

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮЛДАШЕВА ДИЛЧЕХРА ЮСУПХОНОВНА

**ЭНДОМЕТРИЙДА ГИПЕРПЛАСТИК ЖАРАЁНЛАР МАВЖУД
АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ ПАТОЛОГИЯСИНИ ЭРТА
ТАШХИСЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Юлдашева Дилчехра Юсупхоновна

Эндометрийда гиперпластик жараёнлар мавжуд

аёлларда бачадон бўйни патологиясини эрта

ташхислаш ва олдини олиш..... 3

Юлдашева Дилчехра Юсупхоновна

Ранняя диагностика и профилактика патологии

шейки матки у женщин с гиперпластическими

процессами эндометрия 25

Yuldasheva Dilchehra Yusuphonovna

Early diagnosis and prevention pathology cervical cancer

in women with endometrial hyperplasia..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 50

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮЛДАШЕВА ДИЛЧЕХРА ЮСУПХОНОВНА

**ЭНДОМЕТРИЙДА ГИПЕРПЛАСТИК ЖАРАЁНЛАР МАВЖУД
АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ ПАТОЛОГИЯСИНИ ЭРТА
ТАШХИСЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib29 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифасининг www.tashpmi.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyo.net) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Нажмутдинова Дилбар Камаритдиновна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Негмаджанов Баходур Болтаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арипов Абдумалик Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Москва вилояти акушерлик ва гинекология илмий-текшириш институти (Россия Федерацияси).

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторлик (DSc) диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (-сон билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314.

Диссертация автореферати 2017 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2017 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

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

Э. А. Шамансурова
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А. М. Шарипов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, тиббиёт фанлари доктори,
профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда репродуктив ёшдаги аёллар орасида папиллома вируси ва гиперэстрогенизация бачадон бўйни саратони (ББС) ривожланишининг асосий сабаби бўлиб, касаллик ва унинг асорати натижасидаги ўлим даражаси 75% ташкил қилади. 2020 йилда ўсма касалликлари дунё бўйича икки баробар кўпайиши, яъни 20 млн гача, ўлим оқибати 6–12 млн ташкил қилиши башорат қилинмоқда. Жаҳонда максимал касалланиш 65–69 ёшда қайд этилиб, 100000 нафар аёлга 68,7 ҳолатни ташкил этади. 20–25% ҳолатда касаллик репродуктив ёшда, 5%да 40 ёшгача бўлган аёлларда ташхисланади¹.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди, касалликларни эрта тахислаш ва асоратларни камайтиришга алоҳида эътибор қаратиш бугунги кунда тиббиётнинг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Бу борада кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилди. Репродуктив ёшдаги аёлларда саратон касаллигини юзага келтирувчи ҳавф омилларини аниқлаш, замонавий асбоб-ускунлар ёрдамида тизимли даволаш ўтказилишига қарамасдан, охириги ўн йилликда бачадон бўйни саратони 12%га, эндометридаги гиперпластик жараёнлар эса 8%гача кўпайганлиги аниқланди. Турли юқумли ва одам папиллома вируси касалликларини бирламчи бўғин даражасида аниқлаш ва профилактикасини амалга ошириш учун скрининг марказлари филиалларини ташкиллаштириш ва репродуктив ёшдаги аёлларни оммавий барвақт скринингини ўтказиш даврий равишда амалга ошириш зарурлигини тақоза этмоқда².

Жаҳонда эндометрида гиперпластик жараёнлар мавжуд аёлларда бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, бу борада, ўсмир-қизларда бачадон бўйни саратони касаллигини олдини олиш мақсадида эмлашни ташкил этиш асосланган, репродуктив ёшдаги аёллар саломатлигини сақлаш мақсадида скрининг тизимида жалб қилишни такомиллаштириш, репродуктив ёшдаги аёлларни скрининг йўлини оптимал тактикасини танлаш, бачадон бўйни патологиясини келтирувчи ҳавфли омилларни олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш, эндометрий гиперплазияси ва бачадон бўйни патологияси асоратларни камайтиришга қаратилган алгоритмни ишлаб чиқиш, эрта жинсий ҳаёт тарзи аёлларда ҳавфли омил эканлигини тарғибот қилиш; одам папиллома вирусини тарқалишини олдини олиш механизминини ишлаб чиқариш, аёлларнинг туғилгандан то кексаликгача бўлган даврида уларнинг соғлиғи ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш каби алоҳида

¹ World Health Organization – Cancer Country Profiles, 2014.

² 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегияси

аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги ПҚ- 2133-сон қарори билан тасдиқланган «Соғлом бола йили» давлат дастури ва 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866 қарорида аҳолининг онкологик касалликларни олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш бўйича халқаро андозалар даражасида ихтисослаштирилган юқори технологик тиббий ёрдамга бўлган талаб-эҳтиёжини амалга ошириш ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³.

Аёлларда эндометридаги гиперпластик жараёнлар бўлган бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олиш усулларини яратишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Oxford University (АҚШ), University of Washington (АҚШ), University of California (АҚШ), Weill Cornell medical college of Cornell University (АҚШ), University of Pittsburgh cancer Institute (АҚШ), Department of public health Sciences (АҚШ); Medical Research Council (Буюк Британия); Сибир Давлат тиббиёт институти (Россия); Кубан Давлат тиббиёт институти (Россия); Россия халқлар дўстлиги университети (Россия); В.И.Кулаков номидаги Федерал Давлат бюджетдан ташқари акушерлик ва гинекология, перинатология илмий маркази (Россия) ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Эндометридаги гиперпластик жараёнлар бўлган аёллар бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олишга қаратилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: одам папилломаси вируси бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазиянинг ривожланиши жадаллаштириши исботланган (Сибир Давлат тиббиёт институти (Россия); цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда маҳаллий иммунитет ҳолати папиллома вируси юқиши билан асоцирланиши асосланган (Medical Research Council (Буюк Британия); топик иммунотроп терапия рекомбинант интерлейкин-1β – лейкинни қўллаш билан мазкур касалликни патогенетик асосланган даволаш усули ишлаб

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбалари асосида амалга оширилган.

чиқилган (Кубан Давлат тиббиёт институти (Россия); иммуногистохимёвий усул ёрдамида эктоцервиксда эстроген рецепторлари, 16- ва 18-тур папиллома вирусларига нисбатан антитаначаларнинг жойлашиши, апоптознинг P53 ва BCL-2 омиллари, Ki-67 га нисбатан пролифератив фаоллиги аниқланган (Oxford University (АҚШ); гиперэстрогениянинг клиник белгилари ва эктоцервиксдаги молекуляр ўзгаришлар орасида ўзаро боғлиқлиги кўрсатиб берилган (Халқлар Дўстлиги Университети (Россия); иккита энг муҳим E6 ва E7 онкоген оқсиллар аниқланган (Weill Cornell medical college of Cornell University (АҚШ); эндометрий гиперплазияси ривожланишини модифицирланувчи хавфли омиллари ва касалликни ривожлантирувчи гормонал номуносивбликни коррекциялаш зарурати исботланган, беморларни самарали даволашда парҳез, жисмоний машқлар ва тана вазнини камайтиришга қаратилган профилактик тадбирлардан даврий фойдаланиш зарурлиги асосланган (University of Pittsburgh cancer Institute (АҚШ); цервикал интраэпителиал неоплазияли беморларда эндометрий гиперплазиясини ташхислашда апоптознинг аҳамияти кўрсатилган (Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

Дунёда эндометрийда гиперпластик жараёнлар бўлган аёлларда бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олишнинг ўзига хослигини такомиллаштириш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар бўлган аёлларда бачадон бўйни патологиясини келтириб чиқарувчи ирсий омилларини асослаш; цитокольпоскопик ва гистологик белгиларнинг ахборотлилигини исботлаш; биокимёвий кўрсаткичларни гинекология амалиётида баҳолашнинг замонавий механизмларни ишлаб чиқишни такомиллаштириш, эндометрийда гиперпластик жараёнлар бўлган аёлларда бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда дунё миқёсида ЭГЖ ва ББСни ташхислаш ва даволаш самарадорлиги етарли даражада эмас. Тадқиқотчилар томонидан барча ёшдаги аёллар орасида эндометрий патологиясининг ўсишини (Asmaz G., Munro M.G., Dickersin K., Clark M.A.(2011) ўрганган; ЭГЖ билан 40% гача ёш аёлларда хирургик даволаш амалга оширилиб, бу кўпинча мазкур аёллардаги репродуктив фаолиятнинг йўқолишига олиб келиши 2014 йилда Дауа Д. томонидан исботланган; эндометрий гиперплазияси 20–25% ҳолатларда ёмон сифатли ўсмалари шаклланишига, ЭГЖ патогенезида прогестерон етишмовчилиги билан бирга қўшилувчи ортикча эстроген стимуляцияси, гормонга боғлиқ бўлмаган пролиферация, яллиғланиш, апоптознинг секинлашуви, патологик неоангиогенез, шунингдек, эндометрийдаги иммун гомеостазнинг бузилиш-лари муҳим аҳамиятга эга. Генлар полиморфизми ЭГЖнинг ривожланишида муҳим ўрин тутди (Пушкарев В.А., 2009). Эндометрий гиперплазиясининг ривожланишида ирсий механизмларни ўрганишга бағишланган аксарият ишлар хорижда амалга оширилган (Бибнева Т. Н., 2001, Ковязин В. А., 2005, Зиганшина М. М., 2012).

МДХ давлатларида бундай илмий-тадқиқот ишлари оз миқдорда бўлиб, улар, асосан, интегрин генлари, теломеразанинг каталитик суббирликлари, ўсиш ва пролиферация омиллари, эстрогенлар метаболизми ферментларини аниқлаш, гомеостазнинг сақланишида пролиферация ва апоптоз жараёнлари координациясининг ўрни катталиги аниқланган (Белушкина Н.Н., Северин С.Е., 2001). Проллиферация омилларининг устунлиги ҳисобига улардаги номутаносиблик гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига олиб келади. Апоптоз жараёни ҳам физиологик, ҳам патологик шароитларда муҳим аҳамият касб этиб, мазкур жараённинг пасайиши ва ноадекват кучайиши аъзо ва тўқималарнинг патологик ўзгаришларига олиб келади (Слукина Т.В., 2008).

Ўзбекистонда ЭГЖ ва бачадон бўйни патологиясининг гинекологик аҳамияти борасидаги тадқиқотлар «Республика ихтисослаштирилган Акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази»да олиб борилган (Алиева Д.А., 2013) ушбу патология этиологияси ва патогенези бўйича дунё олимлари олиб борган изланишлар қарама-қарши фикрлар мавжудлигини кўрсатмоқда. Мавжуд скрининг дастурлари самарадорлигини ошириш ва бачадон бўйни касалликларини даволашнинг кам харажат усулларида фойдаланиш бачадон бўйни онкологик патологияси олдини олиш, учрашини камайтириш имкониятлари ва аёллар саломатлигини сақлашда янги истиқболларни очади. Ўсма шаклланишининг эрта босқичида ёмон сифатли трансформация эҳтимолини кўрсатувчи башорат маркерларини излаш эндометрий ва бачадон бўйни касалликлари патогенезини ўрганишнинг муҳим йўналишларидан биридир.

Бугунги кунда эндометрийда гиперпластик жараёнлар бўлган аёллар бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олишнинг ўзига хослигини такомиллаштириш, репродуктив ёшдаги аёлларни скрининг тизимига кеч киритилиши ва касалликнинг ривожланишига олиб келувчи хавфли омилларни ташхислаш тизими яратилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ «Бачадон бўйни патологияси кўшилган эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар билан аёлларни юритиш алгоритмининг ташхисий мезонларини ишлаб чиқиш» (2011-2014 йй) амалий грант асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бачадон бўйни патологияси ва эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларни олиб боришнинг ташхисий ва прогноз омилларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кольпоцитологик ва гистологик текширув усуллари ёрдамида бачадон бўйни патологиясини аниқлаш;

бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари билан аёлларда TP53 гени аллел вариантлар ва rs1042522 полиморфизм генотипларининг учраш

тезлигини аниқлаш, шунингдек, касалликнинг шаклланиши ва кечиши билан уларнинг мумкин бўлиш ассоциацияларини аниқлаш;

TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг молекуляр-генетик таҳлилини ўтказиш ва ўзбек популяциясига мансуб аёллар бачадон бўйнида интраэпителиал неоплазиялар шаклланишида мазкур маркернинг аллел ва генотип турлар патогенетик аҳамиятини баҳолаш;

бачадон бўйни патологияси ва эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларда апоптоз ва биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзаро алоқасини аниқлаш;

эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар ва бачадон бўйни патологияси ривожланишининг прогностик ва ташхисий мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси 2-клиникаси аёллар саломатлиги марказига илк бор мурожаат қилган 18 дан 68 ёшгача бўлган 1680 нафар бемор танланган.

Тадқиқотнинг предмети илмий тадқиқотлар асосида бачадон бўйин патологиясини ташхисий ва прогностик мезонларни такомиллаштиришни асослашда периферик қон, эндометрий ва бачадон бўйни биоптатлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида клиник, кольпоскопик, цитологик, морфологик, молекуляр-генетик, биокимёвий ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

популяцион ажратилган ва эндометрий гиперплазияси ҳамда бачадон бўйни патологияси бўлган беморлар гуруҳлари орасида TP53, TNF- α генлари ва улар ассоциацияларининг аллел ва генотипик турлари учраши тезлиги исботланган;

эндометрийда гиперпластик жараёнларнинг ривожланиши, кечиши ҳамда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари юзага келиш хавфининг 3–4 мартаба ишонарли ошишида rs1042522 TP53 ва rs1800629 TNF- α генларининг икки полиморфизми қўшилишининг аҳамияти исботланган ($\chi^2=6,6$; $P=0,01$; $OR=3,4$; 95% CI 1,278, 9,083);

гиперпластик ва неопластик жараёнларнинг шаклланиши, уларнинг бирга қўшилишида, апоптоз олди ва апоптозга қарши P53 ва Bcl-2 оқсиллари экспрессиясининг кўпроқ ортганлиги аниқланган;

бачадон бўйни патологияси ва эндометрий гиперплазиясининг ривожланишида азот оксиди ва унинг радикали, эндотелин (ЭТ-1), томирлар ўсиш омилининг (VEGF) миқдори ва металлопротеиназалар фаоллиги ошиши билан намоён бўлувчи эндотелий дисфункциясининг ошиши исботланган;

эндометрий ва эндоцервиксдаги гиперпластик ва неопластик жараёнлар билан беморларни дифференциал ташхислаш ва юритиш алгоритми, патологияга мос равишда аёллардаги клиник, инструментал, цитологик ва биокимёвий кўрсаткичлар градация шкаласи ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

эндометрий ва эндоцервиксдаги гиперпластик ва неопластик жараёнларнинг ривожланишига мойилликни аниқлаш учун rs1800629 гени G/A полиморфизм генотиби генлари, TNF- α иммун тизимининг етакчи яллиғланиш олди цитокини ва rs1042522 TP53 гени полиморфизмини аниқлаш ҳамда кейинчалик уларнинг бирламчи профилактикаси бўйича комплекс дастурни ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқлиги асосланган;

кўрсатилган мойилликни аниқлаш учун апоптоз олди ва апоптозга қарши P53 ва Bcl-2 оқсиллари миқдорини аниқлаш тавсия этилган;

бачадон бўйни патологияси ва эндометрийдаги гиперпластик жараёнларнинг ривожланишига мойилликни аниқлашда ЭТ-1 ва VEGF миқдори ўзгаришининг прогностик аҳамияти асосланган;

эндометрий ва эндоцервиксдаги гиперпластик ва неопластик жараёнлар билан аёлларни дифференциал ташхислаш ва юритиш алгоритми таклиф этилган;

патологик жараён, мазкур беморларни амбулатория шароитларида юритиш, даволаш ва диспансеризациянинг асосий тамойилларига мос равишда аёлларда клиник, инструментал, цитологик ва биокимёвий кўрсаткичлар градацияси шкаласини қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги исботланган;

олинган натижаларнинг татбиқ этилиши эндометрий ва эндоцервиксдаги гиперпластик ва неопластик жараёнларни ташхислашнинг эрта босқичида хавfli гуруҳларни шакллантириш, даволаш профилактик чораларини ўтказиш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир бирини тўлдирувчи клиник, молекуляр-генетик, морфологик, кольпо-цитологик, биокимёвий ва статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, эндометрийда гиперпластик жараёнлар бўлган аёллар бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олишнинг ўзига хослигини такомиллаштирилганлиги, тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эндометрий ва бачадон бўйнидаги гиперпластик ва неопластик жараёнлар патогенези ҳақидаги тасаввурларни кенгайтиришдан иборат, хусусан, эндометрий ва эндоцервиксдаги гиперпластик ва неопластик жараёнларни индивидуал олдини олиш ва даволашга ёндошувларни ишлаб чиқиш, аёлларни ўз вақтида CIN ривожланиши ҳавfli гуруҳига киритиш, неоплазия ривожланишининг юқори ҳавфи бўлган аёлларда профилактика самарадорлигини ошириш ва даволашнинг самарали усулларини қўлланилиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти - неопластик жараёнларнинг ривожланишини прогнозлаш учун гиперпластик жараёнлар

ва онкоген генотипларни ташувчи барча аёлларни, албатта, цитологик, кольпоскопик ва гистологик текширувлардан ўтказиш лозим. Саратон олди ҳолатлари ривож-ланишига мойилликни аниқлаш учун TNF- α гени G/A генотиби полиморфизми rs 1800629 ва генлар полиморфизми ассоциациялари, TP53 ўсма ривожланиши супрессорининг мавжудлигига молекуляр-генетик текширувлар ўтказиш ва натижаларини индивидуумнинг генетик паспортига киритиш лозим. Бачадон бўйни патологияси ва эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар бўлган беморларда P53 ва Bcl-2 оқсиллари, ЭТ-1 ва VEGF миқдори, металлопротеиназалар фаоллиги ортишини аниқлаш ташхис натижаларини яхшилашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:

Бачадон бўйни пато-логияси ва эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари ташхисий ва прогноз омиллари такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Эндометрийдаги гиперластик жараёнлар билан аёлларда бачадон бўйни неоплазиясини башоратлаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 20150492). Ушбу усул бачадон бўйни патологияси ва эндометрийнинг гиперластик жараёнларини олдиндан аниқлашга имкон берган;

беморларда бачадон бўйнидаги патологик ўзгаришларни олдини олиш ва самарали даволаш бўйича олинган илмий натижалар «Бачадон бўйни патологиясини ташхислаш ва даволашга замонавий ёндашувлар» услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 27 апрелдаги 8Н-3/58-сонли маълумотномаси). Мазкур қўлланма беморларда бачадон саратони касаллигига олиб келувчи омилларни, касалликнинг ривожланиш механизми ва эрта ташхислаш чора-тадбирларини имконини берган;

бачадон бўйни патологияси ва эндометрийнинг гиперпластик жараён-лари ташхисий ва прогноз омиллари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, «Республика ихтисослаштирилган Акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази» ва Тошкент шаҳридаги 40-оилавий поликлиника тиббиёт амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 27 апрелдаги 8Н-3/58-сонли маълумотномаси). Тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши бачадон бўйни CINнинг ривожланиши прогнозини сезиларли яхшилаш, оғир неоплазияларнинг учраш тезлигини 12% га камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 6 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик

диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та ихтирога патент олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 181 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган; тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни патологияси, эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар (эпидемиологияси, этиологияси, патогенези, ташхисоти, прогнози) ҳақидаги замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шундай қилиб, тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда эндоцервиксдаги неопластик ва эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар патогенезининг мавжуд ташхисоти, профилактика усуллари афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Эндометрий гиперплазияси ва бачадон бўйни патологиясини баҳолаш методологияси**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи берилган, тадқиқот усуллари баён этилган.

Кўйилган мақсадга эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал этиш учун тадқиқотлар уч босқичда олиб борилди:

Бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияларининг учраш тезлиги, тузилиши ва хавф омилларини аниқлаш мақсадида тадқиқотнинг биринчи босқичида 18–68 ёш оралиғида бўлган Тошкент тиббиёт академияси 2-клиникаси аёллар саломатлиги марказига илк бор мурожаат қилган 1680 нафар бемор текширувдан ўтказилди.

Барча беморлар 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни бачадон бўйни патологияси бўлган 986 нафар аёл, 2-гуруҳни ЭГЖ ва бачадон бўйнининг меъёрдаги цитологик кўрсаткичлари бўлган 78 нафар бемор, 3-гуруҳни ЭГЖ ва цитологик суртманинг патологик натижалари бўлган 111 нафар аёл аёллар олинди.

Назорат гуруҳини ЭГЖсиз ва бачадон бўйнининг меъёрдаги

цитологик кўрсаткичларига эга бўлган 505 нафар аёл ташкил этди.

Барча беморларда кичик тос аъзоларининг УТТ (рақамли ультратовуш тизими DP-7700 MINDRAY), тўлиқ кольпоскопик текширувлар (кольпоскоп «Colposcope Video PATH Welch Allyn», АҚШ), цитологик ва гистологик текширувлар ўтказилди.

TNF- α гени rs1800629 полиморфизмини генотиплаш «Литех» ИИЧТ (Москва) ва «MedLab» ООО (Санкт-Петербург) тижорат компаниясининг локус махсус олигонуклеотид праймерларидан фойдаланган ҳолда дастурланган термоциклерлар CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмалари асосида амалга оширилди. Азот оксиди тизими кўрсаткичлари спектрофотометрик усулда, томирларнинг ўсиш омили, эндотелин-1, металлопротеиназалар ва уларнинг ингибиторлари (ММР-2, ММР-9, ТИМР-1 ва ТИМР-2), P53 ва bcl2 оқсиллари иммунофермент усулда ўрганилди.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel – 2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV компьютерида ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилик даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни патологияси ва эндометрида гиперпластик жараёнлар мавжуд беморларнинг клиник-лаборатор текширув натижалари**» деб номланган учинчи бобида 1680 нафар аёлнинг клиник-лаборатор текширув натижалари, сабаб-оқибат алоқаларини аниқлаш учун мазкур беморларда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари юзага келиши имкониятлари (OR) ва хавфи (RR)ни ҳисоблаш натижалари келтирилган. Бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари ривожланиш хавфи бўлган гуруҳларни аниқлаш учун ишончли статистик усулда эҳтимолли хавфли омилларни аниқлаш натижалари баён этилган. Тадқиқотларга кўра кўпинча бачадон бўйни патологияси 41–50 ёшгача бўлган 1-гуруҳдаги 394 нафар беморда, камроқ ҳолларда–30 ёшгача (275 нафар аёл) ва 31–40 ёшгача (317 нафар аёл) бўлган аёлларда кузатилди. Бачадон бўйни патологиясининг ривожланиши OR ва RR 2-гуруҳдаги 30 ёшгача бўлган аёлларда 0,07 ва 0,09, 31–40 ёшлиларда эса 0,46 ва 0,56 ни ташкил этди, бунда касалликнинг ривожланиш хавфи 40 ёшдан сўнг анча ошди.

Аксарият текширувдан ўтказилган аёллар жинсий ҳаёт тарзини 19–29 ёшдан бошлаганлар. 1-гуруҳни ташкил этган аксарият беморлар жинсий

ҳаётни 18 ёшгача бошлаганлар, эҳтимол, бу бачадон бўйни патологияси ривожланиши учун туртки бўлган бўлиши мумкин. Жинсий ҳаётни бошлаш корреляцион алоқаси 19–29 ёшдаги ($r=0,45$) аёлларда кучсиз бўлди, бошқа ёш гуруҳларида кучли корреляцион алоқа аниқланди (18 ёшгача – $r=0,81$, 30 ва ундан катта ёшда – $r=0,99$). 2-гуруҳнинг жинсий ҳаётни 18 ёшгача бошлаган аёлларида бачадон бўйни патологиясининг ривожланиши OR ва RR 0,77 ва 0,82 ни ташкил этди, 30 ёшдан катталарда эса мазкур кўрсаткичлар энг юқори бўлди – 1,45 ва 1,39.

Ҳомиладорликлар сонини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 3 тагача ҳомиладорлик кўпинча биринчи гуруҳ аёлларида (402 нафар), 4–6 та ҳомиладорлик деярли барча гуруҳларда бир хил учради, анамнезда 7 ва ундан ортиқ ҳомиладорликлар эса кўпинча ишонарсиз даражада 3-гуруҳ аёлларида қайд этилди. Кучли корреляцион алоқа анамнезида 11 та ва ундан ортиқ ҳомиладорлик бўлган бачадон бўйни патологияси бўлган аёлларда ва кўпроқ ($r=0,97$) анамнезида ҳомиладорлик қайд этилмаган аёлларда аниқланди; кучсиз корреляцион алоқа эса 4–6 та ҳомиладорлик бўлган барча гуруҳ аёлларида кузатилди. 3 тагача ҳомиладорлик бўлган 2-гуруҳ аёлларида бачадон бўйни патологиясининг ривожланиши OR ва RR – 0,77 ва 0,85 ни, анамнезида 11 та ва ундан ортиқ ҳомиладорлик бўлган аёлларда эса мазкур кўрсаткичлар мос равишда – 2,86 ва 2,81 ни ташкил қилди.

2- ва 3-гуруҳ аёлларида абортлар сони бўйича кучли корреляцион алоқа аниқланиб, бу ҳолат мазкур аёлларда бачадон бўйни ва эндометрий патологияси ривожланишига олиб келувчи абортдан кейинги шикастланишлар ва гормонал бузилишларни кўрсатади. Тадқиқот натижаларига кўра анамнезда кўп (5 ва ундан ортиқ) туғруқлар кейинчалик ҳам бачадон бўйни ҳамда эндометрида патологик ҳолатлар юзага келишини таъминлаши аниқланди.

Туғруқлар сони таҳлиliga кўра анамнезда ягона туғруқ 1-гуруҳ аёлларининг 12,4% ида аниқланди, бу эса 2- ва 3-гуруҳларга нисбатан мос равишда 2,4 ва 4,6 марта кўпдир. 2–4 туғруқлар билан аёллар сони гуруҳлар бўйича сезиларли фарқ қилмади, 5 ва ундан ортиқ туғруқлар бўлган аёллар сони 2–3-гуруҳларда кўпчиликини ташкил этди.

Пап-суртма натижалари бир марта тукқан аёлларда қолган беморларга нисбатан ишонарли даражада патологик натижага эга бўлди. Эҳтимол, биринчи туғруқ ҳам шикастланиш, ҳам носпецифик юқумли ҳамда одам папилломаси вирусининг (ОПВ)нинг колонизациялашуви ва гениталийларнинг инфицирланишига олиб келади.

ОПВнинг 4 та юқори онкоген турларини ажратиш натижаларидан кшриниб турибдики, асосан, (16/18 ва 31/33) 1-гуруҳ аёлларида кўпроқ учради (1-жадвал): 2-ва 3-гуруҳларга нисбатан – 31/33 – 2,2 ва 1,3 марта мос равишда 16/18 – 2,2 ва 2,5 марта.

Шундай қилиб, текширув вақтида аёлларда ОПВ аниқланиши хавотирлик чақириши лозим, чунки ёш ўтиши ва гормонал бузилишларнинг кўшилиши билан унинг агрессияси кучайиши,

кейинчалик ББСнинг ривожланишига туртки бўлиши мумкин. Юқори онкоген турдаги ОПВни ташувчанлик, ОПВ билан инфицирланиш ББСнинг ривожланиши учун зарур, лекин шу билан бирга етарли шарт эмас. Кўпинча аёл организмидаги гормонал бузилишлар дисплазиянинг ривожланишида ОПВ инфекцияси агрессиясини стимулловчи кофакторлар ҳисобланади.

1-жадвал

Ўрганилаётган гуруҳларда ОПВни аниқлаш

кўрсаткичлар	1 гуруҳ, n=986		2 гуруҳ, n=78		3 гуруҳ, n=111	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОПВ16/18 ижобий	370	81,1***	42	37,5	90	53,8*
ОПВ31/33 ижобий	328	73,0***	44	33,3	81	56,4*

Изоҳ: Фарқлар 2-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишонарли (* – $P < 0,05$, *** – $P < 0,001$)

Папаниколау усули бўйича бўялган суртмалар ўрганилганда ASCUS жавоби, яъни LSILга шубҳа, ижобий жавоб 1-гуруҳдаги 6,4% ва 3-гуруҳдаги 7,2% аёлларда қайд этилди.

HSIL жавоби 1-гуруҳга нисбатан кўпинча 3-гуруҳ аёлларида 9,3 марта кўпроқ кузатилди. 1- ва 3-гуруҳдаги 5 нафар беморда (мос равишда 0,3 ва 1,8%) ясси хужайрали саратон ташхисланди.

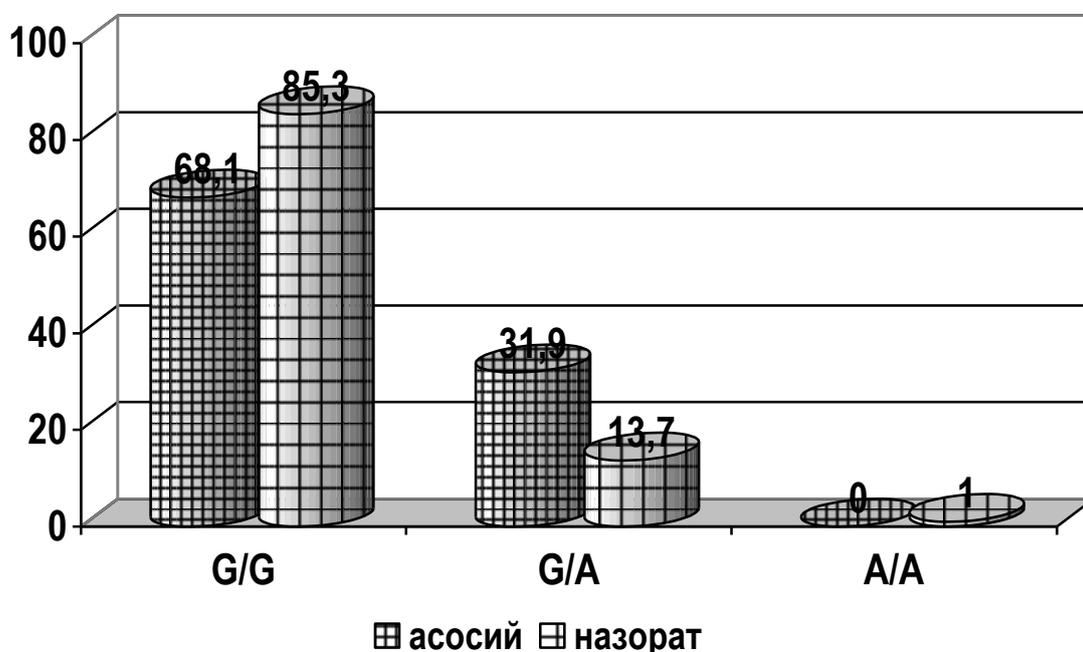
Кўп қаватли ясси ва цилиндрсимон эпителийнинг патологик цитологик белгилари аниқланган ҳолда трансформация зоналари ва улардаги патологик ўзгаришларни кольпоскопия ёрдамида аниқлаштирилди. Призматик эпителий эктопияси 3-гуруҳ аёлларида устунлик қилди. Трансформация зонаси охирига етган метаплазия даврида 1- ва 3-гуруҳдаги 15 ва 4,6% ҳолатда; охирига етмаган метаплазия даврида мос равишда 18,2 ва 53,8% аёлларда аниқланди. Бачадон бўйни лейкоплакияси мос равишда 3,7 ва 12,3% ҳолатда кузатилди. Иккала гуруҳнинг учдан бир қисм аёлларида пунктация қайд этилди. Мозаикали кольпоскопик манзара мазкур гуруҳлардаги 44,1 ва 52,3% аёлларда аниқланди. 2 ва 6,1% аёлларда атипик томирлар расми кузатилди. Тадқиқот жараёнида аниқланишича, гиперпластик жараёнлар мавжуд аёлларда фаол равишда эндоцервикс гиперплазияси ривожланади. Кольпоскопияда у турли даражада ривожланган эктопиялар шаклида аниқланди. Қиннинг кислотали муҳити таъсирида ОПВ ва гиперпластик жараёнлар фонида турли ривожланиш даражасига эга метаплазия ва атипиклашув кузатилди.

Бачадон бўйни патологияси ва эндометрийдаги гиперпластик жараёнларнинг қўшилишида бачадон бўйни кўп қаватли ясси эпителийси (КҚЯЭ) тузилишининг ўзига хос хусусиятлари бачадон бўйни биоптатлари ва унинг бўшлиғидан олинган қириндилар бўйича ўрганилди. Пап-суртма ва кольпоскопияда патологик натижалар олинган ҳолда 1- ва 3-гуруҳ аёллари бачадон бўйнидан биопсия олинди. Бачадон бўшлиғи қириндиси 2- ва 3- гуруҳдаги барча

аёллардан олинди. Гистологик текширувлар 1- ва 3-гурухдаги 73,1 ва 47,7% аёлларда CIN 1 мавжудлигини кўрсатди. 14,7% ҳолатда 1-гурух аёлларида CIN 1 ва ўткир учли кондиломаларнинг қўшилганлиги аниқланди. 3-гурухдаги 38,5% аёлда гистологик жавоб натижаси CIN II дан иборат бўлди, 1- ва 3-гурухлардаги 2,1 ва 6,2% аёлларда CIN III қайд этилди. Эндометрийнинг безли гиперплазияси 2- ва 3-гурухдаги 53,4 ва 55,9% аёлларда ташхисланди, безли кистоз гиперплазия эса мос равишда 38,5 ва 44,1% ни ташкил этди. Эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари бўлган 3-гурух беморлари бачадон бўйнидан олинган биопсия натижалари трансформация зонаси хужайраларига эстрогенларнинг кучли таъсирини кўрсатди.

Шундай қилиб, гиперэстрогенемия фонида ривожланувчи етилмаган метаплазия ОПВ персистенцияси ва қопловчи эпителий хужайраларида унинг агрессияси кучайиши учун яхши муҳит ҳисобланади ҳамда бачадон бўйнининг саратон олди ҳолатлари ривожланишига олиб келади.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни патологияси ва эндометрийда гиперпластик жараёнларни молекуляр-генетик текшириш**» деб номланган тўртинчи бобида бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари ривожланишига мойилликнинг ирсий маркерларини молекуляр-генетик текшириш, CINнинг ривожланиши билан TNF- α rs1800629 полиморфизми аллел ва генотипик турларининг бўлиши мумкин ассоциацияларини ўрганиш шуни кўрсатдики, мутант G/A генотипи ($\chi^2=8,8$; $P=0,003$; OR =2,95; 95% CI 1,418, 6,138) ташувчиларида CINнинг ривожланиш хавфи деярли 3 марта ишонарли даражада ошди (1-расм).



1-расм. Ўрганилган гуруҳларда TNF- α гени (G-308A) полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси.

Бу мазкур полиморфизмнинг CIN ривожланиши билан ассоциирланишини кўрсатади. Шунини қайд этиш лозимки, кам учровчи аллел бўйича гомозиготали A/A генотипи текширувдан ўтказилган ҳеч бир гуруҳда

аниқлангани йўқ. Назорат гуруҳида G/G гомозигота генотипининг ишончли юқори даражаси ва текширилган гуруҳларда унинг учраши камайиши мазкур кўрсаткичнинг CIN ривожланишида протектив аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради ($\chi^2 = 7,7$; $P=0,006$; $OR=0,4$; 95% CI 0,1801, 0,76).

ЭГЖ билан аёллар гуруҳида G/A генотиби назорат гуруҳига нисбатан 2,8 марта кўп учради. Мазкур «мутант» генотип мавжуд бўлганда патологиянинг ривожланиш хавфи 4 марта ва ундан кўпроқ ортди ($\chi^2=1,7$; $P=0,0006$; $OR=4,0$; 95% CI 1,764, 9,322). Бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси бўлган аёлларда G/A генотиби частотаси, шунингдек, назоратга нисбатан 1,8 марта юқори бўлди, лекин текширилган гуруҳларнинг камлиги туфайли ушбу фарқ статистик ишонарсиз даражада бўлди ($\chi^2=2,3$; $P=0,1$; $OR =2,0$; 95% CI 0,8323, 5,004).

Салбий генотиплар (гаплотип)нинг кўшилишини аниқлаш учун TP53 ва TNF- α генлари орасидаги ўзаро таъсирни ўрганиш ушбу тадқиқотнинг муҳим босқичи бўлди. Назорат гуруҳида G/G + Arg/Arg ижобий гомозигота генотиплари ташувчилари улушининг ошиши тенденцияси аниқландик. Ушбу ҳол мазкур генотип ташувчиларининг айрим селектив афзалликлари билан боғлиқ бўлиб, улар бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари ва эндометрий гиперплазиясининг ривожланиш хавфига нисбатан мустақам-роқ, яъни мазкур генотипик вариантлар протектив таъсирга эга.

Мос равишда 15,4 ва 6,3% ни ташкил қилувчи гаплотип гетерозигота + гетерозигота (+/- / +/-) – беморлар ва назорат гуруҳида энг тарқалган салбий гаплотип ҳисобланади. Кўшилган салбий генотипларни гетерозигота + гомозигота (+/- ва +/-) бир вақтнинг ўзиде ташилиши фақат беморлар гуруҳларида кузатилди. rs1042522 TP53 ва rs1800629 TNF- α генларининг икки полиморфизми комбинацияларини таҳлил қилиш натижасида қуйидагилар аниқланди:

rs1042522 TP53 ҳамда rs1800629 TNF- α полиморф локусларининг генлараро ўзаро таъсири эндометрий гиперплазияси ва бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияларининг ривожланиши ва кечишини ишонарли детерминирлайди;

генотипда TNF- α rs1042522 TP53 ва TNF- α rs1800629 ген детерминантларининг мавжудлиги бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияларининг юзага келиши хавфини ишонарли 3,4 марта ошиши билан ассоцирланади ($\chi^2=6,6$; $P=0,01$; $OR=3,4$; 95% CI 1,278, 9,083);

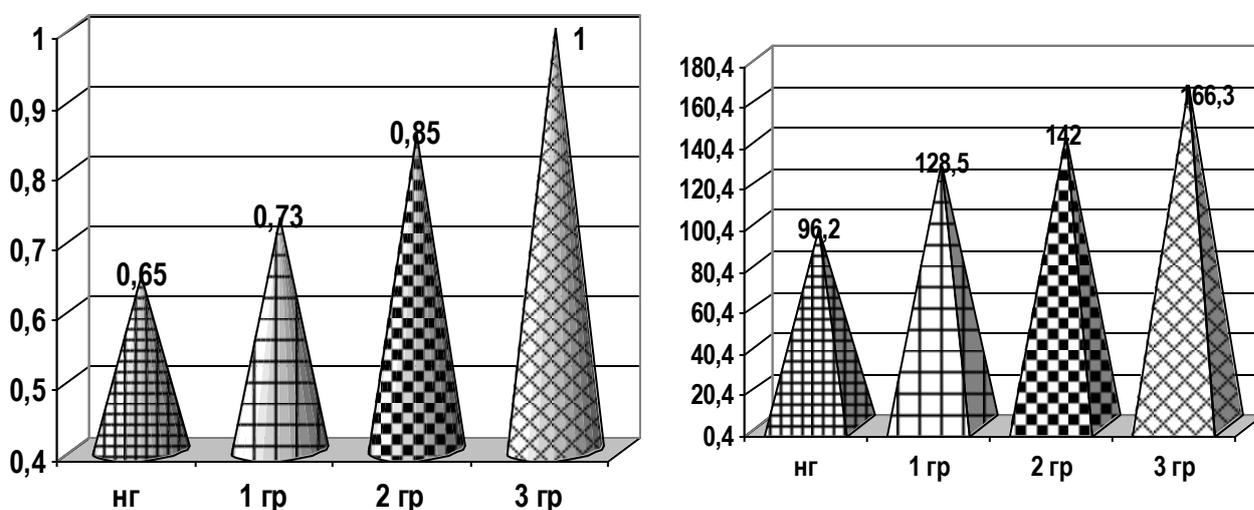
TP53 гени rs1042522 полиморфизми (+/- ёки +/-) салбий генотипининг TNF- α гени rs1800629 полиморфизми G/A гетерозигота генотиби билан кўшилиши популяцияда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари ривожланишининг мустақил хавфли омили ҳисобланади;

бачадон бўйнининг интраэпителиал неоплазияларида rs1042522 TP53 детерминант генлар салбий генотиплари ва rs1800629 TNF- α нинг бирга кўшилиши частотаси эндометрий гиперплазияси бўлган аёллар кўрсаткичларидан 2,1 марта юқори бўлди, яъни салбий ирсий вариантларнинг

кооператив таъсири бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари оғирлик даражаси чуқурлашиш хавфини 2,1 марта оширади.

Шундай қилиб, rs1042522 TP53 полиморф локуси rs1800629 TNF- α локуси G/A салбий генотиби билан синергик ўзаро таъсирлашиб эндометрий гиперплазиясини шаклланиши ва бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари асоратларини фенотипик ривожланишига таъсир кўрсатади.

Диссертациянинг «Бачадон бўйни патологияси ва эндометрийда гиперпластик жараёнлар апоптози ва биокимёвий маркерлари» деб номланган бешинчи бобда бачадон бўйни патологияси билан беморлар қон зардобадаги ЭТ-1 (а) миқдорини ўрганиш натижалари унинг назоратга нисбатан гуруҳлар бўйича мос равишда 1,1; 1,2 ва 1,6 марта ошишини кўрсатди (2-расм).



2-расм. Турли гуруҳ аёллари қон зардобадаги эндотелин 1 (пг/мл) (а) ва VEGF (пг/мл) (б) миқдори

ЭГЖли беморларда мазкур кўрсаткич янада юқори бўлди ва $0,847 \pm 0,004$ пг/мл гача ($P < 0,001$), ЭГЖ бачадон бўйни патологияси билан кўшилганда эса $1,001 \pm 0,013$ пг/мл гача кўтарилди ($P < 0,001$).

Пролиферация ва неоплазия шароитида VEGF гени экспрессияси ту-файли неоангиогенез ошади (б). У томирларнинг ўсиш омили ҳисобланади ҳамда жароҳат ўчоғига субстратлар ва кислороднинг келишини кучайтиради. Бачадон бўйни патологияси бўлган беморлар қон зардобадаги VEGF миқдорини таҳлил қилиш унинг миқдори меъёр кўрсаткичларига нисбатан 1,3; 1,5 ва 1,7 марта ишонарли ошишини кўрсатди.

ЭТ-1 ва томирларнинг ўсиш омили миқдорини эндометрийнинг гисто-логик маназараси билан таққослаш ЭТ-1 миқдори назорат кўрсаткичлари доирасида сақланишини ва кўп қаватли ясси эпителийнинг ўртача пролифе-рацияси билан беморларда VEGF миқдори ошиши тенденциясини кўрсатди. ОПВ инфекциясининг морфологик белгилари

мавжуд беморларда мазкур кўрсаткичлар ишонарли ошди. CIN II ва, айниқса, CIN III бўлган аёлларда ЭТ-1 ва VEGF миқдори кескин ошди ва бу ангиогенезнинг кескин фаоллашуви, кенгайган капиллярларнинг эндометрий юзасига яқин жойлашиши билан тўғри келди. ЭГЖ ММРнинг ошиши ва уларнинг тўқима ингибиторлари камайиши билан кечди.

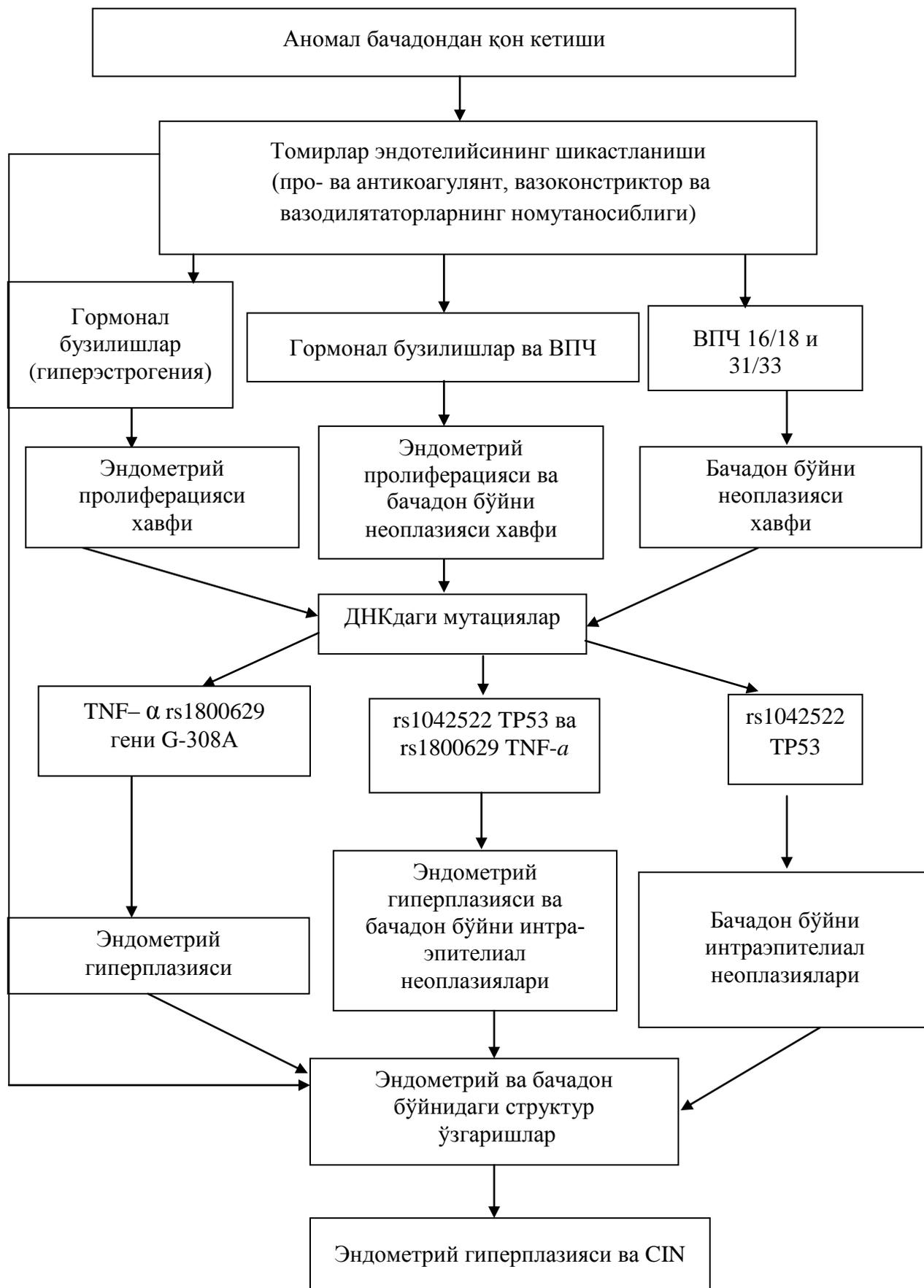
ММР-2 ва ММР-9 нинг фаоллашуви ҳамда TIMP-1 ва TIMP-2 нинг сусайиши туфайли ҳужайра ичи матриксининг структур деградацияси бачадон бўйни шиллиқ пардасининг қўшилган патологиясида янада кўпроқ чуқурлашди.

Олинган натижалар асосида эндометрий ва цервикал каналдаги пролифератив, неопластик жараёнларни дифференциал ташхислаш алгоритми ҳамда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари ривожланишининг этиопатогенетик схемаси ишлаб чиқилди (3-расм). У эрта дифференциал ташхислашни амалга ошириш имконини берувчи клиник, функционал, генетик ва биокимёвий текширувларни ўз ичига олади.

Хусусан, эндометрий ва цервиксда, трансформация зонасида ўзгаришлар қайд этилганда ЭГЖдаги гиперплазия тури, бачадон бўйни патологияси ҳамда гиперпластик ва неопластик жараёнлар бирга қўшилганда CIN даражасини аниқлаш лозим. ЭГЖ бўлган беморларда бачадон бўйни патологияси шаклланишига мойилликни аниқлаш учун ОПВ генотипини, албатта, ўрганиш ва TNF- α G/A гени rs1800629 полиморфизм генотипининг мавжудлигини аниқлаш учун генотиплашни амалга ошириш лозим.

Улар аниқлангач, томирларнинг ўсиш омили даражасини текшириш лозим. Патогенезни аниқлаш учун неопластик жараёнларнинг ривожланишига олиб келувчи апоптоз бошқарувчилари ҳолати ва азот оксиди миқдори ўрганилиб, кейинчалик, албатта, онкогинеколог маслаҳати олинади. Эндометрийдаги пролифератив жараёнларнинг ҳолати пероксинитрит ва томирлар ўсиш омили кўрсаткичлари бўйича, ўсма ҳужайраларининг инвазияси ва метастазланиши – металлопротеиназалар ва уларнинг ингибиторлари миқдори, айниқса, уларнинг ўзаро нисбати бўйича аниқланади.

Олинган натижалар бўйича эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари бўлган аёлларни юритиш алгоритми ишлаб чиқилди. У 4 босқични ўз ичига олади ва биринчи навбатда (I босқич) эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар бўлган аёлларни аниқлаш заруратини кўзда тутди: ўзига хос клиник белгиларни аниқлаш, тўлиқ анамнезни ўрганиш ва эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини ўрганиш (4-расм).



3-расм. Эндометрий гиперплазияси ва бачадон бўйни неоплазиясининг ривожланиши патогенези.

II босқичда TNF- α гени гетерозигот мутациялари, TP53 гени гомозигот ташувчанлиги ва ген-ген ўзаро таъсирни аниқлаш билан молекуляр-генетик текширувлар ўтказилади.

III босқич – энг муҳим. Гиперпластик жараёнлар билан бачадон бўйни ҳолатини баҳолаш, цитологик, кольпоскопик ва гистологик текширувлар учун материал олиш:

цитологик текширувнинг меъёрий кўрсаткичи, ОПВ тестининг салбий натижаси аниқланганда аёл мунтазам скринингга ўтказилади;

бачадон бўйнининг интраэпителиал неоплазиялари, ОПВ тестнинг ижобий натижаси аниқланганда кольпоскопик текширув ўтказиш тавсия этилади;

бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари ташхисланган ва қоникарсиз кольпоскопияда бачадон бўйни биопсияси тавсия этилади.

Алгоритмнинг IV босқичи аёлларни юритиш тактикасига бағишланган:

цервикс интраэпителиал неоплазиясининг енгил даражаси ташхисланганда беморга ҳар 6 ойда кузатувдан ўтиш тавсия этилади;

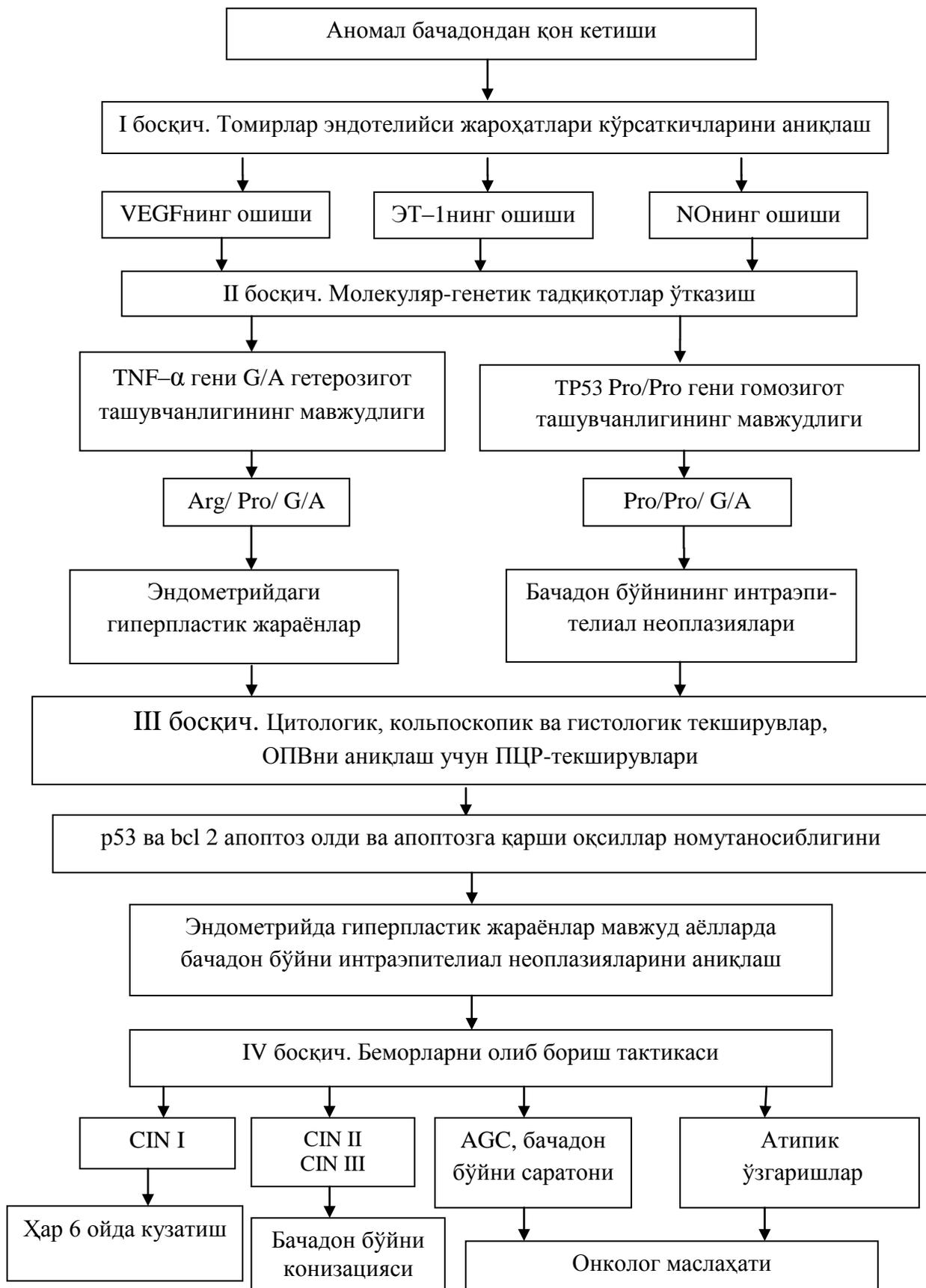
цервикс интраэпителиал неоплазиясининг ўрта ва оғир даражалари аниқланганда кейинги гистологик текширув билан бачадон бўйни конизацияси тавсия этилади;

бачадон бўйни саратони ва AGC мавжудлиги ҳақидаги биопсия ҳулоасида онколог маслаҳати тавсия этилади.

Бачадон бўйни ва бўшлиғи қириндисининг меъёрий гистологик натижаси ташхисланганда бемор кейинги 3 йил давомида ҳар 6 ойда шифокор-гинеколог кузатувида бўлиши лозим: 3 йил давомида қайта цитологик таҳлил ва кичик чаноқ аъзоларининг ультратовуш текширувлари натижалари келтирилган.

Таклиф этилган текширув алгоритми неопластик жараёнлар билан беморларнинг диспансер кузатувини олиб бориш, уларнинг ҳаёт сифатини яхшиловчи тегишли даволаш чораларини амалга ошириш имконини беради. Гиперпластик ва неопластик жараёнлар билан беморларни поликлиника ёки стационар шароитида таклиф этилган текшириш ва даволаш схемаси бўйича даволаш неопластик жараёнларнинг ривожланишини секинлаштириш, ўз вақтида даволаш ва уларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини беради

Эндо метрийнинг атипик ўзгаришлари мавжуд бўлган ҳолда бемор онколог маслаҳатига юборилади.



4-расм. Эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар ва бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиялари билан аёлларни олиб бориш алгоритми.

ХУЛОСА

«Эндо метрийда гиперпластик жараёнлар мавжуд аёлларда бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олиш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Цитологик суртма патологияси, шунингдек, эндо метрий гиперплазияси мавжуд аёлларда қопловчи эпителийнинг тузилиши чуқур бузилади; саратон олди ва саратон ҳолати ривожланади. Бачадон бўйни патологияси бўлган аёлларда бачадон бўйнининг интраэпителиал шикастланишлари ва унинг эндо метрийдаги гиперпластик жараёнлар билан бирга қўшилиши цитологик (69 ва 38% беморларда) ва гистологик (29,4 ва 14,1%) текширувларда юқори ишончлилик билан аниқланади.

2. Эндо метрийда гиперпластик жараёнлар мавжуд аёлларда эстрогенларнинг трансформация соҳасидаги хужайраларга таъсири сохта безлар безли эпителийсининг пролиферацияси (унинг кўп қаватлилиги, хужайралар ядросининг гипохромлиги, камроқ дифференциаллашган цитоплазма, безларнинг тармоқланганлиги ва бошқалар) билан намоён бўлиб, ОПВ агрессиясини кучайтиради. ОПВ билан чақирилган персистирловчи инфекция ҳамда ко-омиллар таъсирида трансформация соҳасидаги кўп қаватли эпителий хужайралари патологик ўзгаради ва саратон олди ҳолати юзага келади.

3. CIN бўлган беморларда гетерозигота генотипи учраши (меъёрга нисбатан) сезиларли ошиши TNF- α иммун тизимидаги яллиғланиш олди цитокини rs1800629 гени G/A полиморфизм генотипининг CIN шаклланишини (OR=2,95) юқори хавфи билан асоцирланишини тасдиқлайди. ЭГП бўлган аёллар гуруҳида мазкур «мутант» генотип мавжуд бўлган ҳолда патологиянинг ривожланиш хавфи 4 марта ва ундан кўпроқ ортади.

4. Иккита полиморфизмнинг қўшилишини ўрганиш шуни кўрсатдики, rs1042522 TP53 ва rs1800629 TNF- α полиморф локусларининг генлараро ўзаро таъсирлашуви эндо метрийда гиперпластик жараёнларнинг ривожланиши ва кечишини ишонарли детерминирлайди. Генотипда rs1042522 TP53 ва rs1800629 TNF- α детерминант генлари салбий генотипларининг мавжудлиги бачадон бўйнининг интраэпителиал неоплазиялари юзага келиш хавфини ишонарли 3–4 баробар ошиши билан асоцирланади ($\chi^2=6,6$; $P=0,01$; OR=3,4; 95% CI 1,278, 9,083).

5. Эндо метрий гиперплазияси ва, айниқса, унинг бачадон бўйни патологияси билан қўшилган ҳолати мавжуд бўлган аёлларда p53 ва bcl-2 оқсиллари эскпрессияси аниқланган. Бачадон бўйни патологияси ва гиперпластик жараёнлар мавжуд аёлларда уларнинг юқори ташхисий ахборийлиги ($0,90\pm 0,04$ ва $6,0\pm 0,36$ пг/мл гача кўтарилиши) мазкур кўрсаткичларнинг гиперплазия натижасини башоратлаш ($0,82\pm 0,04$ ва $5,11\pm 0,36$ пг/мл гача кўтарилиши) нинг қўшимча усули сифатида тавсия этиш имконини беради.

6. Бачадон бўйни патологияси ва эндометрий гиперплазиясида, айниқса, мазкур иккала патология кўшилган ҳолатда iNOS экспрессияси, эндотелин-1 ва томирлар ўсиш омили миқдорининг кўтарилиши ($1,001 \pm 0,013$ пг/мл ва $166,29 \pm 0,97$ пг/мл гача) туфайли азот оксиди ва унинг радикаллари миқдорининг ошиши билан намоён бўлувчи эпителий дисфункцияси ривожланади. У касалликнинг клиник кечишига салбий таъсир кўрсатиб, гиперпластик жараёнларнинг неопластик жараёнга эртароқ ўтишини белгилайди.

7. Эндометрий гиперплазиясида ривожланувчи дисфункционал бачадон-дан қон кетиши, бошқа омиллар билан бир қаторда экстрацеллюляр матрикс металлопротеиназалари ингибиторларининг ишлаб чиқарилиши пасайиши фонида металлопротеиназаларнинг маҳаллий экспрессияси билан боғлиқ. Аниқланган номуносивблик томирлар ўсиши омилининг юқори даражаси билан ўзаро боғлиқ ва биргаликда неоангиогенез жараёнини кучайтиради.

8. Ко-омиллар билан гиперпластик жараёнлар мавжуд беморларни текшириш, дифференциал ташхислаш, неопластик жараёнлар ривожланиш хавфини прогнозлаш алгоритми, бундай беморларни юритиш тактикаси схемаси ишлаб чиқилган. Таклиф этилган градациялар эндометрий гиперплазияси ва бачадон бўйни патологиясини прогнозлаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЮЛДАШЕВА ДИЛЧЕХРА ЮСУПХОНОВНА

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПАТОЛОГИИ
ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ
ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ**

14.00.01 - Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc.Tib.29

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный консультант:	Нажмутдинова Дилбар Камаритдиновна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна доктор медицинских наук, профессор Негмаджанов Баходур Болтаевич доктор медицинских наук, профессор Арипов Абдумалик Нигматович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (Российская Федерация)

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. По адресу: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, дом 223. Малый зал Ташкентского педиатрического медицинского института (Тел./факс: (+99871) 2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за №__), по адресу: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 2623314.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 года.
(Реестр протокола рассылки №__ от _____ 2017 года).

А. В. Алимов
председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук., профессор

Э. А. Шамансурова
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

А. М. Шарипов
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Среди женщин репродуктивного возраста во всем мире важнейшей формой патологии является рак шейки матки (РШМ), причем частота осложнений и смертность от РШМ достигают 75%. По прогнозам ВОЗ, к 2020 гг. количество раковых заболеваний у женщин в мире возрастет до 20 млн случаев, в том числе со смертельным исходом – от 6 до 12 млн¹. Максимальная заболеваемость, РШМ отмечается в возрасте 65-69 лет и составляет 68,7 случая на 100000 женщин; в 20-25% случаев заболевание диагностируют в репродуктивном возрасте, в 5% - у больных моложе 40 лет. Считается, что основными причинами развития РШМ являются вирус папилломы человека и гиперэстрогемия¹.

В годы независимости в стране сфера здравоохранения коренным образом обновилась, на сегодняшний день актуальной проблемой медицины является обращение особого внимания на раннюю диагностику заболеваний и снижение их осложнений. В этом плане выполнены широкоплановые программные мероприятия. Несмотря на выявление факторов, приводящих к развитию онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, их системного лечения при помощи современной аппаратуры за последние десять лет наблюдается увеличение рака шейки матки на 12%, гиперпластических процессов эндометрия - до 8%. Определение различных инфекций и вируса папилломы человека на уровне первичного звена и осуществление их профилактики требует необходимости организации филиалов скрининговых центров, и проведения ранних широкомасштабных скрининговых мероприятий у женщин репродуктивного возраста².

Для повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике, лечению и профилактике ГПЭ и РШМ в мире проводится широкий круг научных исследований, направленных на изучение фундаментальных основ механизма злокачественного перерождения эндометрия, разработку и усовершенствование методов ранней диагностики и лечения больных с ГПЭ и РШМ, выявление и снижение вероятности воздействия факторов риска этих патологий. Проводится разработка оптимальных схем скрининговых мероприятий среди женщин репродуктивного возраста. Большое внимание уделяется вопросам профилактики новообразований шейки матки, в частности, обоснованию необходимости прививок среди девочек-подростков, а также предупреждению раннего начала половой жизни как фактора риска ГПЭ и РШМ. Разрабатываются комплексные схемы профилактической работы среди женщин, направленные на улучшение качества их жизни и профилактику заболеваний с момента рождения до пожилого возраста.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики

¹ World Health Organization – Cancer Country Profiles, 2014.

² 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегияси.

Узбекистан № ПП-2133 от 19 февраля 2014 г «Год здорового ребенка» и № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г., Постановлением Президента Республики Узбекистан за № 2866 от 04 апреля 2017 года предусмотрен подъем качества профилактических мероприятий, диагностических и лечебных процедур до уровня международных стандартов, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – V. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научному поиску методов ранней диагностики и профилактики патологии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия посвящены научные исследования ведущих научных центров и высших учебных заведений в мире, в частности: Oxford University (США), University of Washington (США), University of California (США), Weill Cornell medical college of Cornell University (США), University of Pittsburgh cancer Institute (США), Department of public health Sciences (США); Medical Research Council (Великобритания); Сибирский Государственный медицинский институт, Кубанский Государственный медицинский институт, Российский университет дружбы народов (Россия), ФГБУ НЦАГИП имени В.И.Кулакова (Россия) и Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

Получен ряд важных научных и практических результатов по ранней диагностике и профилактике онкологических заболеваний, в частности: доказано, что дисбаланс цитокиновой регуляции локального иммунного ответа с преобладанием противовоспалительных цитокинов может служить важным фактором, поддерживающим персистенцию вируса папилломы человека в эпителий шейки матки и способствовать развитию и прогрессированию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Сибирский Государственный медицинский институт (Россия); выявлено, что состояние системного и местного иммунитета слизистой цервико-вагинальной зоны у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией ассоциируется с папилломавирусной инфекцией (Medical Research Council (Великобритания); разработано патогенетический обоснованное лечение данного заболевания с применением топической иммулотропной терапии (рекомбинантный интерлейкин-1 β - беталейкин) и определена его клинико-иммунологическая эффективность (Кубанский Государственный медицинский институт (Россия); иммуногистохимическим методом изучена локализация эстрогеновых рецепторов в эктоцервиксе, локализация антител к папилломавирусам 16- и 18-го типов, роль факторов апоптоза P53 и BCL-2; определена пролиферативная активность с

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> и других источников.

помощью моноклональных антител к Ki-67 (Oxford University (США)); выявлена корреляция между клиническими проявлениями гиперэстрогении и молекулярными изменениями эктоцервикса (Российский университет дружбы народов (Россия)); установлены два наиболее известных онкогенных белка: E6 и E7 (Weill Cornell medical college of Cornell University (США)). Определена необходимость дополнительных исследований модифицирующих факторов риска развития рака эндометрия и гиперплазии эндометрия. Усовершенствованы существующие методы лечения гиперплазии эндометрия и коррекции гормонального дисбаланса, который является одним из факторов развития рака эндометрия; показано, что терапия рака эндометрия и эндометрия больных гиперплазией должна включать диету, физические упражнения и меры снижения веса, а также исключить другие изменяемые факторы развития рака эндометрия (University of Pittsburgh cancer Institute (США)). обоснована роль и особенности апоптоза для диагностики гиперплазии эндометрия у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией (Ташкентская медицинская академия, Республики Узбекистан).

В мире приводятся приоритетные научно-исследовательские работы для усовершенствования мероприятий по ранней диагностике и профилактике гиперпластических процессов эндометрия и шейки матки у женщин репродуктивного возраста, в частности, обоснование наследственных факторов у женщин, имеющих гиперпластические процессы эндометрии и патологии шейки матки; доказана информативность цитологических и гистологических признаков; усовершенствования разработки современных механизмов оценки биохимических процессов в гинекологической практике; разработки и совершенствование ранней диагностически алгоритмов гиперпластических процессов эндометрия при патологии шейки матки.

Степень изученности проблемы. В последние годы в мире отмечается тенденция увеличения ГПЭ и РШМ. Несмотря на успехи в диагностике и лечении выявление ГПЭ и РШМ остаётся низким, что приводит к росту патологии эндометрия среди женщин всех возрастных групп (Acmaz G., Munro M.G., Dickersin K., Clark M.A. (2011)). По данным Daya D.(2014) до 40% женщин молодого возраста с ГПЭ подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции. Гиперплазия эндометрия в 20-25% случаев является основой для формирования злокачественных опухолей эндометрия, ведущее значение в этиопатогенезе ГПЭ отводится избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестерона, гормон-независимой пролиферации, воспалению, патологическому неоангиогенезу, а также нарушениям иммунного гомеостаза в эндометрии. Согласно данным Пушкарева В.А., (2009) полиморфизм ряда генов имеет важное значение в развитии ГПЭ. Большинство исследований генетических механизмов формирования гиперплазии эндометрия проведено за рубежом (Бибнева Т. Н., 2001, Ковязин В. А., 2005, Зиганшина М. М.,2012). В странах же СНГ такие работы немногочисленны и затрагивают в основном, гены интегринов, каталитические субъединицы теломеразы, факторы роста и пролиферации, ферменты метаболизма эстрогенов (Белушкина

Н.Н., Северин С.Е., 2001). Установлена лишь важная роль координации процессов пролиферации и апоптоза в поддержании гомеостаза. Дисбаланс их в сторону преобладания факторов пролиферации вызывает гиперпластические процессы. Апоптозу принадлежит важнейшая роль, как в физиологических, так и в патологических условиях, поскольку и его подавление, и неадекватное усиление ведут к патологическим изменениям органов и тканей (Слукина Т.В., 2008).

В Узбекистане исследования о роли и особенности ГПЭ в патологии шейки матки проводили сотрудники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Акушерства и гинекологии (Алиева Д.А., 2013). Клинико-эпидемиологические исследования с включением в диагностику состояния эндометрия матки, шейки матки (ПАП-мазок, кольпоскопия, гистология) позволяют диагностировать лишь уже существующие патологические изменения. Повышение эффективности существующих скрининговых программ и использование менее затратных способов лечения заболеваний шейки матки откроет новые возможности для профилактики онкологической патологии шейки матки, для снижения ее частоты и откроет новые перспективы в сохранении здоровья женщины. Поиск прогностических маркеров, указывающих на вероятность злокачественной трансформации на раннем этапе формирования опухоли, является важным направлением исследований патогенеза заболеваний эндометрия и шейки матки.

Установление определенных критериев при анализе результатов клинико-лабораторных исследований позволит снизить частоту развития грубых патологических гиперплазий, метаплазий и дисплазий, степень которых прямо зависит от состояния местного иммунитета. Все это требует необходимости разработки адекватных мероприятий и дальнейшего направленного изучения этих вопросов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Ташкентской медицинской академии - прикладного гранта «Разработка диагностических критериев алгоритма ведения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с патологией шейки матки» (2011-2014 гг.).

Целью исследования явилось совершенствование диагностических и прогностических критериев ведения женщин с патологией шейки матки и гиперпластическими процессами эндометрия.

Задачи исследования:

установить характер патологии шейки матки кольпоцитологическими и гистологическими методами исследования;

определить частоту аллельных вариантов и генотипов полиморфизма rs1042522 гена TP53 у женщин с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, а также проанализировать их возможную ассоциацию с формированием и течением заболевания;

провести молекулярно-генетический анализ полиморфизма rs1800629 гена TNF- α и оценить патогенетическую значимость аллельных и генотипических вариантов данного маркера в формировании интраэпителиальных неоплазий шейки матки у женщин узбекской популяции;

выяснить взаимосвязь показателей апоптоза и биохимических параметров у женщин с патологией шейки матки и гиперплазией эндометрия;

разработать прогностические и диагностические критерии развития гиперпластических процессов эндометрия и патологии шейки матки.

Объектом исследования были 1680 пациенток в возрасте 18–68 лет, первично обратившиеся в Центр женского здоровья 2-й клиники Ташкентской медицинской академии.

Предмет исследования: научное обоснование возможности совершенствования диагностических и прогностических критериев патологии шейки матки на основе исследований периферической крови, биоптатов эндометрия и шейки матки.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы клинические, кольпоскопические, цитологические, морфологические, молекулярно-генетические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказаны отличия между популяционной выборкой и группами больных с гиперплазией эндометрия и патологией шейки матки по частотам аллельных и генотипических вариантов изученных генов TP53, TNF- α и их ассоциации;

доказана роль сочетания двух полиморфизмов генов rs1042522 TP53 и rs1800629 TNF- α в развитии и течении гиперпластических процессов эндометрия и в 3-4-кратном достоверном увеличении риска возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки ($\chi^2=6.6$; $P=0,01$; $OR=3,4$; 95% CI 1,278, 9,083);

установлена роль экспрессии про- и антиапоптотических белков p53 и bcl-2 в формировании гиперпластических и неопластических процессов при их сочетании;

доказана роль дисфункции эндотелия, проявляющаяся увеличением уровня оксида азота и его радикалов, содержания эндотелина (ЭТ-1), фактора роста сосудов (VEGF) и активности металлопротеиназ в развитии патологии шейки матки и гиперплазии эндометрия;

предложен алгоритм дифференциальной диагностики и ведения пациенток с гиперпластическими и неопластическими процессами в эндометрии и эндоцервиксе, разработана шкала градации клинических, инструментальных, цитологических и биохимических показателей женщин в зависимости от патологии, ведения таких пациентов в амбулаторных условиях, основных принципов лечения и диспансеризации.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснована целесообразность определения генов G/A генотипа полиморфизма rs1800629 гена ключевого провоспалительного цитокина иммун-

ной системы TNF- α и полиморфизма гена rs1042522 TP53 для выявления предрасположенности к развитию гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии и эндоцервиксе, и дальнейшей разработки комплексной программы по первичной их профилактике;

для определения указанной предрасположенности рекомендовано определять уровень про- и антиапоптотических белков p53 и bcl-2;

обоснована прогностическая значимость изменения уровня ЭТ-1 и VEGF при выявлении предрасположенности к развитию патологии шейки матки и гиперпластических процессов в эндометрии;

предложен алгоритм дифференциальной диагностики и ведения пациенток с гиперпластическими и неопластическими процессами в эндометрии и эндоцервиксе;

доказана целесообразность применения шкалы градации клинических, инструментальных, цитологических и биохимических показателей женщин в зависимости от патологии, разработаны принципы ведения таких пациентов в амбулаторных условиях, основные принципы лечения и диспансеризации;

внедрение полученных результатов позволит формировать группы риска на раннем этапе диагностики гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии и эндоцервиксе, проводить лечебно-профилактические мероприятия, сохранить репродуктивную функцию женщин и улучшить качество их жизни.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, цитологических, кольпоскопических, морфологических, молекулярно-генетических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев патологии шейки матки, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в расширении представления о патогенезе гиперпластических и неопластических процессов эндометрия и шейки матки, разработке подходов к индивидуальной профилактике и лечению гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии и эндоцервиксе, своевременном включении женщин в группу риска развития CIN, повышении эффективности профилактики и усовершенствовании эффективных методов лечения женщин с высоким риском развития неоплазии, что позволит повысить качество жизни данной категории женщин.

Для выявления предрасположенности к развитию предраковых состояний шейки матки необходимо выполнять молекулярно-генетические исследования на наличие G/A генотипа полиморфизма rs 1800629 гена TNF- α и ассоциации полиморфизмов генов, супрессора опухолевого роста TP53, а ре-

зультаты включать в генетический паспорт индивидуума. Учитывая высокую диагностическую эффективность белков p53 и bcl-2 у пациентов с патологией шейки матки и гиперпластическими процессами, целесообразно использовать их в качестве дополнительного метода прогнозирования процесса. Прогностически значимым для патологии шейки матки и гиперпластических процессов в эндометрии является повышение уровня ЭТ-1 и VEGF для опухолевой инвазии – определение активности металлопротеиназ. Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что всем женщинам с гиперпластическими процессами и носительством онкогенных генотипов для прогнозирования развития неопластических процессов обязательно следует проводить цитологическое, кольпоскопическое и гистологическое обследования.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию прогнозирования гиперпластических процессов эндометрия и патологии шейки матки:

получен патент от Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на «Способ прогнозирования неоплазии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия» (№IAP 20150492). Этот способ позволяет повысить качество прогнозирования гиперпластических процессов эндометрия и патологии шейки матки;

созданы Методические рекомендации: «Современные подходы к диагностике и лечению патологии шейки матки», которые внедрены в практическое здравоохранение (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-3/58 от 27.04.2016 г.). Данные методические рекомендации позволяют выявить основные факторы приводящие к развитию рака шейки матки, механизм их развития, обеспечивают раннее выявление заболевания.

Результаты исследований по совершенствованию диагностических и прогностических критериев патологии шейки матки, гиперпластических процессов эндометрия внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Акушерства и гинекологии и 40-й семейной поликлинике г.Ташкента. (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-3/58 от 27.04.2016 г.).

Внедрение результатов исследования позволило значительно улучшить прогноз развития CIN шейки матки и снизить частоту тяжелых неоплазий на 12%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе, 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них: 12 журнальных статей, в том числе 9 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей ат-

тестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, получен 1 патент.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 ти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 181 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные представления о патологии шейки матки, гиперпластических процессах эндометрия (эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика, прогнозирование)»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза неопластических процессов в эндометрии и гиперпластическим процессам в эндометрии, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методы оценки гиперплазии эндометрия и патологии шейки матки»** дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. С целью определения частоты, структуры и факторов риска интраэпителиальных неоплазий шейки матки на первом этапе исследования нами обследовано 1680 пациенток в возрасте 18–68 лет, первично обратившихся в Центр женского здоровья 2-ой клиники Ташкентской медицинской академии.

Все обследованные пациенты разделены на 3 группы: 1-я – 986 женщин с патологией шейки матки, 2-я – 78 пациенток с ГПЭ и нормальной цитологической картиной шейки матки, 3-я – 111 женщин с ГПЭ и патологическим результатом цитологического мазка.

Контрольную группу составили 505 женщин, имевших нормальную цитологическую картину шейки матки и без ГПЭ.

Всем пациентам проведены УЗИ органов малого таза (цифровая ультразвуковая система DP-7700 MINDRAY), расширенные кольпоскопические исследования (кольпоскоп «Colposcope Video PATH Welch Allyn», США), цитологические и гистологические исследования. Генотипирование полиморфизма rs1800629 гена TNF- α проводили с помощью программируемых термоциклеров CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США) с использованием локус специфических олигонуклеотидных праймеров наборов коммерческой компании НПО «Литех» (Москва)

и ООО «MedLab» (Санкт-Петербург) по инструкции производителей. Показатели системы оксида азота изучали спектрофотометрически, фактор роста сосудов, эндотелин-1, содержание металлопротеиназ и их ингибиторов (ММР-2, ММР-9, TIMP-1 и TIMP-2), белки P53 и bcl2 исследовали иммуноферментным методом.

Результаты исследования обрабатывали с помощью программного обеспечения для статистического анализа на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую значимость измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера); за статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Результаты клинико-лабораторного обследования пациенток с патологией шейки матки и гиперпластическими процессами эндометрия»** представлены результаты клинико-лабораторного обследования 1680 пациенток, результаты подсчёта шансов (OR) и риска (RR) возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки у этих пациенток для выявления причинно-следственной связи. Описаны результаты определения возможных факторов риска с помощью достоверной статистики выявления группы риска развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки. Установлено, что чаще всего патология шейки матки встречалась в возрасте от 41 до 50 лет – у 394 пациенток 1-ой группы, в меньшей степени – в возрасте до 30 лет (275 человек) и 31-40 лет (317). OR и RR развития патологии шейки матки у женщин 2-ой группы до 30 лет составили 0,07 и 0,09, а в 31-40 лет – 0,46 и 0,56, тогда как риск значительно возрастал после 40 лет.

Большинство обследованных женщин начали половую жизнь в 19-29 лет. Половую жизнь до 18 лет и несколько чаще начинали пациентки 1-ой группы, что, возможно, явилось провоцирующим фактором развития патологии шейки матки. Корреляционная связь начала половой жизни оказалась слабой у женщин в возрасте 19-29 лет ($r=0,45$); в других возрастных группах была сильная корреляционная связь (до 18 лет – $r=0,81$, 30 и более лет – $r=0,99$). OR и RR развития патологии шейки матки у женщин 2-ой группы, начавших половую жизнь в возрасте до 18 лет, составили 0,77 и 0,82, а в возрасте старше 30 лет были наиболее высокими – 1,45 и 1,39.

Анализ количества беременностей показал, что до 3-х беременностей достоверно чаще встречалось у женщин 1-ой группы – 402, 4-6 беременностей встречалось практически одинаково во всех группах, тогда как 7 и более беременностей в анамнезе недостоверно чаще встречалось у женщин 3-ей

группы. Сильная корреляционная связь выявлена у женщин с патологией шейки матки, имевших в анамнезе 11 и более беременностей ($r=0,97$) и у женщин, не имевших беременности в анамнезе; слабая же корреляция выявлена у женщин всех групп, имевших 4-6 беременностей. OR и RR развития патологии шейки матки у женщин 2-ой группы, имевших до 3-х беременностей, составили 0,77 и 0,85, а у женщин с 11-ю беременностями и более эти показатели составили - 2,86 и 2,81, соответственно.

Сильная корреляционная связь с количеством абортс выявлена у женщин 2-ой и 3-ей групп, что указывает на возможность послеабортной травматизации и гормональных нарушений, вызывающих развитие патологии шейки матки и эндометрия. Мы установили, что многократные (5 и более) аборты в анамнезе способствуют возникновению в последующем, как патологии шейки матки, так и эндометрия.

Анализ частоты родов показал, что единственные роды в анамнезе были у 12,4% женщин 1-ой группы - соответственно в 2,4 и 4,6 раза, чаще, чем во 2 и 3-ей группах. Число женщин с 2-4-мя родами существенно не различалось по группам, а с 5-ю и более родами – превалировало во 2 и 3-ей группах.

Женщины рожавшие более одного раза чаще остальных пациенток имели патологический результат Пап-мазка. Вероятно, первые роды способствуют как травматизации, так и колонизации и инфицированию как неспецифической инфекцией, так и вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Анализ результатов типирования 4 высокоонкогенных типов ВПЧ показал, что они чаще встречались у женщин 1-ой группы (табл. 1):

Таблица 1

Выявление ВПЧ в исследуемых группах

Показатели	1 группа, n=986		2 группа, n=78		3 группа, n=111	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВПЧ 16/18 положительный	370	81,1***	42	37,5	90	53,8*
ВПЧ 31/33 положительный	328	73,0***	44	33,3	81	56,4*

Примечание: Достоверное отличие от показателя 2-ой группы: * – $P<0,05$, *** – $P<0,001$.

соответственно 16/18 типов - в 2,2 и 2,5 раза, 31/33 типов - в 2,2 и 1,3 раза, чем во 2-й и 3-ей группах.

Таким образом, ВПЧ, имеющийся у женщины в момент обследования, должен вызывать беспокойство в связи с тем, что с возрастом и присоединившимися гормональными нарушениями его агрессивность может усилиться и в последующем спровоцировать развитие РШМ. Однако мы установили, что носительство ВПЧ высокоонкогенных типов и инфицирование ВПЧ является необходимым, но не достаточным условием для возникновения РШМ.

Ко-факторами, стимулирующими агрессию ВПЧ-инфекции в развитии дисплазии, являлись гормональные нарушения в организме женщины.

При исследовании мазков-отпечатков, окрашенных по методу Папаниколау, ответ ASCUS, т.е. подозрение на LSIL, был получен у 6,4% женщин 1-ой и у 7,2% женщин 3-ей группы. Ответ HSIL чаще диагностировали у женщин 3-ей группы – в 9,3 раза чаще, чем в 1-ой. У 5-ти пациенток из 1-ой и 3-ей групп (0,3 и 1,8%, соответственно) был диагностирован плоскоклеточный рак.

В случае патологической цитологической картины многослойного плоского и цилиндрического эпителия, зоны трансформации и патологические изменения в них уточняли с помощью кольпоскопии. Эктопия призматического эпителия преобладала в 3-ей группе обследованных пациенток. Зона трансформации в стадии завершённой метаплазии обнаружена, соответственно, у 15 и 4,6% женщин из 1-ой и 3-ей групп; в стадии незавершённой метаплазии - у 18,2 и у 53,8%. Лейкоплакия шейки матки выявлена соответственно у 3,7 и 12,3%. Почти у трети женщин из обеих групп выявлена пунктация. Кольпоскопическая картина с мозаикой обнаружена у 44,1 и 52,3% женщин из этих же групп. Сосудистый рисунок у 2 и 6,1% пациенток был атипичным. Мы установили, что у женщин с гиперпластическими процессами активно развивается гиперплазия эндоцервикса. На кольпоскопических картинах она выявлялась в виде эктопии различной степени выраженности. Под воздействием кислой среды влагалища наблюдалась различной степени выраженности метаплазия и атипизация на фоне ВПЧ и гиперпластических процессов.

Структурные особенности строения многослойного плоского эпителия (МПЭ) шейки матки при сочетании ее патологии и гиперпластических процессов эндометрия мы изучили по биоптатам шейки матки и соскобам из ее полости. При получении патологических результатов ПАП-мазка и кольпоскопии у женщин 1-ой и 3-ей групп была взята биопсия с шейки матки.

Соскоб из полости матки произведен у всех женщин 2-ой и 3-ей групп. Гистологическое исследование выявило CIN 1 у 73,1 и 47,7% женщин 1-ой и 3-ей групп. В 14,7% случаях у женщин 1-ой группы наблюдалось сочетание CIN 1 и остроконечных кондилом. У 38,5% женщин 3-ей группы результатом гистологического ответа был CIN II, у 2,1 и 6,2% женщин 1-ой и 3-ей групп была установлена CIN III. Железистая гиперплазия эндометрия была диагностирована у 53,4 и 55,9% женщин из 2-ой и 3-ей групп, а железистокистозная гиперплазия – у 38,5 и 44,1%. Результаты биопсии с шейки матки у пациенток 3-ей группы с гиперпластическими процессами эндометрия показали выраженное влияние эстрогенов на клетки зоны трансформации. Таким образом, незрелая метаплазия, развивающаяся на фоне гиперэстрогемии, является хорошей средой для персистенции ВПЧ и усиления его агрессии в клетках эпителиального покрова, что приводит к развитию предраковых состояний шейки матки.

В четвертой главе диссертации **«Молекулярно-генетические исследования при гиперпластических процессах эндометрия и рака шейки**

матки» изучены возможные ассоциации аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1800629 TNF-а с развитием CIN, выявлено, что риск развития CIN достоверно повышается (почти в 3 раза) при носительстве мутантного G/A генотипа ($\chi^2=8,8$; $P=0,003$; OR =2,95; 95% CI 1,418, 6,138) (рис. 1). Это указывает на ассоциацию данного полиморфизма с развитием CIN. Следует отметить, что гомозиготный по редкой аллели генотип A/A не был выявлен ни в одной из исследуемых групп. Необходимо подчеркнуть, что достоверно более высокая частота гомозиготного генотипа G/G в контрольной группе и снижение его встречаемости в исследуемых группах свидетельствует о его протективной роли в отношении развития CIN ($\chi^2 = 7,7$; $P=0,006$; OR=0,4; 95% CI 0,1801, 0,76).

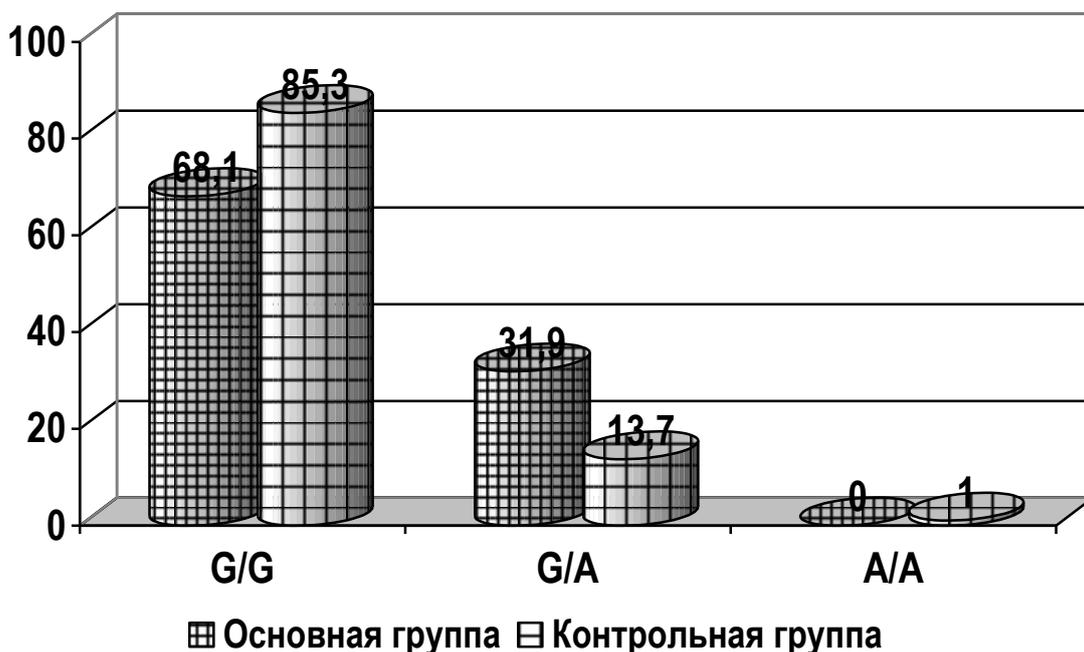


Рис. 1. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма (G-308A) гена TNF-а в исследованных группах

В группе женщин с ГПЭ генотип G/A встречался в 2,8 раза чаще, чем в контрольной группе. Риск развития патологии при наличии данного «мутантного» генотипа увеличивается более, чем в 4 раза ($\chi^2=1,7$; $P=0,0006$; OR=4,0; 95% CI 1,764, 9,322). У женщин с интраэпителиальной неоплазией шейки матки частота генотипа G/A также превышала контроль – в 1,8 раза, однако из-за малого числа обследованных групп, такое различие оказалось статистически недостоверным ($\chi^2=2,3$; $P=0,1$; OR =2,0; 95% CI 0,8323, 5,004).

Важным этапом нашего исследования явилось изучение взаимодействия между генами TP53 и TNF-а для определения сочетания неблагоприятных генотипов (гаплотипы), которые имели бы наибольшую патогенетическую значимость в развитии гиперплазии эндометрия и интраэпителиальных неоплазий шейки матки. Мы отметили значительную тенденцию к уве-

личению доли носителей благоприятных гомозиготных генотипов G/G + Arg/Arg в контрольной группе. По-видимому, это связано с тем, что их носители обладают некоторыми селективными преимуществами и они более устойчивы к риску развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки и гиперплазии эндометрия, т.е. данные генотипические варианты имеют протективное действие. Самым распространенным неблагоприятным гаплотипом в группе больных и контроля, является гаплотип гетерозигота + гетерозигота (+/- / +/-) - соответственно, 15,4 и 6,3%. Одновременное носительство сочетания неблагоприятных генотипов гетерозигота+ гомозигота (+/- и +/+) наблюдалось исключительно в группах больных. В результате анализа комбинации двух полиморфизмов генов rs1042522 TP53 и rs1800629 TNF-*a* установлено, что: межгенное взаимодействие полиморфных локусов rs1042522 TP53 и rs1800629 TNF-*a* достоверно детерминирует развитие и течение гиперплазии эндометрия и интраэпителиальных неоплазий шейки матки;

наличие в генотипе сочетания неблагоприятных генотипов генов детерминантов rs1042522 TP53 и rs1800629 TNF-*a* ассоциировано с 3,4-кратным достоверным увеличением риска возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки ($\chi^2=6,6$; P=0,01; OR=3,4; 95% CI 1,278, 9,083);

неблагоприятный генотип (+/- или +/+) полиморфизма rs1042522 гена TP53 в сочетании с гетерозиготным генотипом G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF-*a* является самостоятельным фактором риска развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки в популяции;

при интраэпителиальных неоплазиях шейки матки частота сочетания неблагоприятных генотипов генов детерминантов rs1042522 TP53 и rs1800629 TNF-*a* в 2,1 раза превышала показатели женщин с гиперплазией эндометрия, т.е. кооперативный эффект неблагоприятных генетических вариантов в 2,1 раза увеличивает риск усугубления степени тяжести интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

Таким образом, полиморфный локус rs1042522 TP53 синергично взаимодействуя с неблагоприятным генотипом G/A локуса rs1800629 TNF-*a*, выражено независимо влияет на формирование гиперплазии эндометрия и фенотипическое развитие осложнения интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

В пятой главе диссертации «**Апоптоз и биохимические маркеры гиперпластических процессов эндометрия и рака шейки матки**» результаты содержания ЭТ-1 в сыворотке крови больных с патологией шейки матки показали достоверное его повышение в сравнении с контролем: в 1,1; 1,2 и 1,6 раза, соответственно группам (рис. 2).

У пациенток с ГПЭ это увеличение было еще более выраженным, достигал $0,847 \pm 0,004$ пг/мл (P<0,001), а при сочетании ГПЭ с патологией шейки матки оно возросло до $1,001 \pm 0,013$ пг/мл (P<0,001).

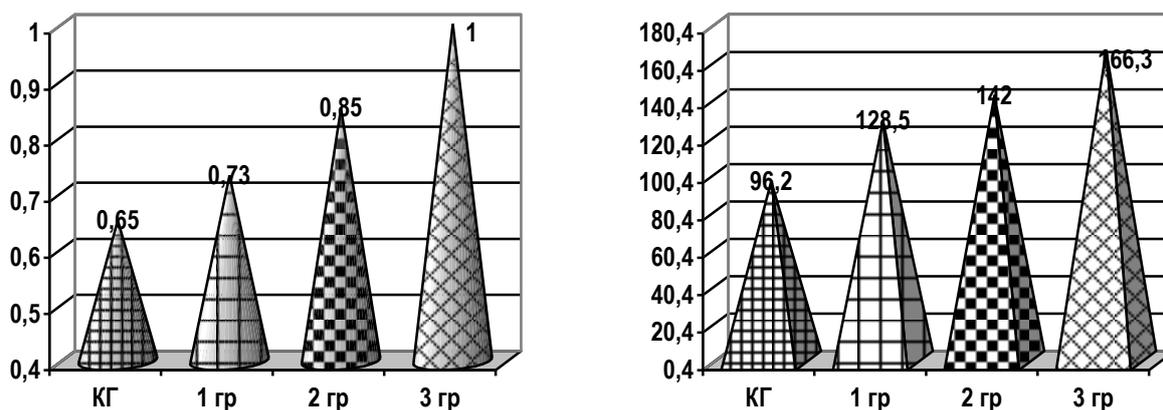


Рис. 2. Содержание эндотелина 1 (пг/мл) (а) и VEGF (пг/мл) (б) в сыворотке крови различных групп женщин.

В условиях пролиферации и неоплазии возрастает неоангиогенез из-за экспрессии гена VEGF, что является фактором роста сосудов; тем самым усиливается приток субстратов и кислорода к очагу поражения. Анализ уровня VEGF в сыворотке крови пациенток с патологией шейки матки также показал достоверное его превышение от нормы в 1,3; 1,5 и 1,7 раза.

Сравнение уровня ЭТ-1 и фактора роста сосудов с гистологической картиной эндометрия показал сохранение уровня ЭТ-1 в пределах контрольных значений и тенденцию к увеличению уровня VEGF у пациенток с умеренной пролиферацией многослойного плоского эпителия. У пациенток с морфологическими признаками ВПЧ-инфекции эти показатели достоверно возрастали. У женщин CIN II и, особенно, CIN III уровни ЭТ-1 и VEGF повышались более резко, что совпадало с резкой активацией ангиогенеза и близким расположением расширенных капилляров к поверхности эндометрия. ГПЭ сопровождался повышением MMP и угнетением их тканевых ингибиторов. Степень структурной деградации внеклеточного матрикса при железисто-кистозной ГПЭ была выше, чем при простой атипичной ГПЭ. Структурная деградация внутриклеточного матрикса, вследствие активизации MMP-2 и MMP-9 и угнетения TIMP-1 и TIMP-2, еще в большей степени усугублялось при сочетанной патологии слизистой оболочки шейки матки.

По результатам исследований мы разработали алгоритм дифференциальной диагностики пролиферативных и неопластических процессов в эндометрии и цервикальном канале на основе этиопатогенетической схемы развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки (рис. 3). Алгоритм включает клинические, функциональные, генетические и биохимические исследования, позволяющие провести раннюю дифференциальную диагностику.

В частности, при выявлении изменений в эндометрии и цервиксе, в зоне трансформации, необходимо установить тип гиперплазии при ГПЭ, степени CIN – при патологии шейки матки и при сочетании гиперпластических и неопластических процессов.

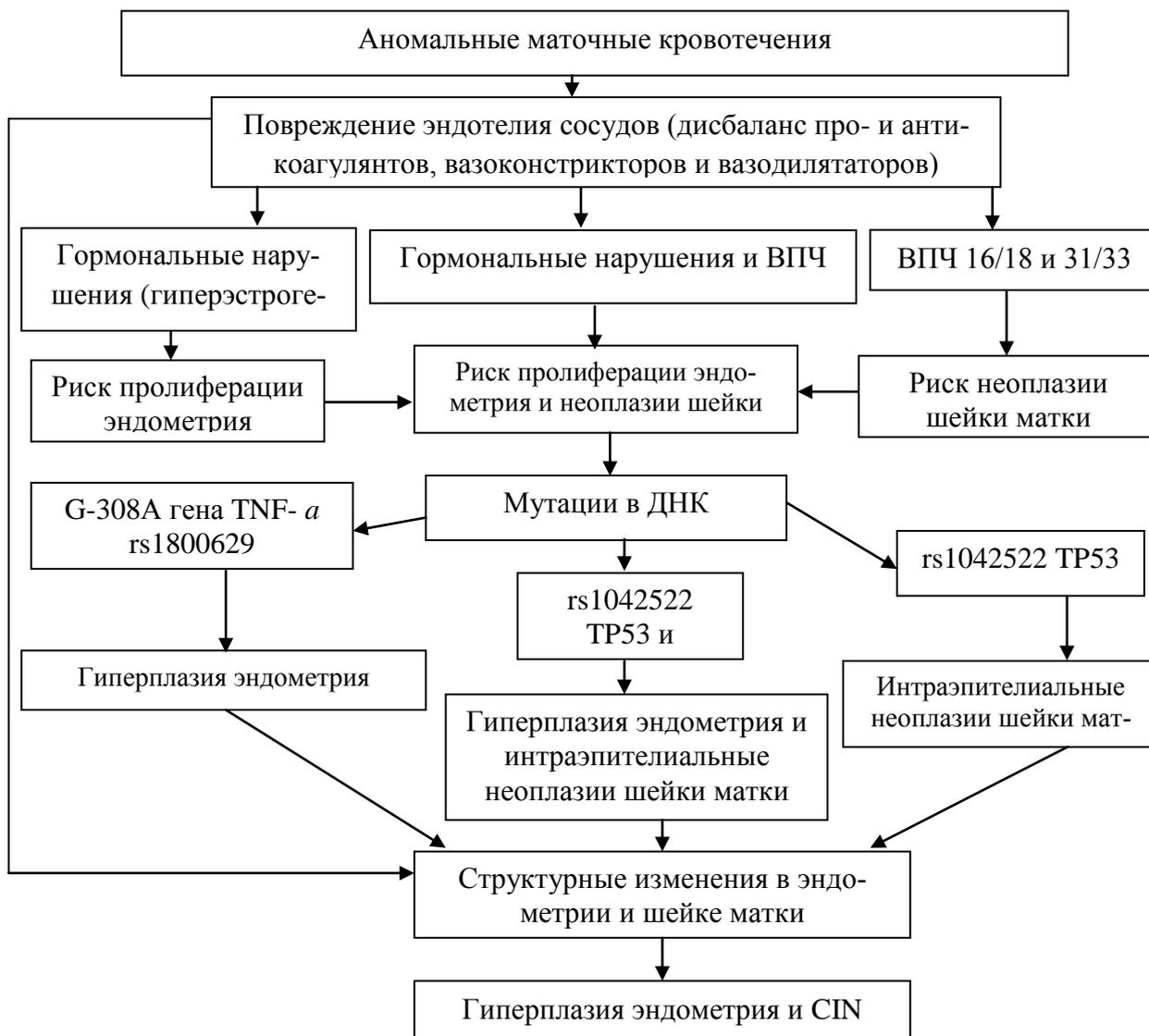


Рис. 3. Патогенез развития гиперплазии эндометрия и неоплазии шейки матки

Для выяснения предрасположенности пациенток с ГПЭ к формированию патологии шейки матки необходимо обязательно исследовать генотип ВПЧ и провести генотипирование на наличие генотипа TNF- α G/A генотипа полиморфизма rs1800629. При их выявлении необходимо исследовать уровень фактора роста сосудов. Для выяснения факторов патогенеза изучают состояние регуляторов апоптоза и содержание оксида азота, способствующих прогрессированию неопластических процессов, и далее – обязательная консультация онкогинеколога. Состояние пролиферативных процессов в эндометрии определяют по показателям пероксинитрита и фактора роста сосудов, а инвазию опухолевых клеток и метастазирование – по уровню металлопротеиназ и их ингибиторов, особенно по их соотношению.

На основании полученных результатов мы разработали также алгоритм ведения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия (рис. 4).

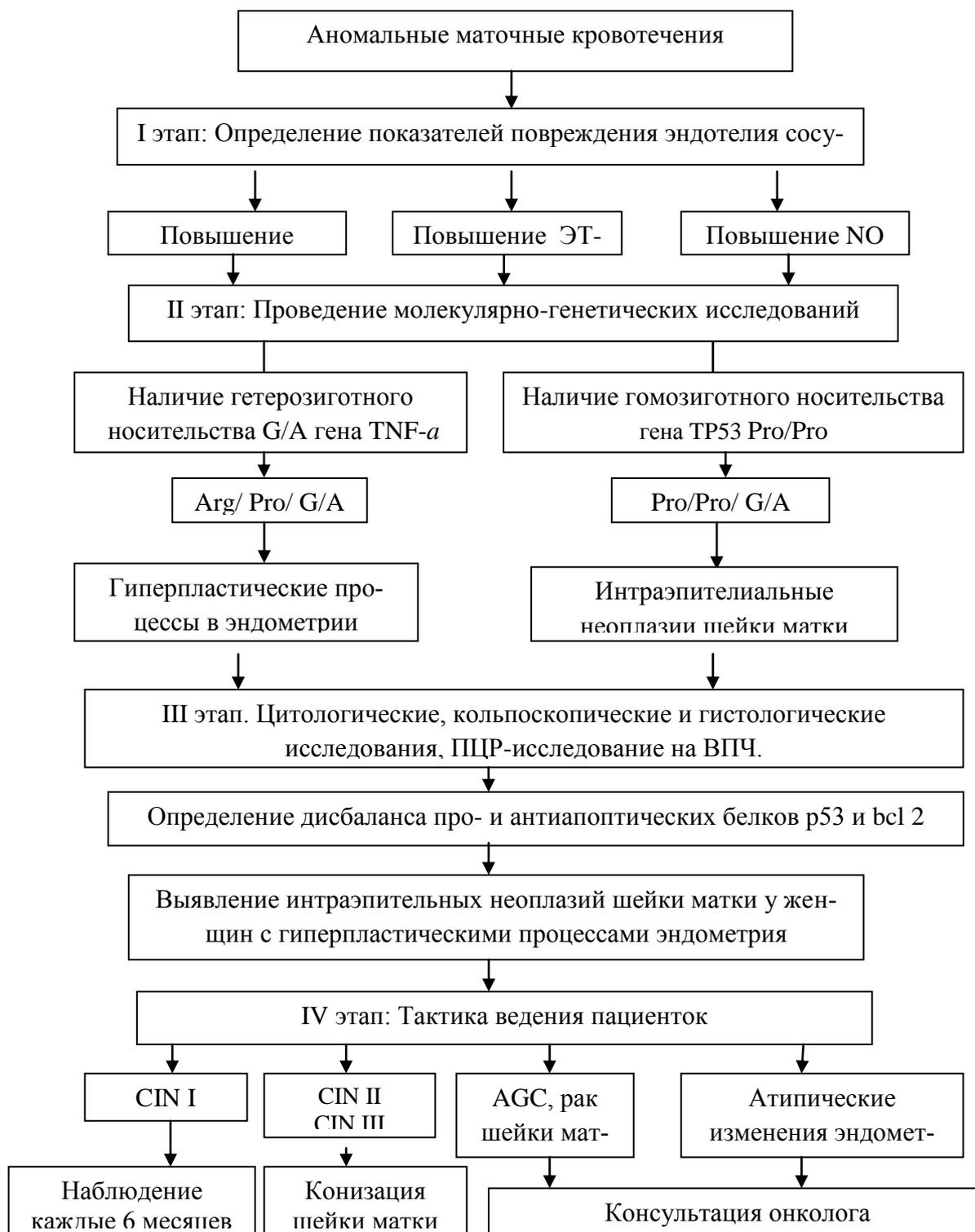


Рис. 4. Алгоритм ведения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и с интраэпителиальной неоплазией шейки матки

Он включает 4 этапа и, в первую очередь (I этап), предусматривает необходимость выявления женщин с гиперпластическими процессами эндометрия: установление характерной клинической картины, изучение подробного анамнеза и исследование показателей дисфункции эндотелия.

На II этапе проводят молекулярно-генетические исследования с выявлением гетерозиготных мутаций гена *TNF-α* и гомозиготного носительства

гена TP53 и ген-генного взаимодействия.

III этап – самый важный: оценка состояния шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, взятие анализа на цитологические, кольпоскопические и гистологические исследования:

при нормальном результате цитологического исследования, отрицательном результате ВПЧ-теста женщина переходит на рутинный скрининг;

при выявлении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, положительном ВПЧ-тесте рекомендуется кольпоскопическое исследование;

при диагностировании интраэпителиальных неоплазий шейки матки и неудовлетворительной кольпоскопии рекомендована биопсия шейки матки.

IV этап алгоритма посвящен тактике ведения женщин:

при диагностировании интраэпителиальной неоплазии цервикса легкой степени пациентке рекомендуется наблюдение каждые 6 месяцев;

при выявлении интраэпителиальных неоплазий цервикса средней и тяжелой степеней рекомендуется конизация шейки матки с последующим гистологическим исследованием;

при заключении биопсии о наличии рака шейки матки и AGC – рекомендуют консультацию онколога;

при диагностировании нормального гистологического результата соскоба с полости и шейки матки пациентка в течение следующих 3-х лет должна наблюдаться у врача-гинеколога каждые 6 месяцев: повторный анализ на цитологию и УЗИ-исследование органов малого таза в течение 3 лет;

при атипических изменениях эндометрия, пациентку направляют на консультацию к онкологу.

Предложенный алгоритм обследования позволяет вести диспансерное наблюдение, проводить соответствующие лечебные мероприятия, улучшающие качество жизни пациенток с неопластическими процессами. Лечение пациенток с гиперпластическими и неопластическими процессами по предложенной схеме обследования и лечения в поликлинических или стационарных условиях позволит замедлить развитие неопластических процессов, провести своевременное лечение и повысить качество их жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Ранняя диагностика и профилактика патологии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия» могут быть сделаны следующие выводы:

1. У женщин с патологическим результатом цитологического мазка, а также при гиперплазии эндометрия глубоко нарушается структура покровного эпителия; развивается предраковое и раковое состояние. Интраэпителиальные поражения шейки матки у женщин с патологией шейки матки и ее сочетания с гиперпластическими процессами в эндометрии выявляются с высокой достоверностью при цитологическом (у 69 и 38% пациенток) и гистологическом (у 29,4 и 14,1%) исследованиях.

2. Влияние эстрогенов на клетки зоны трансформации у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия проявляется пролиферацией железистого эпителия псевдожелез (его многослойность, гиперхромность ядер, менее дифференцированная цитоплазма, разветвленность желез и др.), что усиливает агрессию ВПЧ. При персистирующей инфекции, вызываемой ВПЧ, и под воздействием ко-факторов клетки многослойного эпителия в зоне трансформации патологически изменяются, и возникает предраковое состояние.

3. Значительное повышение частоты встречаемости (от нормы) гетерозиготного генотипа у пациенток с CIN подтверждает ассоциированность G/A генотипа полиморфизма rs1800629 гена ключевого провоспалительного цитокина иммунной системы TNF- α с высоким риском формирования CIN (OR=2,95). В группе женщин с ГПЭ риск развития патологии при наличии данного «мутантного» генотипа увеличивается более чем в 4 раза.

4. Изучение сочетания двух полиморфизмов показало, что межгенное взаимодействие полиморфных локусов rs1042522 TP53 и rs1800629 TNF- α достоверно детерминирует развитие и течение гиперпластических процессов эндометрия. Наличие в генотипе комбинации неблагоприятных генотипов генов детерминантов rs1042522 TP53 и rs1800629 TNF- α ассоциируется с 3-4-кратным достоверным увеличением риска возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки ($\chi^2=6,6$; $P=0,01$; OR=3,4; 95% CI 1,278, 9,083).

5. У пациенток с гиперплазией эндометрия и, особенно, ее сочетание с патологией шейки матки выявлена экспрессия белков p53 и bcl-2. Их высокая диагностическая информативность у пациенток с патологией шейки матки и гиперпластическими процессами (повышение до $0,90\pm 0,04$ и $6,0\pm 0,36$ пг/мл), позволяет рекомендовать их в качестве дополнительного метода прогнозирования исхода гиперплазии (повышение до $0,82\pm 0,04$ и $5,11\pm 0,36$ пг/мл).

6. При патологии шейки матки и гиперплазии эндометрия развивается дисфункция эпителия, проявляющаяся повышением уровня оксида азота и его радикалов, вследствие экспрессии iNOS, содержания эндотелина-1 и фактора роста сосудов, особенно при сочетании обеих патологий (увеличение в до $1,001\pm 0,013$ пг/мл и $166,29\pm 0,97$ пг/мл). Она определяет более раннюю трансформацию гиперпластических процессов в неопластические, отрицательно влияя на клиническое течение заболеваний.

7. Дисфункциональные маточные кровотечения, развивающиеся при гиперплазии эндометрия, наряду с другими факторами, связаны с локальной экспрессией металлопротеиназ экстрацеллюлярного матрикса на фоне угнетения выработки их ингибиторов. Выявленный дисбаланс коррелирует с высоким уровнем фактора роста сосудов, и, в совокупности, усиливает неоангиогенез.

8. Разработан алгоритм обследования, дифференциальной диагностики и прогнозирования риска развития неопластических процессов при наличии ко-факторов у больных с гиперпластическими процессами, схема тактики ведения таких больных. На основании предложенных градаций можно прогнозировать риск развития ГПЭ и патологии шейки матки.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017 Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YULDASHEVA DILCHEHRA YUSUPXONOVNA

**EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION PATHOLOGY CERVICAL
CANCER IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA**

14.00.01 - Obstetrics and Gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2017

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc.Tib.29

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

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

Scientific consultant: **Najmutdinova Dilbar Kamaritdinovna**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Kattakhodjayeva Makhmuda Khamdamovna**
Doctor of medical sciences, professor

Nigmatjanov Baxodur Baltayevich
Doctor of medical sciences, professor

Aripov Abdumalik Nigmatovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: Moscow Regional Research
Institute of Obstetrics and Gynecology

Defense will take place « ___ » _____ 2017 at _____ at the meeting of Scientific Council Dsc.27.06.2017.Tib.29.01. at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14 e-mail: mail@tashpmi.uz).

Doctoral dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration number № _____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14)

Abstract of dissertation sent out on « ___ » _____ 2017 year
(mailing report _____ on _____ 2017 year)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council for the
award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

E. A. Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council
for the award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

M.A. Sharipov
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council for the award of the degree
of Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences,
Professor

INTRODUCTION (abstract doctoral dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation topic. Among women of reproductive age in the world the main form of pathology is cervical cancer (CC), and in this condition the complications and mortality reach 75%. By forecast of WHO, in 2020 the number of cancer diseases among women in the world will reach till 20 million cases, including fetal outcome will be from 6 to 12 mln¹. Maximum morbidity from CC is noted at the age of 65-69 years old and composes 68,7 cases among 100000 women; in 20-25% cases the disease is diagnosed in reproductive age, in 5% - in patients younger than 40 years old. It is thought that the main reason of CC development is papilloma virus of human and hyperestrogenemia¹.

The aim of the research work: was to improve diagnostic and prognostic criteria for management of women with cervical disease and endometrial hyperplasia.

The object of the research work: is the study involved 1680 patients aged 18 - 68 years, primarily converts to Women's Health Center of the 2nd Clinic of the Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the research work is as follows:

To Show significant differences between the sample and the population groups of patients with endometrial hyperplasia and cervical pathology in frequency of allelic and genotypic variants of the studied genes TP53, TNF- α and their associations;

To proof of the role of the combination of two gene polymorphisms rs1042522 TP53 and rs1800629 TNF- α in the development and progression of endometrial hyperplastic processes and 3-4 - multiply significantly increase the risk of intraepithelial cervical neoplasia ($\chi^2 = 6.6$; $P = 0.01$; OR = 3.4; 95 % CI 1.278, 9.083);

To establish the role of pro- and anti-apoptotic expression of P53 and Bcl-2 protein in the formation of hyperplastic and neoplastic processes, especially when combined;

To prove the role of endothelial dysfunction, manifested by an increase in the level of nitric oxide and its radical, the content of endothelia (ET-1), vascular growth factor (VEGF) and activity of metalloproteinase in the development of cervical pathology and endometrial hyperplasia. Prognostic significance of cervical pathology and hyperplastic processes in the endometrium is a sharp increase in the level of ET-1 and VEGF;

The algorithm of differential diagnosis and management of patients with hyperplastic and neoplastic processes in the endometrium and endocervix;

To develop a range of clinical grading, instrumental, cytological and biochemical indicators of women, depending on the pathology of conducting such patients on an outpatient basis, the basic principles of treatment and clinical examination.

¹ World Health Organization – Cancer Country Profiles, 2014.

The practical results of the work. The expediency of determining the gene G / A genotype polymorphism rs1800629 gene is a key pro-inflammatory cytokine TNF- α immune system and gene polymorphism rs1042522 TP53 for detection, susceptibility to the development of hyperplastic and neoplastic processes in the endometrium and endocervix, and the further development of an integrated Primary Prevention Program;

For the determination of this predisposition is recommended to determine the level of pro- and ant apoptotic proteins P53 and Bcl-2;

It was proved the prognostic significance of the changes of ET-1 and VEGF levels in the identification of predisposition to the development of cervical pathology and hyperplastic processes in the endometrium;

It was used the algorithm of differential diagnosis and management of patients with hyperplastic and neoplastic processes in the endometrium and endocervix;

It was proved the feasibility of the scale graduation of clinical, instrumental, cytological and biochemical indicators of women, depending on the pathology of conducting such patients on an outpatient basis, the basic principles of treatment and clinical examination;

The introduction of the results will help shape risk, at an earlier stage of diagnosis of hyperplastic and neoplastic processes in the endometrium and endocervix, to conduct therapeutic and preventive measures to preserve the reproductive function of women and improve their quality of life.

Implementation of the research results. On the basis of received scientific results by forecasting of hyperplastic processes of endometry and pathology of cervix it has been done follows:

It was received the patent « The mode of forecasting of cervical neoplasms in women with hyperplastic processes of endometry» (№IAP 20150492). This mode allows increasing the quality of forecasting of hyperplastic processes of endometry and cervical pathologies;

It was developed the methodical recommendations: «Modern approach to diagnostic and treatment of cervical pathologies», which have been involved in practical health care (conclusion of Health care ministry of Uzbekistan republic 8H-3/58 from 27.04.2016.). The data of methodical recommendations allow revealing the main factors that lead to the development of cervical cancer, mechanisms of their growing, and help for early revealing of disease.

The results of investigation on improvement of diagnostic and forecasting criteria of cervical pathology and hyperplastic processes of endometry have been involved in practical health care, in particular, in Republican specialized scientific practical medical center of Obstetrics and gynecology and 40th family polyclinics of Tashkent city. (Conclusion of Health care ministry of Uzbekistan republic 8H-3/58 from 27.04.2016.).

Involving of investigation results allows improving significantly forecast of CIN development of cervix and decreasing the rate of severe neoplasms on 12%.

The outline of the thesis. In the work it has been examined 1680 patients at the age of 18-68 years, it has been justified the diagnostic and forecasting criteria

of cervical pathology on the basis of investigation of peripheral blood, biopsy of endometry and cervix. It has been established that in women with hyperplastic processes the hyperplasia of endocervix develops actively. Not a mature metaplasia, developing on the base of hyperestrogenemia, is good medium for persistence of VPP and increasing of its aggression in cells of epithelial cover, which leads to the development of precancer conditions of cervix. Molecular genetic investigations in hyperplastic processes of endometry and cervical cancer showed that polymorphic locus rs1042522 TP53, synergistically interacts with unfavorable genotype G/A of locus rs1800629 TNF- α , which real independently influences on formation of hyperplasia of endometry and phenotypic development of complications of intraepithelial neoplasms of cervix. The results of investigation of ET-1-containing in blood serum of patients with cervical pathology showed real increasing of it in the comparison with control: in 1,1; 1,2 and 1,6 times, respectively to groups. In condition of polypheration and neoplasia the neoangiogenesis increases because of expression of VEGF gene, that is the factor of growing of vessels; and increases the flow of substrates and oxygen to the hearth. The analysis of VEGF rate in blood serum of patients with pathology of cervix showed its increasing from norm in 1,3; 1,5 and 1,7 times. Comparison of ET-1 level and the growing factor of vessels with histological picture of endometry showed saving of ET-1 level in control meanings and the trend to increasing of VEGF level in patients with moderate polyphiration of multi-layered flat epithelia. The degree of structural degradation of extracellular matrix in glandular cystic HE was higher than in simple atipic HE. Structural degradation of intracellular matrix, due to activation of MMP-2 and MMP-9 and oppression of TIMP-1 and TIMP-2, more aggravated in combined pathology of mucous membrane of cervix. On the basis of results it has been designed the algorithm of differential diagnostics of proliferative and neoplastic processes in endometry and cervical canal, including clinical, functional, genetic, and biochemical investigations, which allows performing early differential diagnostic, and algorithm of reference of women with hyperplastic processes of endometry.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST of PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Нажмутдинова Д. К., Юлдашева Д. Ю., Каюмова Д. Т., Садыкова Д. Р., Турбанова У. В. Цитогистологическая характеристика патологии шейки матки // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2013. - №3. - С. 107-108 (14.00.00; №14).

2. Нажмутдинова Д. К., Юлдашева Д. Ю. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при гиперплазии эндометрия сочетанной с патологией шейки матки // Вестник Ташкентской медицинской академии - Ташкент, 2014.- №4. - С. 86-89 (14.00.00; №13).

3. Юлдашева Д. Ю., Нажмутдинова Д. К. Роль генетических факторов в прогнозировании риска развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Вестник Ташкентской медицинской академии - Ташкент, 2015. - №1. - С. 9-11. (14.00.00; №13).

4. Нажмутдинова Д. К., Юлдашева Д. Ю. Изучение частоты аллельных вариантов и генотипов полиморфизма RS 1042522 гена TP53 у больных с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2015. - №2. - С. 98-99. (14.00.00; №14).

5. Сабирова Р. А., Юлдашева Д. Ю., Турсунов Д. Х., Касимов Э. Р. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии патологических состояний // Вестник Ташкентской медицинской академии - Ташкент, 2015. - №2. - С. 16-25 (14.00.00; №13).

6. Юлдашева Д. Ю., Усманова А. О. Медико-социальная значимость гиперпластических процессов эндометрия у женщин пременопаузального периода // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научн.-практ. журн. - Ташкент, 2015. - №2(26). - С. 78-79 (14.00.00; №1).

7. Yuldasheva D. Yu., Sadykova D. R. Studying the frequency of genotypes and allelic variants of the polymorphism rs1042522 gene P53 in women with cervical intraepithelial neoplasia // European science review., - Vienna, 2015. - № 11–12. - P.198-199 (14.00.00; №19)

8. Юлдашева Д. Ю., Ахмедова Г. А., Аскарлова У. Ж., Акопова Е. М. Современный подход к диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научн.-практ. журн. - Ташкент, 2015. - №2 (26). - С. 70-74 (14.00.00; №1).

9. Юлдашева Д. Ю., Каримов Х. Я., Бобоев А. Т., Комилова И. А., Садикова Д. Р. Способ прогнозирования неоплазии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // IAP 2015 0492 Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги 29.01.2016. - №1(177). - С. 38.

10. Юлдашева Д. Ю., Каримов Х. Я., Нажмутдинова Д. К., Бобоев К. Т. Роль генотипических вариантов полиморфизма RS800629 гена фактора

некроза опухоли-α в формировании интраэпителиальных неоплазий шейки матки // *Акушерство и гинекология. Научн.-практ. журн.* - М., 2016. - №1. - С. 76-79 (14.00.00; №1)

11. Юлдашева Д. Ю., Сагдуллаева У. А., Садыкова Д. Р. Результаты кольпоскопического исследования шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // *Журнал теоретической и клинической медицины* - Ташкент, 2016. - №1. - С. 87-90 (14.00.00; №3).

12. Нажмутдинова Д. К., Юлдашева Д. Ю., Турбанова У. В. Цитологическая характеристика шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // *Журнал теоретической и клинической медицины* - Ташкент, 2016. - №1. - С. 82-85 (14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; II part)

13. Нажмутдинова Д. К., Каюмова Д. Т., Юлдашева Д. Ю., Садыкова Д. Р., Таджиева Х. А., Чориева Г. З., Евстафиади О. И. Современные подходы к диагностике и лечению патологии шейки матки: Метод. реком.(издание 2-е, дополненное). - Тошкент, 2012. - 24 б.

14. Каюмова Д. Т., Юлдашева Д. Ю. Результаты скрининговой программы рака шейки матки у женщин в репродуктивном пери-, постменопаузальном возрасте // *Украинский научн.-мед. молодежный журн. Спец. выпуск.* – Киев, 2012. - №3. - С. 43.

15. Юлдашева Д. Ю. Результаты ВПЧ-типирования у женщин с дисплазией шейки матки // *Ёш олимлар кунлари илмий-амалий анжумани материаллари.* – Тошкент, 2012. – Б. 203.

16. Юлдашева Д. Ю. Нарушение менструального цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактический осмотр детей и подростков: Услубий кўлланма. - Ташкент, 2013. - 17 с.

17. Yuldasheva D. Yu. Disturbance of the menstrual cycle. Dysfunctional uterine bleeding. Clinic. Diagnostics. Treatment. Routine inspection of children and adolescents: Методик кўлланма. - Тошкент, 2013. – 14 б.

18. Юлдашева Д. Ю. Хайз циклининг бузилиши. Бачадондан дисфункционал қон кетиши. Ташхислаш. Олиб бориш. Болалар ва ўсмирларни профилактик кўрикдан ўтказиш: Методик кўлланма. - Тошкент, 2013. - 16 б.

19. Юлдашева Д. Ю., Каюмова Д. Т., Ахмедова Г. А. Сравнительная оценка цитологических и гистологических результатов шейки матки // *Актуальн. вопр. мед. науки. Сб. научн. работ студентов и молодых ученых Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 85-летию профессора Е. Н. Дормидонтова.* – Ярославль, 2013. - С. 288.

20. Юлдашева Д. Ю., Умаров А. Р. Состояние дисфункции эндотелия при гиперплазии эндометрия и патологии шейки матки // *Матер. V (XII итоговой) научн.-практ. конф. молодых ученых, посвященной 70-летию ЮУГМУ.* – Челябинск, 2014. – С. 158-159.

21. Yuldasheva D. Yu., Najmytdinova D. K., Kayumova D. T., Sadikova D. R. The progress of apoptosis in patients with pathology of the cervix and endometrial hyperplasia // The advanced science journal, USA. – 2015. - P. 33-35.

22. Юлдашева Д. Ю. Роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при развитии гиперплазии эндометрия // Научн. журн. «Фундаментальные исследования». - М., 2015. - №1. - Ч. 4. - С. 845-847.

23. Юлдашева Д. Ю. Исследование ассоциативной роли генетического полиморфизма гена TNF-А (G-308A) с формированием цервикальной интраэпителиальной неоплазии // Научная дискуссия: Вопр. медицины. Сб. статей по материалам XXXIV-XXXV междунар. заочной конф. - М., 2015. -№2-3 (26). - С. 20-25.

24. Юлдашева Д. Ю., Ахмедова Г. А., Аскарлова У. Ж. Современный подход к диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Сб. матер. Республ.научн.-практ. конф. - Бухара, 2015. - С.147-148.

25. Усманова А. О., Юлдашева Д. Ю., Турбанова У. В. Сравнительная характеристика дисфункциональных маточных кровотечений у женщин в пременопаузальном периоде // Сб. матер. Респуб.научн.-практ. конф. - Бухара, 2015. – С 72.

26. Magzumova N, Yuldasheva D. Yu. The role of gene tnf- α (g-308a) in the formation of cervical intraepithelial cervical neoplasia // Gynecological endocrinology the 17-th world congress, Firenze, Italy. Final programme. - 2016. – P. 56.

27. Юлдашева Д. Ю., Аскарлова У. Ж., Ахмедова Г. А. Роль вируса папилломы человека в развитии интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Матер. конф. (тезисы), Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ургенч, 2016. - С. 192.

28. Юлдашева Д. Ю., Аскарлова У. Ж. Факторы риска развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Сб. труд. ХУП-ой Всеросс. научн.конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», 13-15 апреля. - Киров, 2016. - С. 55-56.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди
(2 сентябр 2017 йил).

Босишга рухсат этилди: 11.09.2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,4. Адади: 100. Буюртма: № 188.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.