

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУЛАТИПОВА ФЕРУЗА АЛИШЕР ҚИЗИ

ЭНДОМЕТРИЙНИ БЕЗЛИ-КИСТОЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Абдулатипова Феруза Алишер қизи «Эндометрийни безли-кистоз гиперплазиясининг молекуляр-генетик жиҳатлари»	3
Абдулатипова Феруза Алишер қизи «Молекулярно-генетические аспекты железисто-кистозной гиперплазии эндометрия».....	22
Abdulatipova Feruza Alisher qizi «Molecular-genetic aspects of glandular-cystic endometrial hyperplasia».....	41
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	48

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУЛАТИПОВА ФЕРУЗА АЛИШЕР ҚИЗИ

ЭНДОМЕТРИЙНИ БЕЗЛИ-КИСТОЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2023.1.PhD/Tib3260 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва “Ziyonet” Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Курбанов Баходир Бобурович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Пахомова Жанна Евгеньевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гельдиева Маргарита Собировна
биология фанлари доктори, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил « ____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил « ____ » _____ да тарқатилди.

(2025 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

К.Н. Хаитов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аёлларда эндометрий гиперпластик жараёнларини эрта ташхислаш, профилактика қилиш ва ўз вақтида даволаш усулларига, шунингдек улар билан боғлиқ асоратларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси аёлларда ташхис қўйиладиган энг кенг тарқалган гинекологик саратон - эндометриал саратоннинг олдини олувчи ҳолат бўлиб, бу замонавий гинекологиянинг долзарб муаммоси ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, "...эндометрий гиперплазияси - репродуктив ёшдаги аёлларнинг 4-6% да учрайдиган мультисистемли гетероген патологик ҳолат..."¹. Касаллик кўпинча постменопаузадаги аёлларда ташхис қўйилади, аммо ҳар қандай манбадан тўлдирилмаган эстрогенга эга бўлган ҳар қандай ёшдаги аёллар эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси ривожланиш хавфи юқори бўлади. Цитологик атипия билан кечадиган гиперплазия эндометриал карциномага ўтиш ва эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларда ҳамроҳ карцинома мавжудлиги хавфи энг юқори ҳисобланади. Касаллик аёллар ўлимининг асосий сабабларидан биридир. Эндометрий гиперплазияси енгил, қайтувчи безли пролиферациялардан тортиб саратоннинг бевосита олдини олувчи ҳолатларгача бўлган патологик жароҳатларнинг гетероген тўпламини ўз ичига олади.²

Бутун дунёда ҳар қандай ёшдаги аёлларда безли-кистоз гиперплазия ва унинг асоратларини эрта ташхислаш, хавф омилларини прогнозлаш, даволаш ва профилактика қилиш усуллариини такомиллаштириш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан гинекологияда замонавий биокимёвий, молекуляр-генетик, иммунологик технологиялардан фойдаланишга ва мумкин бўлган асоратларнинг эрта профилактикасига, шунингдек касаллик сабабларини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Молекуляр-генетик технологиялар ёрдамида янги юқори технологик ташхис усуллариини такомиллаштириш ва самарали қўллаш замонавий акушерлик ва гинекологиянинг устувор вазифаси ҳисобланади.

Бизнинг мамлакатимизда тиббий хизматлар сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини халқаро стандартларга мувофиқлаштириш бўйича комплекс ислохотларни амалга ошириш мақсадида, "...аёлларда эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазиясини эрта ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактика қилишнинг самарали мезонларини ишлаб чиқиш, аёлларга бирламчи тиббий-санитария ёрдами ҳажмини кенгайтириш ва сифатини ошириш, замонавий тиббий жиҳозлар билан таъминланган замонавий инфратузилмани шакллантириш, аёлларга малакали, ихтисослаштирилган юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш каби устувор йўналишлар..." белгиланган. Шу муносабат билан аёлларга тиббий ёрдам

¹ БДТнинг бачадон гиперпластик жараёнларини профилактика қилиш ва даволаш бўйича клиник тавсиялари. 2021.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПП-4513-сонли "Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладор аёллар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва қамров доирасини янада кенгайтириш тўғрисида"ги қарори

кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси бўлган беморларни чуқур ташхислаш, асоратларнинг олдини олиш ва реабилитация усуллари ишлаб чиқиш каби тадқиқотларни ўтказиш зарур.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 6 сентябрдаги «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-156-сон фармони, 2021 йил 6 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида»ги ПФ-6221-сон, 2022 йил 29 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармонлари, 2023 йил 8 сентябрдаги «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-296-сон, 2022 йил 25 апрелдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамиди аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-215-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Эндометрий гиперплазияси муаммосига бағишланган кўплаб тадқиқотларга қарамай, ушбу касалликнинг этиологияси ва патогенези, эпидемиологияси, ташхислаш билан боғлиқ кўплаб масалалар ҳали ҳам зиддиятли бўлиб қолмоқда. Эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси келиб чиқиши ҳақидаги гипотезаларнинг ҳеч бири бу синдром билан боғлиқ барча саволларга жавоб бермайди. Прогестерон ва эстрогенларнинг миқдорий таркиби гормонал дисбаланс даражасини аниқлаш имконини беради, бу эса эндометрий гиперплазияси ривожланишида муҳим рол ўйнаши мумкин. [Mazur M.T, et.al. 2019] Бугунги кунда эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси ривожланишида бир қатор генларнинг патогенетик ролини чуқур ўрганишга бағишланган илмий ишлар пайдо бўлмоқда. Улар полиморфизм даражасини аниқлаш, мутация роли ва бир нечта аллель генларнинг ўзаро таъсирини ўз ичига олади. [Gompel A. et.al. 2020]. Айниқса, эндометрий хужайраларининг апоптоз жараёнлари учун масъул бўлган махсус генлар полиморфизмининг ролини ўрганиш катта қизиқиш уйғотади [Russo M. et al. 2020]. МДХ мамлакатларида касалликнинг эрта ташхиси ва асоратларини прогнозлаш бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган, эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси бўлган аёлларни даволаш ва профилактика қилиш бўйича янгиланган тавсиялар жорий этилган. Илмий тадқиқотлар сурункали эндометрит билан бирга кечувчи гиперплазияда эндометрий хужайраларининг пролифератив ва

антипролефератив фаоллигининг ўзига хос хусусиятлари мавжудлигини исботлаган [Казачков Е.Л. ва ҳаммуаллифлар, 2018]. Тадқиқотчилар эндометрий хужайраларининг пролифератив фаоллигини тартибга солишнинг бузилиши эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари ривожланишининг асосий сабаби сифатида қаралиши мумкин деган хулосага келишади [Белых Н.С. ва ҳаммуаллифлар, 2023]. Шунингдек, эндометрийнинг безли гиперплазияси ва эндометрий саратонида микроциркулятор ўзан ва хужайра микромуҳитидаги ўзгаришларнинг прогностик аҳамияти ўрганилган [Корнеева Ю.С. ва ҳаммуаллифлар, 2019]. Эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси асоратларининг олдини олишнинг прогностик мезонлари сифатида махсус оксилларнинг аҳамияти исботланган [Пучков Т.В. ва ҳаммуаллифлар, 2018]. Шунингдек, аёлларда безли-кистоз гиперплазияни ташхислашда PRG гени полиморфизмининг роли исботланган [Ордянец И.М., ҳаммуаллифлар, 2020].

Ўзбекистон олимлари аёлларда эндометрийнинг оддий ва қайталанувчи безли гиперплазиясини ташхислашда морфологик ва махсус иммуногистохимёвий ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни аниқладилар [Миралиев Ф.К., 2022]. Шунингдек, эндометрий гиперпластик жараёнларининг ривожланишига хос омиллар аниқланди (Каримова К.О., 2023). Эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси бўлган аёлларда молекуляр-генетик маркерларни ўрганиш касаллик асоратларини эрта ташхислаш, прогнозлаш ва патогенетик даволашнинг энг истиқболли ва мутлақо янги йўналишларидан биридир. Ривожланган мамлакатларда узоқ вақт давомида касалликнинг оғир шакллари ташхислаш, даволаш ва профилактика қилишнинг инновацион технологияларидан фойдаланишга қарамай, жумладан, Эндометрий саратони каби асоратлар частотасини камайтириш йўллари излаш илмий доираларда тўхтовсиз мунозаралар мавзуси бўлиб қолмоқда. Инсон организмни молекуляр-генетик тадқиқ қилиш соҳасидаги энг янги ишланмалар тиббиёт, хусусан, шахсийлаштирилган профилактик тиббиёт ривожланишида янги имкониятлар очмоқда. Республикамизда эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазиясида бу муаммони ўрганиш бўйича бир нечта ишлар мавжуд. Бунда муаллифлар 1-2 генни ўрганганлар, бу эса касаллик ривожланиш механизмларини тўлиқ акс эттира олмайди.

Юқорида билдирилган барча мулоҳазалар илгари ўрганилмаган ген тизимлари тадқиқ этилган илмий тадқиқотимизнинг долзарблиги, мақсадга мувофиқлиги ва илмий-амалий жиҳатдан асосланганлигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг "Эндометрийни безли-кистоз гиперплазиясини эрта ташхислаш усуллари ишлаб чиқиш" (2022-2025 йй.) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аёллардаги гиперпластик жараёнларда бир қатор аллел генлар полиморфизмининг диагностик ролини ўрганиш ва эндометрий

патологияси ривожланиши ҳамда атипик жараёнлар шаклланишининг патогенетик механизмларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси ривожланиш механизмида регулятор генларнинг полиморф вариантлари ESR1 (G/A), AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp) ролини аниқлаш;

ушбу генларнинг генотипик вариантлари ва эндометрий гиперплазияси ривожланиши ўртасидаги ассоциатив алоқаларни аниқлаш;

гиперплазиянинг шаклланиши ва ривожланишида регулятор генларнинг ESR1 (G/A), AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp) "функционал жиҳатдан ноқулай" генотиплари бирикмаларининг синергик таъсирини баҳолаш;

аёлларда безли-кистоз гиперплазияни эрта ташхислаш, оқибатларини прогнозлаш ва профилактика қилиш бўйича комплекс чора-тадбирлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида амбулатор ва стационар даволанишга келган 178 нафар аёллар бўлди. Асосий гуруҳни эндометрийнинг безли гиперплазияси бўлган 88 нафар аёл ташкил этди. Асосий гуруҳ 2 кичик гуруҳга бўлинган; 1-кичик гуруҳ атипиясиз ЭБКГ бўлган 49 нафар аёл; 2-кичик гуруҳ атипияли ЭБКГ бўлган 39 нафар аёл. Назорат гуруҳини 90 нафар шартли соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинган веноз қон, аёллар зардоби тадқиқотлар учун олинган эндометрий қирмасидан таркиб топган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-лаборатор, биокимёвий, молекуляр-генетик, функционал текширув усуллари, шунингдек, замонавий тиббий статистика усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ўзбек популяциясида ЭБКГ ва унинг клиник вариантлари ривожланиш механизмида ESR1 генидаги rs2228480 гени, AGT генидаги Thr174Met гени, eNOS генидаги Glu298Asp генининг полиморф вариантларининг роли исботланган;

ESR1 генларнинг генотипик вариантлари ва ЭБКГ ривожланиши ўртасидаги ассоциатив алоқалар ўрганилди, ўрганилган генларнинг генотипик вариантлари частотаси бўйича ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида, ҳам атипияли ва атипиясиз беморлар кичик гуруҳлари ўртасида муҳим фарқлар кўрсатилди, ЭБКГ шаклланиши ва оғирлик даражаси билан ESR1 генидаги rs2228480 гени ва eNOS генидаги Glu298Asp генининг ноқулай аллел вариантларини ташиш ўртасида ишончли ассоциатив алоқалар аниқланди, бу генлар эндометрий гиперплазиясини тартибга солишда мураккаб ички тармоқ ўзаро таъсирларида иштироки исботланган;

ESR1 генидаги rs2228480 гени ва eNOS генидаги Glu298Asp гени коди ЭБКГ ривожланишининг мустақил хавф омиллари эканлиги исботланган;

ЭБКГнинг шаклланиши ва ривожланишида мураккаб ички тармоқ ўзаро таъсирларида бўлган "эстроген рецептори" ва "эндотелиал дисфункция

бошқаруви" регулятор генларининг "функционал ноқулай" генотипларининг турли комбинацияларини синергик таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

эндометрий функцияси регуляциясининг бузилиши ва ESR1 ҳамда eNOS генларининг функционал жиҳатдан ноқулай аллел вариантларини ташиш ўртасидаги патогенетик боғлиқлиги асосланган;

ЭБКГни ташхислаш, унинг ривожланиши ҳамда клиник кечишини прогноз қилиш алгоритми такомиллаштирилганлиги асосланган;

ESR1 генидаги rs2228480 гени ва eNOS генидаги Glu298Asp гени полиморф вариантларини ЭБКГ касаллиги ривожланиши ва клиник кечиши хавфини баҳоловчи мустақил прогностик маркер сифатида, шунингдек, касаллик ривожланиш хавфи юқори гуруҳларни аниқлаш мақсадида скрининг текширувларида фойдаланиш учун тавсияси асосланган;

ЭБКГ ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлаш мақсадида, ишончли юқори имконият нисбатларига эга бўлган, уларни скрининг текширувларда диагностик маркерлар сифатида ишлатиш имконини берадиган функционал заифлашган генотипик вариантларни аниқлашга асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги назарий ёндашувлар ва бир-бирини тўлдирувчи, замонавий, маълумотга бой клиник, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилгани, улар етарли миқдордаги беморларда қўлланилгани, шунингдек, олинган илмий натижаларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослаш орқали асослангани, хулосалар чиқарилгани ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундаки, регулятор генларнинг полиморфизмининг молекуляр-генетик тадқиқ қилиш касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлашга имкон берди. Бу тадқиқотлар эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси ривожланишида генетик омилларнинг роли ва уларнинг ўзаро таъсир механизмларини чуқурроқ ўрганишга ёрдам берди. Шунингдек, генетик маркерларнинг касаллик ривожланиши билан боғлиқлиги аниқланиши персоналлаштирилган тиббиёт соҳасида янги йўналишларни очиб берди. Илмий жиҳатдан бу натижалар молекуляр биология ва гинекология соҳаларида фундаментал билимларни бойитишга муҳим ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аёлларда эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси асоратларини прогнозлаш, эрта ташхислаш ва профилактика қилиш мезонларини ишлаб чиқишда бўлиб, бу регулятор генларнинг аллел генлари - AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp), ESR1 (rs2228480) экспрессияси ёрдамида амалга оширилди. Амалий жиҳатдан бу усул клиник амалиётда беморларни хавф гуруҳларига ажратиш ва уларга мос равишда индивидуал даволаш тактикасини танлашга имкон беради. Натижада

касалликнинг олдини олиш чораларини самарали қўллаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Молекуляр-генетик тадқиқот усулларини қўллаш орқали ЭБКГ ташхисини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: ўзбек популяциясида ЭБКГ ва унинг клиник вариантлари ривожланиш механизмида ESR1 генидаги rs2228480 гени, AGT генидаги Thr174Met гени, eNOS генидаги Glu298Asp генининг полиморф вариантларининг роли исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти мувофиқлаштирувчи Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 1 майда 03/253 сон билан тасдиқланган «Эндометриал гиперплазиянинг молекуляр-генетик жихатлари» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали 16.10.2024 йилдаги 244-сонли ва Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси 11.10.2024 йилдаги 81-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18/54-сонли ҳулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* бачадоннинг гиперпластик жараёнларини ташхислашда молекуляр-генетик тадқиқот усулларини қўллаш аниқ ташхиснинг мавжудлигини оширишга, нотўғри талқин қилиш ва кераксиз жарроҳлик аралашувлари эҳтимолини камайтириш имкон беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* таклиф этилган ёндашув ЭБКГ билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволаш харажатларини камайтиришга ҳамда 178 беморлар гуруҳи учун иқтисодий самара 134250000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса:* Гинекологик амалиётда таклиф этилган технологияларни қўллаш ЭБКГ ташхиси сифатини яхшиланиши натижасида 1 нафар бемор ҳисобига 754213сўм иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: ESR1 генининг генотипик вариантлари ва ЭБКГ ривожланиши ўртасидаги ассоциатив алоқалар ўрганилди, ўрганилган генларнинг генотипик вариантлари частотаси бўйича ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида, ҳам атипияли ва атипиясиз беморлар кичик гуруҳлари ўртасидаги муҳим фарқлар кўрсатилди, ЭБКГ шаклланиши ва оғирлик даражаси билан ESR1 генидаги rs2228480 гени ва eNOS генидаги Glu298Asp генининг ноқулай аллел вариантларини ташиш ўртасида ишончли ассоциатив алоқалар аниқланди, бу генлар эндометрий гиперплазиясини тартибга солишда мураккаб ички тармоқ ўзаро таъсирларида иштироки исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти мувофиқлаштирувчи Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 1 майда 03/253 сон билан тасдиқланган «Эндометриал гиперплазиянинг молекуляр-генетик жихатлари» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали 16.10.2024 йилдаги 244-сонли

ва Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси 11.10.2024 йилдаги 81-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18/54-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ишлаб чиқилган алгоритм эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси турини янада аниқроқ ва объектив баҳолаш учун алгоритмдан фойдаланиш диагностик ноаниқликни камайтириш, клиник қарорларнинг асосланганлигини ошириш ва субъектив хато хавфини камайтириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** таклиф этилган ёндашув ЭБКГ билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволаш харажатларини камайтиришга ва 178 беморлар гуруҳи учун иқтисодий самара 134250000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** Гинекологик амалиётда таклиф этилган технологияларни қўллаш ЭБКГ ташхиси сифатини яхшиланиши натижасида 1 нафар бемор ҳисобига 754213сўм иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: ESR1 генидаги rs2228480 гени ва eNOS генидаги Glu298Asp гени коди ЭБКГ ривожланишининг мустақил хавф омиллари эканлиги исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти мувофиқлаштирувчи Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 1 майда 03/253 сон билан тасдиқланган «Эндометриал гиперплазиянинг молекуляр-генетик жихатлари» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали 16.10.2024 йилдаги 244-сонли ва Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси 11.10.2024 йилдаги 81-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18/54-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ноаниқ ҳолатлар улушининг қисқариши асоссиз жарроҳлик аралашувлари сонини камайтиришга ва қўшимча ташхис қўйиш эҳтиёжини камайтиришга ёрдам беради. Прогнознинг ошган аниқлиги хавфли жараёнларни эртароқ аниқлашга ёрдам беради, бу даволаш натижасига ижобий таъсир кўрсатади. Ушбу технология, айниқса, минтақавий тиббиёт муассасалари учун муҳим бўлиб, шифокорнинг субъектив тажрибасига ортиқча боғлиқ бўлмасдан асосланган қарорлар қабул қилиш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** операциядан олдинги прогнозлаш аниқлигини яхшилаш беморларнинг 10% да керакмас жарроҳлик аралашувларини истисно қилиш имконини берган, бу 107400000 сўм миқдорида тежашга ва бундан ташқари, қўшимча текширувларга бўлган эҳтиёжнинг камайиши соғлиқни сақлаш муассасаларига юкламани камайтирди, ресурсларни оқилона тақсимлашга ва тизимнинг умумий самарадорлигини ошириш имконини берган. **Хулоса:** ЭБКГнинг шаклланиши ва оғирлик даражаси билан ESR1 генининг rs2228480 ва eNOS генидаги Glu298Asp генининг ноқулай аллел вариантларини ташиш ўртасидаги ишончли ассоциатив алоқаларни аниқлаш билан ишлаб чиқилган ташхис

моделли ноаниқ клиник ҳолатлар сонини камайтириш, қўшимча текширувларга бўлган эҳтиёжни камайтириш ва операцион аралашувлардан қочиш ҳисобига 603370 сўм иктисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: ЭБКГнинг шаклланиши ва ривожланишида мураккаб ички тармоқ ўзаро таъсирларида бўлган "эстроген рецептори" ва "эндотелиал дисфункция бошқаруви" регулятор генларининг "функционал ноқулай" генотипларининг турли комбинацияларининг синергик таъсири исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти мувофиқлаштирувчи Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 1 майда 03/253 сон билан тасдиқланган «Эндометриал гиперплазиянинг молекуляр-генетик жихатлари» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали 16.10.2024 йилдаги 244-сонли ва Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси 11.10.2024 йилдаги 81-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18/54-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** касаллик даражасининг аниқ баҳоланиши ўз вақтида адекват даволашни бошлашга ёрдам беради, бу эса гипердиагностика ёки касаллик оғирлигини етарли баҳоламаслик хавфини камайтиради. Бу тиббий ёрдам сифатини оширади, айниқса замонавий ташхис усуллариغا чекланган кириш шароитида ва беморлар учун прогнозни яхшилашга имкон беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ЭБКГ ташхисида ESR1 генининг rs2228480 ва eNOS генидаги Glu298Asp ген полиморфизмидан фойдаланиш қиммат визуализация усуллариغا харажатларни камайтириш ҳисобига имконини 754213 сўм иктисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** ЭБКГ ташхисида ESR1 генининг rs2228480 ва eNOS генидаги Glu298Asp ген полиморфизмидан фойдаланиш эндометрийнинг безли кистоз гиперплазиясининг предиктив ташхисини яратиш имконини берган ва ушбу технологияни жорий этиш оптимал даволаш тактикасини ўз вақтида танлашга, ҳамда гипердиагностика ва ташхис қўйишдаги кечикиш хавфини камайтириш ҳисобига 754213 сўм иктисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 3 таси халқаро иштирокдаги республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлардан 6 та журнал мақоласи жумладан улардан 5 таси республика ва 1 та услубий тавсиянома, хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати очиб берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси ҳамда тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги ёритиб берилган. Шунингдек, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти, предмети ва усуллари тизимли равишда келтирилган. Мазкур қисмда диссертация натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги кўрсатилган, ишнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган ҳамда тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши ифодаланган бўлиб, апробация ҳамда тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши ҳамда ишнинг ҳажми ва тузилишига оид маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **биринчи бобда** ЭБКГ муаммосининг моҳиятини очиб берувчи адабиётлар шарҳи тақдим этилган. Эндометрийда гиперпластик жараёнлари бўлган беморларни ташхислаш соҳасидаги қўйилган вазифаларнинг долзарблиги асосланган. Ушбу бобда муаллиф томонидан эндометрий гиперплазиясининг этиологияси, патогенези ва ташхислаш усуллари ҳақидаги замонавий тасаввурлар, ушбу патологияни ташхислайдиган турли модалликларнинг афзалликлари ва камчиликларини кўрсатган ҳолда батафсил баён қилинган. Замонавий адабий манбаларнинг танқидий таҳлили асосида муаллиф замонавий ташхислаш технологияларидан фойдаланган ҳолда эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазиясини ташхислаш, олдини олиш ва босқичларга ажратишнинг ҳал этилмаган масалаларига эътибор қаратилган.

Диссертациянинг иккинчи боби диссертация ишида қўлланилган тадқиқот усуллари бағишланган. Қўйилган мақсад ва вазифаларни амалга ошириш учун биз амбулатор ва стационар даволанишга келган 178 нафар аёлни текширдик. Асосий гуруҳни эндометрийнинг безли гиперплазияси бўлган 88 нафар аёл ташкил этди. Асосий гуруҳ 2 та кичик гуруҳга бўлинди - 1-кичик гуруҳ атипиясиз ЭБГ бўлган 49 нафар аёл; 2-кичик гуруҳ атипияли ЭБГ бўлган 39 нафар аёл. Назорат гуруҳи - 90 нафар шартли соғлом аёл. Текширилган аёлларнинг ёши 21 дан 61 ёшгача бўлган. Асосий гуруҳдаги аёлларнинг ўртача ёши $39,45 \pm 0,79$ ни, назорат гуруҳида эса $38,18 \pm 0,69$ ёшни ташкил этган.

Текширув Тошкент педиатрия тиббиёт институти Акушерлик ва гинекология кафедраси, Тошкент шаҳар 6-сонли шаҳар туманлараро перинатал маркази ва 4-сонли клиник касалхона туғруқ мажмуаси, шунингдек "JACKSOFT MDIS" тиббиёт марказида ўтказилди. Генетик тадқиқотлар Республика гематология маркази молекуляр генетика бўлимида ўтказилди.

Киришти мезонлари:

- 19-55 ёш

- ҳайз функциясининг бузилиши
- ЭГнинг ультратовуш ташхиси
- Бепуштлик мавжудлиги
- ЭГнинг клиник ёки лаборатор намоён бўлиши

Истисно мезонлари:

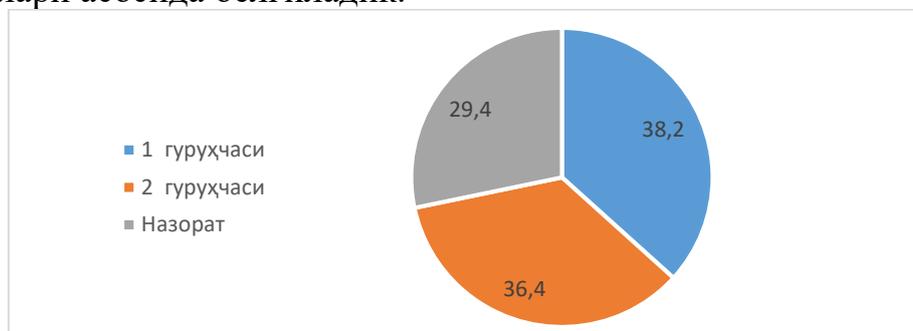
- 18 ёшдан кичик ва 55 ёшдан катта ёш
- тухумдонлар, бачадон ва буйрак усти безлари ўсмалари мавжудлиги
- оғир соматик патология
- қандли диабет
- гипотиреоз
- онкогинекологик ҳолат

Текширилган аёлларда соматик, акушерлик, гинекологик анамнез ва текширув пайтидаги умумий ҳолат хусусиятлари ўрганилди. Барча аёллар классик комплекс текширувдан ўтказилди, бунга клиник-лаборатор тестлар киритилди: умумий қон таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, умумий сийдик таҳлили, Нечипоренко бўйича сийдик таҳлили, гемостаз тизимини текшириш. Эндометрийнинг безли гиперплазияси ташхиси шикоятлар, анамнез маълумотлари, клиник кўрик, шунингдек инструментал ва лаборатор маълумотлар асосида қўйилди.

Зарурат туғилганда стационар босқичда аёллар қўшимча текширувдан ўтказилди, бу УТТ (абдоминал ва қин орқали), бачадон ва ҳомила томирларининг доплерометрияси, кўрсатмаларга кўра КТ, МРТ ва бошқаларни ўз ичига олди.

Диссертациянинг **учинчи бобида** текширилган аёлларнинг клиник тавсифи таҳлили натижалари келтирилган.

Текширилган аёлларнинг ёши 19 дан 55 ёшгача бўлган. (1-диаграмма) Биринчи кичик гуруҳдаги аёлларнинг ўртача ёши $38,2 \pm 0,79$ ни, иккинчи кичик гуруҳда $36,43 \pm 8,2 \pm 0,69$ ни, назорат гуруҳида эса $29,4 \pm 0,69$ ёшни ташкил этди. Биз миллий мансублигидан қатъи назар, Ўзбек популяциясига мансуб аёлларни текширдик. Популяцияга мансублик танловини сўров (туғилган жой, бемор ва уч авлод қариндошларининг яшаш жойи) ва беморларнинг паспорт маълумотлари асосида белгиладик.



Расм 1. Ёш паритети

ЭБГ ташхиси шикоятлар, анамнез, инструментал ва лаборатория текширувлари маълумотлари асосида қўйилган. Аёлларнинг анамнезини

ўрганиш бўйича сўров анъанавий услубда ўтказилиб, ушбу касаллик анамнезидаги асосий оғишлар аниқланган. Сўралган аёлларда казуистик ҳолатлар ёки шахсий маълумотларни тақдим этишдан бош тортиш ҳолатлари кузатилмаган.

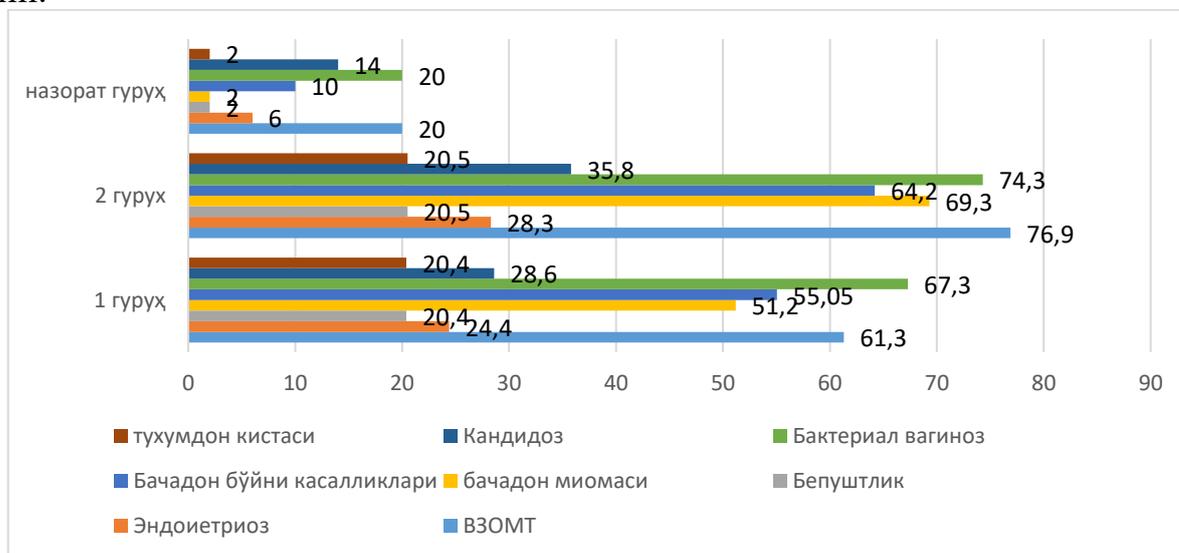
Ушбу диаграммаларда текширилган аёлларнинг шикоятлари кўрсатилган. Иккала кичик гуруҳда ҳам асосий шикоят бачадондан қон кетиши бўлиб, улар мос равишда иккала кичик гуруҳда 81,6% ва 82,05%ни ташкил этган. Иккала кичик гуруҳда ҳам 75,3% ва 74,3% ҳолатларда қорин пастки қисмида оғриқлар орқа чиқарув тешигига тарқалиши билан қайд этилган.



Расм 2. Асосий гуруҳдаги текширилган аёлларнинг шикоятлари

Шунингдек, бачадон циклининг бузилиши ҳам иккала кичик гуруҳда бир хил даражада кузатилиб, мос равишда 61,2% ва 64,1%ни ташкил этди. Шикоятлари бўлмаган аёллар ҳам бор эди, биринчи кичик гуруҳда 9 ҳолат (18,3%) ва иккинчи кичик гуруҳда 7 аёл (17,5%). Бу аёлларда эндометрий гиперплазияси ташхиси тасодифий УТТ текшируви асосида қўйилган.

Гинекологик анамнезни ўрганишда кичик чаноқ аъзоларининг ҳамроҳ касалликларига алоҳида эътибор қаратилди. 3-диаграммада текширилган аёлларнинг анамнезида гинекологик касалликларнинг мавжудлигини кўриш мумкин.



Расм 3. Анамнезида гинекологик касалликларнинг

Энг кўп учрайдиган касаллик, яъни бактериал вагиноз иккинчи кичик гуруҳда кўпроқ кузатилиб, биринчи гуруҳдаги 67,3%га нисбатан 74,3%ни ташкил этди. Умуман олганда, иккинчи кичик гуруҳдаги аёлларда гинекологик анамнез кўпроқ оғирлашган эди.

Диссертациянинг **тўртинчи боби** ESR1 генининг rs2228480 полиморфизмининг эндометрий безли гиперплазияси ривожланиш хавфига таъсирини ўрганишга бағишланган.

Шундай қилиб, бачадон миомаси (69,2%), бачадон бўйни касалликлари (64%), КЧАЯК (76,4%) ва эндометриоз (28,4%) ҳолатлари иккинчи кичик гуруҳдаги аёлларда кўпроқ кузатилган. Биринчи кичик гуруҳдаги аёлларда бачадон миомаси 25 аёлда (51,5%), бачадон бўйни касалликлари 27 аёлда (55,2%) ва эндометриоз 12 аёлда (24,2%) кузатилган. Тухумдон кисталари иккала кичик гуруҳда ҳам бир хил даражада учраб, мос равишда 20,4% ва 20,6%ни ташкил этди.

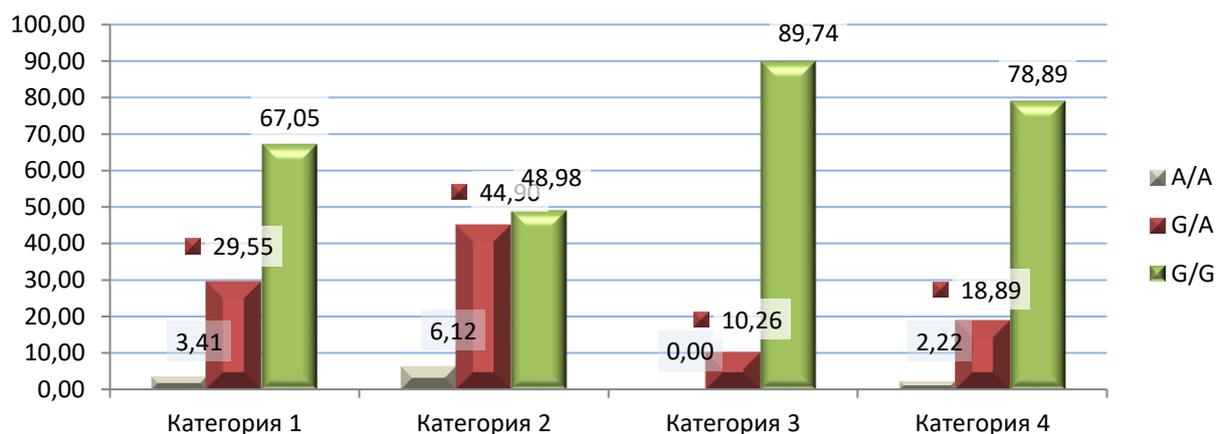
Маълумки, эстрогеннинг ҳаддан ташқари таъсири эндометрий ўсма касалликлари ва эндометрий гиперплазиясининг ривожланишида асосий омиллардан бири ҳисобланади. Эстрогенларнинг таъсири эстроген-альфа рецептори орқали амалга оширилади.

Эстроген α (ER α) рецептори гени (ESR1) 6-хромосомада (chr6) жойлашган бўлиб, интрануклеар жойлашган эстроген рецепторининг синтези учун масъулдир. Эстроген α (ER α) рецептори турли гинекологик касалликлар ривожланиши ва канцерогенезга таъсири билан машҳур. Эстроген α рецепторининг фаоллашуви гомо- ёки гетеродимеризация орқали содир бўлади. Адабиёт манбаларига кўра, эстроген рецептори 1 эндометрий неоплазиялари ривожланишида ҳал қилувчи рол ўйнайди, унинг экспрессияси эндометриал ва эндометриоид тўқимада ўзгаради. Унинг экспрессияси кўпинча зарарланган тўқималарда ўзгаради, ва бу ўзгариш саратон касаллигида ESR1 промотор соҳасининг гиперметилланиши туфайли юзага келиши аниқланган. (4-расм)



Расм 4. ESR1 гени rs2228480 полиморфизми аллелларининг беморлар ва назорат гуруҳларида тақсимланиши

Биз ўтказган тадқиқотлар натижасида асосий ва назорат гуруҳларини таққослаганда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади, аммо асосий гуруҳда А аллелининг ($\chi^2=3.0$; $p=0.10$; $OR=1.7$; $95\%CI:0.93-3.04$) ва гетерозигот генотипнинг ($\chi^2=2.8$; $p=0.10$; $OR=1.8$; $95\%CI:0.9-3.61$) устунлик қилиш тенденциясини кузатиш мумкин, бу эса уларнинг эндометрий гиперплазияси ривожланишида муҳим роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатади. (5-расм)



Расм 5. ЖГЭ билан касалланган беморларда ва соғлом аёлларда ESR1 гени (rs2228480) полиморфизми генотипларининг аниқланиш частотаси

1-чи ва 2-чи кичик гуруҳлар ўртасидаги батафсил таққослаш шуни кўрсатдики, "ёввойи" G аллели ва гомозигот G/G генотиби 2-чи кичик гуруҳда атипия билан ЭБГ орасида статистик жиҳатдан сезиларли даражада устунлик қилган ва атипиясиз ЭБГ бўлган аёллар орасида сезиларли даражада камроқ аниқланган ($\chi^2=16.0$; $p=0.01$; $OR=0.1$; $95\%CI:0.05-0.36$) ва ($\chi^2=16.3$; $p=0.01$; $OR=0.1$; $95\%CI:0.04-0.32$) мос равишда, бу эса уларнинг атипиясиз ЭБГ ривожланишига нисбатан ҳимоя ролини кўрсатади.

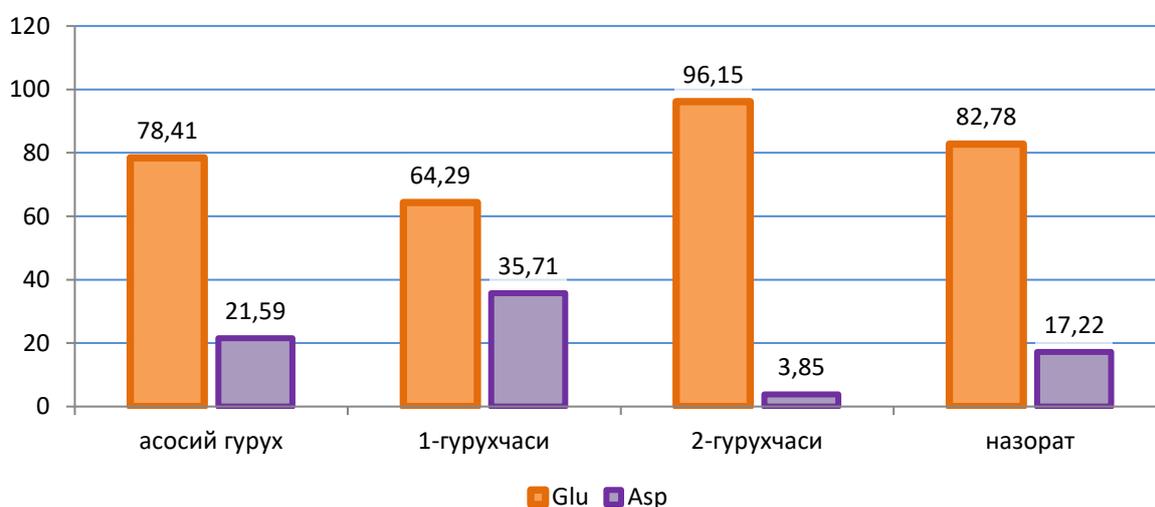
Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, гомозигот G/G генотиби атипиясиз ЭБГ ривожланишига нисбатан ҳимоя маркери ҳисобланади, ESR1 генининг rs2228480 полиморфизмининг гетерозигот G/A генотиби эса атипияли ЭБГ га нисбатан ҳам, назорат гуруҳига нисбатан ҳам атипиясиз ЭБГ ривожланиш хавфини тўрт баробардан кўпроқ оширувчи салбий маркер сифатида хизмат қилиши мумкин.

Эндотелиал азот оксид синтаза (eNOS) гени полиморф вариантларининг аҳамиятини ўрганиш долзарблиги, унинг жойлашуви жуда хилма-хил бўлиб (тромбоцитлар, артериолалар ва мезангиал хужайралар), eNOS гени вазодилататор, антиагрегант, антиминоген ва антиоксидант синтези учун масбулдир. eNOS силлиқ мушак хужайраларининг релаксацияси,

пролиферацияси ва миграцион фаоллигининг пасайишида, паст зичликдаги липопротеидлар оксидланишининг ингибирланишида муҳим рол ўйнайди.

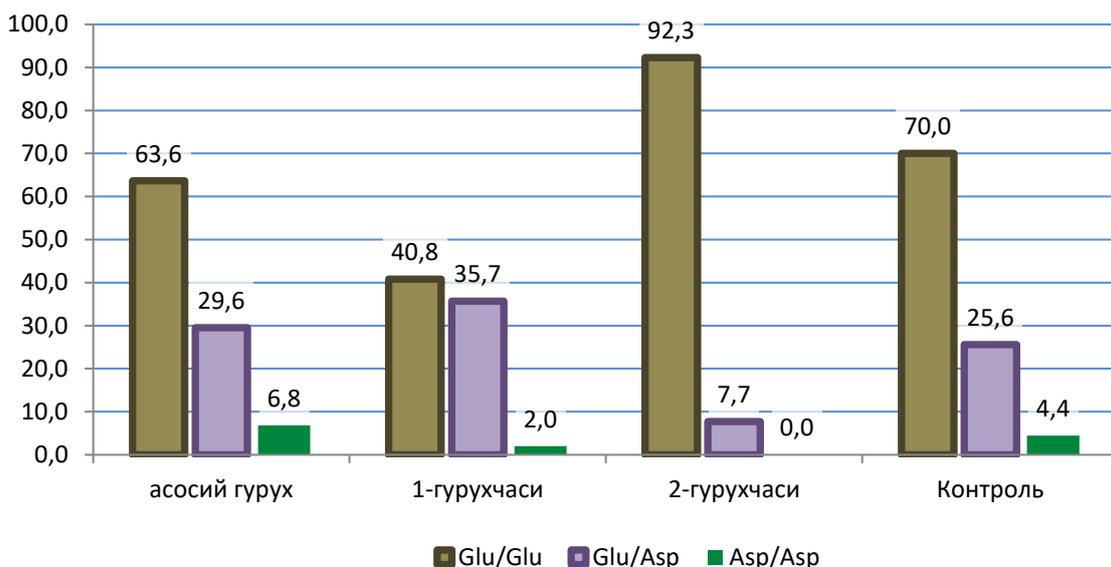
Халқаро ахборот интернет ресурслари маълумотларига кўра, eNOS генининг rs1799983 полиморфизми турли патологиялар ривожланиш хавфи билан боғлиқ, хусусан, анъанавий терапия усулларига чидамли гипертония касаллиги ривожланиши, шунингдек метаболик синдром ривожланиш хавфи билан боғлиқ [gene card].

eNOS генининг Glu298Asp (rs1799983) полиморф варианты шунингдек патологик ҳомиладорликдаги метаболик бузилишлар билан ҳам боғлиқ. Аммо бир қатор адабий манбалар бўйича биз зиддиятли маълумотларга эга бўлишимиз мумкин. Шу билан бирга, корейс популяциясида eNOS генининг Glu298A (rs1799983) полиморфизми ангиогенез модуляцияси ва эндометриоз ривожланишига индивидуал мойилликка таъсир қилиш учун масъул эканлиги аниқланган (6-расм).



Расм 6. eNOS гени (Glu298Asp (rs1799983)) полиморфизми аллеллари тақсимланиш частотаси ЖГЭ билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳида

1-чи ва 2-чи кичик гуруҳларни таққослаш натижасида Glu аллели ва Glu/Glu гомозигот генотипининг атипиясиз ЭБГ билан касалланган аёллар кичик гуруҳида, атипияли ЭБГ билан касалланган аёллар кичик гуруҳига нисбатан ҳимоя хусусиятларига эга эканлиги аниқланди. (7-расм)



Расм 7. eNOS гени Glu298Asp (rs1799983) полиморфизми генотипларининг беморлар ва назорат гуруҳларида тақсимланиши

Шу билан бирга, Glu/Asp гетерозигот генотипи атипиясиз ЭБГ билан касалланган беморлар кичик гуруҳида статистик жиҳатдан сезиларли даражада устунлик қилиши аниқланди, бу эса уни ушбу патология ривожланишига мойиллик яратувчи маркер деб ҳисоблаш учун асос бўлади.

Атипиясиз ЭБГ билан касалланган 1-чи кичик гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида ўтказилган қиёсий таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, "ёввойи" Glu аллели ва Glu/Glu гомозигот генотипи ЭГсиз шартли соғлом аёллар орасида, атипия белгиларисиз ЭБГ билан касалланган беморларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада устунлик қилган, бу эса Glu/Glu генотипини ушбу патология ривожланишига нисбатан ҳимоя қилувчи деб ҳисоблаш учун асос бўлади.

Тадқиқотимиз натижалари 2-чи кичик гуруҳда Asp аллели ва гетерозигот генотипининг назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада камроқ аниқланишини кўрсатди, бу эса ушбу генотипнинг шартли соғлом аёлларга нисбатан атипияли ЭБГ ривожланишига нисбатан ҳимоя хусусиятларига эга эканлигини кўрсатади.

2-чи кичик гуруҳ ва назорат гуруҳининг қиёсий таҳлили eNOS гени rs1799983 полиморфизмининг Glu аллели ва Glu/Glu гомозигот генотипи атипияли ЭБГ ривожланиши билан боғлиқлигини кўрсатди ($\chi^2=8.5$; $p=0.01$; OR=5.2; 95%CI:1.72-15.75) ва ($\chi^2=7.6$; $p=0.01$; RR=1.3; 95%CI:0.15-11.49; OR=5.1; 95%CI:1.6-16.49), бу эса Glu/Glu гомозигот генотипи мавжудлиги назорат гуруҳига нисбатан эндометрий гиперплазиясининг ушбу шакли (атипиясиз) ривожланиш хавфини 1,3 баравар оширишини кўрсатади.

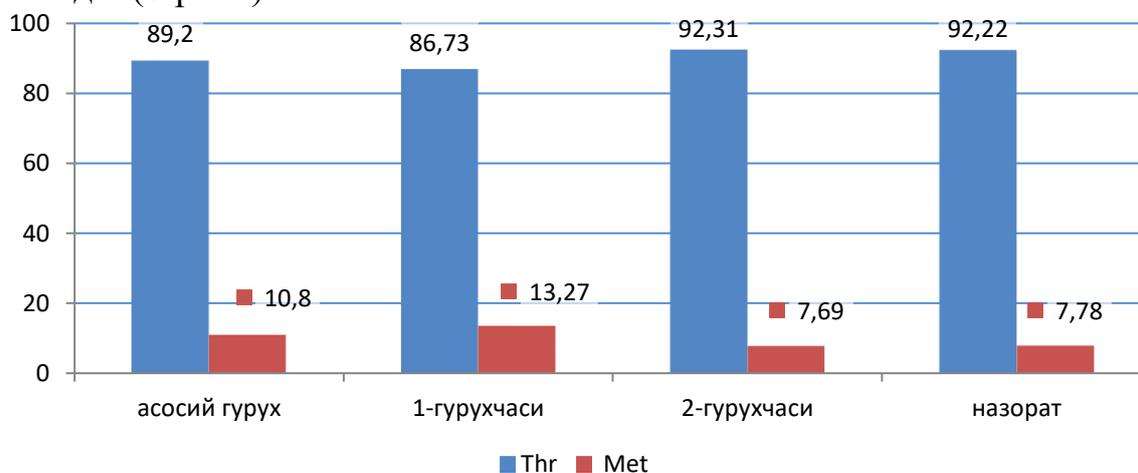
Шундай қилиб, eNOS гени rs1799983 полиморфизми аллеллари ва генотиплари тақсимланишини таҳлил қилиш натижаларига асосланиб, биз Asp аллели ва Glu/Asp генотипи ҳимоя маркери эканлигини, Glu аллели ва Glu/Glu

гомозигот генотипини эса атипияли ЭБГ ривожланиш хавфининг салбий маркери деб ҳисоблашимиз мумкинлигини хулоса қилишимиз мумкин.

Эндометриянинг безли-кистоз гиперплазияси аёллар касалликлари тузилмасида алоҳида ўрин тутди. Эндометрия гиперпластик жараёнларининг жуда кенг тарқалганлиги, уларнинг ҳайз циклининг турли бузилишлари, эндокрин бузилишлар, неоплазиялар ва саратон олди ўзгаришлари ривожланиш хавфи юқорилиги билан боғлиқлиги - буларнинг барчаси ушбу муаммони тадқиқ қилишнинг юқори аҳамиятини белгилайди.

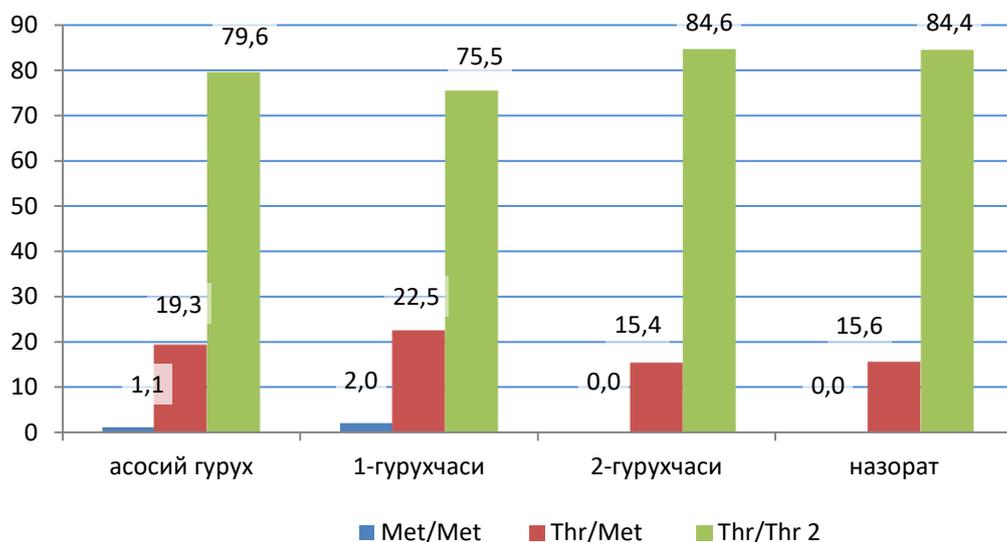
AGT гени 1-хромосомада (1q42.2) жойлашган. У кодлайдиган ангиотензин олди моддаси преагниотензиноген жигарда экспрессияланади ва кейинчалик артериал қон босими (АҚБ) пасайишига жавобан ренин томонидан парчаланади, натижада ангиотензин I ҳосил бўлади, у кейинчалик ангиотензин ўзгартирувчи фермент (АЎФ) томонидан парчланиб, ангиотензин II ҳосил бўлади. Маълумки, ангиотензин II АҚБни сақлаб туришда, сув-электролит мувозанатида, эссенциал гипертония ва преэклампсия патогенезида иштирок этади.

Маълумки, AGT генининг rs4762 полиморф варианты томир патологияси ва кардиометаболик бузилишлар ривожланишида ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Ўтказилган тадқиқот давомида текширилган беморларда AGT генининг Thr174Met (rs4762) полиморфизми мавжудлиги ва уларда эндометрия гиперплазияси ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилди. (8-расм)



Расм 8. AGT гени (Thr174Met (rs4762)) полиморф варианты аллелларининг беморлар ва назорат гуруҳларида тақсимланиши

Аммо, умуман олганда, ушбу полиморф локуснинг эндометрия безли гиперплазияси ривожланиши хавфи юзага келишидаги роли етарлича ўрганилмаган, шу сабабли ушбу тадқиқот ўтказилди.



Расм 9. Беморлар ва назорат гуруҳларида AGT генининг Thr174Met (rs4762) полиморфизми генотиплари аниқланиш частотасининг нисбати

Бизнинг тадқиқотимиз давомида олинган маълумотларнинг таҳлили ҳам асосий гуруҳда, ЭБГ билан оғриган беморлар кичик гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан аллеллар ҳам, генотиплар ҳам аниқланиш частотасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар мавжудлигини тасдиқламади.

Шундай қилиб, биз ўтказган тадқиқот натижасида олинган натижалар AGT генининг Thr174Met (rs4762) полиморфизми аллеллари ва генотиплари аниқланиши билан эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазияси ривожланиши ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқликлар мавжудлигини тасдиқламади.

ХУЛОСАЛАР

"Эндометрийнинг безли-кистоз гиперплазиясининг молекуляр-генетик жиҳатлари" мавзусидаги диссертация ишини бажариш натижасида олинган натижалар асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. Полиморф генлар вариантларининг учраш частотасини таҳлил қилиш натижаларига кўра, эндометрийнинг безли-кистали гиперплазияси бўлган аёлларда ESR1 гени (rs2228480) T аллелининг частотаси 42,3% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса 28,1% ($p < 0,001$), асосий гуруҳда AGT гени (Thr174Met) T аллелининг частотаси 38,7% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса 31,2% ($p = 0,045$), ЭБКГ бўлган беморларда eNOS гени (Glu298Asp) T аллелининг частотаси 45,8% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса 29,4% ($p < 0,001$)

2. Генотипик вариантлар ва ЭБКГ ривожланиш хавфи ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқликлар аниқланди, ESR1 гени (rs2228480) TT генотиби ЭБГ ривожланиш хавфини 3,2 марта оширади ($OR = 3,2$; 95% CI: 1,8-5,7; $p < 0,001$), AGT гени (Thr174Met) TT генотиби хавфни 2,1 марта оширади ($OR = 2,1$; 95% CI: 1,1-4,0; $p = 0,023$)

3. Номақбул генотипларнинг комбинацияларининг синергетик таъсири аниқланди, TT ESR1 + TT eNOS генотипларининг бирикмаси ЭБГ хавфини 7,4

марта оширади (OR=7,4; 95% CI: 3,2-17,1; p<0,001), барча уч номақбул генотипнинг комбинацияси (TT ESR1 + TT AGT + TT eNOS) хавфни 12,6 марта оширади (OR=12,6; 95% CI: 4,8-33,2; p<0,001)

4. Генетик профилга қараб ЭБГнинг клиник-морфологик хусусиятлари аниқланди: TT ESR1 генотиби ташувчиларида ЭБГнинг қайталаниши 68,4% ҳолатларда кузатилди, CC генотибида эса 32,1% (p<0,001), номақбул генотипларнинг бирикмаси эндометрийнинг кўпроқ ифодаланган пролифератив фаоллиги билан боғлиқ (Ki-67 индекси 42,3±5,1% vs 28,7±4,2%; p<0,05)

5. ЭБГни профилактика қилиш ва эрта ташхислашнинг персоналлаштирилган алгоритми ишлаб чиқилди, бу беморларни паст (0-1 номақбул генотип), ўртача (2 генотип) ва юқори хавф (3 генотип) гуруҳларига ажратишга имкон беради ва текшириш частотаси бўйича тавсиялар беради: мос равишда 2 йилда 1 марта, йилига 1 марта ва ҳар 6 ойда, ушбу алгоритмни жорий этиш ЭБГ рецидивлари ривожланиш хавфини 2,8 марта камайтириш ва терапия самарадорлигини 35,4% га ошириш имконини берди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АБДУЛАТИПОВА ФЕРУЗА АЛИШЕР КИЗИ

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЖЕЛЕЗИСТО-КИСТОЗНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

Ташкент -2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под №B2023.1.PhD/Tib3260.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель:

Курбанов Баходир Бобурович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Пахомова Жанна Евгеньевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Республиканский специализированный
научно-практический медицинский
центр здоровья матери и ребёнка**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025г. в ____ часов на заседании Научного совета PhD 04/30.12. 2019.Tib.29.01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871)-262-33-14, e-mail:mail@tashpmi.uz.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №____). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел.: (+99871) 262-33-14.).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2025 года).

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Набиев

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

К.Н.Хайтов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире уделяется особое внимание ранней диагностике, профилактике и своевременному лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин, а также связанным с ними осложнениям. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (ЖГЭ) является предраковым состоянием самого распространенного гинекологического рака у женщин – эндометриального рака, что представляет собой актуальную проблему современной гинекологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...гиперплазия эндометрия – это гетерогенное мультисистемное патологическое состояние, встречающееся у 4-6% женщин репродуктивного возраста...»³. Заболевание чаще диагностируется у женщин в постменопаузе, но риск развития ЖГЭ высок у женщин любого возраста, имеющих избыток эстрогенов из любого источника. Наибольший риск перехода в эндометриальную карциному и наличия сопутствующей карциномы существует при гиперплазии с цитологической атипией. Заболевание является одной из основных причин женской смертности. Гиперплазия эндометрия включает гетерогенную группу патологических поражений, от простых рецидивирующих железистых пролифераций до прямых предраковых состояний рака.

Во всем мире проводятся многочисленные научные исследования, направленные на совершенствование методов ранней диагностики, прогнозирования факторов риска, лечения и профилактики железисто-кистозной гиперплазии и ее осложнений у женщин любого возраста. В связи с этим в гинекологии особое внимание уделяется использованию современных биохимических, молекулярно-генетических, иммунологических технологий, ранней профилактике возможных осложнений, а также выявлению причин заболевания. Разработка и эффективное применение новых высокотехнологичных методов диагностики с помощью молекулярно-генетических технологий является приоритетной задачей современного акушерства и гинекологии.

В нашей стране для повышения качества медицинских услуг и приведения системы здравоохранения в соответствие с международными стандартами проводится комплекс реформ, где определены приоритетные направления: «...разработка эффективных критериев ранней диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у женщин, расширение объема и повышение качества первичной медико-санитарной помощи женщинам, формирование современной инфраструктуры, оснащенной современным медицинским оборудованием, оказание женщинам квалифицированной, специализированной высокотехнологичной медицинс-

³ Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):151-156. doi: 10.1111/his.13977.

кой помощи...».⁴ В связи с этим необходимо проведение исследований, направленных на выведение качества медицинской помощи женщинам на новый уровень, углубленную диагностику пациенток с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, разработку методов профилактики осложнений и реабилитации.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 6 сентября 2023 года № УП-156 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения», Указе от 6 мая 2021 года № УП-6221 «О последовательном продолжении реформ в системе здравоохранения и создании необходимых условий для повышения квалификации медицинских кадров», Указе от 29 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановлении Кабинета Министров от 8 сентября 2023 года № ПК-296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения», Постановлении Кабинета Министров от 25 апреля 2022 года № ПК-215 «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг», а также других нормативно-правовых актах, регулирующих данную деятельность.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением VI. «Медицина и фармакология» развития науки и технологий Республики.

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме гиперплазии эндометрия, многие вопросы, связанные с этиологией, патогенезом, эпидемиологией и диагностикой этого заболевания, остаются противоречивыми. Ни одна из гипотез о происхождении железисто-кистозной гиперплазии эндометрия не дает ответа на все вопросы, связанные с этим синдромом. Количественный состав прогестерона и эстрогенов позволяет определить степень гормонального дисбаланса, который может играть важную роль в развитии гиперплазии эндометрия. [Mazur M.T, et.al. 2019]. В настоящее время появляются научные работы, посвященные углубленному изучению патогенетической роли ряда генов в развитии железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. Они включают определение степени полиморфизма, роль мутаций и взаимодействие нескольких аллельных генов. [Gompel A. et.al. 2020]. Особый интерес вызывает изучение роли полиморфизма специфических генов, ответственных за процессы апоптоза клеток эндометрия [Russo M. et al. 2020]. В странах СНГ проведены многочисленные исследования по ранней диагностике и прогнозированию осложнений

⁴ Постановление Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении объемов медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям»

заболевания, внедрены обновленные рекомендации по лечению и профилактике женщин с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия. Научные исследования доказали наличие особенностей пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при гиперплазии, сочетающейся с хроническим эндометритом. [Казачков Е.Л. и соавт., 2018]. Исследователи приходят к выводу, что нарушение регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия может рассматриваться как основная причина развития гиперпластических процессов эндометрия [Белых Н.С. и соавт., 2023]. Также изучено прогностическое значение изменений в микроциркуляторном русле и клеточном микроокружении при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия [Корнеева Ю.С. и соавт., 2019]. Доказана значимость специфических белков в качестве прогностических критериев профилактики осложнений железисто-кистозной гиперплазии эндометрия [Пучков Т.В. и соавт., 2018]. Кроме того, доказана роль полиморфизма гена PRG в диагностике железисто-кистозной гиперплазии у женщин [Ордянец И.М., соавт., 2020].

Ученые Узбекистана выявили взаимосвязь между морфологическими и специальными иммуногистохимическими изменениями при диагностике простой и рецидивирующей железистой гиперплазии эндометрия у женщин [Миралиев Ф.К., 2022]. Также были определены факторы, характерные для развития гиперпластических процессов эндометрия (Каримова К.О., 2023). Изучение молекулярно-генетических маркеров у женщин с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия является одним из самых перспективных и абсолютно новых направлений ранней диагностики, прогнозирования и патогенетического лечения осложнений заболевания. Несмотря на длительное использование инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики тяжелых форм заболевания в развитых странах, в том числе таких осложнений, как рак эндометрия, поиск путей снижения их частоты остается предметом непрекращающихся дискуссий в научных кругах. Новейшие разработки в области молекулярно-генетического исследования организма человека открывают новые возможности для развития медицины, особенно персонализированной профилактической медицины. В нашей республике существует несколько работ по изучению этой проблемы при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. При этом авторы изучали 1-2 гена, что не может полностью отразить механизмы развития заболевания.

Все вышеизложенные соображения определяют актуальность, целенаправленность и научно-практическую обоснованность нашего научного исследования, в котором изучены ранее не исследованные генетические системы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического

медицинского института по теме «Разработка методов ранней диагностики железисто-кистозной гиперплазии эндометрия» (2022-2025 гг.).

Цель исследования заключается в изучении диагностической роли полиморфизма ряда аллельных генов при гиперпластических процессах у женщин и выявлении патогенетических механизмов развития патологии эндометрия и формирования атипических процессов.

Задачи исследования:

определить роль полиморфных вариантов регуляторных генов ESR1 (G/A), AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp) в механизме развития железисто-кистозной гиперплазии эндометрия (ЖГЭ);

определить ассоциативные связи между генотипическими вариантами этих генов и развитием гиперплазии эндометрия;

оценить синергическое влияние комбинаций «функционально неблагоприятных» генотипов регуляторных генов ESR1 (G/A), AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp) на формирование и развитие гиперплазии;

разработать комплексные меры по ранней диагностике, прогнозированию последствий и профилактике железисто-кистозной гиперплазии у женщин.

Объектом исследования явились 178 женщин, обратившихся за амбулаторным и стационарным лечением. Основную группу составили 88 женщин с железистой гиперплазией эндометрия. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 49 женщин с ЖГЭ без атипии; 2-я подгруппа – 39 женщин с ЖГЭ с атипией. Контрольную группу составили 90 условно здоровых женщин.

Предмет исследования венозная кровь, сыворотка крови и соскоб эндометрия, полученные для клинических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались клинико-лабораторные, биохимические, молекулярно-генетические и функциональные методы обследования, а также методы современной медицинской статистики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано роль полиморфных вариантов ESR1 гена (rs2228480), AGT гена (Thr174Met) и AGT гена (Glu298Asp) в механизме развития ЖГЭ и ее клинических вариантов в узбекской популяции;

доказано ассоциативные связи между генотипическими вариантами гена ESR1 и развитием ЖГЭ, выявлены достоверные ассоциативные связи между формированием ЖГЭ, степенью тяжести и носительством неблагоприятных аллельных вариантов гена ESR1 (rs2228480) и гена eNOS (Glu298Asp); доказано участие этих генов в сложных сетях внутрисетевых взаимодействиях в регуляции гиперплазии эндометрия;

доказано, что полиморфные варианты гена ESR1 (rs2228480) и гена eNOS (Glu298Asp) являются независимыми факторами риска развития ЖГЭ;

доказано синергическое влияние различных комбинаций «функционально неблагоприятных» генотипов регуляторных генов,

связанных с «эстрогенового рецептора» и «управлением эндотелиальной дисфункции», находящихся в сложных внутрисетевых взаимодействиях, на формирование и развитие ЖГЭ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснована патогенетическая связь между нарушением регуляции функции эндометрия и носительством функционально неблагоприятных аллельных вариантов генов ESR1 и eNOS;

разработан алгоритм диагностики ЖГЭ, прогнозирования ее развития и клинического течения;

обоснована целесообразность использования полиморфных вариантов генов ESR1 (rs2228480) и гена eNOS (Glu298Asp) в качестве независимых прогностических маркеров для оценки риска развития и течения ЖГЭ, а также для скрининга женщин с высоким риском;

обосновано использование генотипически неблагоприятных вариантов, как диагностических маркеров в скрининговых обследованиях для выявления групп с высокой степенью достоверности прогноза.

Достоверность результатов исследования достоверность полученных результатов обоснована использованием современных, взаимодополняющих, теоретически обоснованных, информативных клинических, инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, их примененных на достаточном количестве пациентов. Кроме того, научные выводы докреплены сопоставлением полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований, а также подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что молекулярно-генетическое исследование полиморфизма регуляторных генов позволило выявить новые аспекты патогенеза заболевания. Эти исследования помогли глубже изучить роль генетических факторов и механизмы их взаимодействия в развитии железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. Кроме того, выявление связи генетических маркеров с развитием заболевания открыло новые направления в области персонализированной медицины. С научной точки зрения эти результаты вносят важный вклад в обогащение фундаментальных знаний в областях молекулярной биологии и гинекологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке критериев прогнозирования, ранней диагностики и профилактики осложнений железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у женщин, что реализовано с помощью экспрессии аллельных генов регуляторных генов - AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp), ESR1 (rs2228480). Практически этот метод позволяет дифференцировать пациенток по группам риска и выбирать соответствующую индивидуальную тактику лечения. В результате это объясняется эффективным применением мер профилактики заболевания и улучшением качества жизни пациенток.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по применению молекулярно-генетических методов исследования для совершенствования диагностики ЖГЭ:

первая научная новизна: предложения, обосновывающие доказанность роли полиморфных вариантов гена ESR1 (rs2228480), гена AGT (Thr174Met), гена eNOS (Glu298Asp) в механизме развития ЖГЭ и ее клинических вариантов в узбекской популяции, включены в методические рекомендации «Молекулярно-генетические аспекты эндометриальной гиперплазии», утверждённые координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института от 1 мая 2024 года № 03/253, и внедрены в практику Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказами № 244 от 16.10.2024 года и Ташкентского городского родильного комплекса № 9 № 81 от 11.10.2024 года (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №18/54 от 22 мая 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** применение молекулярно-генетических методов исследования в диагностике гиперпластических процессов матки позволяет повысить точность диагноза, снизить вероятность ошибочной интерпретации и ненужных хирургических вмешательств. **Экономическая эффективность научной новизны:** предложенный подход позволил снизить затраты на диагностику и лечение пациенток с ЖГЭ и сэкономить для группы из 178 пациенток 134250000 сум. **Заключение:** применение предложенных технологий в гинекологической практике позволило сэкономить 754213 сум на одного пациента за счет улучшения качества диагностики ЖГЭ;

вторая научная новизна: доказаны ассоциативные связи между генотипическими вариантами гена ESR1 и развитием ЖГЭ. Установлены значимые различия в частоте генотипических вариантов исследуемых генов как между основной и контрольной группами, так и между подгруппами пациенток с атипичной и без атипичной формами заболевания. Обнаружены достоверные ассоциации между развитием и степенью тяжести ЖГЭ и тяжести носительством неблагоприятных аллельных вариантов гена ESR1 (rs2228480) и гена eNOS (Glu298Asp). Эти данные подтверждают участие указанных генов в сложных внутрисетевых взаимодействиях, регулирующих гиперплазию эндометрия. Предложения, подтверждающие эти выводы, включены в методические рекомендации «Молекулярно-генетические аспекты эндометриальной гиперплазии», утверждённые координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института от 1 мая 2024 года № 03/253, и внедрены в практику Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказами № 244 от 16.10.2024 года и Ташкентского городского родильного комплекса № 9 № 81 от 11.10.2024 года (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №18/54 от 22 мая 2025 года).

Социальная эффективность научной новизны: разработанный алгоритм позволяет более точно и объективно оценивать тип железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, что снижает диагностическую неопределённость, повышает обоснованность клинических решений и уменьшает риск субъективных ошибок. **Экономическая эффективность научной новизны:** предложенный подход позволил снизить затраты на диагностику и лечение пациенток с ЖГЭ и сэкономить для группы из 178 пациенток 134250000 сум. **Заключение:** применение предложенных технологий в гинекологической практике позволило сэкономить 754213 сум на одного пациента за счет улучшения качества диагностики ЖГЭ;

третья научная новизна: доказаны обосновывающие полиморфные варианты гена ESR1 (rs2228480) и гена eNOS (Glu298Asp) являются независимыми факторами риска развития ЖГЭ, эти предложения включены в методические рекомендации «Молекулярно-генетические аспекты эндометриальной гиперплазии», утверждённые координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института от 1 мая 2024 года № 03/253, и внедрены в практику Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказами № 244 от 16.10.2024 года и Ташкентского городского родильного комплекса № 9 № 81 от 11.10.2024 года (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №18/54 от 22 мая 2025 года).

Социальная эффективность научной новизны: снижение доли неясных случаев позволяет уменьшить количество необоснованных хирургических вмешательств и потребность в дополнительной диагностике. Повышенная точность прогноза способствует более раннему выявлению опасных процессов, что положительно сказывается на результатах лечения. Эта технология особенно важна для региональных медицинских учреждений, позволяя принимать обоснованные решения без чрезмерной зависимости от субъективного опыта врача. **Экономическая эффективность научной новизны:** улучшение точности предоперационного прогнозирования позволило избежать ненужных хирургических вмешательств у 10% пациенток, что привело к экономии в размере 10740000 сум; кроме того, снижение потребности в дополнительных обследованиях уменьшило нагрузку на учреждения здравоохранения, позволило рационально распределять ресурсы и повысить общую эффективность системы. **Заключение:** Разработанная диагностическая модель, основанная на выявлении достоверных ассоциативных связей между формированием ЖГЭ, степенью тяжести и носительством неблагоприятных аллельных вариантов гена ESR1 (rs2228480) и гена eNOS (Glu298Asp), позволила сэкономить 603370 сум за счет сокращения количества неясных клинических случаев, снижения потребности в дополнительных обследованиях и избегания оперативных вмешательств;

четвертая научная новизна: доказано синергическое влияние различных комбинаций «функционально неблагоприятных» генотипов регуляторных генов, связанных с «эстрогенового рецептора» и «управлением эндотелиальной дисфункции», находящихся в сложных внутрисетевых взаимодействиях, на формирование и развитие ЖГЭ. Предложения, обосновывающие данную взаимосвязь, были включены в методические рекомендации «Молекулярно-генетические аспекты эндометриальной гиперплазии», утверждённые координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института от 1 мая 2024 года № 03/253, и внедрены в практику Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказами № 244 от 16.10.2024 года и Ташкентского городского родильного комплекса № 9 № 81 от 11.10.2024 года (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №18/54 от 22 мая 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** точное определение степени заболевания способствует своевременному назначению адекватного лечения, что снижает риск гипердиагностики или недооценки тяжести заболевания. Это улучшает качество медицинской помощи, особенно в условиях ограниченного доступа к современным методам, и повышает благоприятность прогноза для пациентов. **Экономическая эффективность научной новизны:** использование полиморфизма гена rs2228480 гена ESR1 и гена Glu298Asp гена eNOS в диагностике ЖГЭ позволило сэкономить 754213 сум за счет снижения затрат на дорогостоящие методы визуализации. **Заключение:** использование полиморфизма гена ESR1 (rs2228480) и гена eNOS (Glu298Asp) в диагностике ЖГЭ позволило создать предиктивную диагностику железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, а внедрение этой технологии позволило сэкономить 754213 сум на одного пациента за счет своевременного выбора оптимальной тактики лечения, а также снижения риска гипердиагностики и задержки в постановке диагноза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РУз для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 5 статей в республиканских журналах и 1 методическая рекомендация.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение раскрывает актуальность и необходимость диссертационной работы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, дается обзор международных научных исследований по теме диссертации и степень изученности проблемы, а также связь исследования с планами научно-исследовательских работ. Также систематически изложены цель и задачи исследования, объект, предмет и методы исследования. В данном разделе раскрыты научная новизна и научно-практическая значимость результатов диссертации, показана достоверность полученных результатов, изложены научная и практическая значимость работы, а также отражено внедрение результатов исследования, приведены сведения об апробации и публикации результатов исследования, а также об объеме и структуре работы.

В первой главе диссертации представлен обзор литературы, раскрывающий суть проблемы ЖГЭ. Обоснована актуальность поставленных задач в области диагностики пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. В этой главе автором подробно изложены современные представления об этиологии, патогенезе и методах диагностики гиперплазии эндометрия, с указанием преимуществ и недостатков различных модальностей, диагностирующих данную патологию. На основе критического анализа современных литературных источников автор обратил внимание на нерешенные вопросы диагностики, профилактики и стадирования железисто-кистозной гиперплазии эндометрия с использованием современных диагностических технологий.

Вторая глава диссертации посвящена методам исследования, использованным в работе. Для реализации поставленной цели и задач мы обследовали 178 женщин, обратившихся за амбулаторным и стационарным лечением. Основную группу составили 88 женщин с железистой гиперплазией эндометрия. Основная группа была разделена на 2 подгруппы - 1-я подгруппа: 49 женщин с ЖГЭ без атипии; 2-я подгруппа: 39 женщин с ЖГЭ с атипией. Контрольная группа - 90 условно здоровых женщин. Возраст обследованных женщин составлял от 21 до 61 года. Средний возраст женщин в основной группе составил $39,45 \pm 0,79$ лет, в контрольной группе - $38,18 \pm 0,69$ лет.

Обследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института, в Городском межрайонном перинатальном центре №6 г. Ташкента и родильном комплексе клинической больницы №4, а также в медицинском центре "JACKSOFT MDIS". Генетические исследования проводились в отделе молекулярной генетики Республиканского гематологического центра.

Критерии включения:

- Возраст 19-55 лет
- Нарушение менструальной функции
- УЗИ-диагностика ЭГ (эндометриальной гиперплазии)

- Наличие бесплодия
- Клинические или лабораторные проявления ЭГ

Критерии исключения:

- Возраст младше 18 лет и старше 55 лет
- Наличие опухолей яичников, матки и надпочечников
- Тяжелая соматическая патология
- Сахарный диабет
- Гипотиреоз
- Онкогинекологическая патология

У обследованных женщин изучались особенности соматического, акушерского, гинекологического анамнеза и общего состояния при обследовании. Все женщины прошли классическое комплексное обследование, включавшее клинико-лабораторные тесты: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, исследование системы гемостаза. Диагноз железистой гиперплазии эндометрия ставился на основании жалоб, данных анамнеза, клинического осмотра, а также инструментальных и лабораторных данных.

При необходимости на стационарном этапе женщины проходили дополнительное обследование, включавшее УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное), доплерометрию сосудов матки и плода, по показаниям КТ, МРТ и др.

В третьей главе диссертации представлены результаты анализа клинической характеристики обследованных женщин.

Возраст обследованных женщин составлял от 19 до 55 лет. (Диаграмма 1). Средний возраст женщин в первой подгруппе составил $38,2 \pm 0,79$ лет, во второй подгруппе $36,43 \pm 8,2 \pm 0,69$ лет, в контрольной группе - $29,4 \pm 0,69$ лет. Мы обследовали женщин узбекской популяции, независимо от национальной принадлежности. Принадлежность к популяции определялась на основании опроса (место рождения, место жительства пациентки и трех поколений родственников) и паспортных данных пациенток.

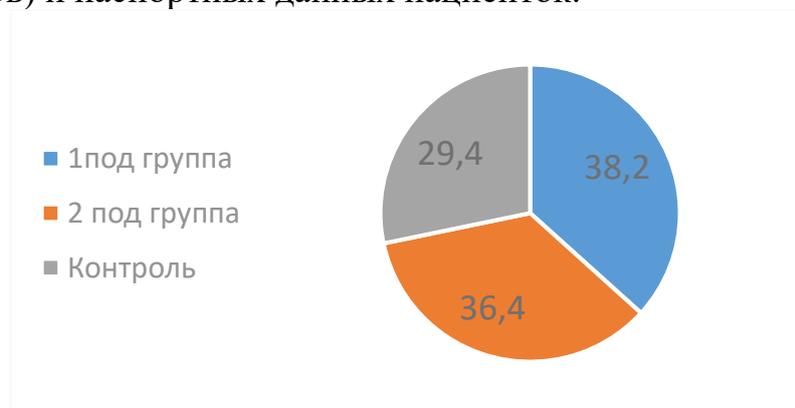


Рис. 1. Возрастной паритет, %

Диагноз ЖГЭ ставился на основании жалоб, анамнеза, данных инструментального и лабораторного обследования. Опрос по изучению

анамнеза женщин проводился традиционным методом, были выявлены основные отягощающие факторы в анамнезе данного заболевания. У опрошенных женщин не наблюдалось случаев уклонения от предоставления казуистических данных или личной информации.

На диаграмме 2 показаны жалобы обследованных женщин.



Рис. 2. Жалобы обследованных женщин в основной группе

В обеих подгруппах основной жалобой было маточное кровотечение, составлявшее соответственно в обеих подгруппах 81,6% и 82,05%. В обеих подгруппах также в 75,3% и 74,3% случаев отмечались боли внизу живота с иррадиацией в задний проход.

Кроме того, нарушение менструального цикла также наблюдалось в обеих подгруппах в одинаковой степени, составляя соответственно 61,2% и 64,1%. Были и женщины без жалоб: в первой подгруппе 9 случаев (18,3%) и во второй подгруппе 7 женщин (17,5%). У этих женщин диагноз гиперплазии эндометрия был поставлен случайно на основании УЗИ.

При изучении гинекологического анамнеза особое внимание уделялось сопутствующим заболеваниям органов малого таза. На диаграмме 3 можно увидеть наличие гинекологических заболеваний в анамнезе обследованных женщин.

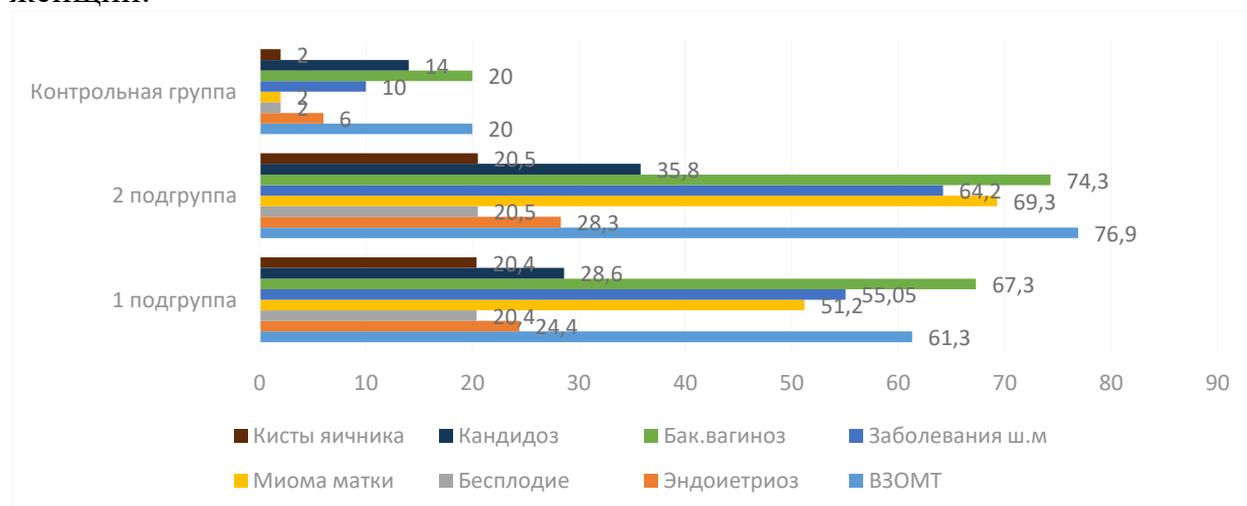


Рис. 3. Гинекологические заболевания в анамнезе %

Наиболее часто встречающимся заболеванием, а именно бактериальным вагинозом, чаще страдали во второй подгруппе, составляя 74,3% по сравнению с 67,3% в первой подгруппе. В целом, гинекологический анамнез был более отягощен у женщин второй подгруппы. Так, миома матки (69,2%), заболевания шейки матки (64%), ВЗОМТ (76,4%) и эндометриоз (28,4%) чаще наблюдались у женщин второй подгруппы. У женщин первой подгруппы миома матки наблюдалась у 25 женщин (51,5%), заболевания шейки матки у 27 женщин (55,2%) и эндометриоз у 12 женщин (24,2%). Кисты яичников встречались в обеих подгруппах в одинаковой степени, составляя соответственно 20,4% и 20,6%.

Четвертая глава диссертации посвящена изучению влияния полиморфизма rs2228480 гена ESR1 на риск развития железистой гиперплазии эндометрия.

Известно, что избыточное действие эстрогена считается одним из основных факторов развития опухолевых заболеваний эндометрия и гиперплазии эндометрия. Действие эстрогенов опосредуется через рецептор эстрогена-альфа.

Ген рецептора эстрогена α (ER α) (ESR1) расположен на 6-й хромосоме (chr6) и отвечает за синтез интрануклеарного рецептора эстрогена. Рецептор эстрогена α (ER α) известен своим влиянием на развитие различных гинекологических заболеваний и канцерогенез. Активация рецептора эстрогена α происходит посредством гомо- или гетеродимеризации.

По данным литературных источников, рецептор эстрогена 1 играет решающую роль в развитии неоплазий эндометрия, его экспрессия изменяется в эндометриальной и эндометриоидной ткани. Его экспрессия часто изменяется в поврежденных тканях, и было установлено, что это изменение происходит из-за гиперметилирования промоторной области ESR1 при раке.

В результате проведенных нами исследований при сравнении основной и контрольной групп не было выявлено статистически значимых различий, однако в основной группе наблюдалась тенденция к преобладанию аллеля А ($\chi^2=3.0$; $p=0.10$; OR=1.7; 95%CI:0.93-3.04) и гетерозиготного генотипа ($\chi^2=2.8$; $p=0.10$; OR=1.8; 95%CI:0.9-3.61), что может указывать на их возможную важную роль в развитии гиперплазии эндометрия. (рис. 4)

Детальное сравнение между 1-й и 2-й подгруппами показало, что "дикий" аллель G и гомозиготный генотип G/G статистически значимо преобладали во 2-й подгруппе (с ЖГЭ с атипией) и были статистически значимо реже выявлены среди женщин с ЖГЭ без атипии ($\chi^2=16.0$; $p=0.01$; OR=0.1; 95%CI:0.05-0.36) и ($\chi^2=16.3$; $p=0.01$; OR=0.1; 95%CI: 0.04-0.32) соответственно, что указывает на их защитную роль в отношении развития ЖГЭ без атипии. (рис. 5)

Таким образом, наши исследования показали, что гомозиготный генотип G/G можно считать защитным маркером в отношении развития ЖГЭ без атипии, в то время как гетерозиготный генотип G/A полиморфизма rs2228480 гена ESR1 может служить негативным маркером, повышающим риск развития

ЖГЭ без атипии более чем в четыре раза как по сравнению с ЖГЭ с атипией, так и по сравнению с контрольной группой.

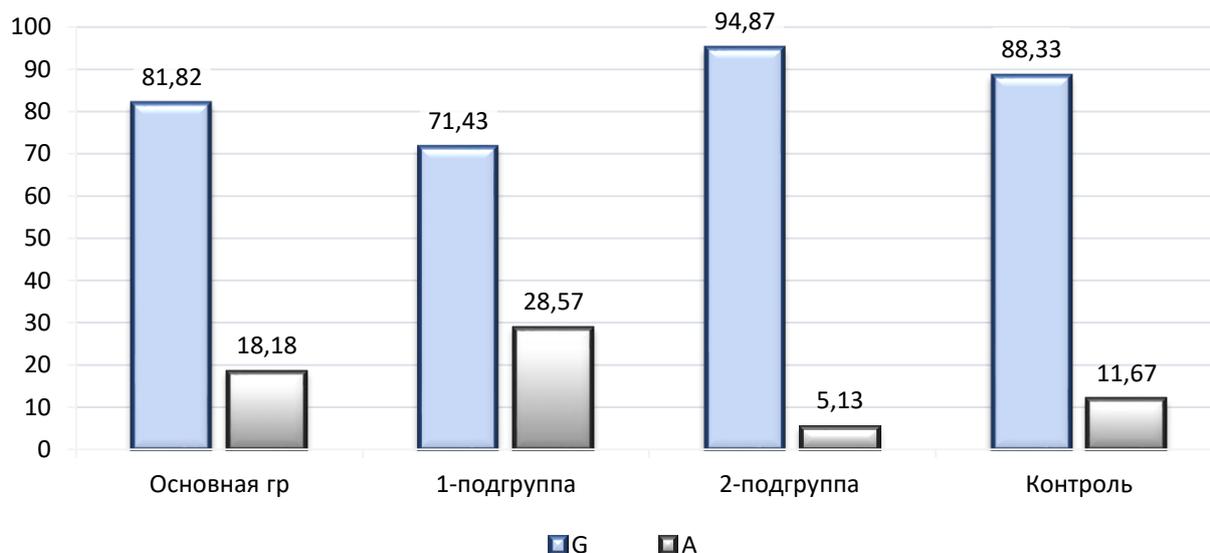


Рис. 4. Распределение частот аллелей полиморфизма rs2228480 гена ESR1 в группах пациенток и контроля.

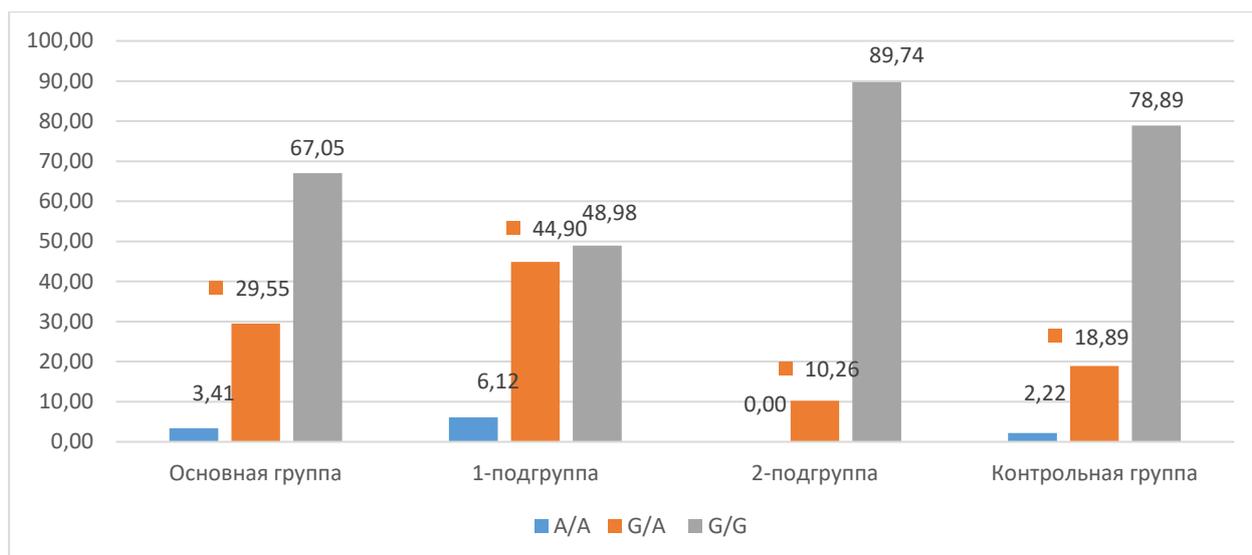


Рис. 5. Частота выявления генотипов полиморфизма гена ESR1 (rs2228480) у пациенток с ЖГЭ и у здоровых женщин.

Актуальность изучения значимости полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) обусловлена его очень разнообразной локализацией (тромбоциты, артериолы и мезангиальные клетки). Ген eNOS ответственен за синтез вазодилататора, антиагреганта, антимиотгена и антиоксиданта. eNOS играет важную роль в релаксации гладкомышечных клеток, снижении их пролиферации и миграционной активности, ингибировании окисления липопротеидов низкой плотности.

По данным международных интернет-ресурсов, полиморфизм rs1799983 гена eNOS связан с риском развития различных патологий, в частности,

развития артериальной гипертензии, резистентной к традиционным методам терапии, а также с риском развития метаболического синдрома [gene card].

Полиморфный вариант Glu298Asp (rs1799983) гена eNOS также связан с метаболическими нарушениями при патологической беременности. Однако по ряду литературных источников мы можем иметь противоречивые данные. В то же время, в корейской популяции было установлено, что полиморфизм Glu298A (rs1799983) гена eNOS ответственен за модуляцию ангиогенеза и влияет на индивидуальную предрасположенность к развитию эндометриоза.

Сравнение 1-й и 2-й подгрупп показало, что аллель Glu и гомозиготный генотип Glu/Glu обладают защитными свойствами у женщин подгруппы с ЖГЭ без атипии по сравнению с подгруппой женщин с ЖГЭ с атипией. (рис. 6).

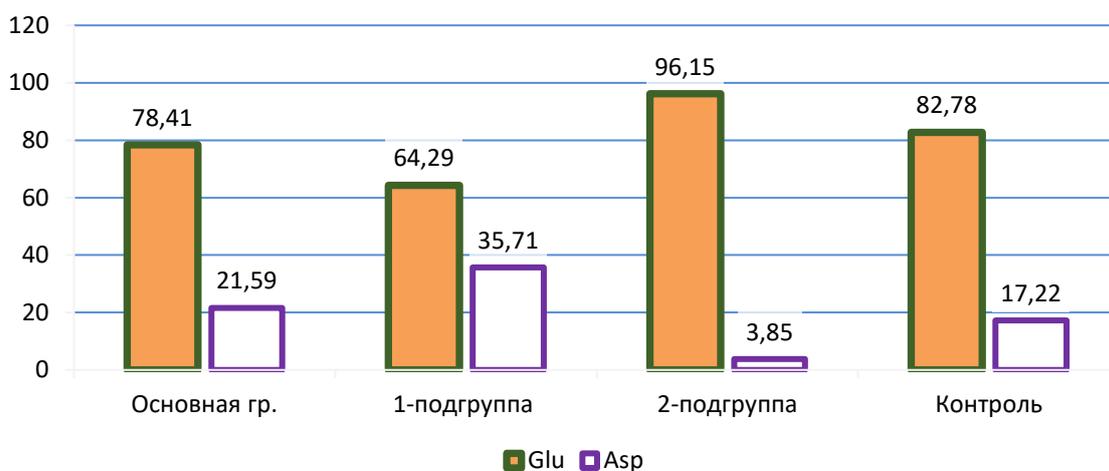


Рис. 6. Частота распределения аллелей полиморфизма гена eNOS (Glu298Asp (rs1799983)) у пациенток с ЖКГЭ и в контрольной группе.

В то же время, было установлено, что гетерозиготный генотип Glu/Asp статистически значительно преобладает в подгруппе пациенток с ЖГЭ без атипии, что является основанием для его рассмотрения как маркера предрасположенности к развитию данной патологии.

Результаты сравнительного анализа между 1-й подгруппой с ЖГЭ без атипии и контрольной группой показали, что "дикий" аллель Glu и гомозиготный генотип Glu/Glu статистически значительно преобладали среди условно здоровых женщин без ЭГ по сравнению с пациентками с ЖГЭ без признаков атипии, что является основанием для рассмотрения генотипа Glu/Glu как защитного в отношении развития данной патологии. (рис. 7)

Результаты нашего исследования показали, что во 2-й подгруппе частота выявления аллеля Asp и гетерозиготного генотипа была статистически значительно ниже по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что этот генотип обладает защитными свойствами в отношении развития ЖКГЭ с атипией по сравнению с условно здоровыми женщинами.

Сравнительный анализ 2-й подгруппы и контрольной группы показал связь аллеля Glu и гомозиготного генотипа Glu/Glu полиморфизма rs1799983

гена eNOS с развитием ЖГЭ с атипией ($\chi^2=8.5$; $p=0.01$; $OR=5.2$; $95\%CI:1.72-15.75$) и ($\chi^2=7.6$; $p=0.01$; $RR=1.3$; $95\%CI:0.15-11.49$; $OR=5.1$; $95\%CI:1.6-16.49$), что указывает на то, что наличие гомозиготного генотипа Glu/Glu повышает риск развития этой формы гиперплазии эндометрия (без атипии) в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой.

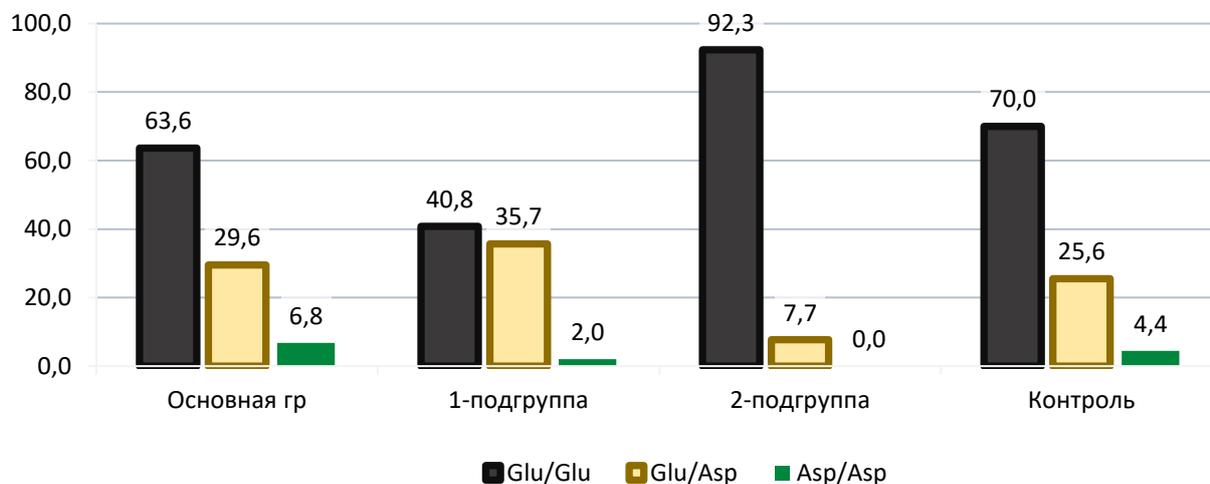


Рис. 7. Распределение генотипов полиморфизма Glu298Asp (rs1799983) гена eNOS в группах пациенток и контроля.

Таким образом, на основании результатов анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1799983 гена eNOS, мы можем заключить, что аллель Asp и генотип Glu/Asp являются защитными маркерами, а аллель Glu и гомозиготный генотип Glu/Glu – негативными маркерами риска развития ЖГЭ с атипией.

Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия занимает особое место в структуре женских заболеваний. Широкая распространенность гиперпластических процессов эндометрия, их связь с высоким риском развития различных нарушений менструального цикла, эндокринных нарушений, неоплазий и предраковых изменений – все это определяет высокую значимость исследования данной проблемы.

Ген AGT расположен на 1-й хромосоме (1q42.2). Кодированный им предшественник ангиотензина, преагнотензиноген, экспрессируется в печени и впоследствии расщепляется ренином в ответ на снижение артериального давления (АД), в результате чего образуется ангиотензин I, который затем расщепляется ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ) с образованием ангиотензина II. Известно, что ангиотензин II участвует в поддержании АД, водно-электролитном балансе, патогенезе эссенциальной гипертензии и преэклампсии.

Известно, что полиморфный вариант rs4762 гена AGT имеет решающее значение в развитии сосудистой патологии и кардиометаболических нарушений. В ходе проведенного исследования изучалась взаимосвязь между наличием полиморфизма Thr174Met (rs4762) гена AGT у обследованных пациенток и развитием гиперплазии эндометрия. (рис. 8)

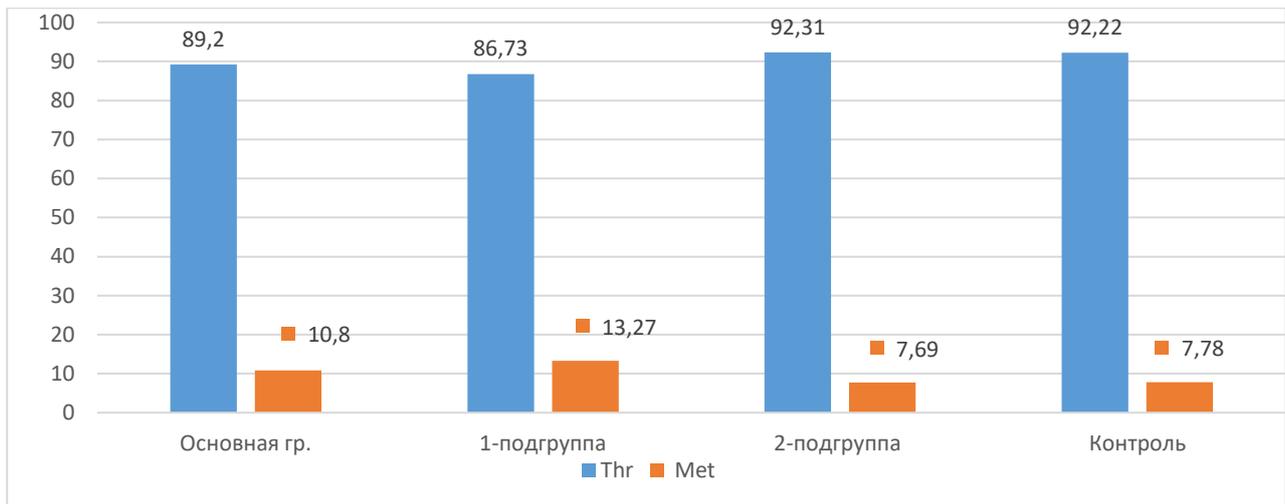


Рис. 8. Распределение аллелей полиморфного варианта гена AGT (Thr174Me (rs4762)) в группах пациенток и контроля.

Однако, в целом, роль этого полиморфного локуса в возникновении риска развития железистой гиперплазии эндометрия изучена недостаточно, поэтому было проведено данное исследование.

Анализ данных, полученных в ходе нашего исследования, не подтвердил наличия статистически значимых различий в частоте выявления как аллелей, так и генотипов между основной группой (подгруппами пациенток с ЖГЭ) и контрольной группой. (рис. 9)

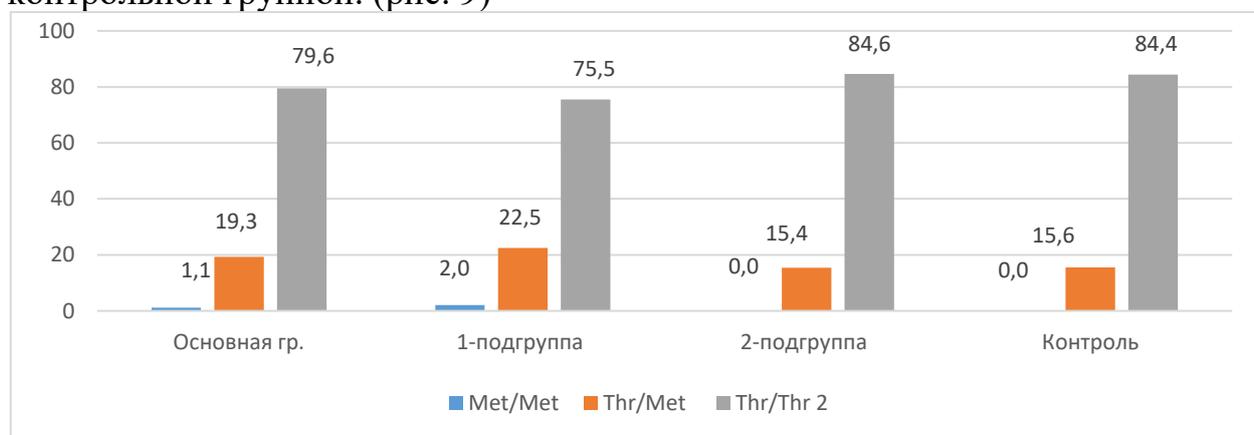


Рис. 9. Соотношение частоты выявления генотипов полиморфизма Thr174Me (rs4762) гена AGT в группах пациенток и контроля.

Таким образом, результаты нашего исследования не подтвердили наличия статистически значимых связей между выявлением аллелей и генотипов полиморфизма Thr174Me (rs4762) гена AGT и развитием железисто-кистозной гиперплазии эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов, полученных при выполнении диссертационной работы на тему «Молекулярно-генетические аспекты железисто-кистозной гиперплазии эндометрия», сделаны следующие выводы:

1. Согласно результатам анализа частоты встречаемости полиморфных вариантов генов, частота аллеля Т гена ESR1 (rs2228480) у женщин с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (ЖГЭ) составила 42,3%, в контрольной группе – 28,1% ($p < 0,001$); частота аллеля Т гена AGT (Thr174Met) в основной группе составила 38,7%, в контрольной группе – 31,2% ($p = 0,045$); частота аллеля Т гена eNOS (Glu298Asp) у пациенток с ЖКГЭ составила 45,8%, в контрольной группе – 29,4% ($p < 0,001$).

2. Выявлены статистически значимые связи между генотипическими вариантами и риском развития ЖГЭ: генотип ТТ гена ESR1 (rs2228480) повышает риск развития ЖГЭ в 3,2 раза (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,8-5,7; $p < 0,001$); генотип ТТ гена AGT (Thr174Met) повышает риск в 2,1 раза (ОШ=2,1; 95% ДИ: 1,1-4,0; $p = 0,023$).

3. Выявлен синергетический эффект комбинаций неблагоприятных генотипов: сочетание генотипов ТТ ESR1 + ТТ eNOS повышает риск ЖГЭ в 7,4 раза (ОШ=7,4; 95% ДИ: 3,2-17,1; $p < 0,001$); комбинация всех трех неблагоприятных генотипов (ТТ ESR1 + ТТ AGT + ТТ eNOS) повышает риск в 12,6 раза (ОШ=12,6; 95% ДИ: 4,8-33,2; $p < 0,001$).

4. Определены клинико-морфологические особенности ЖГЭ в зависимости от генетического профиля: у носителей генотипа ТТ ESR1 рецидив ЖГЭ наблюдался в 68,4% случаев, при генотипе СС – в 32,1% ($p < 0,001$); сочетание неблагоприятных генотипов связано с более выраженной пролиферативной активностью эндометрия (индекс Ki-67 $42,3 \pm 5,1\%$ vs $28,7 \pm 4,2\%$; $p < 0,05$).

5. Разработан персонализированный алгоритм профилактики и ранней диагностики ЖГЭ, позволяющий распределять пациенток на группы низкого (0-1 неблагоприятный генотип), среднего (2 генотипа) и высокого риска (3 генотипа) и дающий рекомендации по частоте обследования: 1 раз в 2 года, 1 раз в год и каждые 6 месяцев соответственно; внедрение этого алгоритма позволило снизить риск развития рецидивов ЖГЭ в 2,8 раза и повысить эффективность терапии на 35,4%.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ABDULATIPOVA FERUZA ALISHER QIZI

**MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF GLANDULAR-CYSTIC
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA**

14.00.01- Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2023.1.PhD/Tib3260.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website on Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Informational and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:

Kurbanov Bakhodir Boburovich
doctor of medical sciences, associate professor

Official opponents:

Pakhomova Zhanna Evgenievna
Doctor of medical sciences, professor

Geldieva Margarita Sobirovna
Doctor of biological sciences, senior researcher

Leading organization:

**Republican Specialized Scientific and
Practical Medical Center for Maternal and
Child Health**

Defense will take place «_____» _____2025 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (99871)-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation is registered in Information - resource center of Tashkent pediatric medical institute (registration No_____). The text of the dissertation is available at the Information Research center at the following address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2025 year.
(mailing report _____ on «_____» _____ 2025 year).

A.V. Alimov

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

T.A. Nabiev

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

K.N.Khaitov

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: To study the diagnostic role of polymorphism in a series of allelic genes in hyperplastic processes in women and identify pathogenetic mechanisms of endometrial pathology development and atypical process formation.

The object of the research: A total of 178 women who sought outpatient and inpatient treatment were included in the study. The main group consisted of 88 women diagnosed with endometrial glandular hyperplasia (EGH). This main group was divided into two subgroups: Subgroup 49 women with non-atypical glandular-cystic hyperplasia (EGH); Subgroup 39 women with atypical glandular-cystic hyperplasia (EGH). The control group included 90 conditionally healthy women.

The scientific novelty of the study is as follows:

in the Uzbek population, the polymorphic variants of the ESR1 gene (rs2228480), the AGT gene (Thr174Met), and the eNOS gene (Glu298Asp) have been shown to play a significant role in the development mechanisms of essential hypertension EGH and its clinical variants;

the associative relationships between genotypic variants of the ESR1 gene and the development of endometrial background conditions (EGH) were studied. Significant differences in the frequency of genotypic variants of the studied genes were shown both between the main and control groups, and between subgroups of patients with and without atypia. Reliable associative relationships were identified between the formation and severity of EGH and the carriage of unfavorable allele variants in the ESR1 gene (rs2228480) and the eNOS gene (Glu298Asp). These genes have been proven to participate in the complex internal network interactions that regulate endometrial hyperplasia;

it has been proven that the rs2228480 gene in the ESR1 gene and the Glu298Asp gene in the eNOS gene are independent risk factors for the development of endometrial background conditions EGH;

the synergistic effect of various combinations of “functionally unfavorable” genotypes of regulatory genes involved in the “estrogen receptor” and “endothelial dysfunction regulation” pathways-both of which interact through complex internal networks-has been proven in the formation and development of endometrial glandular-cystic hyperplasia.

Implementation of Research Results. Based on the scientific findings for improving the diagnosis of uterine glandular-cystic hyperplasia (UGH) using molecular genetic research methods.

first scientific novelty: In the Uzbek population, the polymorphic variants of the ESR1 gene (rs2228480), the AGT gene (Thr174Met), and the eNOS gene (Glu298Asp) have been shown to play a significant role in the development mechanisms of essential hypertension EGH and its clinical variants. Implementation in Practice: The scientific results aimed at improving the accuracy of UGCH diagnosis and prognosis have been introduced into the clinical practice of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mother and Child Health (Order No. 244 dated 16.10.2024), as well as the Tashkent City Maternity Complex No. 9 (Order No. 81 dated

11.10.2024). ***Social effectiveness of scientific novelty:*** The use of molecular genetic tools in the treatment of uterine hyperplastic lesions may increase the likelihood of a possible correction, but it is not directly applicable. ***Economic effectiveness of scientific novelty:*** The proposed approach allowed to reduce the costs of diagnosis and treatment of patients with EBCG and the economic effect for a group of 178 patients was 134250000 soums. ***Conclusion:*** The use of the proposed technologies in gynecological practice allowed to save 754213 soums per patient as a result of improving the quality of EGH diagnosis;

second scientific novelty: the associative relationships between genotypic variants of the ESR1 gene and the development of endometrial background conditions (EGH) were studied. Significant differences in the frequency of genotypic variants of the studied genes were shown both between the main and control groups, and between subgroups of patients with and without atypia. Reliable associative relationships were identified between the formation and severity of EGH and the carriage of unfavorable allele variants in the ESR1 gene (rs2228480) and the eNOS gene (Glu298Asp). These genes have been proven to participate in the complex internal network interactions that regulate endometrial hyperplasia in the clinical practice of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Mother and Child Health (order No. 244 dated 16.10.2024), as well as the Tashkent City Maternity Complex No. 9 (order No. 81 dated 11.10.2024). ***Social effectiveness of scientific novelty:*** The developed algorithm for a more accurate and objective evaluation of the type of endometrial glandular-cystic hyperplasia allows to reduce the diagnostic uncertainty, increase the validity of clinical decisions and reduce the risk of subjective error. ***Economic effectiveness of scientific novelty:*** The proposed approach allowed to reduce the costs of diagnosis and treatment of patients with EGH and the economic effect for a group of 178 patients was 134250000 soums. ***Conclusion:*** The use of the proposed technologies in gynecological practice allowed to save 754213 soums per patient as a result of improving the quality of EGH diagnosis;

third scientific novelty: It has been proven that the rs2228480 gene in the ESR1 gene and the Glu298Asp gene in the eNOS gene are independent risk factors for the development of endometrial background conditions EGH. Implementation in Practice: The obtained scientific results aimed at improving diagnostic accuracy and prognosis have been introduced into the clinical practice of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mother and Child Health (order No. 244 dated 16.10.2024), as well as the Tashkent City Maternity Complex No. 9 (order No. 81 dated 11.10.2024). ***Social effectiveness of scientific novelty:*** reduction in the percentage of uncertain cases helps to reduce the number of unnecessary surgical interventions and to reduce the need for additional diagnosis. The increased accuracy of prognosis helps to identify dangerous processes earlier, which has a positive effect on the outcome of treatment. This technology is especially important for regional medical institutions, allowing for decisions based on the physician's subjective experience. ***Economic effectiveness of scientific novelty:*** Improving the accuracy of preoperative prediction made it possible to exclude unnecessary surgical interventions in 10% of

patients, which resulted in savings of 107400000 soums, and in addition, the reduction in the need for additional examinations reduced the burden on healthcare institutions, made it possible to rationally allocate resources and increase the overall efficiency of the system. **Conclusion:** The developed diagnostic model, which identified reliable associative relationships between the formation and severity of (EGH) and the carriage of unfavorable allele variants of the ESR1 gene rs2228480 and the Glu298Asp gene in the eNOS gene, made it possible to save 603370 soums by reducing the number of unclear clinical cases, reducing the need for additional examinations and avoiding surgical interventions;

fourth scientific novelty: The synergistic effect of various combinations of “functionally unfavorable” genotypes of regulatory genes involved in the “estrogen receptor” and “endothelial dysfunction regulation” pathways-both of which interact through complex internal networks-has been proven in the formation and development of endometrial glandular-cystic hyperplasia, and its complications. Implementation in practice: The obtained scientific results aimed at improving diagnostic accuracy and prognosis have been introduced into the clinical practice of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mother and Child Health (order No. 244 dated 16.10.2024), as well as the Tashkent City Maternity Complex No. 9 (order No. 81 dated 11.10.2024), which confirms their applied value and effectiveness. Social effectiveness: Accurate assessment of the disease's severity contributes to the timely initiation of adequate treatment, reducing the risk of hyperdiagnosis or underestimation of the disease's severity. This improves the quality of medical care, especially in conditions of limited access to modern diagnostic methods, and helps improve the prognosis for patients. **Social effectiveness of scientific novelty:** The assessment of the level of disease progression helps to initiate adequate treatment in a timely manner, which reduces the risk of overdiagnosis or underestimation of the severity of the disease. This increases the quality of medical care, especially in a process limited by modern methods, and predicts improvements for patient. **Economic effectiveness of scientific novelty:** The use of the ESR1 gene rs2228480 and the Glu298Asp gene polymorphism in the eNOS gene in the diagnosis of EGH allowed to save 754213 soums by reducing the cost of expensive visualization methods. **Conclusion:** The use of the ESR1 gene rs2228480 and the Glu298Asp gene polymorphism in the eNOS gene in the diagnosis of EGH allowed to create a predictive diagnosis of endometrial glandular cystic hyperplasia, and the introduction of this technology allowed to save 754213 soums by timely selection of optimal treatment tactics, as well as reducing the risk of overdiagnosis and delay in diagnosis.

Approbation of research results. The results of this research were discussed at 2 international and 3 national scientific-practical conferences with international participation.

Publication of research results. 15 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 6 journal articles, including 5 republican and 1 methodological recommendation by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of the main scientific results of dissertations.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation work consists of an introduction, four chapters, conclusion, findings, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Абдулатипова Ф.А. Современный взгляд на этиопатогенез гиперплазии эндометрия // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2023. - №4. – С. 34-37. (14.00.00. №14)
2. Абдулатипова Ф.А., Курбанов Б.Б. Особенности гинекологического анамнеза у женщин с железистой гиперплазией эндометрия // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2023. - №3. – С. 39-40. (14.00.00. №14)
3. Абдулатипова Ф.А. Molecular aspects of endometrial hyperplasia // “Science and innovation” international scientific journal. – 2023. – vol. 2. – С. 22-25. (UIF=8,2 от 2024 г.)
4. Абдулатипова Ф.А., Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Особенности соматического и гинекологического анамнеза женщин с железистой гиперплазией эндометрия // Новый день в медицине. -2024. - №5 (67). – С. 193-196. (14.00.00. №22)
5. Абдулатипова Ф.А., Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Исследование ассоциации полиморфизма rs2228480 гена эстрогенового рецептора альфа у пациентов с железистой гиперплазией эндометрия //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2024. - №4. – С. 6-8. (14.00.00. №14)

II Бўлим (II часть; II part)

6. Абдулатипова Ф.А. Особенности полиморфизма 2014g> а гена esr у женщин с железистой гиперплазией эндометрия // XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум правления РОАГ 28–30 июня. - 2022. – С. 83-84
7. Абдулатипова Ф.А., Б.Б. Курбанов, MET235THR polymorphism in the women with endometrial hyperplasia // International confrence on new scientific methodologies. – 2022. – С. 95.
8. Абдулатипова Ф.А. Особенности полиморфизма G/A гена ESR у женщин с железистой гиперплазией эндометрия // Материалы научно-практической конференции посвященной памяти д.м.н., профессора А.С Мордухович. Сборник тезисов. - 2023. – С. 73-74.
9. Абдулатипова Ф.А., Особенности современной диагностики женщин с железистой гиперплазией эндометрия // XVIII международный конгресс. по репродуктивной медицине. - Москва, 16–19 января 2024. – С.106-107.
10. Абдулатипова Ф.А. Features of the 2014GA polymorphism of the ESR gene in women with glandular endometrial hyperplasia // Соматик патологияда

акушерлик ва перинатал жихатлар, илмий амалий конференция материаллари.
- 2024. – С. 119-120.

11. Абдулатипова Ф.А., Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Анамнестические особенности женщин с железистой гиперплазией эндометрия // XXXVII Международный конгресс с курсом эндоскопии. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. - Москва, 4–7 июня 2024. – С. 10-11.

12. Абдулатипова Ф.А., Б.Б. Курбанов Met 235 thr polymorphism in the women with endometrial hyperplasia // "Online - conferences" platform Available online 9 October 2024. – С. 9.

13. Абдулатипова Ф.А., Курбанов Б.Б. Молекулярно генетические аспекты железистой гиперплазии эндометрия: методические рекомендации. – Ташкент, 2024. - № 03/253. – 20 с.