) **	3	(3,1±1,8%)
Тухумдонлар кистаси	2	(4,2±2,9%)	5	(9,3±3,9%)	-	-
I бепуштлик	2	(4,2±2,9%)	3	(5,6±3,1%)	-	-
II бепуштлик	5	(10,4±4,4%)	9	(16,7±5,1%)	-	-
Бачадон бўйни яллиғланиши	19	(39,6±7,1%) **	27	(50±6,8%) **	3	(3,1±1,8%)
Бачадон бўйни диатермокоагуляцияси	7	(14,6±5,1%)	16	(29,6±6,2%) **	3	(3,1±1,8%)
Бачадон бўйни кимёвий коагуляцияси	6	(12,5±4,8%)	9	(16,7±5,1%)	-	-

Изоҳ: \*-p < 0,05, \*\*-p < 0,005, \*\*\*-p < 0, назорат гуруҳи билан таққослаганда фарқлар ишончлилиги; ^- p < 0,05, ^^-p < 0,005, ^^ p < 0,001 1 ва 2 гуруҳлар ўртасида фарқлар ишончлилиги

Шунингдек, 1- гуруҳ ҳар 5- ва 2-гуруҳ ҳар 2-беморларида илгари ҳайз цикли бузилиши бўлган - 9 ( $18,8 \pm 5,6\%$ ) ва 15 ( $27,8 \pm 6,1\%$ ), бу назорат гуруҳидаги ҲЦБ частотасига нисбатан сезиларли даражада тез учради, мос равишда  $p < 0,05$  ва  $p < 0,001$ .

Барча текширилган аёлларда бактерио-вирусли инфекция борлиги учун бачадон бўйни секретини суртмаси ПЗР усулида текширилди, натижалари 6-жадвалда келтирилган.



**Расм-4. Текширилган аёлларда бактерио-вирусли инфекция структураси**

4-расмдан кўришиб турибдики, энг кўп тарқалган инфекция уреоплазмоз бўлиб - барча беморларнинг 3/4 қисмида ва 1-гурӯҳда 35 (72,9 ± 6,4%) ва 2-гурӯҳда 39 (72,2 ± 6,1%) беморларда аниқланди.

Генитал микоплазмоз мос равишда 1-гурӯҳда 4 (8,3 ± 3,98%) ва 2-гурӯҳда 11 (20,4-гурӯҳда 5,5%) беморларда аниқланган. Енги дисплазияси бўлган беморларда гарднереллез ҳар 5-беморда, ўртача дисплазияси бўлган беморларда эса беморларнинг деярли ярмида 24 (44,4±6,8%) ташхисланди.

Кольпоскопик текширув натижалари 2-жадвалда келтирилган.

**2-жадвал**

**Текширилган аёлларда кольпоскопик белгилар структураси (M±m), бем. (%)**

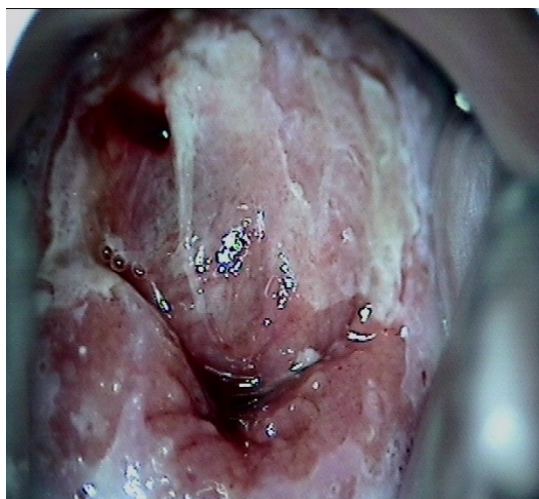
	Кольпоскопик белгилар	Асосий гурӯҳ, n= 102	%	Назорат гурӯҳи, n= 96	%
1	Нормал кольпоскопик ҳолат:				
	Оригинал МПЭ	-	-	12	12,5
	Эктопия	-	-	26	27,1
	Нормал трансформация соҳаси	-	-	84	87,5
2	Атипик кольпоскопик ҳолат	102	100		
А.	Трансформация зонасида:				
	Ацето-оқ эпителий	64	62,7	-	
	Лейкоплакия (нозик, дағал)	16	15,7	-	

	Мозаика (нозиқ, дағал)	25	24,5	-	
	Пунктуация (нозиқ, дағал)	19	18,6	-	
	Йоднегатив зоналар	67	65,7	-	
	Атипик томирлар	19	18,6	-	
Б.	Трансформация зонасидан ташқарида:				
	Ацето-оқ эпителий	47	46,1	-	-
	Лейкоплакия	18	17,6	-	-
	Мозаика	19	18,6	-	-
	Пунктуация	37	36,3	-	-
	Йоднегатив зоналар	70	68,6	-	-
	Атипик томирлар	26	25,5	-	-
3	Carcinoma in situ	-	-	-	-
4	Қониқарсиз кольпоскопик ҳолат:				
	МПЭ ва ЦЭ кесинмаси кўринмайди	58	56,9	-	-
	Эктропионлар	36	35,3	-	-
	Чин эрозиялар	9	8,8	-	-
	Бошқа (аралаш) кўриниш	-	-	-	-
	Кондиломатоз НПО	102	100	-	-
5	Папилломатоз НПО	-	-	-	-
	Лейкоплакия НПО	-	-	-	-

Асосий гуруҳ аёлларидаги кольпоскопик кўриниш атипик кольпоскопик белгилар билан ажралиб турди. Бу гуруҳда энг кўп трансформация зонасида – 80 (78,4%) ёки трансформация зонасидан ташқарида – 71 (69,6%) атипик кольпоскопик кўриниш белгилари бўлди (рис 2-6).



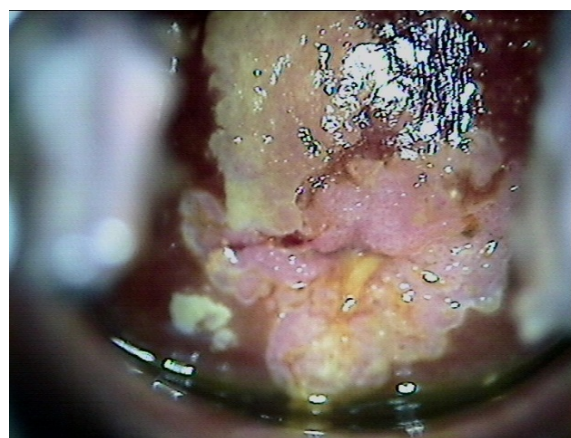
Расм.1. Бемор С., 28 ё. бачадон бўйни эктопияси.



Расм. 2. Бемор М., 35 ёш. Нормал колпоскопик нақш. Ацетобел эпители, кўпол тиниш белгилари, бачадон бўйни каналининг полипозси.



Расм.3. Бемор Р., 41ёш. Атипик трансформация зонаси. Ацетобел эпителийси.



Расм.4. Бемор Р., 41ёш. атипик зонаси трансформация. Ёод салбий зонадир.

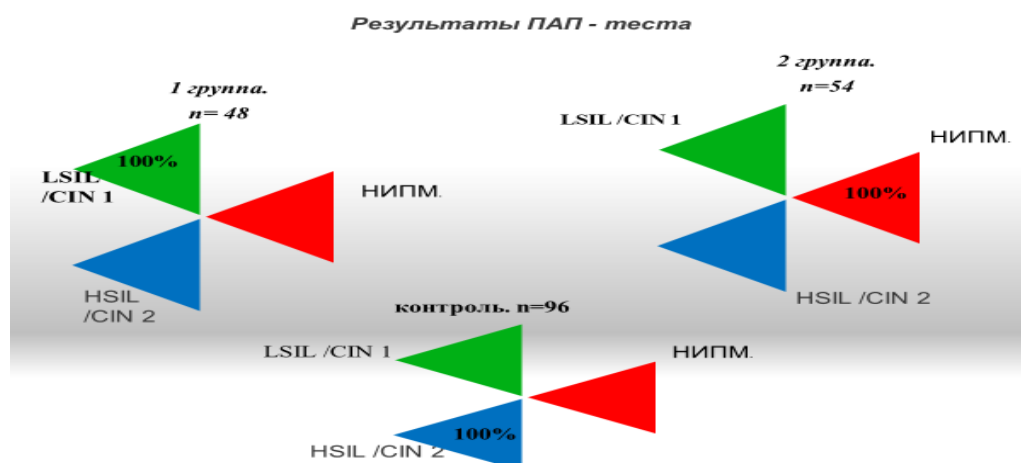


Расм.5. Бемор Ю., 44ёш. Қўпол мозаиканинг колпоскопик сурати.



Расм. 6. Бемор А., 28 ёш. Атипик зонаси трансформация. Тиниш белгилари.

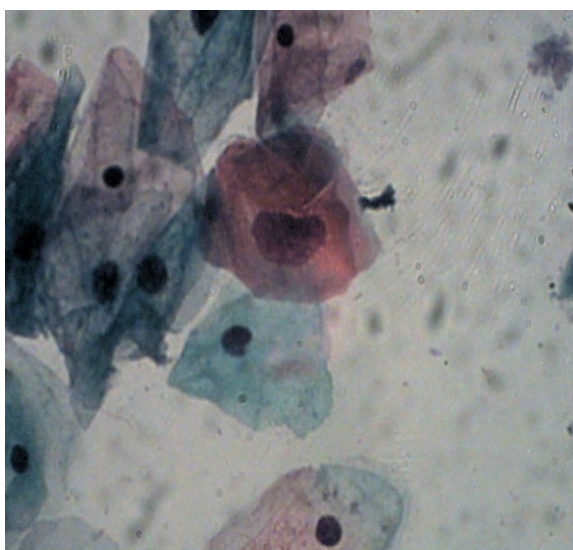
Барча текширилган беморлар суртмалари Папаниколау усулида цитологик текширувдан ўтказилди. Цитологик текширишнинг олинган натижалари 5-жадвалда келтирилган



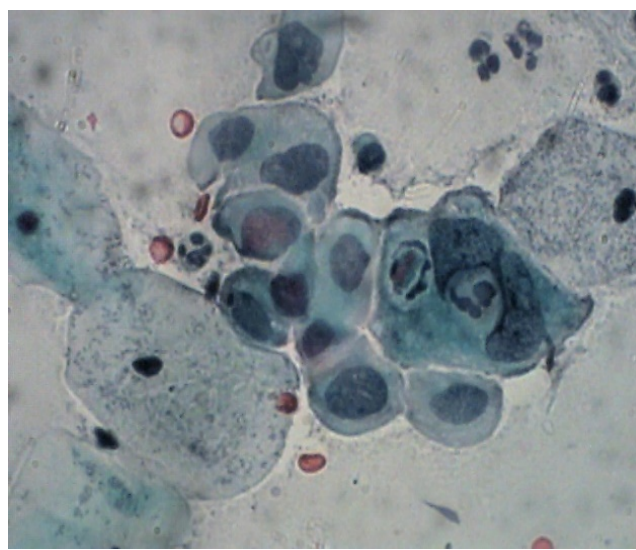
## Расм-5. Текширилган аёлларда цитологик текширув натижалари

ПАП тестлари LSIL/CIN1 тоифасига тўғри келди. Бўялган суртмаларда кўп қаватли ясси эпителийнинг оралиқ ва юза қатлами хужайраларида шикастланиш кузатилди. Ушбу шикастланишлар ядро ўлчамининг номутаносиб ўсиши (ядро хужайра майдонининг ярмидан камини эгаллайди), ядронинг нотекис контурлари ва шакллари, ядроларнинг гиперхромияси, икки ядролилик, хроматиннинг нотекис конденсацияси, ядро мембранасининг қалинлашиши, ядрочаларнинг сони, ўлчами ва шаклидаги аномалия, цитоплазматик бўшлиқ (койлоцит), кератинизация кузатилди.

Ядроларнинг ўртача ёки аниқ гиперхромияси, хроматиннинг бироз дағаллиги, патологик кератинизация ҳам қайд этилди (7-8-расм).



Расм.7. Бемор Ю., 38 ёш. паст даражадаги Скуамоз интраэпителиал шикастланишлар. (LSIL/CIN 1).



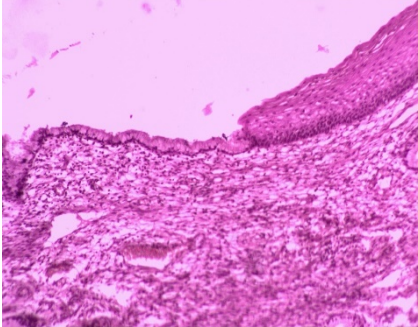
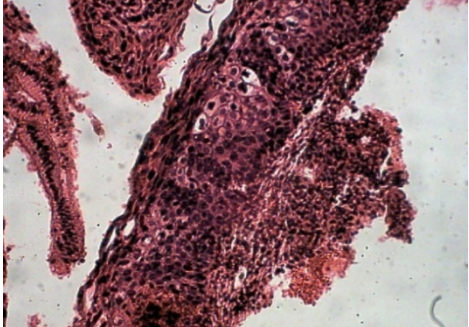
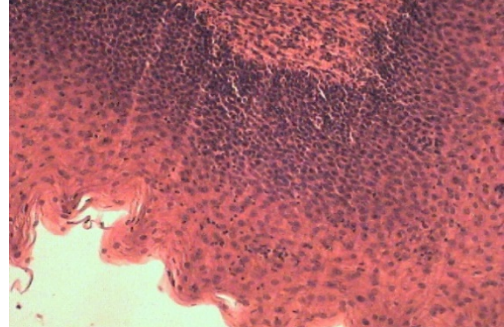
Расм. 8. Бемор З., 28 ёш. Юқори даражадаги скуамоз интраэпителиал узгаришлар (HSIL /CIN 2).

БИОПСИЯЛАР СОНИ.  
n=124



## Расм-6. Гистологик тадқиқотлар натижаларининг тузилиши

Назорат сифатида цервикал пластик жарроҳлик ёки уни олиб ташлашни талаб қиладиган бачадон бўйни элонгацияси (12), ески бачадон бўйни йиртилиш (3), бачадон миомаси (4) учун операция қилинган 5 беморнинг цервикслари назорат сифатида хизмат қилди

		
<p>Расм.9. С., 42 ёш Нормал гистологик расм кин қисмидаги бачадон бўйининг бир қисми. КЯЭ и ЦЭ. Ок10х Об10</p>	<p>Расм.10. Ю., 43 ёш. Кучсиз (койлоцитарная) дисплазия КЯЭ бачадон бўйни. Паракератоз. Ок10х Об20.</p>	<p>Расм.11. Р., 46 ёш. Уртача дисплазия КЯЭ. юза қатламлари ўзгаришсиз бўлади. Гематоксилин-эозиннинг бўялиши. Ок15Хоб40.</p>

48 (47,1%) беморларда енгил дисплази билан бир хил кўпайиш кузатилади. Эпителий тўқимасининг полиморф пролифератив ўзгаришлари ривожланиш давомида аниқланади, ҳужайра ядролари гиперхром бўлади.

Базал қатламда ҳужайралар сони кўпаяди, сохта ёки атипик митозлар юзага келади. Цитоплазмаси базофил, ядролари анча катта бўлади. Ҳужайраларнинг жойлашиши бузилади. Шу билан бирга, базал мембранаси ўз тузилишини сақлаб қолади.

Шуни таъкидлаш керакки, гистологик текширув пайтида ўртача дисплазия ҳолатида эпителийнинг юза қатламлари бир текис пролиферацияланади ва гиперплазиянинг барча морфологик белгиларини – ҳужайраларнинг бир текис катталаниш тартибини сақлайди. Уларнинг орасида ядроси бўлмаган ҳужайралар ёки гиперхром ядрога эга ҳужайралар учрайди. Цитоплазма вакуолизланган. Шу билан бирга кўп қаватли ясси эпителийнинг юза қатламлари ўзгармайди. Бачадон бўйни ўртача дисплазияси ҳолати кўп қаватли ясси эпителийнинг пастки қатламларининг шикастланиши билан тавсифланади, базал мембранаси эса бузилмасдан қолади.

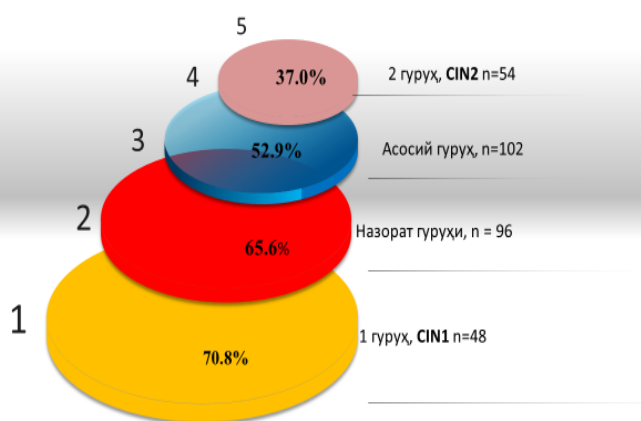
Бачадон бўйни биоптатларини гистологик текшириш натижаларини таҳлил қилиш ва уларни цитология маълумотлари билан таққослаш ПАП тестининг етарлича юқори спецификлигини кўрсатди.

Диссертациянинг "Бачадон бўйни шиллик қаватининг цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларда молекуляр-генетик полиморфизмларни ўрганиш натижалари" номли тўртинчи бобида бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси билан оғриган беморларда VEGFA (G634C) полиморф вариантнинг хусусиятлари ва роли ўрганилди.

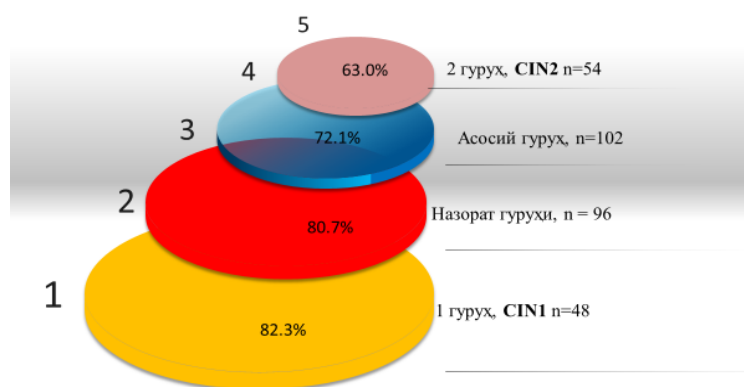
Цервикал интраэпителиал неоплазия бўлган беморларда VEGFA (G634C) ген полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари нисбатларининг тақсимланишини таҳлил қилиш (беморларнинг асосий гуруҳи: CIN1 и CIN2) назорат гуруҳи билан солиштирганда G аллел ташувчисининг 80,7% дан 72,1% гача пасайиши ва С аллел ташувчисининг 19,3% дан 27,9% гача ўсиши аниқланди. Ушбу хусусиятларга мувофиқ, генотипларнинг учта вариантынинг ташувчи фракцияларида ҳам ўзгаришлар аниқланди.

Беморларнинг асосий гуруҳидаги аллеллар ва генотипларнинг тарқалиши уларнинг назорат гуруҳидаги тарқалишидан жуда сезиларли даражада фарқ қилди, CIN2 нинг ҳосил бўлиши, бу кичик С аллелини ташувчилар ва VEGFA (G634C) генининг G/C/C вариантынинг генотиплари улушининг кўпайиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатиши мумкин (9-жадвал).

Генотиплар тақсимланиши частотаси  
G/G, G/C, C/C

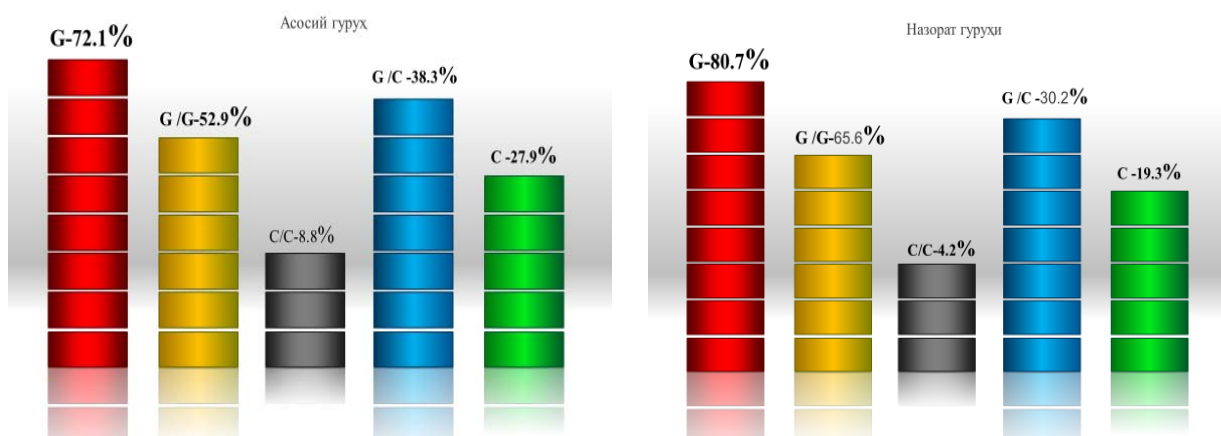


Аллеллар частотаси  
G, C



### Расм-7. Цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда VEGFA (G634C) гени полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар улуши тақсимланишининг хусусиятлари

Беморларнинг асосий гуруҳида G ва C аллелларининг частотасида уларнинг фракцияларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжуд бўлиб, G аллелларини ташиш ҳолатларининг пасайиши билан тавсифланади ( $\chi^2 = 4.107$ ;  $p = 0.045$ ;  $OR = 0.616$ ; 95% CI: 0.386 - 0.984) ва C аллелини ташиш ҳолатларининг беморлар орасида 1,6 мартага кўпайиши кузатилди ( $\chi^2 = 4.107$ ;  $p = 0.045$ ;  $OR = 1.624$ ; 95% CI: 1.016 - 2.596).



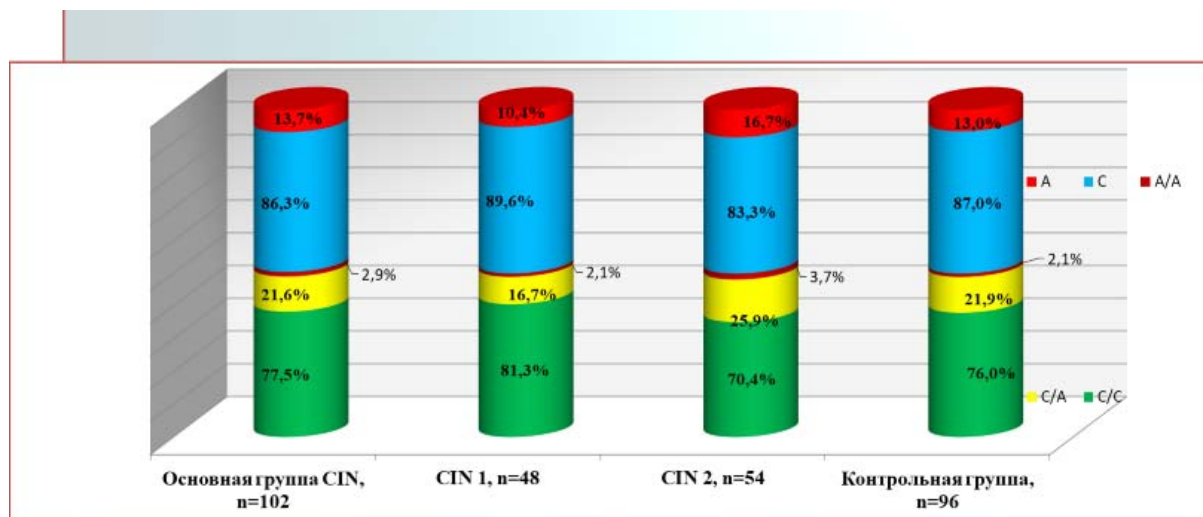
**Расм-8. Цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда VEGFA (G634C) гени полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар частотаси тақсимланишини ўрганиш натижалри**

Бинобарин, юқоридаги маълумотлардан шундай хулоса қилиш мумкинки, 2 - гуруҳда- VEGFA (G634C) ген полиморфизми бўйича CIN2 билан оғриган беморларда дисплазия ривожланишига нисбатан G аллел варианти ва G/G генотипик варианти протектив таъсирининг ишончли тарзда даражада камайиши кузатилади.

Шу билан бирга, аллел C ( $\chi^2=9.431$ ;  $p=0.001$ ; OR=0.366; 95% CI: 0.193-0.695) ва генотиплар G/C ( $\chi^2=9.009$ ;  $p=0.001$ ; OR=0.276; 95% CI: 0.119-0.64) статистик жиҳатдан CIN2 ривожланишига хавфнинг сезиларли даражада ортиши билан боғлиқ бўлди, ҳолбуки гуруҳлар ўртасида мутант C/C генотипига нисбатан ҳеч қандай муҳим фарқлар топилмади ( $\chi^2=0.746$ ;  $p=0.406$ ; OR=0.533; 95% CI: 0.128-2.223).

Шундай қилиб, CIN1 ва CIN2 билан касалланган беморларда (асосий гуруҳ) VEGFA (G634C) генининг полиморфизм хусусиятларини ўрганиш натижасида олинган натижалар C аллелини ташувчилик CIN ривожланиш хавфининг 1,6 марта ошиши ўртасида статистик жиҳатдан муҳим боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлади, шунингдек, ноқулай генотиплар G/C ва C/C ташувчиларида касаллик хавфини 1,43 марта ва 2,2 мартадан кўпроқ ошиши мойиллик аниқланди.

Кейин биз бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларда COL1A1 (C1997A) генининг полиморф вариантнинг хусусиятлари ва ролини ўрганиб чиқдик .

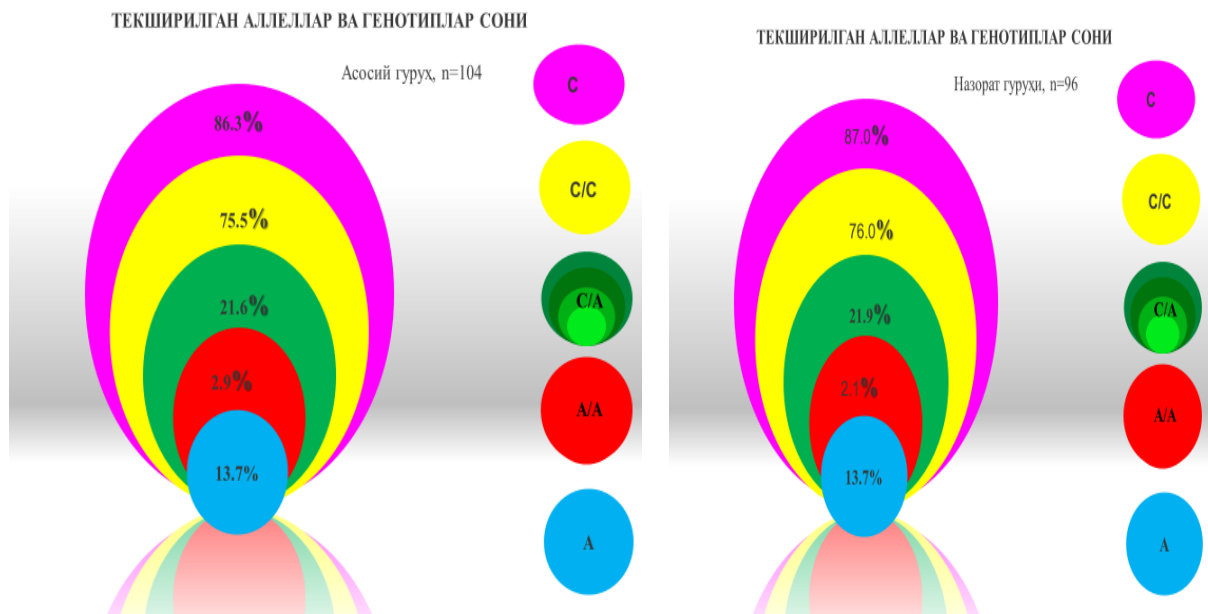


Группы	АЛЛЕЛИ	ГЕНОТИПЫ
Основная группа с CIN, n=102	A: $\chi^2=0.042$ ; p=0.846; OR=1.063; 95%CI: 0.593 - 1.907	C/C: $\chi^2=0.008$ ; p=0.933; OR=0.97; 95%CI: 0.498 - 1.891; C/A: $\chi^2=0.003$ ; p=0.961; OR=0.982; 95%CI: 0.513 - 1.881; A/A: $\chi^2=0.418$ ; p=0.7; OR=1.424; 95%CI: 0.235 - 8.622.
CIN 1, n=48	A: $\chi^2=0.407$ ; p=0.531; OR=0.777; 95%CI: 0.358 - 1.687	C/C: $\chi^2=0.502$ ; p=0.485; OR=1.365; 95%CI: 0.577 - 3.228; C/A: $\chi^2=0.54$ ; p=0.473; OR=0.714; 95%CI: 0.291 - 1.754; A/A: $\chi^2<3.84$ ; p>0.5.
CIN 2, n=54	A: $\chi^2=0.748$ ; p=0.405; OR=1.336; 95%CI: 0.693 - 2.576	C/C: $\chi^2=0.578$ ; p=0.46; OR=0.748; 95%CI: 0.354 - 1.581; C/A: $\chi^2=0.317$ ; p=0.59; OR=1.25; 95%CI: 0.575 - 2.71882; A/A: $\chi^2=0.35$ ; p=0.568; OR=1.808; 95%CI: 0.254 - 12.862.

### Расм-9. Цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда COL1A1 (C1997A) гени полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар улуши тақсимланишининг хусусиятлари

Шундай қилиб, CIN билан касалланган аёллар гуруҳида ва назорат гуруҳида С аллели 86,3% ва 87,0% ҳолларда, А аллели эса мос равишда 13,7% ва 13,0 ҳолатларда аниқланди. Шу билан бирга, генотипик вариантларга нисбатан тегишли тақсимот кузатилди: CIN билан касалланган беморлар гуруҳида C/C, C/A ва A/A генотиплари мос равишда 75,5%, 21,6% ва 2,9% беморларда, соғломлар орасида эса мос равишда 76,0%, 21,9% ва 2,1% ҳолатларда аниқланди.

Назорат билан солиштирганда CIN билан касалланган аёллар умумий гуруҳи орасида, аллел С ( $\chi^2=0.042$ ; p=0.0846; OR=0.941; 95%CI: 0.526 - 1.683) ва А ( $\chi^2=0.042$ ; p=0.846; OR=1.063; 95%CI: 0.593 - 1.907) частотаси жиҳатидан фарқлар статистик ишончли бўлмади .



**Расм-10.Цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда COL1A1 (C1997A) гени полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар частотасининг қиёсий таҳлили**

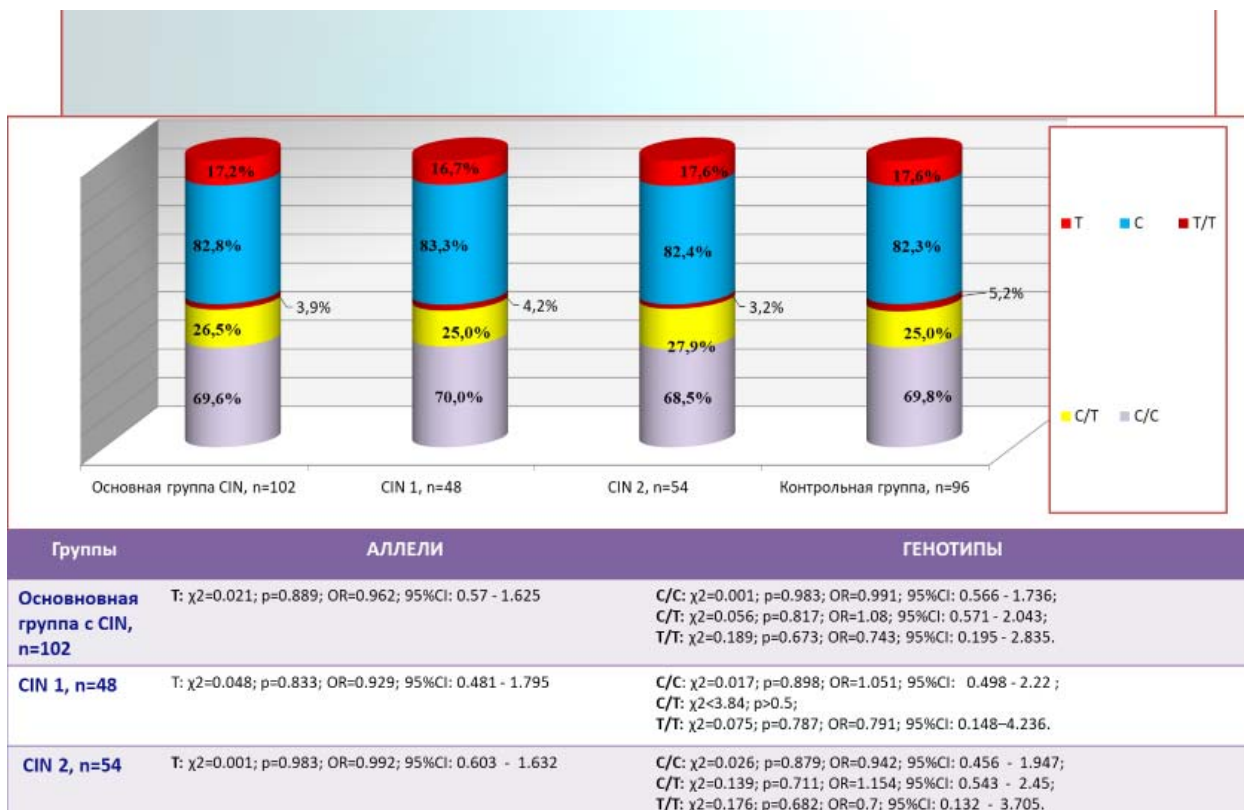
Назорат гуруҳи билан таққослаганда 2 - гуруҳидаги CIN2 билан касалланган беморлар орасида COL1A1 (C1997A) гени полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари вариантларини тақсимланиши хусусиятларини таққослаш таҳлили ҳам аллел C ( $\chi^2=0.748$ ;  $p=0.405$ ;  $OR=0.749$ ;  $95\%CI: 0.389 - 1.442$ ) ва A ( $\chi^2=0.748$ ;  $p=0.405$ ;  $OR=1.336$ ;  $95\%CI: 0.693 - 2.576$ ) частотаси улушида ишончлиликни йўқлигини кўрсатди, шу билан бирга генотип C/C ( $\chi^2=0.578$ ;  $p=0.46$ ;  $OR=0.748$ ;  $95\%CI: 0.354 - 1.581$ ), C/A ( $\chi^2=0.317$ ;  $p=0.59$ ;  $OR=1.25$ ;  $95\%CI: 0.575 - 2.71882$ ) ва A/A ( $\chi^2=0.35$ ;  $p=0.568$ ;  $OR=1.808$ ;  $95\%CI: 0.254 - 12.862$ ) частотаси улушида ҳам.

Айни пайтда, бизга CIN1 ва CIN2 билан касалланган аёллар гуруҳлари ўртасидаги фарқларни ўрганиш жуда қизиқарли бўлди. Шу муносабат билан биз CIN2 билан касалланганларда қулай C аллелини 1,72 мартага (89.6% га қарши 83.3%;  $\chi^2=1.677$ ;  $p=0.197$ ;  $OR=1.72$ ;  $95\% CI: 0.757 - 3.908$ ) ва C/C генотипини 1,83 мартага (81.3% против 70.4%;  $\chi^2=1.626$ ;  $p=0.203$ ;  $OR=1.83$ ;  $95\% CI: 0.724 - 4.601$ ) камайиш тенденциясини кузатишда муҳим фактларни топдик. Бундан ташқари, аллел ва генотип вариантларининг полиморфизм бўйича тақсимланишини таҳлилида 2-гуруҳда ноқулай гетерозигот генотип C/A (16.7% против 25.9%;  $\chi^2=1.288$ ;  $p=0.262$ ;  $OR=0.571$ ;  $95\% CI: 0.217 - 1.503$ ) частотасининг ўсиш тенденцияси кузатилди.

Шундай қилиб, CIN билан касалланган аёлларнинг умумий гуруҳида ҳам, 1 ва 2 гуруҳларда ҳам COL1A1 (C1997A) геннинг полиморфизм хусусиятлари бўйича тадқиқотлар ушбу геннинг аллелик ва генотипик вариантларини ташувчисида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар йўқлигини тасдиқлади. Шу билан бирга, CIN1 ва CIN2 билан касалланган беморлар гуруҳлари ўртасида C аллел ва C/C генотипининг частоталаридаги

аниқланган фарқлар уларнинг CIN2 шаклланишидаги ҳимоя ролига мойиллигини кўрсатади, ноқулай C/A генотипига нисбатан эса CIN2 шаклланиш хавфини ошириш тенденцияси кузатилди.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи CIN1 ва CIN2 бўлган беморлар орасида ва бачадон бўйни шиллиқ қаватининг патологияси бўлмаган аёлларда MMP2 (C1306T) ген полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталарининг учраш хусусиятларини баҳолаш бўлди.



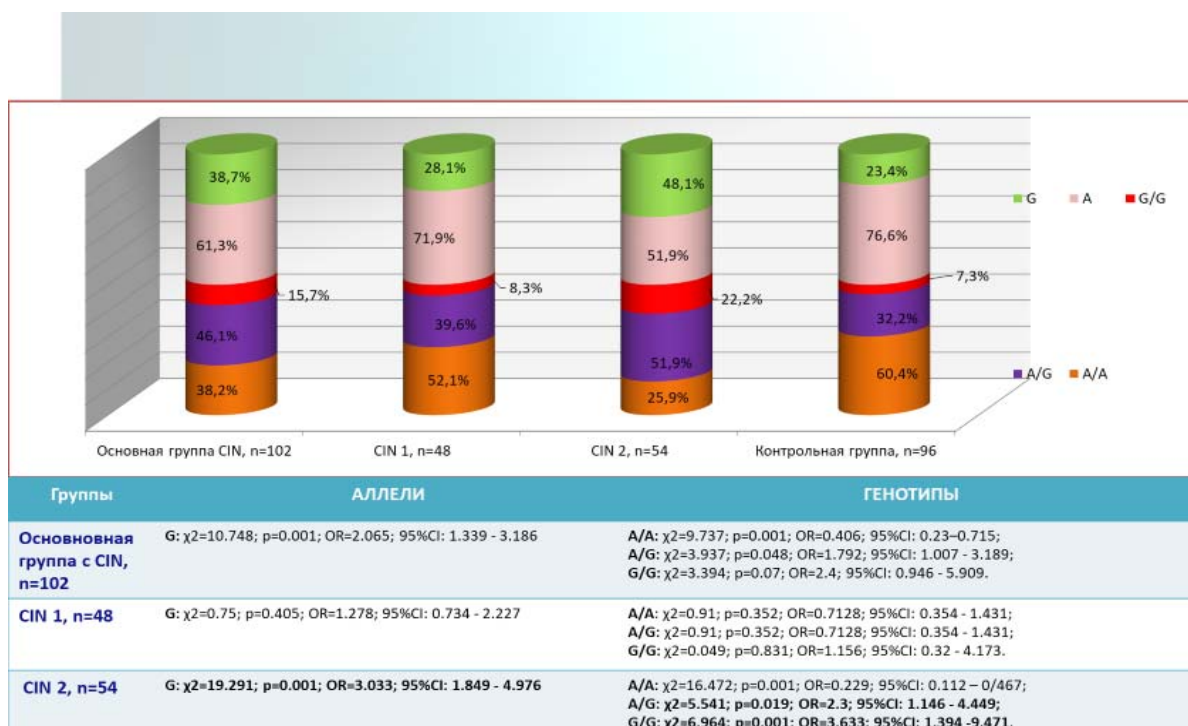
### Расм-11.Цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда MMP2 (C1306T) гени полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар улуши тақсимланишининг хусусиятлари

CIN1 билан касалланган беморларда MMP2 (C1306T) генининг полиморфизми бўйича аллел ва генотипларнинг частотаси тақсимотини таҳлил қилиш аллел C (83.3% га қарши 82.3%) ва T (16.7% га қарши 17.7%), шунингдек, генотип C/C (70.8% га қарши 69.8%), C/T (25.0% га қарши 25.0%) ва T/T (4.2% га қарши 5.2%) частотасини аниқлаш имконини берди, бу кўрсаткичлар назорат гуруҳидаги ўхшаш кўрсаткичларнинг частоталаридан яққол фарқ қилмади.

Ушбу маълумотлар MMP2 (C1306T) генининг полиморф вариантини CIN шаклланишининг генетик башоратчиси сифатида аниқлашга имкон бермайди.

Биз цервикал неоплазия ривожланишининг башоратчиси деб ҳисобланган MMP9 (A279G) матрицали металлопротеиназа генини ўрганиб чиқдик.

MMP9 (A279G) генининг полиморфизми бўйича аллел ва генотип вариантларининг учраш хусусиятларини ўрганиш, бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг энгил ва ўртача оғирликдаги шакли бўлган беморларнинг асосий гуруҳида назорат билан таққослаганда A (61,3% ва 76,6%) ва G (38,7% ва 23,4%) аллеллари миқдори назорат гуруҳи орасида ҳолатлардан фарқ қилди.



**Расм-12.Цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда MMP9 (A279G) гени полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар улуши тақсимланишининг хусусиятлари**

CIN1 билан касалланган беморларда MMP9 (A279G) генининг полиморфизми бўйича аллел ва генотиплари частоталарининг учраш хусусиятларини баҳолашда биз назорат гуруҳидаги шу кўрсаткичларга нисбатан A аллел улушининг пасайишини (71,9% га қарши 76,6%) ва G аллел улушининг (28,1% га қарши 23,4%) ўсишини аниқладик. Шу билан бирга, CIN1 билан касалланган аёллар гуруҳида ёввойи A/A генотипнинг частотаси бирмунча паст (52,1% га қарши 60,4%) ва A/G генотип (39,6% га қарши 32,3%) ва G/G генотип (8,3% га қарши 7,3%) частотаси юқори бўлди.

Шу билан бирга, аниқланган оғишлар CIN билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳига қараганда камроқ аниқланди, бу CIN2 билан касалланган аёллар гуруҳи туфайли уларда оғишлари энг катта даражаси боғлиқ эди.

Шунга кўра, кўрсатилган натижалар MMP9 (A279G) гени полиморф вариантларининг ноқулай аллелини ва генотипларини CIN шаклланиш хавфи юқори бўлган генетик башоратчилар сифатида аниқлашга имкон беради.

Аниқланган статистик жиҳатдан муҳим фарқлар MMP9 (A279G) гени

полиморфизмидаги G аллелининг ва A/G ва G/G генотипларининг CIN2 ривожланиш хавфини 3,033, 2,3 ва 3,633 марта ошишдаги ролини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, бачадон шиллик қаватининг КЯЭ дисплазияси бўлган ва бўлмаган беморларда MMP9 (A279G) генининг полиморфизм хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган натижалар кўриб чиқилган генетик полиморфизм ва CIN нинг ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади.

Хусусан, унинг дисплазия ривожланиш механизмларига қўшган ҳиссаси назорат гуруҳига нисбатан CIN билан касалланган беморлар орасида функционал жиҳатдан ноқулай G аллелининг 2,065 баравар ( $\chi^2=10.748$ ;  $p=0.001$ ; 95%CI: 1.339 - 3.186) ва A/G генотипининг деярли икки баравар кўпайиши ( $\chi^2=3.937$ ;  $p=0.048$ ; 95%CI: 1.007 - 3.189) билан тасдиқланди.

Олинган натижалар MMP9 (A279G) ген полиморфизмининг CIN ривожланишининг патогенезидаги муҳим ролини исботлади, бу эса уни ушбу патологиянинг бошланишини генетик башорат қилувчи деб ҳисоблаш имконини беради.

Шундай қилиб, ишимизнинг бачадон бўйни бачадон интраэпителиал неоплази бўлган беморларда VEGF (rs2010963), COL1A1 (rs1107946), MMP-2 (rs243865) ва MMP-9 (rs17576) молекуляр генетик полиморфизми хусусиятларини ўрганиш ва уларнинг CIN прогрессияни шакллантиришдаги ҳиссасини баҳолаш натижаларини келтирилган боби муҳокамасини яқунлар эканмиз, қизиқарли маълумотлар олинганлигини таъкидлаб ўтамыз.

Хусусан, CIN билан касалланган аёлларнинг асосий гуруҳида C аллел вариантининг ишончли ассоциацияси ва VEGFA (G634C) генининг ноқулай G/C и C/C генотипларнинг юқори тенденцияси аниқланди, CIN2 аёллар гуруҳида VEGFA (G634C) ген полиморфизми бундай аллел ва генотипик вариантлардаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар туфайли патологиянинг ривожлантириш хавфи мавжуд деб ҳисобланди. Бинобарин, олинган маълумотлар VEGFA (G634C) ген полиморфизмининг CIN2 шаклланиши механизмларида иштирок этишини исботлайди, бу эса уни CIN2 ривожланишини юқори хавфининг прогностик генетик белгиси сифатида аниқлашга имкон беради.

Бундан ташқари, биз MMP2 (C1306T) генетик полиморфизми ва CIN ривожлантириш хавфи ошиши ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик топилмади.

Ҳолбуки, CIN билан касалланган аёллар гуруҳларида MMP9 (A279G) гени полиморфизмига келсак, биз кўриб чиққан генетик полиморфизм ва CIN нинг ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқликни топдик, назорат гуруҳи билан солиштирганда CIN гуруҳи беморларида бу функционал жиҳатдан ноқулай G аллеллари ва A/G генотипининг сезиларли ошиши билан тасдиқланди.

Шундай қилиб, дисплазия бўлган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида фақат икки генларда - VEGFA (G634C) ва MMP-9 (A279G) аллел ва генотиплар ташувчиликда муҳим фарқлар аниқланди, бу уларнинг Ўзбекистонда CIN шаклланиши ва ривожланиш хавфи юқорилигида муҳим

ҳиссаси борлигини исботлайди, чунки текширилганларнинг барчаси ўзбек миллатига мансуб ва республиканинг туб аҳолиси эди.

VEGFA (G634C) ва MMP-9 (A279G) генлари полиморфизмини аниқлаш ва ушбу беморларни малигнизация бўлиши мумкин хавфли гуруҳига ўз вақтида киритиш, зарур терапевтик ва диагностика тадбирларини ўтказиш бачадон бўйни саратонининг олдини олишга ёрдам беради.

## ХУЛОСА

“Цервикал интраэпителиал неоплазиянинг ривожланишини клиник ва генетик башоратчилари” мавзуси бўйича олиб борилган диссертация тадқиқоти доирасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Анамнезда уч ва ундан ортиқ туғишнинг кўрсатилиши ва бачадон бўйни шиллиқ қаватининг ўртача дисплазияси ҳосил бўлиш частотаси ўртасидаги боғлиқлик ўрнатилди. Бачадон бўйни шиллиқ қавати ўртача дисплазияси бўлган беморларнинг анамнезида назорат гуруҳига нисбатан 1,7 баробар кўп уч ва ундан ортиқ туққан аёллар аниқланди ( $p < 0,05$ ). Ўз-ўзидан ҳомила тушиши сони, ривожланмаётган ҳомила, шунингдек, 3 ёки ундан кўп марта тиббий абортлар бачадон дисплазияси бўлган беморларда кўпроқ тарқалганлиги аниқланди,  $p < 0,05$ .

2. Текширилган аёлларнинг соматик статусини таҳлил қилиш цервикал дисплазияси бўлган аёлларда сезиларли оғирлашишни кўрсатди. Бачадон бўйни дисплазияси бўлган беморларда анемия, сурункали тонзиллит, сийдик чиқариш тизими касалликлари, қалқонсимон безнинг эндемик катталашиши сезиларли даражада кўп учради. Бачадон бўйни шиллиқ қаватининг енгил дисплазияси бўлган беморлар гуруҳида икки ёки ундан ортиқ соматик патологияларнинг бирга келиши ҳар 5-беморда ва бачадон бўйни шиллиқ қаватининг ўртача дисплазияси бўлган ҳар 4-беморда аниқланди, бу бачадон бўйни патологияси бўлмаган гуруҳга қараганда ишончли тарзда кўп кузатилди.

3. Аниқланган гинекологик патологиянинг таҳлили шуни кўрсатдики, 1- гуруҳ беморларининг ярми -  $50 \pm 7,2\%$  ва 2-гуруҳдагиларнинг аксарияти  $75,9 \pm 5,8\%$  бачадон ва бачадон ортиқларнинг турли хил яллиғланиш касалликларига чалинган, бу назорат гуруҳига қараганда ишончли тарзда кўп кузатилди, мос равишда  $p < 0,05$  ва  $p < 0,005$ . Бачадон шиллиқ қавати КЯЭ нинг ўртача дисплазияси бўлган беморлар гуруҳида бачадон миомаси, аденомиоз 12 марта кўп ташхисланди,  $p < 0,001$ . Енгил дисплазияси бўлган гуруҳда миометрийнинг гиперпластик касалликларига чалинган беморлар сони 6 та ( $12,5 \pm 4,8\%$ ), назорат гуруҳидагиларга нисбатан 6 марта кўп - 2 та ( $2,1 \pm 1,5\%$ ), аммо 1-гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқлар ишончли бўлмади. Тухумдонлар кисталари ва бепуштлик ҳам фақат турли оғирлик даражалари дисплазияси бўлган беморларда кузатилди.

4. Жинсий йўл билан юқадиган инфекцияларнинг жуда юқори частотаси аниқланди. *Ureaplasma spp.*, бактерия шартли кўзғатувчи ҳисобланса-да, - барча беморларнинг 3/4 қисмида ва 1-гуруҳда 35 ( $72,9 \pm 3,4\%$ ) ва 2-гуруҳда 39 ( $72,2 \pm 6,1\%$ ) беморда аниқланди. *Mycoplasma genitalium*

мос равишда 1-гурухда 4 ( $8,3 \pm 3,98\%$ ) ва 2-гурухда 11 ( $20,4 \pm 5,5\%$ ) беморларда топилган. Енгил дисплазияси бўлган беморларда гарднереллёз ҳар 5-беморда, ўртача дисплазияси бўлган беморларда эса – 24 беморнинг деярли ярмида ( $44,4 \pm 6,8\%$ ) ташхис қўйилган. Генитал хламидиоз бир хил частотада кузатилди - ҳар иккала гуруҳнинг ҳар 5-беморида, мос равишда 10 ( $20,8 \pm 5,9\%$ ) ва 12 ( $22,2 \pm 5,7\%$ ). Бироқ, дисплазиянинг оғирлигига қараб гуруҳлараро фарқлар аниқланмади.

5. Юқори онкоген ИПВ ташувчисиликнинг частотасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ИПВ бачадон бўйни шиллик қаватининг енгил дисплазияси бўлган ҳар 5-беморда - 10 ( $20,8 \pm 5,9\%$ ) ва бачадон бўйни шиллик қаватининг ўртача дисплазияси бўлган беморларнинг ярмида-27 ( $50 \pm 6,8\%$ ) аниқланди, фарқлар ишончли,  $p < 0,05$ .

6. Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган беморларда VEGFA (G634C) генининг молекуляр-генетик маркерларининг прогностик аҳамиятини С аллелининг ташувчилик ва бачадон бўйни дисплазияси хавфи 1,6 мартадан ортиқ ортиши, шунингдек, бачадон бўйни дисплазияси билан касалланиш хавфи 1,43 марта ҳамда ноқулай генотиплар G/C ва C/C ташувчиларда 2,2 мартадан кўпроқ ортиши тенденцияси статистик жиҳатдан муҳим боғлиқлик мавжудлиги тасдиқлайди. Ўрта даражали бачадон бўйни дисплазияси хавфи ортиши ва VEGFA (G634C) гени генотипларининг функционал жиҳатдан ноқулай вариантларини ташувчилик ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик аниқланди ( $OR=2.488$ ;  $\chi^2=6.872$ ;  $p=0.001$ ) и MMP9 (A279G) ( $OR=3.033$ ;  $\chi^2=19.29$ ;  $p=0.001$ ).

7. Ўзбекистон аҳолиси беморларида MMP9 (A279G) нинг бачадон бўйни шиллик қавати дисплази ривожланиш механизмларига қўшган ҳиссаси функционал жиҳатдан ноқулай G аллелларининг 2,065 мартага сезиларли даражада ошганлиги билан тасдиқланади ( $\chi^2=10.748$ ;  $p=0.001$ ; 95%CI: 1.339 - 3.186) ва A/G назорат гуруҳига нисбатан CIN билан касалланган беморлар орасида генотип деярли икки марта ( $\chi^2=3.937$ ;  $p=0.048$ ; 95%CI: 1.007 - 3.189). CIN билан касалланган аёлларнинг асосий гуруҳидаги бу фарқлар CIN2 билан касалланган аёллар гуруҳидаги ташувчи акцияларидаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар туфайли кузатилди.

8. Назорат гуруҳи ва бачадон бўйни дисплазияси билан оғриган беморлар ўртасида COL1A1 (C1997A) ва MMP2 (C1306T) генларининг аллелик ва генотипик вариантларини ташувчиликда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар топилмади ( $p > 0,05$ ), бу уларнинг CIN шаклланиш механизмларидаги аҳамияга эга эмаслигини тасдиқлайди.

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

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ХОЛМУРАДОВА АДИБА ШЕРМАМатовна**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ  
ПРОГРЕССИИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ  
НЕОПЛАЗИЙ 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 номером В2020.2. PHD/Tib1114.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.rscs.uz](http://www.rscs.uz)) и Информационно-образовательном портале “Ziyonet” ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:** **Дилфуза Абдуллаевна Алиева**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Наталья Суратовна Надырханова**  
доктор медицинских наук  
**Саидазим Насырович Султанов**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Бухарский 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](mailto: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 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2022 года).

**Р.Э.Ниязметов**

Заместитель председателя Научного Совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук

**М.М.Файзырахманова**

Ученый секретарь Научного Совета по присуждению  
учёных степеней, кандидат биологических наук

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении заболеваний шейки матки, ее патология продолжает оставаться важнейшей проблемой как для теоретической медицины, так и для практической гинекологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на сегодняшний день «... во всем мире рак шейки матки является четвертым по распространенности видом рака среди женщин...»<sup>1</sup> Анализ данных литературы убедительно показывает, что ведущей причиной рака шейки матки является вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного типа. В ответ, на внедрение которого развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN (cervical intraepithelial neoplasia). Как известно, различают три стадии цервикального канцерогенеза - CIN1 (легкая дисплазия), CIN2 (умеренная дисплазия), CIN3 (тяжелая дисплазия).

Во всем мире проводятся широкомасштабные исследования, направленные на проблемы снижения заболеваемости раком шейки матки (РШМ). Анализ литературных источников свидетельствует о том, что методы решения проблемы снижения заболеваемости РШМ необходимо искать в профилактике, ранней диагностике, своевременном и адекватном лечении предраковых заболеваний шейки матки. Между тем биологическое поведение дисплазии многослойного плоского эпителия (МПЭ) слизистой шейки матки, являющейся биологическим субстратом для формирования РШМ, остается в достаточной степени непредсказуемым, в связи с чем в последнее время для оценки агрессивности опухоли большое значение придается молекулярно-генетическим маркерам. В сложившейся ситуации становится актуальным изучение вклада различных молекулярно-генетических маркеров в развитие и прогрессирование дисплазии шейки матки у женщин узбекской популяции, что позволит разработке мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Узбекистане.

В нашей стране перед системой здравоохранения поставлены ряд задач, направленные на повышение качества оказываемых медицинских услуг населению в соответствии с международными стандартами, в том числе ранней диагностике и снижению заболеваний у женщин репродуктивного возраста. В этой связи в комплексных мерах по радикальному совершенствованию системы здравоохранения определены задачи «...увеличения использования качественных медицинских услуг для женщин, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, более расширенная реализация комплексных мер по снижению смертности». Исходя из этого, на сегодняшний день несмотря на большое количество работ, посвященных роли ВПЧ в формировании интраэпителиальных дисплазий и дальнейшем его прогрессировании до РШМ, многие вопросы требуют своего решения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» от 10 ноября 2020 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Результаты исследований, проведенных к настоящему времени в мировом масштабе, показали, что в настоящее время информация о роли генетических детерминантов в прогрессировании цервикальных интраэпителиальных неоплазий неоднозначна (S.P. Dobbs et al, 2000; I. Diaz-Padilla et al, 2012; Z. Haiyan et al, 2017). Определение генетических факторов риска прогрессии CIN до РШМ могут быть основаны на исследовании полиморфизма VEGFA (G634C), COL1A1 (C1997A), MMP-2 (C1306T) и MMP-9 (A279G). Изучение данного набора генов могло бы способствовать внесению ясности в расшифровке молекулярных основ прогрессии CIN (Discacciati et al., 2015), поскольку молекулярно-генетические механизмы персистенции, регрессии или прогрессии CIN, вплоть до инвазивного рака, к настоящему времени до конца не раскрыты (P. A. Cohen., 2019).

Современные знания, полученные при проведении когортных исследований естественного течения ВПЧ-инфекции, несколько изменили традиционные представления о развитии РШМ. CIN 1 и даже некоторые виды CIN 2, возникшие на фоне продуктивной инфекции, имеют относительно благоприятный прогноз и могут быть отнесены к легким повреждениям. В 80-90% случаев ВПЧ CIN элиминируется, однако в 10-20% наблюдений на фоне персистирующей ВПЧ инфекции происходит озлокачествление процесса.

Заслуживают внимания исследования ученых из Узбекистана Д. Ю. Юлдашевой, Каримова Х. Я., Нажмутдиновой Д. К., Бобоева К. Т и др. посвященных изучению клинко-морфологических аспектов предраковых заболеваний шейки матки.

С учетом накопленного опыта становится актуальным детальное изучение прогностических значений молекулярно-генетических предикторов прогрессирования интраэпителиальных неоплазий шейки матки с целью выбора оптимальной тактики ведения таких пациенток.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета №ПЗ-2018-090921394 в рамках темы «Разработка диагностики и лечебно-профилактических мероприятий защиты здоровья матери и ребенка с учетом территориальных особенностей» (2017-2022 гг.).

**Цель исследования:** определение прогностического значения некоторых молекулярно-генетических маркеров у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

**Задачи исследования:**

изучить особенности генеративного анамнеза и соматического статуса у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки;

изучить гинекологический статус и спектр бактерио-вирусной инфекции у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки;

изучить частоту распределения генотипических вариантов генов VEGFA (G634C), COL1A1 (C1997A), MMP-2 (C1306T) и MMP-9 (A279G) у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки различной степени тяжести;

изучить диагностические критерии прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки различной степени тяжести в зависимости от выявленных генотипов.

**Объект исследования.** Диссертационная работа выполнена на основании исследования 102 пациенток (основная группа) с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями слабой и умеренной степеней тяжести, группу контроля составили аналогичные данные 96 женщин с нормальной кольпоскопической картиной, цитологическим заключением негативный к интраэпителиальной неоплазии и малигнизации за период 2017-2022 гг.

**Предметом исследования** явились венозная кровь, отделяемое из уретры, влагалища, мазок с поверхности шейки матки и цервикального канала, фрагменты тканей шейки матки, полученные при биопсии.

**Методы исследования.** В диссертации использованы общеклинические, гинекологические, лабораторно-инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые у пациенток с дисплазией шейки матки установлена взаимосвязь между указанием на три и более родов в анамнезе и частотой формирования умеренной дисплазии слизистой шейки матки, диагностирована высокая частота инфекций, передающихся половым путем, при этом вирус папилломы человека высокоонкогенных типов диагностирован у половины пациенток с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки, что в 2 раза превышало частоту вируса папилломы человека по сравнению с пациентками со слабой дисплазией МПЭ слизистой шейки матки;

впервые у пациенток узбекской популяции выявлено наличие статистически достоверной связи между носительством аллеля С гена VEGFA (G634C), повышением риска развития дисплазии, наличия выраженной тенденции к повышению риска умеренной дисплазии шейки матки у носителей неблагоприятных генотипов G /C и C/C и доказывает участие полиморфизма гена VEGFA (G634C) в механизмах прогрессии от CIN1 к CIN2;

впервые у пациенток узбекской популяции выявлены статистически достоверные различия аллеля G и генотипов A/G и G/G по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в повышении риска развития умеренной дисплазии шейки матки, что позволяет определить его в качестве прогностического генетического маркера высокого риска развития умеренной дисплазии МПЭ слизистой шейки матки;

исследования по изучению особенностей полиморфизма гена COL1A1 (C1997A), а также полиморфного варианта гена MMP2 (C1306T) у пациенток с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки различной степени подтверждают отсутствие статистически достоверных различий в носительстве аллельных и генотипических вариантов данных генов. Результаты не позволяют рассматривать полиморфные варианты генов COL1A1 (C1997A) и MMP2 (C1306T) в качестве генетического предиктора формирования дисплазии шейки матки.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

у пациенток с гистологически подтвержденной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки различной степени тяжести рекомендуется провести обследование на определение неблагоприятных вариантов генотипов генов VEGFA (G634C) и MMP9 (A279G) для выработки тактики ведения пациенток с интраэпителиальной неоплазией слизистой шейки матки;

пациенток с носительством функционально неблагоприятных вариантов генотипов генов VEGFA (G634C) и MMP9 (A279G) следует отнести к группе риска озлокачествления дисплазии шейки матки, поскольку выявленные значимые различия в носительстве аллелей и генотипов гена между группой пациенток с дисплазией и группой женщин без предраковых заболеваний доказывает наличие их весомого вклада в механизм формирования и повышенного риска развития дисплазии шейки матки в Узбекистане, проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий в этой группе пациенток будет способствовать профилактике рака шейки матки.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованием взаимодополняющих результатов и теоретических методов, методически правильным проведением исследований, достаточным количеством обследованных больных, сопоставлением результатов исследований с проведенными за рубежом и в Узбекистане, а также подтверждением результатов уполномоченными государственными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется выявлением у пациенток с дисплазией шейки матки взаимосвязи между указанием на три и

более родов в анамнезе и частотой формирования умеренной дисплазии слизистой шейки матки; у пациенток с дисплазией шейки матки различной степени тяжести диагностирована высокая частота инфекций, передающихся половым путем без межгрупповых различий; анализ носительства вируса папилломы человека показал наличие ВПЧ высокоонкогенных типов у половины пациенток с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки и только у каждой пятой – при слабой дисплазии; у пациенток с дисплазией шейки матки в генах VEGFA (G634C) и MMP-9 (A279G) выявлены значимые различия в носительстве аллелей и генотипов гена между группой женщин без предраковых заболеваний, что доказывает наличие их весомого вклада в механизм формирования и повышенного риска развития дисплазии шейки матки в Узбекистане.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что необходимо провести обследование на определение неблагоприятных вариантов генотипов генов VEGFA (G634C) и MMP9 (A279G) для выработки тактики ведения пациенток с интраэпителиальной неоплазией слизистой шейки матки; пациенток с носительством функционально неблагоприятных вариантов генотипов генов VEGFA (G634C) и MMP9 (A279G) следует отнести к группе риска озлокачествления дисплазии шейки матки.

**Внедрение результатов исследований.** На основе научных результатов, полученных по изучению клинико-генетических предикторов формирования, подготовлена и утверждена методическая рекомендация «Современные методы диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/260 от 30.05 2022 года). Внедрение научных результатов позволило снизить частоту рака шейки матки за счет проведения обследования, диагностики и лечения предраковых заболеваний;

на основе научных результатов, полученных по вопросу индивидуального подхода обследования и ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки подготовлена и утверждена методическая рекомендация «Ayollarda bachadon bo`yni servikal intraepitelial neoplaziyaning davolash algoritmi» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/260 от 30.05.2022 года). Внедрение научных результатов позволило улучшить диагностику и лечение патологии шейки матки;

полученные научные результаты, основанные на определении прогностического значения некоторых молекулярно-генетических маркеров у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, внедрены в практику здравоохранения, в частности в Самаркандском областном перинатальном центре, НИИ «Восточная медицина» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/260 от 30.05.2022 года). Результаты внедрения позволили улучшить диагностику и лечение пациенток с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждены на 9 научно-практических конференциях, в частности, на 5- международных и 4- республиканских конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 21 научных работ, из них 12 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе в 9-республиканских и 3-зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 130 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования. сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения об опубликованных работах, структуре диссертации, а также о внедрении результатов исследований в практику.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд на формирование, диагностику и принципы ведения пациенток с интраэпителиальными неоплазиями многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки»** изложены данные об этиологической роли вируса папилломы человека высокого онкологического риска в формировании интраэпителиальных неоплазий многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки. О вкладе некоторых молекулярно-генетических маркеров в прогрессировании тяжести интраэпителиальных неоплазий многослойного плоского эпителия слизистой шейки матки и принципах диагностики и ведения пациенток с данной патологией.

Во второй главе **«Материал и методы исследования»** описаны основные исследовательские материалы и методы, использованные в диссертации. Работа выполнена на базе Областного перинатального центра в Самарканде с 2018 по 2021 гг., в исследование включены данные клиничко-лабораторного обследования 102 пациенток (основная группа) с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями слабой (1 группа) и умеренной степеней тяжести (2 группа) в возрасте 23-49 лет. Группу контроля составили аналогичные данные 96 женщин с нормальной кольпоскопической картиной, заключением ПАП теста: негативный к интраэпителиальным неоплазии и малигнизации. Пациентки в основную группу отобраны из 1896 женщин, которым проводили комплексное обследование, включившее гинекологический осмотр, УЗИ гениталий,

расширенную кольпоскопию, мазок по Паппаниколау.

*Критериями включения* в исследование явились репродуктивный возраст, гистологическое заключение слабая или умеренная дисплазия многослойного плоского эпителия слизистой оболочки шейки матки.

*Критериями исключения* из исследования явились: половая жизнь менее 3х лет, беременность, лактация, послеродовой период, менопауза, женщины, принимающие оральную контрацепцию или менопаузальную гормональную терапию, онкологические заболевания любой локализации.

В исследовании использованы общеклинические, гинекологические обследования, лабораторные, ультрасонографические, ПЦР диагностика инфекций, передаваемых половым путем, микроскопия мазков выделяемого из уретры, влагалища и цервикального канала, кольпоскопия, цитологическое исследование, гистология биоптатов шейки матки и молекулярно-генетическое исследование.

Статистическая обработка полученных результатов произведена с использованием общепринятых методов параметрической статистики, корреляции, многофакторного анализа и прогнозирования с помощью табличного процессора «Excel». Достоверность нулевой статистической гипотезы оценивали по t критерию Стьюдента на уровне 95% ( $p < 0,5$ ).

В третьей главе диссертации «**Собственные исследования**» приведена клинико-лабораторная характеристика обследованных.

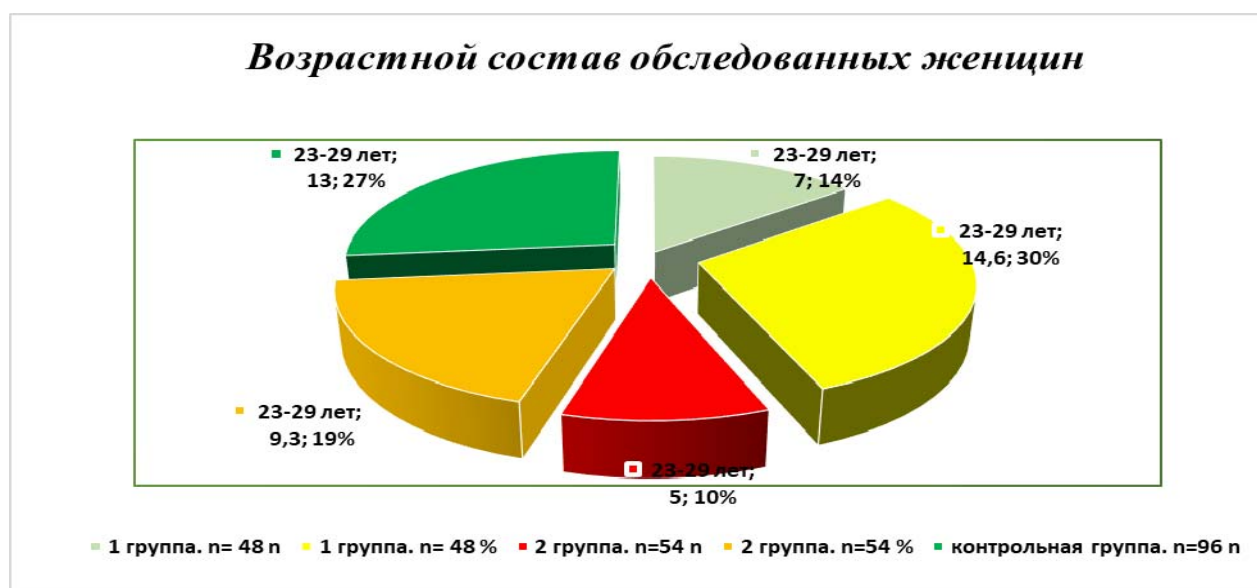


Рис.1

Основной контингент обследованных находился в возрастной группе 30-39 лет - 45(42.9±1.12%) женщины в основной группе и 24(43.6±1.5%) женщин в контрольной группе. Не отмечалось существенной разницы и в возрастной группе 23-29 лет, которая составила 42(40.0±1.19%) женщины в основной группе против 21(38.2±1.17%) женщин в контрольной группе. В возрастной группе 40-49 лет эти цифры составили 18(17.1±2.14%) пациенток в основной группе и 10(18.2±2.8%) пациенток в контрольной группе.

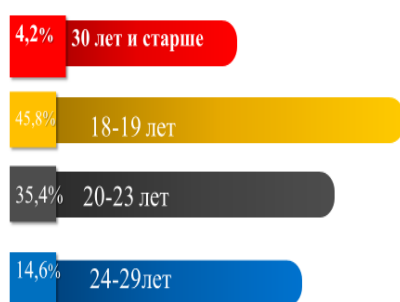
Средний возраст наступления менархе у обследованных женщин составил  $14.4 \pm 1.5$  лет. Как в 1 и во 2 группах большинство женщин 34 ( $70.8 \pm 6.6\%$ ) и 30 ( $55.6 \pm 6.8\%$ ) отметили наступление менархе в 15-17 лет, что было достоверно чаще,  $p < 0,05$ , чем в контроле у женщин без патологии шейки матки. У почти 95% - 91 ( $94.8 \pm 2.3\%$ ) женщин контроля месячные установились сразу. Тогда как сразу установились месячные только у каждой 10-й пациентки с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки 5 ( $9.3 \pm 3.9\%$ ) и 8-й пациентки со слабой дисплазией МПЭ - ( $12.5 \pm 4.8\%$ ), что было достоверно реже, чем в контроле,  $p < 0,005$ .

В целях анализа сексуальной активности обследуемых женщин, были изучены некоторые параметры половой функции. Большинство обследованных женщин 32 ( $59.3 \pm 6.7\%$ ) в 1 группе и чуть меньше половины 22 ( $45.8 \pm 7.2\%$ ) во 2 группе вышли замуж в 18-19 лет, что достоверно чаще по сравнению с группой контроля,  $p < 0,05$ .

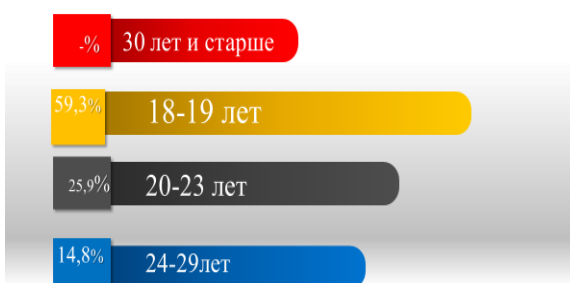
Анализ семейного положения обследованных показал, что среди пациенток с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки, так и в контрольной группе наблюдалась тенденция в преобладании замужних женщин  $79.2 \pm 5.9\%$ ,  $70.4 \pm 6.2\%$  и  $51.0\%$  соответственно. На различную онкопатологию (рак молочной железы, рак кишечника, рак мозга) среди ближайших родственников указали каждая 8-я пациентка со слабой дисплазией, 6-я пациентка с умеренной дисплазией контрольной группы и только 2 женщины из контроля. Однако эти различия не были достоверными.

В контрольной группе все женщины имели в анамнезе беременности. Тогда как в 1 и во 2 группах было достоверно меньше пациенток как повторно беременных 48 ( $87.5 \pm 4.8\%$ ) и 50 ( $92.6 \pm 3.6\%$ ) соответственно,  $p < 0,05$ . Так и повторнорожавших 31 ( $64.6 \pm 6.9\%$ ) и 32 ( $59.3 \pm 6.7\%$ ),  $p < 0,001$ . Кроме того, количество указаний на 3 и более родов в анамнезе оказалось достоверно чаще у пациенток 2 группы по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ .

1 группа. n=48



2 группа. n=54



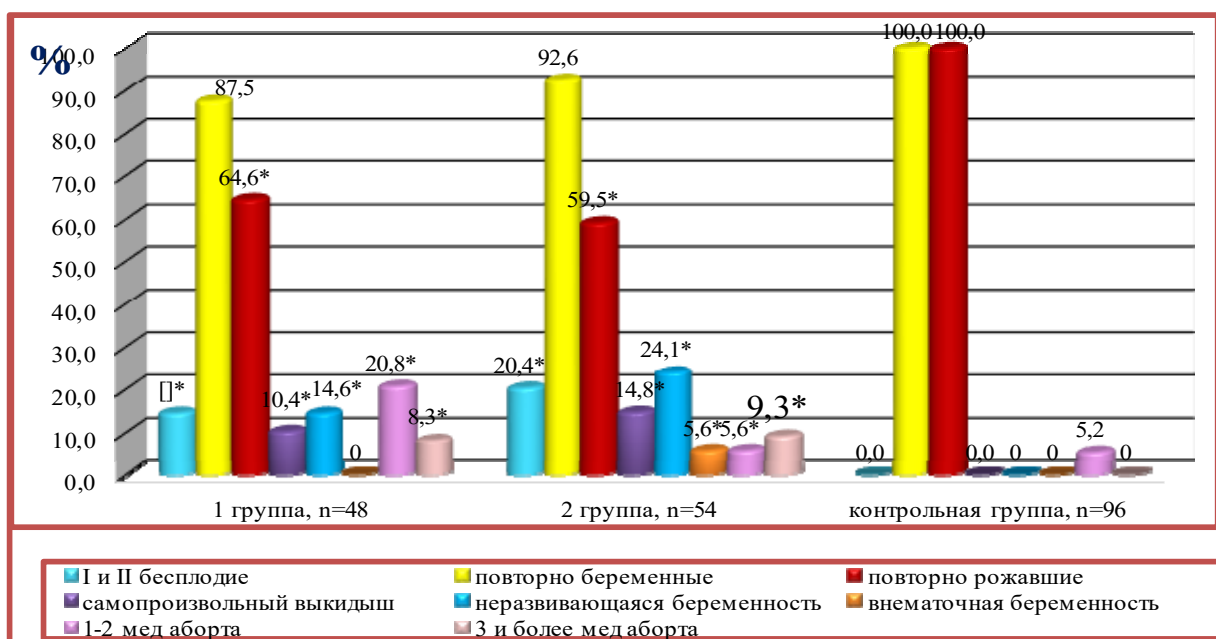
контрольная группа. n=96



**Рис.2 Возраст начала половой жизни обследованных женщин**

У пациенток с дисплазиями был значительно отягощен акушерский анамнез. Так самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, внематочные беременности, а также медицинские аборт 3 и более имели место только в 1 и 2 группах. В контроле на такие состояния женщины не указали. На медицинские прерывания беременности более часто указали 10 (20.8±5.9%) пациентки со слабой дисплазией, чем в контроле 12(5.2±2.3%),  $p < 0,05$ .

Анализ соматического статуса обследованных показал значительную отягощенность у женщин основной группы.



**Рис.3. Сведения о генеративном анамнезе**

Гинекологический анамнез был также более отягощен у пациенток с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки.

Таблица 1

Структура перенесенной гинекологической патологии у обследованных женщин (M±m), чел. (%)

Заболевание	1 группа, n=48		2 группа, n=54		контрольная группа, n=96	
	n	%	n	%	n	%
Эндометрит, воспаление матки и придатков	14	(29.2±6.6%) *	22	(40.7±6.7%) *	5	(5.2±2.3%)
Генитальный хламидиоз, уреаплазмоз	11	(22.9±6.1%) *	16	(29.6±6.2%) *	5	(5.2±2.3%)
Нарушение менструального цикла	9	(18.8±5.6%) *	15	(27.8±6.1%) **	3	(3.1±1.8%)
Киста яичника	2	(4.2±2.9%)	5	(9.3±3.9%)	-	-
Бесплодие I	2	(4.2±2.9%)	3	(5.6±3.1%)	-	-
Бесплодие II	5	(10.4±4.4%)	9	(16.7±5.1%)	-	-
Воспаление шейки матки	19	(39.6±7.1%) **	27	(50±6.8%) **	3	(3.1±1.8%)
Диатермокоагуляция шейки матки	7	(14.6±5.1%)	16	(29.6±6.2%) **	3	(3.1±1.8%)
Химическая коагуляция шейки матки	6	(12.5±4.8%)	9	(16.7±5.1%)	-	-

Примечание: \*-p <0,05. \*\*-p <0,005. \*\*\*-p <0,001 достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ^- p <0,05. ^^ -p <0,005. ^^ ^ p <0,001 достоверность различий между 1 и 2 группами

У каждой 5-й пациентки со слабой дисплазией и 3-й с умеренной дисплазией в прошлом имело место нарушение менструального цикла - 9(18.8±5.6%) и 15(27.8±6.1%), что достоверно чаще по сравнению с частотой НМЦ в группе контроля, p <0,05 и p <0,001 соответственно.

Всем обследованным женщинам проведено исследование цервикального секрета на наличие бактерио-вирусной инфекции методом ПЦР.

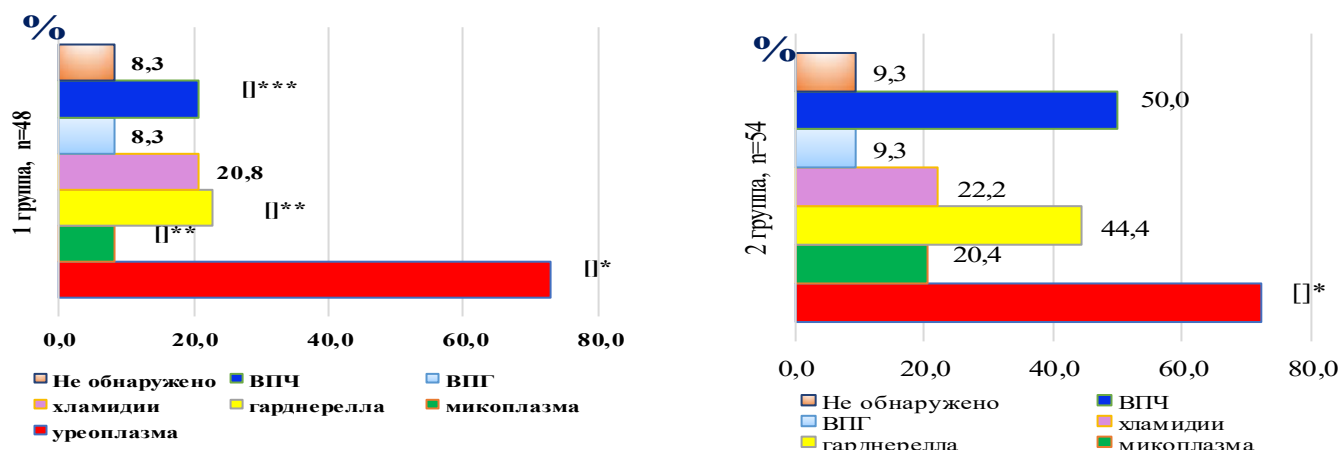


Рис 4. Структура бактерио-вирусной инфекции у обследованных женщин

Наиболее часто диагностирован уреоплазмоз - у  $\frac{3}{4}$  из всех пациенток. В группе со слабой дисплазией - у 35(72.9±6.4%) и в группе с умеренной дисплазией – у 39(72.2±6.1%).

Генитальный микоплазмоз обнаружен в 1 группе у 4(8.3±3.98%) и во 2 группе - у 11(20.4±5.5%) пациенток соответственно. Гарднереллез у пациенток со слабой дисплазией диагностирован у каждой 5-й, а у пациенток с умеренной дисплазией - почти у половины пациенток 24(44.4±6.8%).

Анализ частоты носительства ВПЧ высокого онкогенного типа показал, что вирусы верифицированы у каждой 5-й пациентки -10(20.8±5.9%) со слабой дисплазией МПЭ слизистой шейки матки и половины пациенток - 27(50±6.8%) с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки. межгрупповые различия достоверны,  $p < 0,05$ .

Только у 4(8.3±3.98%) обследованных из 1 группы и у 5(9.3±3.9%) - из 2 группы не обнаружено никаких вирусов и бактерий.

Результаты кольпоскопического исследования приведены в табл.2.

**Таблица 2.**

**Структура кольпоскопических признаков у обследованных (M±m), чел. (%)**

	<b>Кольпоскопические признаки</b>	<b>Основная группа, n= 102</b>	<b>%</b>	<b>Контроль, n= 96</b>	<b>%</b>
1	Нормальные кольпоскопические состояния:				
	Оригинальный МПЭ	-	-	12	12.5
	Эктопия	-	-	26	27.1
	Нормальная зона трансформации	-	-	84	87.5
2	Атипические кольпоскопические состояния	102	100		
А.	В зоне трансформации:				
	Ацетобелый эпителий	64	62.7	-	
	Лейкоплакия (нежная, грубая)	16	15.7	-	
	Мозаика (нежная, грубая)	25	24.5	-	
	Пунктуация (нежная, грубая)	19	18.6	-	
	Йоднегативные зоны	67	65.7	-	
	Атипические сосуды	19	18.6	-	
Б.	Вне зоны трансформации:				
	Ацетобелый эпителий	47	46.1	-	-
	Лейкоплакия	18	17.6	-	-
	Мозаика	19	18.6	-	-
	Пунктуация	37	36.3	-	-
	Йоднегативные зоны	70	68.6	-	-
	Атипические сосуды	26	25.5	-	-
3	Carcinoma in situ	-	-	-	-
4	Неудовлетворительные кольпоскопические состояния:				

	Стык МПЭ и ЦЭ не визуализируется	58	56.9	-	-
	Эктропионы	36	35.3	-	-
	Истинные эрозии	9	8.8	-	-
	Другие (смешанные) картины	-	-	-	-
	Кондиломатоз НПО	102	100	-	-
5	Папилломатоз НПО	-	-	-	-
	Лейкоплакия НПО	-	-	-	-

Кольпоскопическая картина у женщин основной группы характеризовалась атипичическими кольпоскопическими признаками (рис 2-6). Наиболее частыми в этой группе явились признаки атипичической кольпоскопической картины в зоне трансформации – у 80(78.4%) или вне зоны трансформации –71(69.6%).



Рис.1. Обследованная С., 28 л. Эктопия шейки матки.

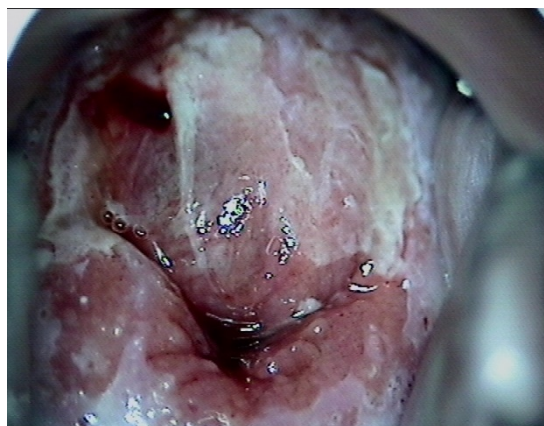


Рис. 2. Б-ная М., 35 лет. Аномальная кольпоскопическая картина. Ацетобелый эпителий, грубая пунктуация, полипоз цервикального канала.

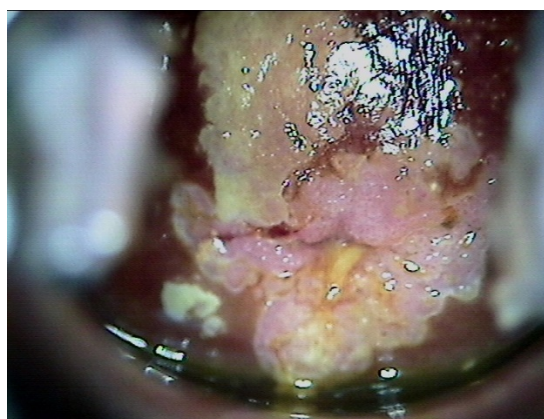


Рис.3. Б-ная Р., 41г. Атипичическая зона трансформации. Ацетобелый эпителий.



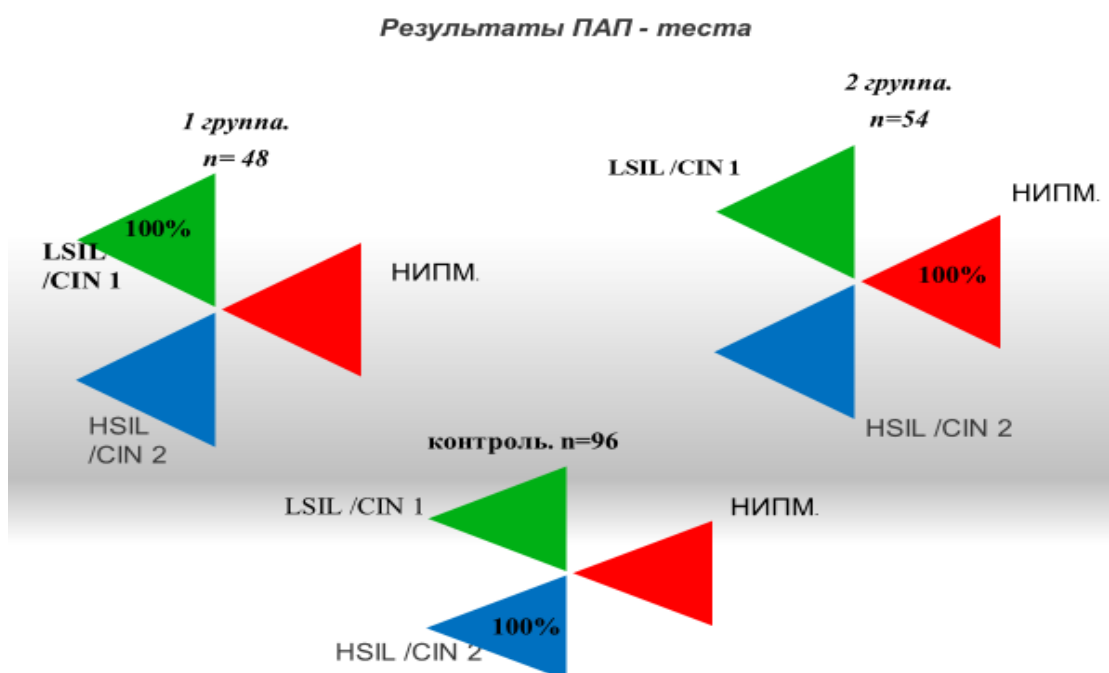
Рис.4. Б-ная Р., 41г. Атипичическая зона трансформации. Йоднегативная зона.



Рис.5. Б-ная Ю., 44 г. Кольпоскопическая картина грубой мозаики.

Рис. 6. Б-ная А., 28 лет. Атипичическая зона трансформации. Пунктация.

Всем обследованным проведено цитологическое исследование мазков по методу Папаниколау (табл. 5).



**Рис.5 Результаты цитологических исследований у обследованных**

ПАП тесты соответствовали категории LSIL/CIN1. При этом в окрашенных мазках наблюдалось повреждение в клетках промежуточного и поверхностного слоя многослойного плоского эпителия. Эти повреждения характеризовались непропорциональным увеличением размеров ядра (ядро

занимает менее половины площади клетки), наблюдались неправильные контуры и формы ядра, гиперхромия ядер, двухядерность, неравномерная конденсация хроматина, утолщение ядерной мембраны, аномалия в числе, размере и форме ядрышек, цитоплазматическая полость (койлоцит), кератинизация.

Нередко наблюдалась койлоцитарная атипия, которая является цитологическим признаком присутствия ВПЧ: койлоциты – это клетки плоского эпителия неправильной формы с четкими границами. ядра гиперхромные, увеличены в разной степени, мембрана неровная, складчатая, хроматин часто смазанный, что придает ядрам вид матового стекла. В части клеток может отмечаться кариорексис. Цитоплазма обильная, характерно наличие обширной околядерной зоны просветления. Появление околядерной зоны просветления связано с дегенеративными изменениями, некрозом цитоплазмы. Помимо койлоцитарной атипии отмечается амфилия цитоплазмы, дискератоз, паракератоз, формирование роговых «жемчужин»

Для HSIL /CIN2 в окрашенных мазках наблюдались повреждения в клетках промежуточного и поверхностного слоя многослойного плоского эпителия (рис.8). Эти повреждения характеризовались непропорциональным увеличением размеров ядра, наблюдались неправильные контуры и формы ядра, гиперхромия ядер, двухядерность, неравномерная конденсация хроматина, утолщение ядерной мембраны, аномалия в числе, размере и форме ядрышек, цитоплазматическая полость (койлоцит), кератинизация.

Так же отмечалась умеренная либо выраженная гиперхромия ядер, некоторая грубоватость хроматина, патологическая кератинизация (рис. 7-8).

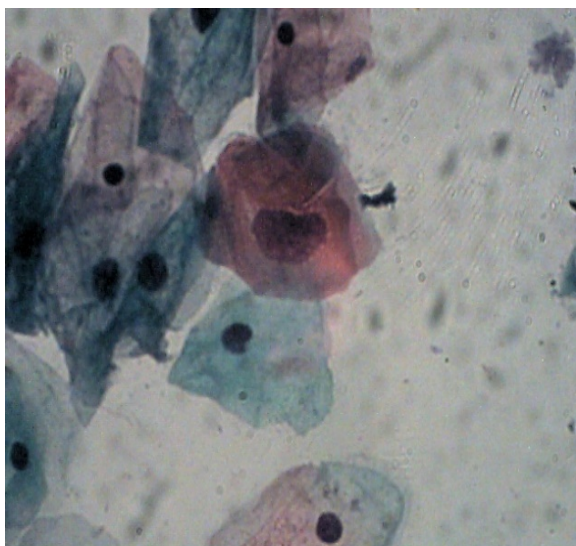


Рис.7. Б-ная Ю., 38 л.  
Плоскоклеточные  
интраэпителиальные повреждения  
низкой степени (LSIL/CIN 1).

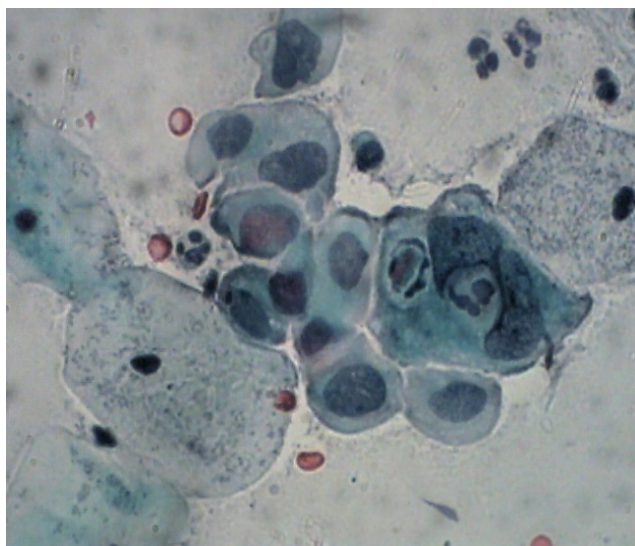


Рис. 8. Б-ная З., 28 лет.  
Плоскоклеточные интраэпителиальные  
повреждения высокой степени (HSIL  
/CIN 2).

Структура гистологических исследований приведена в рис. 6

**ЧИСЛО БИОПСИЙ.**

n=124



**Рис.6 Структура результатов гистологических исследований**

В качестве контроля послужили шейки матки 12 пациенток, оперированных по поводу элонгации шейки матки (3), старых разрывов шейки матки (4), миомы матки (5), которым потребовалась пластика шейки матки или ее удаление.

<p>Рис.9. С., 42 г. Нормальная гистологическая картина влагалищной части шейки матки. Хорошо дифференцируется стык МПЭ и ЦЭ. Ок10х Об10</p>	<p>Рис.10. Ю., 43 г. Слабая (койлоцитарная) дисплазия МПЭ шейки матки. Паракератоз. Ок10х Об20.</p>	<p>Рис.11. Р., 46 лет. Умеренная дисплазия МПЭ. Поверхностные слои эпителия без особых изменений. Окраска гематоксилин-эозином. Ок15Хоб40.</p>

Равномерная пролиферация наблюдается при слабой дисплазии у 48(47.1%) пациенток. В процессе развития определяются полиморфные пролиферативные изменения эпителиальной ткани, ядра клеток гиперхромны. В базальном слое увеличено число клеток, встречаются ложные или атипичные митозы. Цитоплазма базофильная, ядро становится значительно крупнее. Расположенность клеток нарушена. При этом базальная мембрана сохраняет свою структуру.

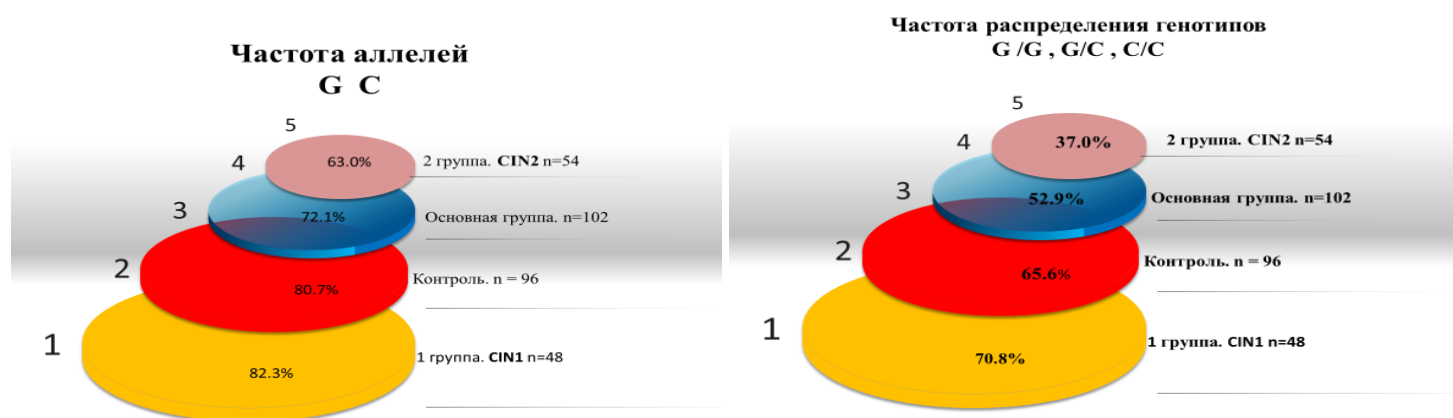
Гистологическое исследование при умеренной дисплазии показало, что поверхностные слои эпителия пролиферируются равномерно и сохраняют все морфологические признаки гиперплазии - равномерного порядка увеличения клеток. Между ними встречается безъядерные клетки или клетки с гиперхромным ядром. Цитоплазма вакуолизирована. При этом поверхностные слои многослойного плоского эпителия не изменены. Умеренная дисплазия шейки матки характеризуется поражением нижних слоев многослойного плоского эпителия, при этом базальная мембрана остается интактной.

Анализ результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки и сопоставление их с данными цитологии показало достаточно высокую специфичность ПАП-теста.

В четвертой главе «**Результаты исследования молекулярно-генетических полиморфизмов у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями слизистой шейки матки**» представлены результаты изучения молекулярно-генетических полиморфизмов некоторых генов.

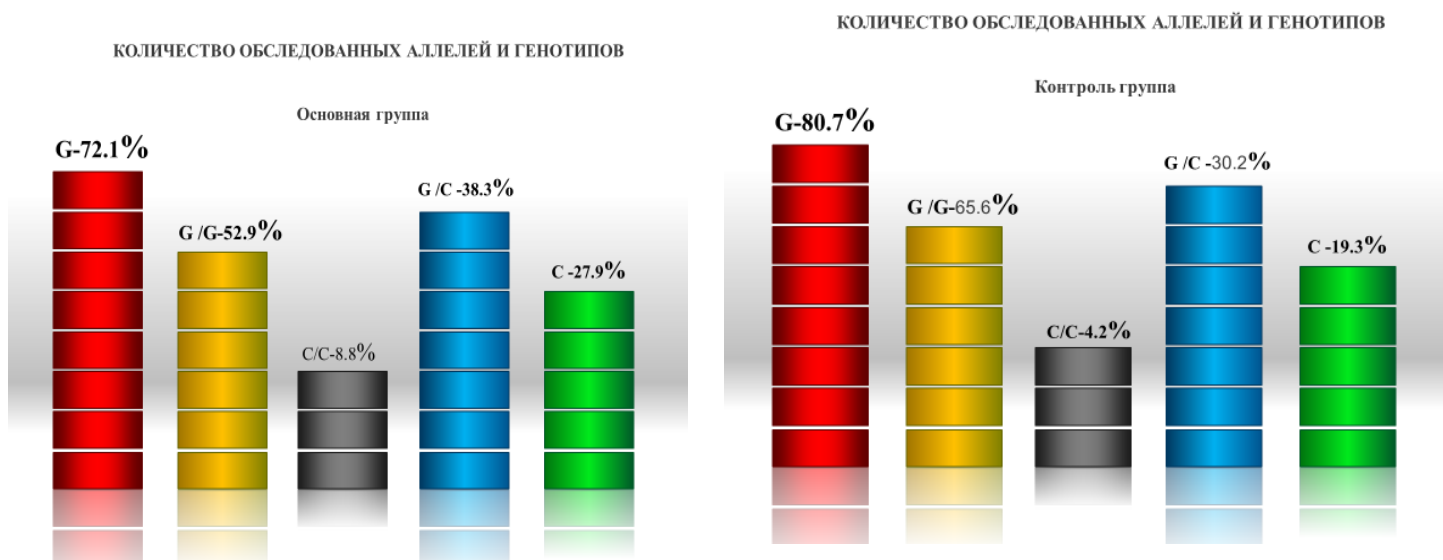
Анализ особенностей распределения долей аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена VEGFA (G634C) у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (основная группа пациенток: CIN I и CIN 2) выявил снижение носительства Галлеля с 80.7% до 72.1% и повышение носительства Саллеля с 19.3% до 27.9% по сравнению с группой контроля. В соответствии с данными особенностями изменения выявлены и в долях носительства всех трех вариантах генотипов.

Распределение аллелей и генотипов гена VEGFA (G634C) в группе пациенток с дисплазией весьма выражено отличалось от их распределения в группе контроля, что может указывать на то, что увеличение долей носительства минорного аллеля С и генотипов G/C и C/C варианта гена VEGFA (G634C) может ассоциироваться с формированием CIN2.



**Рис.7. Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями**

В основной группе пациенток различия в частоте аллелей G и C по сравнению с их долями имелись статистически достоверные различия, характеризовавшиеся снижением случаев носительства аллеля G ( $\chi^2=4.107$ ;  $p=0.045$ ;  $OR=0.616$ ;  $95\%CI: 0.386 - 0.984$ ) и увеличением случаев носительства аллеля C в 1.6 раз ( $\chi^2=4.107$ ;  $p=0.045$ ;  $OR=1.624$ ;  $95\%CI: 1.016 - 2.596$ ).



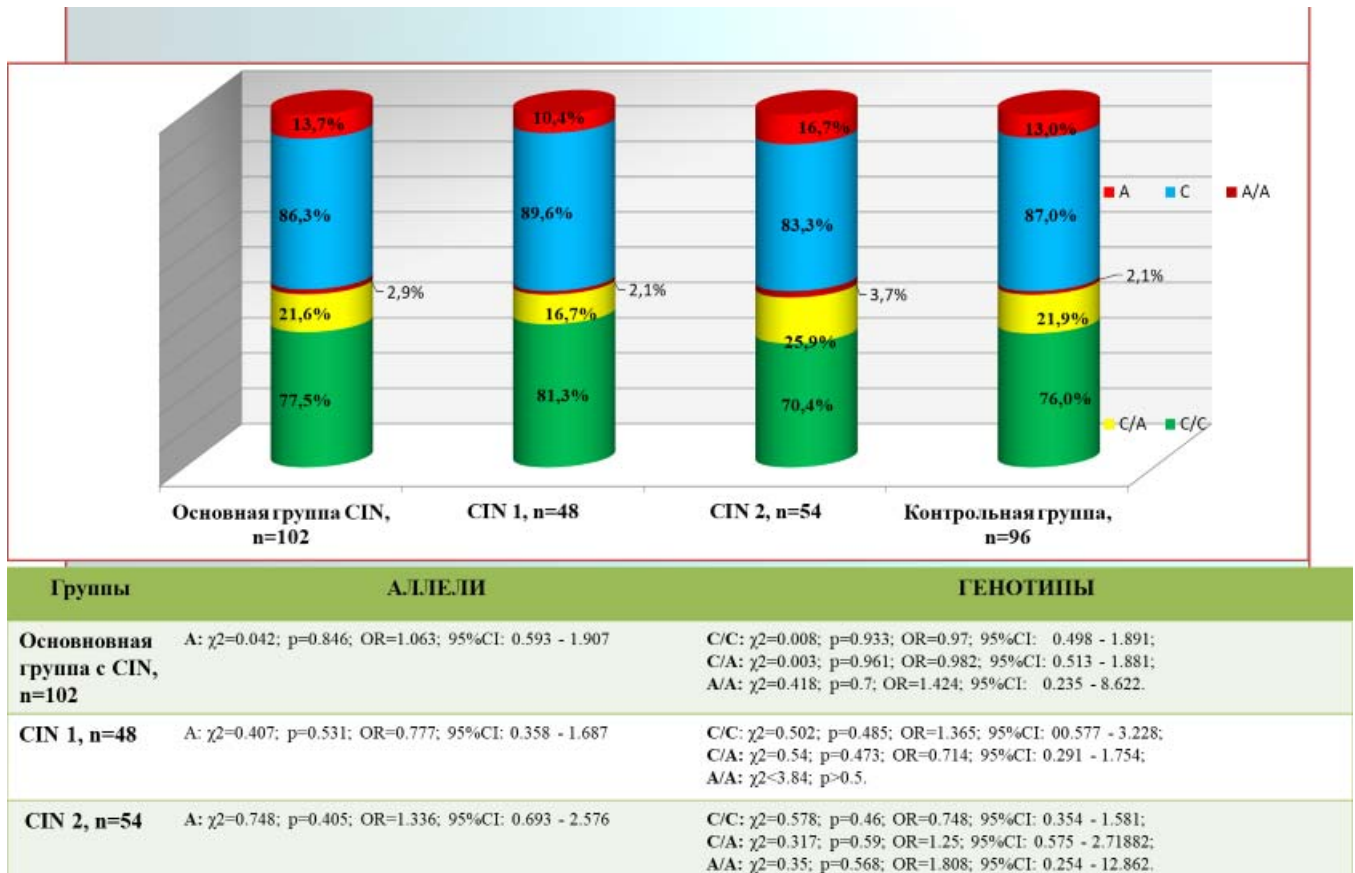
**Рис.8. Результаты изучения распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.**

Следовательно, из вышеприведенных данных можно сделать вывод, что во 2 группе - у пациенток с CIN2 по полиморфизму гена VEGFA (G634C) наблюдается достоверное снижение протективного эффекта аллельного варианта G и генотипического варианта G/G в отношении развития дисплазии.

Между тем, аллель C ( $\chi^2=9.431$ ;  $p=0.001$ ;  $OR=0.366$ ;  $95\% CI: 0.193-0.695$ ) и генотипы G/C ( $\chi^2=9.009$ ;  $p=0.001$ ;  $OR=0.276$ ;  $95\% CI: 0.119-0.64$ ) статистически достоверно ассоциировались с повышением риска развития CIN2, тогда как в отношении мутантного генотипа C/C значимых различий между группами не обнаружено ( $\chi^2=0.746$ ;  $p=0.406$ ;  $OR=0.533$ ;  $95\% CI: 0.128-2.223$ ).

Таким образом, полученные результаты по изучению особенностей полиморфизма гена VEGFA (G634C) в группе пациенток с CIN1 и CIN2 подтверждают наличие статистически достоверной связи между носительством аллеля C и повышением риска развития CIN более чем в 1.6 раз, а также выраженной тенденции к повышению риска заболевания в 1.43 раза и более чем в 2.2 раза у носителей неблагоприятных генотипов G /C и C/C.

Изучены также особенности полиморфного варианта гена COL1A1 (C1997A) у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки .



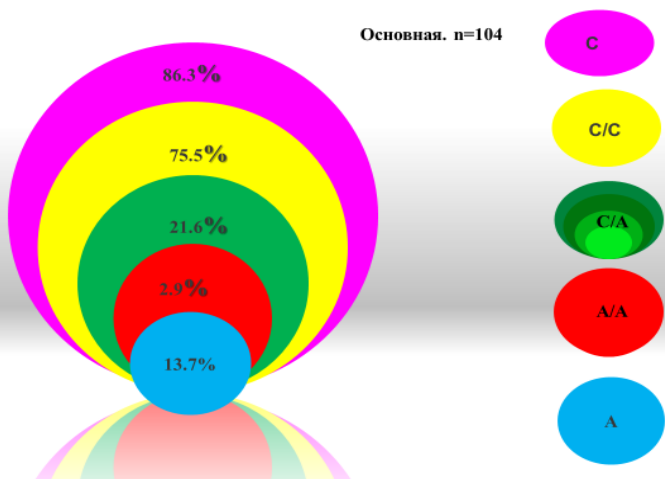
**Рис.9. Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями**

Так, в группах женщин с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки и в группе контроля аллель С выявлялся в 86.3% и 87.0% случаях, а аллель А в 13.7% и 13.0 случаях соответственно. Вместе с этим, соответствующее распределение наблюдалось и в отношении генотипических вариантов: в группе пациенток с CIN генотипы C/C, C/A и A/A выявлялись у 75.5%, 21.6% и 2.9% пациенток соответственно, а среди здоровых в 76.0%, 21.9% и 2.1% случаях соответственно.

Среди обобщенной группы женщин с CIN по сравнению с контролем различия в частоте аллелей С ( $\chi^2=0.042$ ; p=0.0846; OR=0.941; 95%CI: 0.526 - 1.683) и А ( $\chi^2=0.042$ ; p=0.846; OR=1.063; 95%CI: 0.593 - 1.907) не отличались статистической достоверностью.

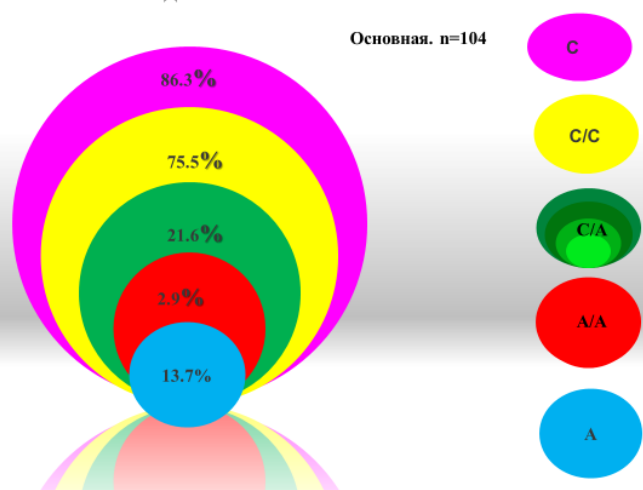
КОЛИЧЕСТВО ОБСЛЕДОВАННЫХ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ

Основная. n=104



КОЛИЧЕСТВО ОБСЛЕДОВАННЫХ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ

Основная. n=104



**Рис.10. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями**

Проведенный анализ сравнения особенностей распределения вариантов аллелей и генотипов полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) среди пациенток с CIN2 по сравнению с группой контроля также выявил отсутствие достоверности в доле частот аллелей C ( $\chi^2=0.748$ ;  $p=0.405$ ; OR=0.749; 95%CI: 0.389 - 1.442) и A ( $\chi^2=0.748$ ;  $p=0.405$ ; OR=1.336; 95%CI: 0.693 - 2.576). и. вместе с этим и в долях частот генотипов C/C ( $\chi^2=0.578$ ;  $p=0.46$ ; OR=0.748; 95%CI: 0.354 - 1.581). C/A ( $\chi^2=0.317$ ;  $p=0.59$ ; OR=1.25; 95%CI: 0.575 - 2.71882) и A/A ( $\chi^2=0.35$ ;  $p=0.568$ ; OR=1.808; 95%CI: 0.254 - 12.862).

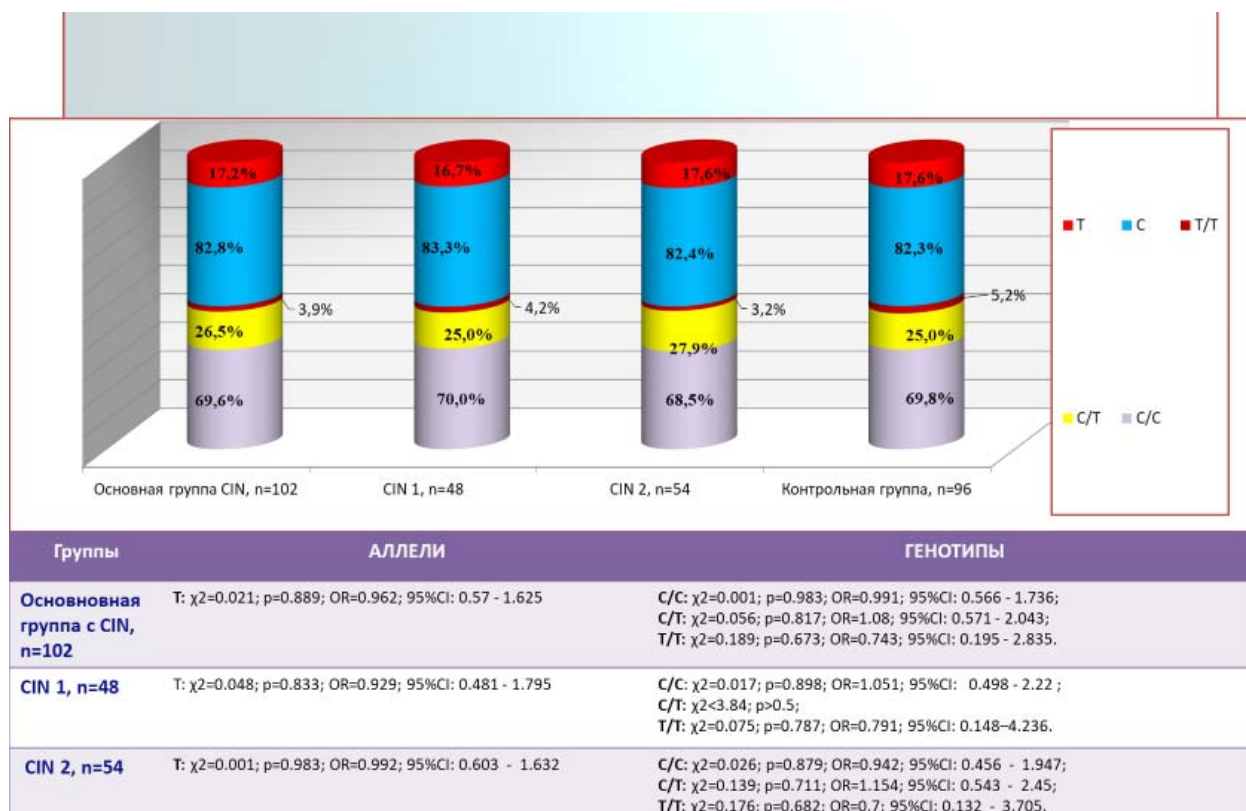
Между тем, нам представилось весьма интересным изучить наличие различий между группами женщин с CIN1 и CIN2. В этом плане нами обнаружены важные факты, характеризовавшиеся прослеживанием тенденции к снижению благоприятных аллеля C в 1.72 раза (89.6% против 83.3%;  $\chi^2=1.677$ ;  $p=0.197$ ; OR=1.72; 95% CI: 0.757 - 3.908) и генотипа C/C в 1.83 раза (81.3% против 70.4%;  $\chi^2=1.626$ ;  $p=0.203$ ; OR=1.83; 95% CI: 0.724 - 4.601) среди пациенток с CIN2. Более того, во 2 группе зарегистрирована тенденция к повышению частоты неблагоприятного гетерозиготного генотипа C/A (16.7% против 25.9%;  $\chi^2=1.288$ ;  $p=0.262$ ; OR=0.571; 95% CI: 0.217 - 1.503).

Таким образом, исследования по изучению особенностей полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) как среди пациенток с CIN, так и в 1, и во 2 группах подтверждают отсутствие статистически достоверных различий в носительстве аллельных и генотипических вариантов данного гена. Однако, обнаруженные различия в отношении частот аллеля C и генотипа C/C между группами пациенток с CIN1 и CIN2 показывают тенденцию к их защитной роли в формировании CIN2, тогда как в

отношении неблагоприятного генотипа С/А замечена тенденция к повышению риска формирования CIN2.

Следующим этапом наших исследований явилась оценка особенностей встречаемости частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP2 (C1306T) среди пациенток с CIN1 и CIN2 и обследованных без патологии МПЭ слизистой шейки матки (табл.14).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP2 (C1306T) в группе пациенток с CIN1 позволил установить частоты аллелей С (83.3% против 82.3%) и Т (16.7% против 17.7%), а также генотипов С/С (70.8% против 69.8%). С/Т (25.0% против 25.0%) и Т/Т (4.2% против 5.2%), которые также не имели явных отличий от частот аналогичных показателей в группе контроля. Приведенные данные не позволяют определить полиморфный вариант гена MMP2 (C1306T) в качестве генетического предиктора повышенного формирования CIN.

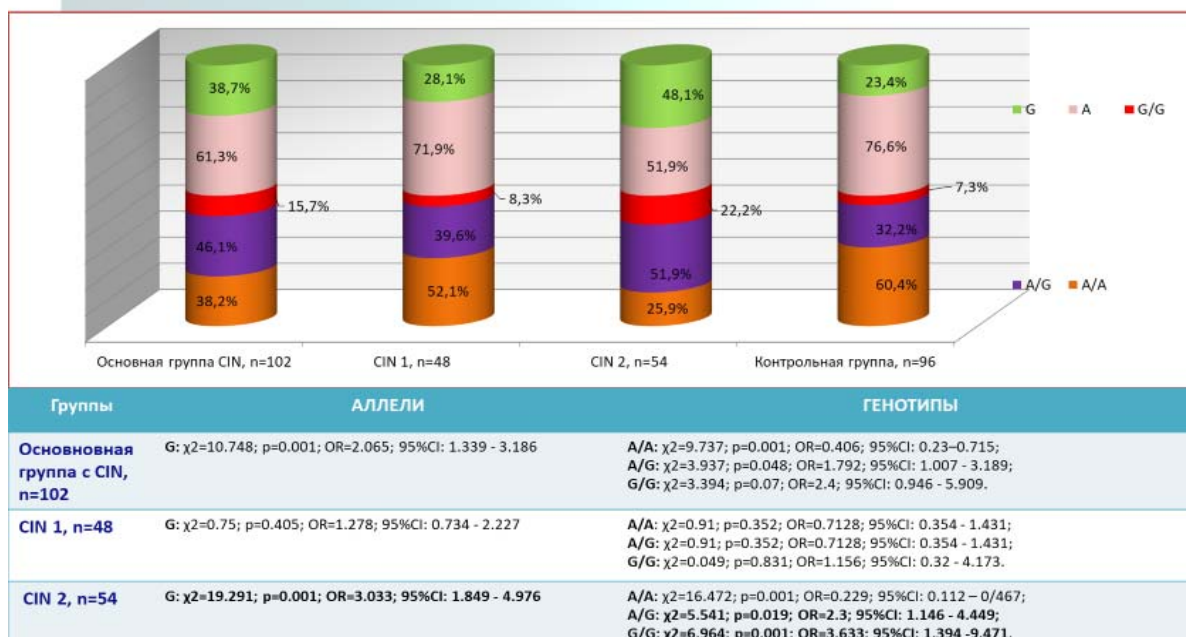


**Рис.11. Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP2 (C1306T) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями**

Нами изучен ген матричной металлопротеиназы MMP9 (A279G), который рассматривается.

Изучение особенностей встречаемости вариантов аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в качестве предиктора развития цервикальных неоплазий в основной группе пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями слабой и умеренной степени тяжести по сравнению с контролем показало наличие количества случаев А (61.3%

против 76.6%) и G (38.7% против 23.4%) аллелей отличавшиеся от их случаев среди группы контроля.



**Рис.12. Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP9 (A279G) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями**

Оценивая особенности встречаемости частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в группе пациенток с CIN1, мы обнаружили снижение доли аллеля A (71.9% против 76.6%) и повышение доли аллеля G (28.1% против 23.4%) в сравнении с контрольными их значениями. Вместе с этим, в группе женщин с CIN1 несколько низкой оказалась частота дикого генотипа A/A (52.1% против 60.4%) и более высокие частоты генотипов A/G (39.6% против 32.3%) и G/G (8.3% против 7.3%).

Однако, обнаруженные отклонения были выражены меньше, чем в общей группе пациенток с CIN (основная группа), что было связано с наибольшей степенью их отклонений за счет группы женщин с CIN2.

Соответственно результаты позволяют определить неблагоприятный аллель и генотипы полиморфного варианта гена MMP9 (A279G) в качестве генетических предикторов высокого риска формирования CIN.

Выявленные статистически достоверные различия подтверждают роль аллеля G и генотипов A/G и G/G по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в повышении риска развития CIN2 в 3.033, 2.3 и 3.633 раза.

Полученные результаты по изучению особенностей полиморфизма гена MMP9 (A279G) в группах пациенток с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки и без дисплазии показывают наличие ассоциации между рассматриваемым генетическим полиморфизмом и риском повышенного

развития CIN. В частности, его вклад в механизмы развития дисплазии подтверждался достоверным увеличением функционально неблагоприятных аллелей G в 2.065 раз ( $\chi^2=10.748$ ;  $p=0.001$ ; 95%CI: 1.339 - 3.186) и генотипа A/G почти в два раза ( $\chi^2=3.937$ ;  $p=0.048$ ; 95%CI: 1.007 - 3.189) среди пациенток с CIN по сравнению с группой контроля, что доказывают важную роль полиморфизма гена MMP9 (A279G) в патогенезе развития дисплазии МПЭ слизистой шейки матки и позволяет рассматривать его в качестве генетического предиктора дисплазии.

Таким образом, только в двух генах - VEGFA (G634C) и MMP-9 (A279G) выявлены значимые различия в носительстве аллелей и генотипов гена между группой пациенток с дисплазией и группой контроля доказывает наличие их весомого вклада в механизмы формирования и повышенного риска развития CIN в Узбекистане, поскольку все обследованные были узбекской национальности и коренными жительницами Республики.

Выявление данных полиморфизмов в генах VEGFA (G634C) и MMP-9 (A279G), и своевременное включение этих пациенток в группу повышенного риска по возможному озлокачествлению. проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий будет способствовать профилактике рака шейки матки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования диссертационной работы на соискание ученой степени доктора философии (PhD) на тему «Клинико-генетические предикторы формирования прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки», сформулированы следующие выводы.

1. Установлена взаимосвязь между указанием на три и более родов в анамнезе и частотой формирования умеренной дисплазии слизистой шейки матки. В анамнезе пациенток с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки выявлено в 1.7 раза больше женщин с тремя и более родами, чем в контроле,  $p < 0,05$ . Количество самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, а также медицинские аборт в 3 и более раз чаще имели место у пациенток с дисплазиями шейки матки,  $p < 0,05$ .

2. Анализ соматического статуса показал ее значительную отягощенность у пациенток с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки: достоверно чаще верифицированы железодефицитная анемия, хронический тонзиллит, заболевания мочевыделительной системы, эндемическое увеличение щитовидной железы. Сочетания двух и более соматических патологий в группе пациенток со слабой дисплазией МПЭ слизистой шейки матки выявлено у 5-ой и у каждой 4-ой с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки, что достоверно чаще, чем в группе женщин без патологии шейки матки.

3. Половина пациенток со слабой дисплазией –  $50.0 \pm 7.2\%$  и подавляющее большинство с умеренной дисплазией МПЭ –  $75.9 \pm 5.8\%$

страдали различными воспалительными заболеваниями матки и придатков, что достоверно чаще, чем в группе контроля,  $p < 0,05$  и  $p < 0,005$  соответственно. В группе пациенток с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки в 12 раз чаще диагностированы гиперпластические заболевания миометрия – миома матки, аденомиоз,  $p < 0,001$ . Кисты яичников, бесплодие также имели место только у пациенток с дисплазией МПЭ слизистой шейки матки различных степеней тяжести.

4. Среди пациенток с дисплазией диагностирована высокая частота инфекций, передающихся половым путем. *Ureaplasma spp.* - у 35(72.9±6.4%) пациенток со слабой дисплазией МПЭ слизистой шейки матки и у 39(72.2±6.1%) пациенток с умеренной дисплазией; гарднереллез - у каждой 5-й пациентки со слабой дисплазией и почти у половины пациенток 24(44.4±6.8%) с умеренной дисплазией; генитальный хламидиоз верифицирован с одинаковой частотой - у каждой пятой пациентки из обеих групп 10(20.8±5.9%) и 12(22.2±5.7%) - соответственно. Межгрупповых различий в зависимости от тяжести дисплазии МПЭ шейки матки не выявлено.

5. Анализ частоты носительства ВПЧ высоких онкогенных типов показал, что ВПЧ диагностирован у каждой 5-й пациентки -10(20.8±5.9%) со слабой дисплазией МПЭ слизистой шейки матки и у половины пациенток - 27(50.0±6.8%) с умеренной дисплазией МПЭ слизистой шейки матки, различия частоты между группами с дисплазией различных степеней тяжести достоверны,  $p < 0,05$ .

6. Изучение молекулярно-генетических маркеров гена VEGFA (G634C) у пациенток узбекской популяции с дисплазией МПЭ шейки матки подтверждают наличие статистически достоверной связи между носительством аллеля С и повышением риска развития дисплазии шейки матки более чем в 1.6 раз, а также выраженной тенденции к повышению риска заболевания в 1.43 раза и более чем в 2.2 раза у носителей неблагоприятных генотипов G /C и C/C. Установлена статистически достоверная ассоциация между повышенным риском развития умеренной дисплазии шейки матки и носительством функционально неблагоприятных вариантов генотипов генов VEGFA (G634C) (OR=2.488;  $\chi^2=6.872$ ;  $p=0.001$ ).

7. Вклад MMP9 (A279G) в механизмы развития дисплазии МПЭ слизистой шейки матки у пациенток узбекской популяции подтверждается достоверным увеличением функционально неблагоприятных аллелей G в 2.065 раз ( $\chi^2=10.748$ ;  $p=0.001$ ; 95%CI: 1.339 - 3.186) и генотипа A/G почти в два раза ( $\chi^2=3.937$ ;  $p=0.048$ ; 95%CI: 1.007 - 3.189) среди пациенток с CIN по сравнению с группой контроля. Данные различия в основной группе женщин с CIN наблюдались за счет статистически значимых различий в их долях носительства в группе женщин с CIN2.

8. В носительстве аллельных и генотипических вариантов генов COL1A1 (C1997A) и MMP2 (C1306T) между контрольной группой и пациенток с дисплазией шейки матки статистически достоверных различий

не обнаружено ( $p > 0.05$ ), что подтверждает отсутствие их значимости в механизмах формирования CIN.

**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**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**KHOLMURADOVA ADIBA SHERMAMATOVNA**

**CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS OF THE PROGRESSION OF  
CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA 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 Doctor of Philosophy (PhD) is registered by the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2020.2.PhD/Tib1114.**

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (summary)) languages on the website of the Scientific Council (www.rscs.uz) and the Information and Educational Portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

**Scientific supervisor:** **Alieva Dilfuza Abdullaevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Natalia Suratovna Nadyrkhanova**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Saidazim Nasyrovich Sultanov**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Bukhara State Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2022 at \_\_\_\_ hours at a 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) 2637833; fax: (+99371) 2638483.

The abstract of the dissertation was distributed on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2022.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2022)

**R.E.Niyazmetov**

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

**M.M. Faizirahmanova**

Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Biological Sciences

## INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

**The aim of the study** determination of the prognostic value of some molecular genetic markers in patients with cervical intraepithelial neoplasia of the cervix.

**The object of the study** The dissertation work was performed on the basis of a study of 102 patients (main group) with cervical intraepithelial neoplasia of mild and moderate severity, the control group consisted of similar data of 96 women with a normal colposcopic picture, a cytological conclusion negative for intraepithelial neoplasia and malignancy for the period 2017-2022.

**The scientific novelty of the research is as follows:** for the first time in patients with cervical dysplasia, a relationship is established between three or more births in history and frequent moderate dysplasia of the cervical mucosa, a high frequency of sexually transmitted diseases is diagnosed, while high-oncogenic human papillomavirus types are diagnosed in patients with moderate dysplasia of the MPE of the cervical mucosa, which was 2 times higher than the frequency of human papillomavirus compared with patients with mild dysplasia of the MPE of the cervical mucosa;

For the first time in patients of the Uzbek population, a statistically significant relationship was found between the carriage of the C allele of the VEGFA gene (G634C), an increased risk of developing dysplasia, and a pronounced trend towards an increased risk of moderate cervical dysplasia in carriers of unfavorable G / C and C / C genotypes and proves the involvement of polymorphism the VEGFA gene (G634C) in the mechanisms of progression from CIN1 to CIN2;

For the first time, statistically significant differences in the G allele and A/G and G/G genotypes in MMP9 (A279G) gene polymorphism in the increased risk of developing moderate cervical dysplasia were revealed in Uzbek patients for the first time, which makes it possible to identify it as a prognostic genetic marker of a high risk of developing moderate dysplasia MPE of the cervical mucosa;

studies on the features of the COL1A1 gene polymorphism (C1997A), as well as the polymorphic variant of the MMP2 gene (C1306T) in patients with cervical mucosal MPE dysplasia of varying degrees, confirm the absence of statistically significant differences in the carriage of allelic and genotypic variants of these genes. The results do not allow us to consider polymorphic variants of the COL1A1 (C1997A) and MMP2 (C1306T) genes as a genetic predictor of cervical dysplasia.

**Implementation of research results.** On a scientific basis, results were obtained on large clinical and genetic predictors of formation, and a regularly repeated recommendation “Modern methods for the diagnosis and treatment of precancerous diseases of the cervix” was prepared (Health Conclusion No. 8n-z /

260 dated May 30, 2022). Implementation of scientific data on the reduction of cervical morbidity through the conduct of a survey. diagnosis and treatment of precancerous diseases;

Based on the scientific results obtained on the issue of an individual approach to the examination and management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of the cervix, a methodological recommendation "Ayollarda bachadon bo`yni servikal intraepitelial neoplaziyaning davolash algoritmi" was prepared and approved (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 260 dated 30.05. 2022). The introduction of scientific results has improved the diagnosis and treatment of cervical pathology;

obtained scientific results based on the determination of the prognostic value of some molecular genetic markers in patients with cervical intraepithelial neoplasia of the cervix. introduced into healthcare practice, in particular in the Samarkand Regional Perinatal Center, Research Institute "Eastern Medicine" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 260 of 05/30/2022). The results of the implementation allowed to improve the diagnosis and treatment of patients with MPE dysplasia of the cervical mucosa.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of four chapters, viewing the list of used literature. The volume of the dissertation is 130 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Холмурадова А.Ш., Прогностические факторы риска рецидивирующий дисплазии шейки матки // Проблемы биологии и медицины. Самарканд. 2021, №1.1 (126).–С.464-468 (14.00.00; №19).
2. Холмурадова А.Ш., Современные подходы к диагностике и лечению патологии шейки матки // Новый день в медицине. Бухара. 2020, №4(34). – С.493-497 (14.00.00; №22).
3. Холмуродова А.Ш., Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии при заболеваниях шейки матки у женщин репродуктивного возраста// Новый день в медицине. Бухара. 2020. №4 (34). – С.493-498 (14.00.00; №22).
4. Мирзаева Ю.К., Алиева Д.А., Салихаджаева Г.Р., Холмурадова А.Ш., Солиева Р.Б., Структура патологии шейки матки у пациенток с гинекологическими заболеваниями// Новый день в медицине. №3 (35/1) Бухара. 2021. – С.116-118 (14.00.00; №22).
5. Kholmuradova A.Sh., Alieva D.A. Therapeutic Tactics in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia of the cervix // Russian Electronic Journal of Radiology 2021, 15(5): 4411 – 4417. (14.00.00; №2)
6. Kholmurodova A.Sh., Aliyeva D.A., Boboboyev Q.T., Peculiarities and role of VEGFA (G634C) gene polymorphic variant in women with cervical intraepithelial cervical neoplasia // Новый день в медицине. №6 (38). Бухара. 2021– С.338-344 (14.00.00; №22).
7. *Kholmurodova A.Sh., Agababayan L.R., Khamroyeva L.K.,* The role of colposcopy in the diagnosis of precancerous cervical diseases in women of reproductive age// Новый день в медицине. №3 (35/1). Бухара, 2021– С.137-141 (14.00.00; №22).
8. Kholmurodova A. Sh. The Role of Molecular Genetic Polymorphisms in the Formation of the Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasias//American Journal of Medicine and Medical Sciences USA. 2022, 12(1): 26-30. (14.00.00; №2).
9. *Kholmurodova A.Sh., Agababayan L.R.,* Features of Somatic and Gynecological Status in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia //Russian Electronic Journal of Radiology 2021– С.140-146 (14.00.00; №22).
10. Мирзаева Ю.К., Алиева Д.А., Салихаджаева Г.Р., Холмурадова А.Ш., Солиева Р.Б., STRUCTURE OF CERVICAL DISEASES IN PATENTS WITH GYNECOLOGICAL DISEASES// Новый день в медицине. Бухара, 2021– С.118 (14.00.00; №22).

## II бўлим (II часть; Part II)

1. Холмурадова А.Ш., Зокирова Н.И. Оптимизация диагностики и лечения доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Мировая наука..№.4 (37). Москва.2020-С.498-505.
2. Холмурадова А.Ш., Факторы риска заболеваний шейки матки // Наука и просвещение. № 2(56), Пенза. 2016.–С.127-131.
3. Холмурадова А.Ш., Лечение патологии шейки матки с помощью лазерной деструкции // Лазеры в медицине и биологии. 2021.–С.45.
4. Холмурадова А.Ш., Прогностические факторы риска рецидивирующей дисплазии шейки матки // PROBLEMS OF BIOLOGY AND MEDICINE. 2021.–С.464.
5. Холмуродова А.Ш.,Агабабян Л.Р., Хамроева Л.К. //Роль кольпоскопии в диагностике предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Тиббиётда янги кун ,Бухара 2021.– С.127.
6. Холмурадова А.Ш., Possibilities and issues of implementing public online open courses in higher educational institutions// Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения. Самарканд, 2020.-№ 1.1.–С.602
7. Холмурадова А.Ш. Совершенствование диагностики патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Интеграция в мир и связь наук. Баку, 2020. -№1 -С.83.
8. Холмурадова А.Ш. Современные подходы к диагностике и лечению патологии шейки матки //Тиббиётда янги кун №4 (34) ,Бухара
9. Алиева Д.А., Холмурадова А.Ш., Бачадон буйни цервикал интраэпителиал неоплазиясининг клиник ва генетик шакллантиришини прогнозлаш дастури // Агенство по интеллектуальной собственности РУз, №DGU 12254. от 26.07.2021г.
10. Алиева Д.А., Холмурадова А.Ш., Ayollarda bachadon bo`yni servikal intraepithelial neoplaziyaning davolash algoritmi // Методические рекомендации. Ташкент, 2022. - 22с.
11. Алиева Д.А., Холмурадова А.Ш., Современные методы диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки //Методические рекомендации. Ташкент, 2022. С.24.

Автореферат «Педиатрия» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб,  
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> “TimesNewRoman” гарнитураси рақами босма усулда  
босилди. Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 71.

“ЎзРФанлар академияси Асосий кутубхонаси” босмахонасида чоп этилди.  
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй