

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИСМОИЛОВА ДИЛДОРА ЎКТАМОВНА**

**АЁЛЛАРДА ГЕНИТАЛ ЭНДОМЕТРИОЗНИНГ КЛИНИК  
ИММУНОЛОГИК РИВОЖЛАНИШ МЕЗОНЛАРИ ВА  
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ АСОСЛАШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

**БУХОРО– 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Исмоилова Дилдора Ўктамовна**

Аёлларда генитал эндометриознинг клиник иммунологик ривожланиш  
мезонлари ва дифференциал иммунокоррекция

асослаш..... 5

**Исмоилова Дилдора Уктамовна**

Клинико-иммунологические критерии развития генитального  
эндометриоза у женщин и обоснование дифференцированной

иммунокоррекции..... 24

**Ismoilova Dildora Uktamovna**

Clinical and immunological criteria for the development of genital  
endometriosis in women and justification of differentiated

immunocorrection..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published scientific works ..... 50

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИСМОИЛОВА ДИЛДОРА ЎКТАМОВНА**

**АЁЛЛАРДА ГЕНИТАЛ ЭНДОМЕТРИОЗНИНГ КЛИНИК  
ИММУНОЛОГИК РИВОЖЛАНИШ МЕЗОНЛАРИ ВА  
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ АСОСЛАШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

**БУХОРО– 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2PhD/Tib713 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академияси ва Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар:**

**Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Магзумова Наргиза Махкамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Сельков Сергей Алексеевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Россия Федерацияси)

**Ихтиярова Гулчехра Акмаловна**  
тиббиёт фанлари доктори.

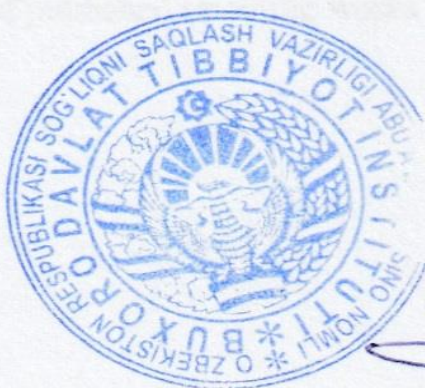
**Етакчи ташкилот:**

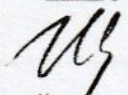
**«Кубан давлат тиббиёт университети»**  
Федерал давлат бюджет олий таълим муассасаси  
(Россия Федерацияси)


Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунлари соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А. Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru)).

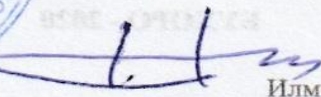
Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А. Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50).

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунлари тарқатилди.  
(2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)



  
**А.Ш. Иноятов**  
Илмий даражалар берувчи берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

  
**Д.Н. Ачилова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашилмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

  
**Н.А. Нуралиев**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Эндометриоз – гинекологиянинг муҳим муаммоларидан бири. Замонавий тиббиётдаги катта аҳамиятларига қарамасдан, касалликнинг патогенези охиригача ўрганилмаган, уни ташхислашнинг бирорта ҳам мезони йўқ, даволаш масаласида эса яқин кунларгача асосан жарроҳлик амалиёти ёки гормонал таъсир усуллари устун келган. Клиник намоёнликнинг турлича эканлиги, оқибатларининг репродуктив тизимга жиддий таъсири, ҳаёт сифатининг ёмонлашиши эндометриозни демографик аҳамиятга эга бўлган муҳим тиббий-ижтимоий муаммо эканлигини кўрсатади.

Жаҳон миқёсида гинекологик касалланиш тузилмасида эндометриоз яллиғланиш касалликлари ва бачадон миомасидан кейин учинчи ўринда туради. «Бу касаллик 21–40% бепушт аёлларда ташхисланади, 70–90%ида сурункали тос оғриғи сабаби ҳисобланади»<sup>1</sup>. Бунда гениталэндометриознинг 92– 94%ини ташкил қилади. «Касалликнинг ёшариши кузатилмоқда, эндометриоз кўп ҳолларда ёш туғмаган аёлларда, ўсмирларда аниқланмоқда»<sup>2</sup>. Шундай қилиб, ҳар йилги касалланиш дунё адабиёти маълумотларига кўра 0,1–0,3%ни ташкил қилади.

Эндометриознинг иммунологик этиологияси вапатофизиологияси бу касалликни даволашда иммунологик ёндашувнинг самараси борлигини тахмин қилишга имкон беради, натижаси - эктопик жойлашган эндометрийга нисбатан иммунитет кўрсаткичлари функциясининг нормаллашишидир.

Генитал эндометриозни (ГЭ) ташхислашнинг аниқлиги ва мақбуллигимуҳим масала, унинг ечими топилишига аёлнинг репродуктив ва соматик соғлиги келажаги билан боғлиқ.

Бугунги кунда мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини дунё стандартлари талабларига мослаштириш, генитал эндометриоз мавжуд аёлларда гинекологик касалликларни даволаш ва профилактика қилишда сезиларли ўзгаришларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар комплексида «...мамлакатимизда тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек тиббий стандартизация тизимини яратиш, юқори технологик даволаш методларини жалб қилиш йўли билан соғлом ҳаёт тарзини кўллаб-қувватлаш, патронаж, диспансеризация ва касалликларнинг олдини олишни самарали моделларини яратиш...»<sup>3</sup> каби вазифалар келтирилган. Шунинг учун аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги даражага кўтариш, репродуктив ёшдаги аёлларда генитал эндометриозни эрта ташхисини ва даволашнинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш муҳим ўринга чиқмоқда.

<sup>1</sup>Schrager S. Evaluation and Treatment of Endometriosis.. – 2013. – Vol. 87, №2. – P. 108.

<sup>2</sup> Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К., 2017. 615 с.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

Ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича 2017-2021-йилларга ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, 2018 йил 7-декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан мукаммаллаштиришнинг комплекс чоралари тўғрисида»ги ПФ-5590-сон Фармони ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20-июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021-йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратadbирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарори, шунингдек мазкур соҳада қабул қилинган, бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларга мос келади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Эндометриознинг турли жиҳатларига бағишланган тадқиқотлар сони кўплигига қарамадан, ҳалигача ушбу касалликнинг этиологияси ва патогенези тўғрисидаги саволлар жумбоқ бўлиб қолмоқда (Баринов С.В. ва ҳаммуал., 2015; Зайнетдинова Л.Ф. ва ҳаммуал., 2017; Коган Е.А. ва ҳаммуал., 2017). Ҳозирги пайтда кўпчилик муаллифлар ишларида эндометриозид гетеротоплар ривожланишида иммун бузилишларнинг ўрни ҳақидаги савол музокарага қўйилган (Корсак В.С. ва ҳаммуал., 2012; Красильникова А.К., 2018). Кўрсатилганки, ташқи генитал эндометриоз бўлган аёлларда цитотоксик фаолликка эга бўлган ҳужайранинг функцияси бузилган (Сухих Г.А., 2014; Овакимян А.С., 2016), перитонеал макрофаглар фаоллашиши кучайган ва улар томонидан яллиғланишга олиб келадиган цитокинлар ва ўсиш омилларининг ишлаб чиқарилиши ҳам бузилган (Анциферова Ю.С. ва ҳаммуал., 2007; Сельков С.А. ва ҳаммуал., 2008), бироқ ҳозирги кунга келиб адгезияловчи молекулаларнинг иммун тизими турли популяцияларида экспрессиянинг ўзига хослиги кам ўрганилган. Ташқи генитал эндометриозда В-лимфоцитлар популяцион таркибининг ўзига хосликлари ҳақида маълумотлар деярли йўқ. Шуниси маълумки, эндометриоз бўлган аёлларда аутоантителлар ишлаб чиқарилиши кучайган (Чобанян А.Г., 2007; Анциферова Ю.С., 2012) ва бу феноменни кўпчилик муаллифлар эндометриоз бўлган аёлларда бепуштликнинг кўплиги билан боғлайди (Адамян Л.В. ва ҳаммуал., 2017). Бироқ, генитал эндометриоз ва бепуштликда иммунитетнинг гуморал бўлғини таъсири фаоллигини бошқарадиган механизмлар охиригача ўрганилмаган. Генитал эндометриозда репродуктив тизими ҳолатига боғлиқ ҳолда иммун бузилишларни дифференциал таҳлилини ўтказиш алоҳида қизиқиш уйғотади, чунки ҳалигача эндометриоз бўлган аёлларда эндометриозид гетеротопиялар пайдо



бўлиши ва бепуштлиқ ривожланишига бир хил иммун бузилишлар олиб келиши тўғрисидаги савол жавобсиз қолмоқда.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент тиббиёт академияси ва Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти режаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** аёлларда генитал эндометриознинг клиник иммунологик ривожланиш мезонлари ва дифференциал иммунокоррекцияни асослашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

генитал эндометриози бўлган аёлларнинг клиник хусусиятларини таърифлаш ва репродуктив саломатлик бузилиши келиб чиқишининг хавф омилларини аниқлаш;

генитал эндометриози бўлган аёлларда туғма ва адаптив иммунитетнинг параметрларини ўрганиш;

генитал эндометриоз ташхисланган беморларни клиник аломатларига қараб комплекс даволашда иммунокоррегик терапиянинг самарасини баҳолаш;

ўтказилган текширувларга таяниб, генитал эндометриози бўлган аёлларни олиб боришда дифференциация қилинган ёндашувни асослаб бериш учун иммуномодуляторларга кўрсатмалар алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** 142 нафар аёл, улардан 112 нафари генитал эндометриози бўлган аёллар, назорат гуруҳини 30 нафар амалий соғлом аёллар ташкил қилинган.

**Тадқиқотнинг предмети** иммун тизимининг асосий кўрсаткичларини сон жиҳатдан аниқлаш учун вена қони ва перитонеал суюқлик.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда клиник-анамнестик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор генитал эндометриозли аёллар бепуштлигида туғма иммунитет кўрсаткичлари ишонарли пасайиши (CD16+, IFN- $\gamma$  ва фагоцитоз) фертиллиги сақланган аёлларда эса мутаносиб равишда киллерлик фаоллиги ва IFN- $\gamma$  миқдориортиши аниқланган;

илк бор ташқи генитал эндометриозли аёллар иммун тизимида IL-2 цитокини миқдорининг камайиши фонида IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 ва TGF $\beta$ -1 цитокинлар маҳсулотининг ортиши билан боғлиқлиги аниқланган; генитал эндометриозли бепуштлиги бўлган аёлларда иммуномодулятор дори воситалари жарроҳлик ва гормонал даволашга мутаносиб равишда ижобий таъсири бўлса, фертиллиги сақланган аёлларда гормонал даволаш самарадорлигини ошириш хусусиятига эга эканлиги исботланган;

илк бор генитал эндометриозли бепушт ва фертиллиги сақланган аёлларда туғма иммунитет (CD16+, IFN- $\gamma$  ва фагоцитоз) кўрсаткичлари

билан иммун тизим цитокинлари (IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 ва TGFβ-1) маҳсулоти ўзгаришининг ўзаро узвий боғлиқлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат:

генитал эндометриозни даволашнинг самарали усуллари танлашга мукаммаллашган ёндашув комплекси таклиф қилинган;

клиник белгиларига қараб генитал эндометриоз ривожланишида туғма ва гуморал иммунитет таъсирларининг ўзига хосликлари аниқланган.

генитал эндометриозли бепуштлиги бўлган аёлларда иммунодиагностиканинг янги усуллари ишлаб чиқилган;

генитал эндометриозли бепуштлиги бўлган ва фертиллиги сақланган аёлларда комплекс давода иммунокоррект терапиядан самарали фойдаланилиши исботланган;

генитал эндометриозли бепуштлиги бўлган ва фертиллиги сақланган аёллар учун ишлаб чиқилган комплекс даво алгоритми даволаш самарадорлигини оширган, касаллик асоратлари ва рецидивлар сонини ишонarli камайтирган, иқтисодий ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** замонавий ва апробациядан ўтган назарий ва амалий метод ва ёндашувларнинг қўлланилиши, танланган беморларнинг етарли сони билан аниқланади, олинган натижаларнинг ишончилиги бир-бирини тўлдирувчи ва ўзаро назорат қилувчи тадқиқот усулларидан фойдаланиб тасдиқланган. Олинган натижаларнинг чет эл ва мамлакатимиз муаллифлари томонидан олинган бошқа натижалар билан таққослаганда натижаларнинг ишончилиги ва хулосаларнинг асослилигини тасдиқланган ҳамда хулосалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотнинг илмий аҳамияти эндометриоз бўлган аёлларнинг илк бор периферик қони ва перитонеал суюқлигидаги иммунологик механизмлар ўзгаришлари аниқланган. Иммунокорректор дори воситалари иммун тизими кўрсаткичларини барқарорлашишига олиб келиши ва узоқ давом этадиган ремиссиялар учун зарур шароитларни таъминлаб бериши асослаб берилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, амалиётга тадбиқ қилиш учун генитал эндометриози бўлган беморларни касалликнинг клиник аломатларига қараб комплекс даволашда иммунокоррект терапиянинг самарасини баҳолаган ҳолда, генитал эндометриози бўлган аёлларни олиб боришда самарали методларини танлашга мукаммаллашган комплекс ёндашув таклиф қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Аёлларда генитал эндометриознинг клиник иммунологик ривожланиш мезонлари ва дифференциал иммунокоррекция асосларини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Генитал эндометриозни комплекс даволашда иммунокоррекция усуллари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 31 октябрга 8н-д/249-сон маълумотномаси). Мазкур



услубий тавсиянома генитал эндометриознинг иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида иммун тизим ҳолатини иммунокоррекция қилиш учун хизмат қилган;

«Генитал эндометриозли аёлларда тизимли иммунитетни баҳолаш алгоритми» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 31 октябрга 8н-д/249-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома генитал эндометриозли аёлларда тизимли иммунитет ҳолатини баҳолаш учун хизмат қилган;

Аёлларда генитал эндометриоз ривожланиши, олдини олишнинг клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Тошкент тиббиёт академияси 2-сон клиникаси ва Хоразм вилояти перинатал маркази фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 2 октябрдаги 8н-з/123-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар генитал эндометриозли аёлларда тизимли иммунитет ҳолатини баҳолаш, иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида иммун тизим ҳолатини иммунокоррекция қилиш асосида касаллик асоратларини камайтириш ҳамда уларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш билан тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш нашр этилган. Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, уларнинг мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг объекти ва предмети таснифланган, тадқиқотнинг Республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ қилиниши ва диссертациянинг таркиби ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Генитал эндометриознинг иммунологик муаммолари ҳақидаги замонавий тасаввурлар (адабиётлар шарҳи)» деб номланган биринчи бобида эндометриоз масалаларига бағишланган тадқиқот

ишлари, иммунологик жиҳатларини тизимлаштирилган ташхислаш ва профилактиканинг ҳозирда мавжуд усулларини таҳлил қилинганлиги бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётлар батафсил ўрганилган, генитал эндометриоз бўлган беморларда иммун дисфункциянинг бўлиши комплекс даво натижаларини яхшилашга уриниш мақсадида иммунокорректорларни қўллаш имкониятини аниқлаб бериши кўрсатилган, шунингдек ушбу муаммонинг аниқлаштиришни талаб қиладиган томонлари ёритиб берилган.

Диссертациянинг «**Генитал эндометриоз бўлган аёлларда тадқиқот ашёси ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материаллар ва тадқиқот усулларига умумий тавсиф келтирилган. Тадқиқот иши 2015 йилдан 2019 йилгача Хоразм вилоят перинатал марказининг гинекология бўлимида, Урганч шаҳар “Идеал файз” шифо клиникасининг гинекология бўлимида, Тошкент тиббиёт академияси гинекология бўлимида, Тошкент шаҳар 3-сонли туғруқхонаси қошидаги гинекология бўлимида олиб борилган.

Тадқиқотга 112 нафар репродуктив ёшдаги ташқи генитал эндометриози бўлган аёллар жалб қилинган. Ташхис Америка фертиллик жамияти таснифига кўра қўйилган (R-AFS) (1985, 1986); ХКТ–10 бўйича код – N83.0 Тос пардаси эндометриози, ёки минимал ва енгил эндометриоз билан (Америка репродуктив тиббиёт жамияти таснифига кўра 1996 йилда қайта кўриб чиқилган).

Аёллар ёши 20дан 38 ёшгача бўлган, ўртача ёш 29 ёшни ташкил қилган. Текширилган бемор аёллар клиник симптомларига қараб 2 гуруҳга ажратилган: 1-гуруҳ – эндометриознинг I–II босқичи ва бепуштлиқ билан оғриган 65 нафар аёлдан; 2-гуруҳ – эндометриознинг I–II босқич ва фертиллиги сақланган 47 нафар аёлдан иборат. Назорат гуруҳини - 30 нафар репродуктив ёшдаги, фарзандлари бор, оилали охирги 6 ой ичида соматик ва гинекологик касалликлар билан оғримаган амалий соғлом аёллар ташкил қилган.

Клиник усуллар гинекологияда стандарт ҳажмлитадқиқотларни ўз ичига олган: анамнез йиғиш, умумий ва гинекологик кўрик, жарроҳлик амалиётини ўтказиш учун зарур лаборатор текширувлар (қоннинг умумий таҳлили, қон гуруҳи вarezус-омилнианиқлаш, сийдик умумий таҳлили, қон биохимик таҳлили, коагулограмма, Вассерман бўйича текшириш, қин тозалигини аниқлаш учун суртмалар). Барча аёллар терапевт кўригидан ўтган, кўрсатмалар бўйича – невролог, окулист, эндокринологдан ҳам ўтишган. Бемор аёлларни кўрикдан ўтказиш схемасига ЭКГ ва УТТ ҳам киритилган.

Назорат гуруҳидаги ва ташқи генитал эндометриозли бепушт аёлларга Karl Stors (Германия) курилмасини ишлатиб, даволовчи-диагностик лапароскопия ўтказилган: генитал эндометриоз ўчоқларини резекцияси, коагуляция қилиш, эндометриод кисталар цистэктомияси, чандикларни ажратиш. Барча иммунологик текширувлар ЎзР ФА Иммунология ва нсон геномикасиинститутида репродукция иммунологияси лабораториясида ўтказилган. Периферик қонда CD3+, CD20+, CD4+, CD8+, CD16+ фенотипли

лимфоцитлар миқдори LT сериядаги (ТОО “Сорбент”, Москва) моноклонал антитаначлар ёрдамида Гариб Ф.Ю. ва ҳаммуал. (1995) усули бўйича ўрганилган. Қон зардобидаги IgG, IgA, IgM миқдори ИФА (Вектор Бест, РФ) усули билан аниқланган. Цитокинлар даражаси: IL-2, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-18, TGF $\beta$ 1 ва MCP-1 қон зардобида ва перитонеал суюқликда (ПС) ИФА («Вектор Бест», РФ) усулида ўрганилган. Статистик таҳлил IBMда STATISTICA 6 дастури ёрдамида амалга оширилган. Таққосланаётган аломатлар бўйича гуруҳлар ўртасидаги фарқ P<0,05 да статистик аҳамиятли деб олинган. Коррекция усуллари: жаррохлик (лапароскопия), диеногест, Ронколейкин, Ликопид.

Диссертациянинг «**Генитал эндометриози бўлган аёлларни клиник тавсифлаш**» деб номланган учинчи боби кўриқдан ўтган аёлларнинг клиник-инструментал тавсифига бағишланган. 112 нафар аёлнинг тиббий картасидаги маълумотларига кўра шикоятлари, касаллик анамнези, умумий клиник ва махсус текширув усуллари натижалари ўрганилган. Бунда кўйидагиларга эътибор берилган: шикоятлар ва касаллик аломатларининг пайдо бўлиш вақти ва тартиби; яқин қариндошларда ҳайз ва генератив функциянинг бузилиш ҳолатлари. Ҳайз илк бор келган ёш ҳисобга олинган, ҳайз даврининг табиати; ҳайз бошланиш ёши, табиати, давомийлиги ва ҳаёзнинг бузилиш сабаблари; ҳомиладоликлар бўлганлиги, уларнинг кечиши ва оқибати; анамнезда гинекологик касалликлар мавжудлиги ва уларнинг табиати, жаррохлик амалиётлари ва жароҳатлар, шунингдек экстрагенитал патология бор-йўқлиги; олдин ўтказилган текширувлар, даволаниш усуллари ва давомийлиги таҳлил қилинган.

Беморларнинг ўртача ёши 29 ёшни ташкил қилган. Барча текширилаётган гуруҳлардаги кўпчилик аёллар фаол репродуктив ёшда бўлган.

Эндометриоз ривожланишининг хавф омилларига ҳайзнинг кеч бошланиши, кўп қон кетиши ва оғриқ билан кечадиган ҳайзлар киради. Эндометриоз бўлган аёлларда ҳайз функциясининг бошланиш давридаги алоҳида хусусиятлар таҳлили ўтказилган. Генитал эндометриозли 1-гуруҳ аёлларида ҳайзнинг бошланиши асосан 14-15 ёшда бўлган. Генитал эндометриозли репродуктив функцияси сақланган аёлларда ҳайз 13-15 ёшда бошланган. Ҳайзнинг ўз вақтида бошланмаслиги эндометриози бўлган бепушт аёлларда кўпроқ учраган.

Ҳайзнинг ўз маромида кечиши назорат гуруҳ аёлларида кузатилган, 1-гуруҳ ва 2-гуруҳ аёлларида эса ҳайзнинг давомийлиги  $32,0 \pm 2,5$  ва  $34,0 \pm 2,3$  кунни ташкил қилган.

Текширилган аёлларда касалликнинг клиник белгиларига кўра учта катта гуруҳга умумлаштирилган: оғриқ синдроми (86,6%), ҳайзнинг бузилиши (88,4%) ва бепуштлиқ (58,03%). Шунинг таъкидлаш жоизки, кўпчилик беморларда (85) касаллик клиник белгилари турлича комбинацияда бўлган.

Устун клиник белгилар (оғриқ ва ҳайз функциясининг бузилиши) учраш сони бўйича ўрганилган гуруҳлар ўзаро фарқ қилмаган. Шундай қилиб, оғриқ синдроми бепушт аёллар гуруҳида 83,1% ва фертиллиги сақланган аёллар гуруҳида 85,1% учрайган.

Диспареуния ва чаноқ сурункали оғриғи деярли ҳар бешинчи аёлда учраган, бунда диспареуния эса кўпроқ бепушт аёлларда кузатилган. Диспареуния бепушт аёлларда 13,8% ини ташкил қилган ва 10,6% фертиллиги сақланган аёлларда кузатилган. Чаноқ сурункали оғриғи бепушт аёлларнинг 20,0% да ва 21,3% фертиллиги сақланган аёлларда кузатилган.

Дисменорея, локализациясига кўра, тухумдонлар эндометриози учун хос бўлди – 53,1%. Эндометриознинг қўшма шаклларида дисменорея 35,5% бемор аёлларда, перитонеал шаклида 28,0%, ретроцервикал шаклида эса 1 нафар бемор аёлда кузатилган.

Диспареуния тухумдонлар эндометриози бўлган 12,7% бемор аёлда кузатилган, ва кўпинча бачадон орқаси бўшлиғида жойлашган (ретроцервикал) эндометриоз билан боғлиқ бўлган. Чаноқ сурункали оғриғи 16,2% беморда бўлган, улардан 33,3% ретроцервикал эндометриоз ва 29% қўшма шаклдаги эндометриоз билан оғриган. Чаноқ сурункали оғриғи тухумдонлар эндометриози бўлган 8,5% беморда кузатилган.

Шундай қилиб, оғриқ синдроми ривожланишининг учраш сони ва табиати эндометриозид гетеротопиялар локализациясига боғлиқ бўлган.

Учраш сони бўйича иккинчи ўринда турадиган шикоят ҳайзнинг бузилиши эди. У 25,3% бемор аёлда, яъни ўрганилган аёлларнинг деярли ҳар учинчисида кузатилди. Ҳайзнинг бузилиши кўпинча ҳайздан олдин ва кейин келадиган қонли ажратмалар кўринишида намоён бўлди. Кам ҳолларда гиперполименорея учраган.

Сўровномада белгиландики, касалликнинг давомийлиги биринчи клиник белгилари намоён бўлгандан шифокорга учрагунча 4-6 йил вақт ўтган. Кўпчилик беморлар бир ёки икки йил давомида маслаҳат сўраб бормаган, оғриқли ҳайзни эндометриоз билан боғламаган, оғриқ қолдирувчи дори воситаларини қабул қилишда давом этган.

Мурожаат қилгунга қадар, кўпчилик беморлар (66,9%) турлича даволанган. 60,5% бемор аёлларга бачадон ортиқларининг сурункали яллиғланиши терапияси ўтказилган. 26,7% бемор аёллар турли хил гормонал даво қабул қилган. Даволанишдан сўнг кўпгина беморлар кузатувда бўлмаган. 2-гуруҳ аёлларида ва назорат гуруҳида репродуктив функция тўлиқ амалга ошган. Эндометриоз бўлган аёлларнинг 100% да (1-гуруҳ) бепуштлиқ кузатилган, унинг давомийлиги 1 йилдан 7 йилгача бўлган. Фертиллиги сақланган аёллар 100% ҳолларда контрацепциядан фойдаланган: тўсиқ контрацепцияни 68,9%, бачадон ичи турини эса 27,2%, гормонал дори воситаларини 6,8% аёл қўллаган.

Ўтказилган соматик касалликлар орасида нейроциркулятор дистониянинг гипотоник ёки гипертоник тури белгиланган, анамнезда аллергия реакциялар, ошқозон-ичак тракти касалликлари (сурункали гастрит,

гастродуоденит, сурункали холецистит, ўт қопи тош касаллиги, ошқозонва ўн икки бармоқли ичак яраси). Анамнезда жарроҳлик амалиётларига асосий кўрсатмалар ўткир аппендицит ва қорин чурраси бўлган. У назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ 1- ва 2- гуруҳларда сезиларли учраган. Кичик чанок аъзолари яллиғланиш касалликлари анамнезда 39,3% эндометриози бор бепушт беморларда учраган, бу назорат гуруҳидан аниқ кўпроқ 15,5%. Анамнезда кичик чанок аъзолари яллиғланиш касалликлари бўлганлиги эндометриознинг “кичик”шакллари ривожланиш хавфини 1,33 мартага ошираган. Бачадон бўйни ноинвазив касалликларининг мавжудлиги (15,1%), тухумдонлар кистаси (2,3%) асосий гуруҳ беморларида назорат гуруҳидаги аёлларникидан фарқ қилмаган (20,4% ва 2,0%), тегишлича,  $p > 0,05$  иккала ҳолда ҳам). Тухумдонлар эндометриоид кисталарнинг анамнезда бўлганлигитарқалган эндометриоз қайталаниш (рецидив) хавфини 2,02 мартага оширади. Анамнезда гиперпролактинемия микро- ва макропролактинома бўлмаган ҳолда (МРТ бўйича) эндометриози бор аёлларда кўпроқ, яъни назорат гуруҳи билан солиштирганда 10,9% аёлларда учраган. Бачадон бўйнида ўтказилган жарроҳлик амалиётлари 2-гуруҳдаги 23 нафар (26,7%) аёлда ўтказилган, бу назорат гуруҳидан ва 1-гуруҳидан (15,1%) ишончли равишда кўпроқ (20,4%) бўлган. Ўрганилган гуруҳлар аёлларига яқка ҳолларда тубэктомия ўтказилган, ( $p > 0,05$ ).

Бемор аёллар юкумлилик ҳолатини баҳолаш шуни кўрсатдики, 2-гуруҳ аёлларида ўткир ва сурункали вирусли ва бактериал инфекция маркерининг учраш сони назорат гуруҳининг тегишли кўрсаткичларидан фарқ қилмаган, бир пайтнинг ўзида 1-гуруҳ бемор аёлларида бир қатор фарқлар аниқланди. Эндометриози бор бепушт аёлларда вирусли инфекцияни пайдо бўлиши 14,0%, 2-чи гуруҳ аёлларда – 24,4% ни ташкил қилган.

Эндометриоз ва бепуштликнинг хавф омиллари қуйидагилар бўлган: ҳайзнинг ўз вақтида келмаганлиги, аллергия реакциялар, жарроҳлик амалиётлари, кичикчанок аъзоларининг яллиғланиш касалликлари, эндометриоид гетеротопияларни олиб ташлаш бўйича олдин амалга оширилган жарроҳлик амалиётлари, бактериал-вирусли инфекциянинг юқори юктирилганлиги.

Ҳайзнинг ўз вақтида бошланмаганлиги, аллергия реакциялар, анамнезда қорин пардаси ва қорин бўшлиғида ўтказилган жарроҳлик амалиётлари, эндометриоид гетеротопиялар ва эндометриоид кисталарни олиб ташлаш бўйича олдин қилинган жарроҳлик амалиётлари, вирусли касалликларнинг юқори учраш сони эндометриоз ва бепуштлик ривожланиш хавфини ошираган.

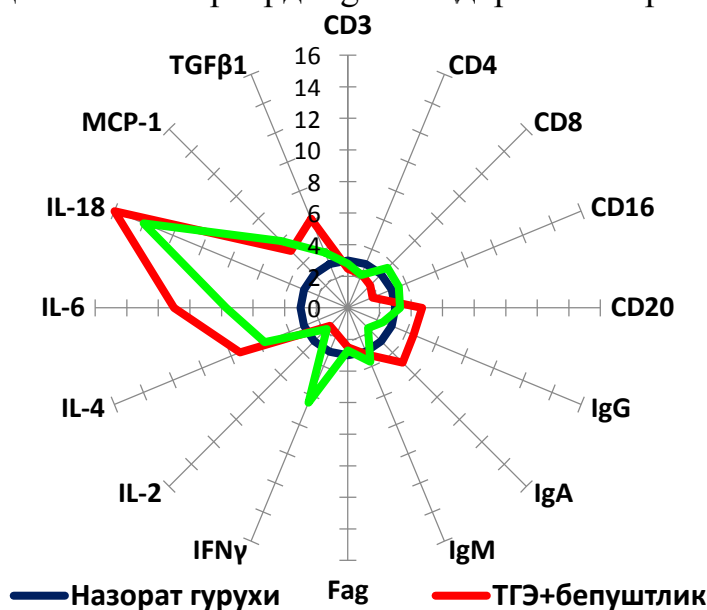
Диссертациянинг «Текширилган аёлларда хужайравий ва гуморал иммунитет ҳолати» деб номланган тўртинчи бобида генитал эндометриоз бўлган бемор аёлларнинг периферик қонидаги иммунологик кўрсаткичлар нафақат эндометриоид ўчоқлар мавжудлиги ва ўсиши билан, балки ушбу касаллик билан бирга келадиган клиник симптомлар билан ҳам боғлиқ деган тахминимизни исботлаш учун генитал эндометриози бўлган аёлларда

бепуштлик бор-йўқлигига қараб иммун ҳолатининг дифференциациялашган таҳлилини ўтказилган: 1-гурух генитал эндометриозли бепуштлиги бўлган аёллар, 2-гурух генитал эндометриозли фертиллиги сақланган аёллар.

Генитал эндометриози бўлган аёлларда иммунокомпетент хужайралар нисбий миқдорини ўрганиш бўйича ўтказилган текширувлар таҳлилига кўра, назорат гуруҳига нисбатан 1- ва 2-гурухда CD3+ хужайраларининг кўрсаткичларини тушганлигини кўрсатган ( $p < 0,05$ ). Хелперлик фаоллиги таҳлили ҳам назорат гуруҳига нисбатан пасайганлигини кўрсатган ( $p < 0,05$ ). Т-лимфоцитларнинг яна бир субпопуляциясини Т-супрессорларни ўрганиш, ташқи генитал эндометриози бўлган бепушт аёлларда CD8 + лимфоцитлар даражаси сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди ( $p < 0,05$ ) ва туғиш қобилияти сақланиб қолган беморларда сезиларли кўпайиши кузатилган, ( $p < 0,01$ ), (1 расм).

Тадқиқотларида гуморал иммунитет В лимфоцитларининг (CD20 + хужайралар) миқдорий таркиби ва IgG, IgA ва IgM антитаначалари даражаси билан тавсифланаган. Генитал эндометриози бўлган бепушт аёлларнинг периферик қонида В-лимфоцитларнинг нисбий қиймати 1,57 баравар ошган ( $p < 0,01$ ).

Генитал эндометриоз бўлган фертиллиги сақланган беморларда В-лимфоцитлар даражасининг кўтарилиш тенденцияси мавжуд бўлган. Бепушт аёлларда IgG сезиларли даражада ошганлиги аниқланган ( $p < 0,05$ ). Фертиллиги сақланган беморларда IgG миқдори сезиларли пасайган ( $p < 0,05$ ).



1- расм. Ташқи генитал эндометриози бўлган аёлларда иммунитетнинг кўрсаткичлари.

Бепушт аёлларда IgA даражаси назорат кўрсаткичларидан 1,64 баравар юқори бўлган. Генитал эндометриоз билан касалланган ва туғиш қобилияти сақланган беморларда IgA даражасининг сезиларли пасайиши кузатилган ( $P < 0,05$ ). IgM даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, бепушт аёлларда унинг

даражаси назорат гуруҳидаги даражадан фарқ қилмайди. Аммо туғиш сақланиб қолган аёлларда IgM миқдори сезиларли даражада ошган ( $p < 0.05$ ).

Генитал эндометриоз бўлган бепушт аёлларда киллерлик фаоллиги даражаси (CD16 +) сезиларли даражада камайган ( $P < 0.01$ ). Генитал эндометриоз ва туғиш сақланиб қолган аёлларда CD16 + даражаси сезиларли даражада ошган ( $p < 0.05$ ). Генитал эндометриозли ва фертиллиги сақланиб қолган аёлларда нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги сусайиши аниқланган. Бепушт аёлларда фагоцитар фаоллик янада кўпроқ сусайган ( $p < 0.01$ ). Олинган маълумотлар уларнинг етук хужайралар шаклига ўтишининг узилиши ва уларнинг киллерлик фаоллирини пасайишини кўрсатиши мумкин, бу Т-хужайрали иммун бошқаришни бузиш билан бирга, гетеротопияларнинг ривожланишига ёрдам берган.

IFN $\gamma$  концентрациясини ўрганиш борасидаги тадқиқотларимиз бепушт аёлларда IFN $\gamma$  концентрацияси сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатган ( $p < 0.05$ ). Генитал эндометриоз билан касалланган ва фертиллиги сақланиб қолган беморларда уларнинг таркиби назорат қийматларидан 2,2 баравар юқори бўлган ( $p < 0.01$ ). Нейроиммуноэндокрин ўзаро таъсир даражасида гомеостазни сақлашда муҳим рол ўйнайдиган IFN $\gamma$  ишлаб чиқариш бузилганлиги тос аъзоларининг сурункали касалликларига хос.

Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, генитал эндометриоз билан касалланган барча аёлларда IL-2 даражаси сезиларли даражада пасайган. Аммо бепушт аёлларда чуқурроқ ўзгаришлар кузатилди ( $p < 0.01$ ). Умуман олганда, IL-2 нинг пасайиши эндометриозли беморларда фаоллаштирилган Т-лимфоцитлар ва НК-хужайраларининг пасайиши билан боғлиқ. Ушбу ҳодиса бепуштликда кучайган.

Тадқиқотларида бепушт аёлларда IL-4 даражаси сезиларли даражада ошганлиги аниқланган ( $p < 0.01$ ). IL-6-гликопротеин, бу иммунитет ва ўткир фазада яллиғланиш реакцияларини, шунингдек онкогенез ва гематопозни мувофиқлаштирадиган кўп функцияли цитокин. Тадқиқотларида генитал эндометриоз билан оғриган аёлларда IL-6 даражаси назорат қийматидан 2,6 баравар юқори бўлган. Бепушт аёлларда IL-6 синтези фертиллиги сақланган аёлларга қараганда анча юқори ва назорат қийматларига нисбатан 3,7 баравар юқори ( $p < 0.001$ ).

IL-18 IFN $\gamma$  кўзгатувчи омил бўлиб, IL-1 оиласига тегишли яллиғланишга қарши цитокин. Ушбу цитокиннинг максимал қиймати Ташқи генитал эндометриоз билан оғриган бепушт аёлларда қайд этилган, бу назорат гуруҳининг қийматидан ( $p < 0.001$ ) 10 баравар юқори ва генитал эндометриозли фертиллиги сақланган аёлларнинг кўрсаткичларидан анча юқори, ( $p < 0,05$ ).

Натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, бепушт аёлларда MCP-1 (моноцитар хемотоксик протеин-1) даражаси назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан юқори ( $p < 0.01$ ). Туғиш қобиляти сақланиб қолган аёлларда MCP-1 даражаси назорат гуруҳидаги аёлларга қараганда юқори бўлган ( $p < 0.05$ ). Кўпгина тадқиқотлар MCP-1 нинг эндометриоз



ривожланишидаги муҳим ролини тасдиқлайди - у қорин бўшлиғидаги яллиғланиш жараёни фаоллигининг белгисидир, бундан ташқари, эндометриоз билан бу хемокиннинг экспрессияси назоратсиз бўлиб қолади (Сао Х., 2004). TGFβ1 ни ишлаб чиқаришда оғиш генитал эндометриоз бўлган аёлларда кузатилган. Шундай қилиб, бепушт аёлларда TGFβ1 даражаси назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан 1,8 баравар юқори бўлган ( $P < 0.01$ ). Генитал эндометриоз бўлган ва фертиллиги сақланган аёлларда TGFβ1 даражаси назорат қийматларидан 2 баравар юқори бўлган ( $p < 0.01$ ). Қон зардобида TGFβ1 нинг кўпайиши эндометриоз гетеротопларининг атипик ўзгаришларсиз ўсимтага ўхшаш жараён эканлигини тасдиқлайди (Ярмолинская М.И., 2008; Bernadete Trovo de Marqui A., 2012). TGFβ1 нинг иммуносупрессив таъсири биринчи навбатда лимфоид хужайралар кўпайишини сусайтириш билан боғлиқ. Иммунологик реактивликни сусайтиришнинг яна бир механизми бу цитотоксик CD8 + -лимфоцитлар, перфорин ва гранзимлар учун TGFβ1 асосий протеин генларини тўғридан-тўғри сусайтириш билан боғлиқ (Wahl S. et al., 2006; Zhang L. et.al., 2006).

Генитал эндометриоз бўлган аёлларда цитокин ҳолатини ўрганиш бўйича олинган натижалар TGFβ1 яллиғланишли цитокинлар даражасининг MCP-1га нисбатини - цитокин индексини (ЦИ) ҳисоблашга имкон берган. Натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги аёлларда ЦИ (TGFβ1 нинг MCP-1 га нисбати)  $3,77 \pm 0,28$  бирликни ташкил этган. Генитал эндометриоз билан оғриган бепушт аёлларда цитокин индекси  $5,73 \pm 0,42$  бирлик, туғиш қобиляти сақланиб қолган аёлларда эса  $2,67 \pm 0,21$  бирликни ташкил этган.

T-хужайрали иммунитетнинг депрессияси, антиген тақдим этадиган хужайраларнинг анергияси IL-2 ишлаб чиқариш камайиши билан биргаликда эндометриознинг клиник кечишидаги асосий патогенетик омил ҳисобланади. Бу факт иммуномодулятор дориларни генитал эндометриозни тизимли ва маҳаллий даволаш даражасида қўллаш зарурлигини тасдиқловчи далилдир.

Генитал эндометриозли ва бепушт аёлларда яллиғланиш жараёни қандай ўзгаришини аниқлаштириш мақсадида перитонеал суюқликда яллиғланишга олиб келадиган ва унга қарши цитокинлар миқдорини ўрганиш бўйича тадқиқот олиб борилган. Лапароскопик жарроҳлик амалиёти пайтида қорин бўшлиғидаги суюқлик олинган. Бепушт аёлларда назорат гуруҳи билан солиштирганда ( $p < 0.01$ ) IL-2 даражасининг 2 баравар ( $4,2 \pm 0,2$  пг / мл) пасайиши хос бўлган.

Перитонеал суюқликдаги IL-4 даражаси бепушт аёлларда ошган,  $p < 0.05$ . Эҳтимол, генитал эндометриоз билан оғриган аёлларда перитонеал суюқликдаги Th2 туридаги цитокинлар IL-4 секрециясининг кўпайиши ва иммун реакциясини сусайтиришдаги ўрни туфайли хужайравий билвосита иммунитетни сусайтираган. Натижада, T-хужайрали цитотоксикликнинг пасайиши эндометриал хужайраларни қорин бўшлиғига имплантация қилиши ва эндометриотик ўчоқларнинг кўпайишига имкон берган. Перитонеал суюқликда IL-6 нинг кўпайиши генитал эндометриоз билан

оғриган аёлларда аниқланган ва энг юқори кўрсаткич бепушт аёлларда ( $p < 0.01$ ). IL-6 ишлаб чиқаришнинг кўпайиши тўқималарнинг шикастланиши ва сурункали стресснинг мавжудлиги билан ҳам боғлиқ. Ушбу иккала омил ҳам генитал эндометриозда бор. Қорин бўшлиғидаги суяқликда МСР-1 миқдори бепушт аёлларда юқори бўлган. Генитал эндометриоз билан оғриган беморларнинг қорин бўшлиғидаги суяқликдаги МСР-1 концентрациясида кузатилган ўзгаришлар яллиғланиш жараёнларининг кучайганлигидан далолат бераган, бу бепушт аёлларда клиник жиҳатдан яққол билинган.

Маҳаллий ҳимоя таъсирларининг беқарорлиги ҳолида яллиғланиш ривожланишида давом этади, цитокинлар синтези кучаяди, улар қон айланишга тушади ва уларнинг таъсири тизим даражасида намоён бўлади. Бу ҳолатда IL-18 организмнинг гомеостазда иштирок этадиган барча аъзо ва тизимларга ўз таъсирини ўтказди. Бепушт аёлларда генитал эндометриоз фонида кескин ошган, назорат гуруҳига нисбатан 13 мартага ошган ( $p < 0,001$ ). Ўзининг плейотроп хусусиятлари ва яллиғланишни ҳар томонлама рағбатлантирадиган IL-18 ҳайз қонининг ретроград оқиб бориши натижасида перитонеал бўшлиққа тушиб қолган эндометриал ҳужайралар элиминацияси учун жавобгар.

Муҳимлиги бўйича бошқалардан қолишмайдиган цитокин TGF- $\beta$ 1. миқдорини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижасининг таҳлили унинг назорат гуруҳидаги қийматига қараганда кўпроқ эканлигини кўрсатган.

Диссертациянинг **«Генитал эндометриоз билан касалланган аёлларда иммунокорректор дори воситаларини қўллаш самарадорлиги»** деб номланган бешинчи бобда генитал эндометриозли аёлларда клиник-иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришига бағишланган. Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичи даволаш чораларини амалга ошириш бўлган. Бунинг учун генитал эндометриозли бепушт аёлларни иккита кичик гуруҳга ажратдик: 30 нафар бемор аёлларга лапароскопия ўтказилган, сўнгра бу аёлларга диеногест дориси билан суткасига 2 мг дозада ҳар куни 6 ой давомида узлуксиз гормонотерапия ўтказилган.

2-кичик гуруҳни 35 нафар аёл ташкил қилган, уларнинг лапароскопиява гормонотерапиясига иммунокорректорлар билан даволаш Ронколейкин кўринишида (жарроҳлик амалиёти вақтида 0,5 мг қорин бўшлиғига, жарроҳликдан сўнг 2-, 4- суткаларга ва кейинчалик ҳафтасига 2 марта 3 ҳафта давомида в/и) комплекс давога киритилган.

Даволаш давомида оғриқ синдроми учраш сони аҳамиятли камайган, агар 3 ойдан кейин у 24,6% бемор аёлларда учраган бўлса, 6 ойдан кейин фақатгина 10,7% бемор аёлларда учраган. Ҳайз кўришнинг бузилиши 1-кичик гуруҳда 3 ойдан сўнг 13,8% аёлда кузатилди, 6 ой ўтгач эса ҳайз 4,6% аёлда тўлиқ тикланмаган бўлган.

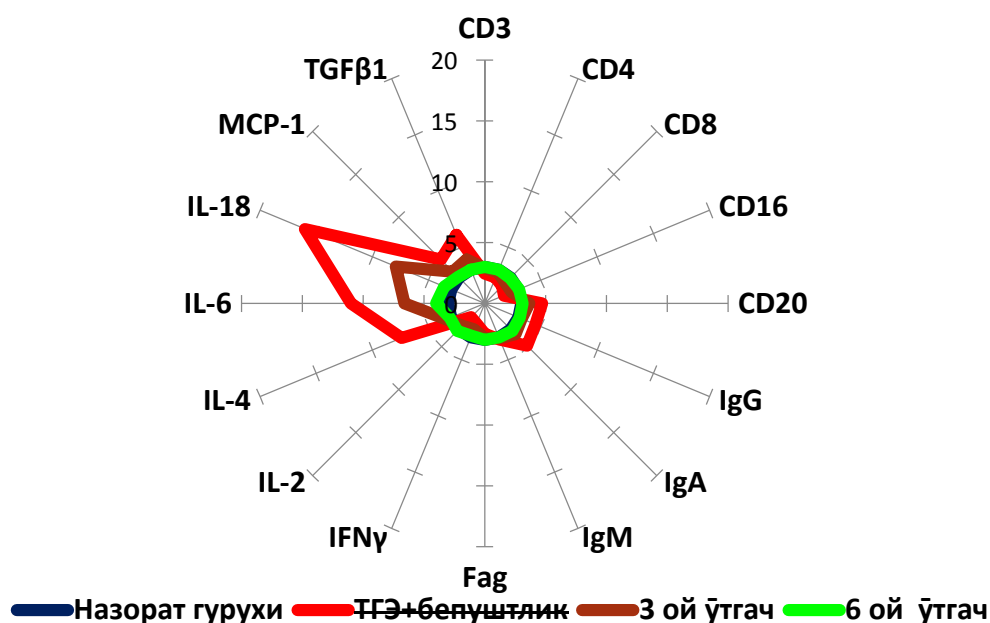
2-кичик гуруҳ аёллари натижаларининг таҳлилига кўра оғриқ синдроми 3 ойдан кейин 13,8% аёлда учраганини кўрсатди, 6 ой ўтгач эса бундай шикоят ҳеч кимда бўлмаган. Ҳайз кўриш бўйича 6 нафар аёлда 3 ойдан кейин

хали ҳам бузилишлар бўлган, лекин 6-ойга келиб ушбу гуруҳнинг текширилган аёлларида ҳайз кўриш тикланиши кузатилган.

Генитал эндометриози бўлган аёлларни даволаш давомида иммун тизим кўрсаткичларини ўрганиш ўтказилган комплекс даво: лапароскопия + гормонотерапия натижасида ўрганилган параметрлар ўзгаришига олиб келганлигини аниқланган, бироқ назорат қийматларигача тикланиш юз бермаган, (2 расм).

3 ойлик кузатувдан сўнг иммун тизимининг Т-хужайравий бўғининингкўпчилик жиҳатлари ўзгарган, бироқ назорат гуруҳи қийматларидан сезиларли фарқ қилган ҳолда. Кузатувнинг 6-ойига келиб кўпчилик параметрлар даволанишдан олдинги гуруҳга нисбатан аҳамиятли ўзгарган, лекин шундай бўлсада, назорат гуруҳи маълумотларидан фарқ қилган.

Иммунитетнинг гуморал бўлаги кўрсаткичлари таҳлили кўрсатдики, даволаниш сўнггида, яъни 6 ойдан кейин В-лимфоцитлар даражаси сезиларли пасайган, ( $P < 0,05$ ), бироқ назорат қийматларидан юқори бўлиб қолаверган. IgG ва IgA даражалари ҳам даволанишгача бўлган маълумотларга нисбатан назорат гуруҳидагидан фарқ қилган ҳолда ишончли ўзгарган ( $p < 0,05$ ).



2- расм. Лапароскопия+гормон даво таъсирида иммунологик параметрлар динамикаси

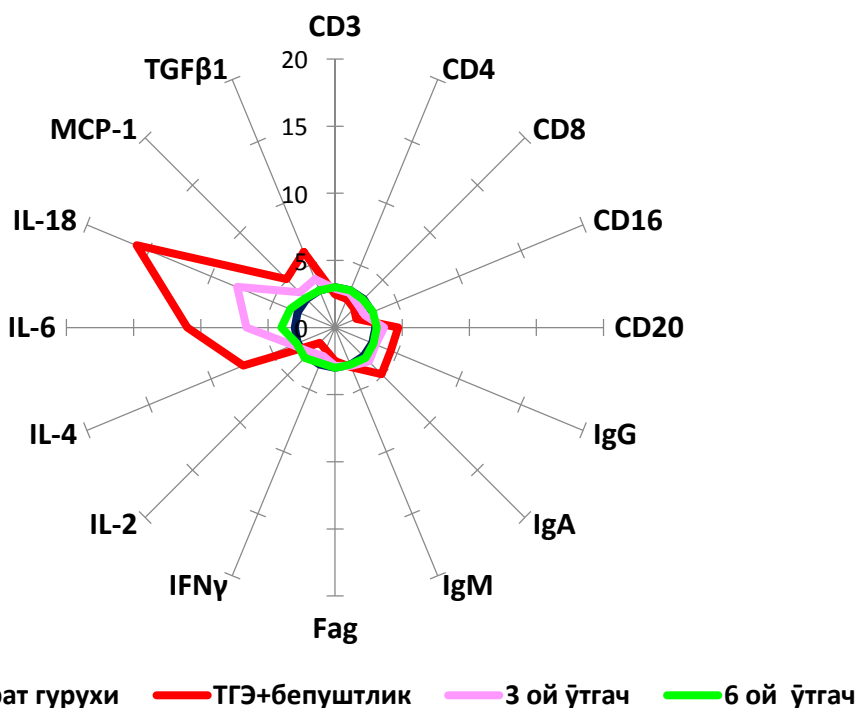
Туғма иммунитет кўрсаткичлари ҳам ижобий томонга ўзгарган: киллерлик фаоллиги, нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги ҳамда IFN $\gamma$  даражаси бирмунча ошган. Лекин ўрганилган параметрлар қийматлари назорат гуруҳидагигача етиб бормаган.

Шундай қилиб, генитал эндометриоз бўлган бепушт аёлларда жарроҳлик-гормонал қўшма шаклдаги даволаш оғриқ синдроми ва ҳайзнинг бузилишига нисбатан самарали бўлган. Дорини қабул қилишни тўхтатгандан

кейин 3 ой ўтгач 26,7% аёллар ҳомиладор бўлган. Жарроҳлик-гормонал даво таъсири остида иммун тизими тикланмаган, фақатгина биров яхшиланди. Шундан келиб чиқадики, иммун тизими барқарорлашмаган. Ушбу даволаш тури вақтинчалик самара берган ҳолос.

Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичи генитал эндометриоз бўлган бепушт аёлларда Ронколейкин қўшиши билан комплекс даволаш давомида (лапароскопия+гормонотерапия) иммун тизими параметрларини ўрганиш бўлган. Т-лимфоцитларнинг ҳужайравий бўғини кўрсаткичлари 3 ойдан сўнг даволашгача бўлган кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилган (3- расм).

CD3+ лимфоцитлар ва унинг субпопуляцион таркиби CD4+ ва CD8+ лимфоцитлар даражаси ишончли ошган, ( $p < 0,01$ ). Гуморал иммунитетга нисбатан ҳам ижобий динамика кузатилган. В-лимфоцитлар миқдори аниқ камайган ( $p < 0,01$ ). G ва A иммуноглобулинлар концентрацияси назорат қийматлари даражасида бўлган ( $p < 0,01$ ). Туғма иммунитет маълумотлари таҳлили кўрсатдики, нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги текширувдан ўтган аёлларда ишончли ошган ( $p < 0,05$ ). Киллерлик фаоллиги ҳам ошган эди, ( $p < 0,05$ ). Бунда IFN $\gamma$  даражаси даволашдан 3 ой ўтгач  $20,9 \pm 1,25$  пг/мл гача ошган, ( $p < 0,05$ ), 6 ойдан кейин эса IFN $\gamma$  даражаси ўртача  $25,6 \pm 1,05$  пг/мл ни ташкил қилган, бу назорат қийматлари доирасида бўлган ( $26,8 \pm 1,5$  пг/мл), ( $P < 0,05$ ).



3- расм. Лапароскопия+гормон+Ронколейкин даво таъсирида иммунологик параметрлар динамикаси

Шундай қилиб, комплекс терапияга қўшилган Ронколейкин дори воситаси ҳужайравий, гуморал иммунитет ва туғма иммунитет

кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатган: даволаниш бошланишидан 3 ой ўтгач ва даволаниш охирига келиб (6 ойдан сўнг) иммун тизимида ўзгарган параметрларнинг тикланиши кузатилган.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижаси: даволанишгача бемор аёлларда иммунитет тизимининг фаоллиги пасайган бўғинларига нисбатан Ронколейкиннинг иммунбошқарув самарадорлигини тасдиқлаган.

Ронколейкинни қўшган ҳолда комплекс даволаш курсини тугатгандан 3 ой ўтгач, 20 нафар (57,1%) беморлар Ронколейкинни олмаган аёлларнинг 26,7 фоизидан фарқли равишда ҳомиладор бўлган.

Генитал эндометриоз ўчоқларини жарроҳлик йўли билан олиб ташлагандан сўнг, ҳомиладорликлар сони жарроҳликдан кейинги биринчи 6 ой ичида максимал бўлган, айнан шу вақтда гормонал даво фонида аменореякузатилган. Кейинчалик ҳомиладор бўлиш эҳтимоллиги пасайишни бошлади. Лекин Ронколейкин қабул қилган гуруҳда ҳомиладор бўлиш сонининг ишончли юқори эканлиги аниқланган.

47 нафар фертиллиги сақланган аёлларда генитал эндометриознинг асосий клиник хусусиятлари оғриқ синдроми, 91,5% ҳолларда учради. Оғриқ синдроми, ҳайз функциясининг бузилиши, неврологик бузилишлар эндометриоз билан касалланганлар ҳаёти сифатига аҳамиятли таъсир қилган.

Даволаш чора-тадбирларини ўтказиш учун ушбу гуруҳ 2 кичик гуруҳга бўлинди: 1-кичик гуруҳ – 20 нафар аёлга гормонал дори воситаси Диеногест билан суткасига 2 мг дозадан ҳар куни 6 ой давомида узлуксиз гормоналтерапия ўтказилди; 2-кичик гуруҳ бемор аёллар - 27 аёл, гормонтерапияга глюкозаминилмурадилпептид (Ликопид) қўшилди №10. 10 мг дозада 1 таблеткадан кунига бир маҳал per os 10 кун давомида, 3 ойдан сўнг такрорлаш билан олиб борилди.

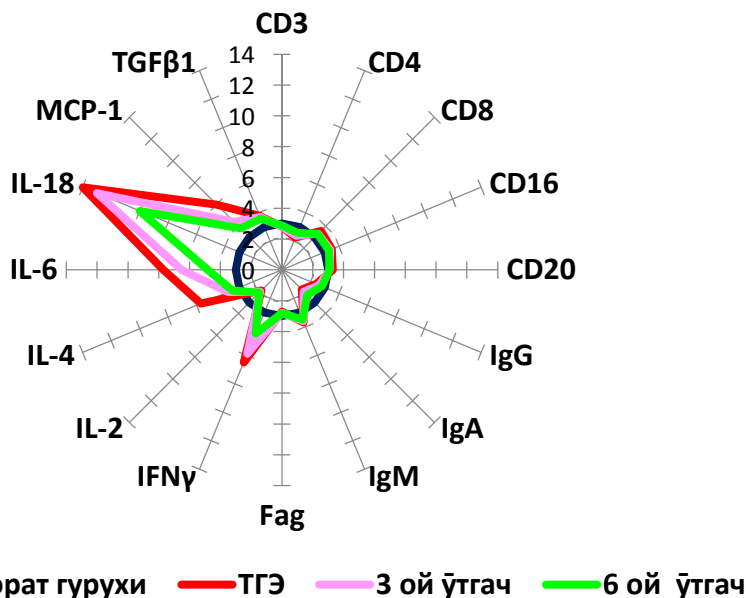
Даволаш пайтида оғриқ синдроми сони 3 ойдан сўнг иккала гуруҳда ҳам аҳамиятли камайган, айниқса комплекс давога иммуномодулятор қўшилган аёлларда. 6 ойдан кейин эса 1-кичик гуруҳда оғриқ синдроми 2 кишида бўлган, ҳайз кўришининг бузилиши битта аёлда аниқланган. 2- кичик гуруҳда эса 6-ой охирига келиб оғриқ синдроми ва ҳайзнинг бузилишига ҳеч ким шикоят қилмаган.

Фақат гормоналтерапия олган аёлларда цитокин ҳолати тикланган, хужайравий ва гуморал иммунитет тикланиши кузатилган, (4 расм).

Патологик жараёнлар келиб чиқишида иммунокомпетент хужайраларнинг ўзаро мураккаб муносабатларида хужайралараро ўзаро таъсир молекулалари бўлган цитокинлар восита сифатида хизмат қилаган.

IL-2 даражаси гормонтерапия таъсирида ўзгармаган ва даволанишгача бўлган даражада қолган. Бироқ, IL-4 синтези 3 ой кузатувдан сўнг пасайган, даволаниш охирига келиб эса ўртача  $7,6 \pm 0,34$  пг/мл ни ташкил қилди, бу даволашгача бўлган қийматлардан ишончли паст ( $p < 0,05$ ). Яллиғланишга олиб келадиган цитокинлар натижасининг таҳлили кўсатишича даволаниш охирида улар ишончли камайган. Шунда, даволанишгача аёлларда 2,6 баровар ошган, IL-6 даражаси даволаниш охирига келиб ўртача  $29,6 \pm 2,5$

пг/мл ни, ( $P < 0,05$ ) ташкил қилган. IL-18, MCP-1, TGF $\beta$ 1 яллиғланишга олиб келадиган цитокинларнинг синтези даволанишнинг 3-ойига келиб камаган, даволаниш охирида эса олдингига нисбатан ишончли пасайди. Лекин, шунини таъкидлаш жоизки, барча ўрганилган цитокинлар даражаси гормонтерапия охирида назорат гуруҳи қийматларигача етиб бормаган.



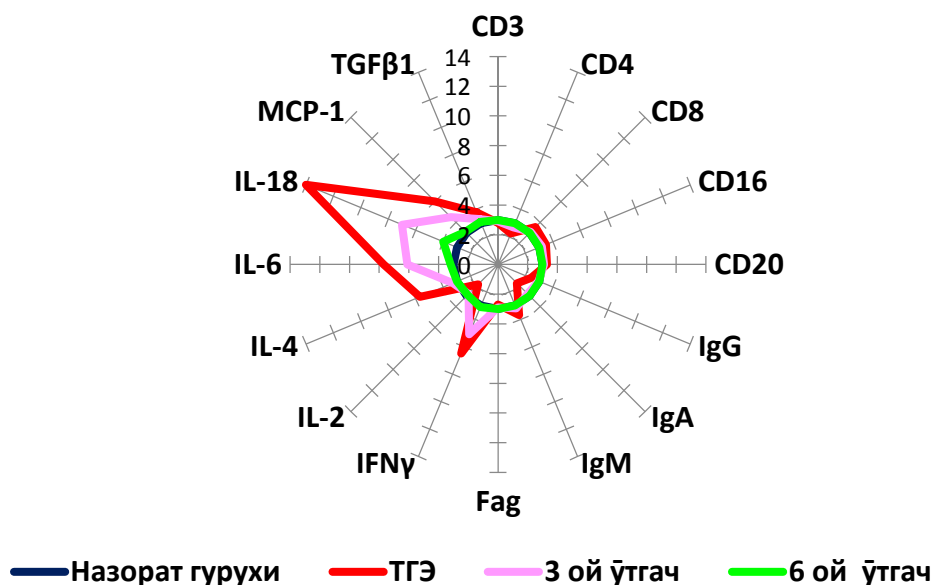
4-расм. Гормонал даво таъсирида иммунологик параметрлар динамикаси

Шундай қилиб, генитал эндометриоз бўлган фертиллиги сақланган аёлларда иммун тизим кўрсаткичларига гормонтерапия самарадорлигини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар гормонтерапия таъсирида иммун тизимининг бузилган бўғинларининг назорат гуруҳи қийматларигача тикланиши юз бермаслигини аниқланган.

Тадқиқоднинг кейинги босқичи иммуномодулятор дори воситаси Ликопидни қўшиш билан олиб борилган комплекс терапия таъсири остида иммун тизим ҳолатини ўрганиш бўлган.

Тадқиқот натижалари 5-расмда тақдим қилинган. Расмдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, даволанишдан бор-йўғи 3 ой ўтгач ижобий ўзгариш кузатилган. CD3+, CD4+ лимфоцитлар даражаси ишончли ошган, CD8+ - ҳужайраларнинг камайди ( $p < 0,01$ ). Даволаниш охирида Т-лимфоцитлар, Т-хелперлар ва Т-супрессорлар миқдори назорат гуруҳидагидек бўлган.

Гуморал иммунитет маълумотлари таҳлили кўрсатдики, комплекс даволашга Ликопид иммунокорректорини қўшиш В-лимфоцитлар умумий сони ва G, A, M иммуноглобулинлар даражаси тикланишига ёрдам берган. Киллерлик фаолияти пасайган ванейтрофиллар фагоцитар фаоллик ошган. Даволашгача даражаси 2 мартадан юқори бўлган ( $p < 0,01$ ) IFN $\gamma$  3 ойдан сўнг  $45,7 \pm 1,34$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) гача пасайган, даволаш охирига келиб эса назорат гуруҳи қийматларидек бўлган.



5- расм. Гормонал + Ликопид даво таъсирида иммунологик параметрлар динамикаси

Ликопид қўшиб ўтказилган комплекс даво таъсирида ўрганилган цитокинларнинг ижобий ўзгариши кузатилган IL-2 синтези кўпайган, даволаш охирида назорат гуруҳи қийматлари чегарасида бўлган ( $p < 0,05$ ). IL-4 синтези 3 ойлик кузатувдан сўнг даволанишдан олдингига нисбатан  $7,2 \pm 0,45$  пг/мл гача ишончли камайган ( $p < 0,05$ ). Яллиғланишга олиб келадиган IL-18 цитокини даволанишгача кескин юқори даражада бўлган (10 баровар), Ликопид таъсири остида  $99,7 \pm 4,8$  пг/мл гача камайган ( $p < 0,001$ ). Цитокинлар плейотроп таъсирга эга – биттасининг ўзгариши ўзидан кейин бошқаларининг ҳам ўзгаришига олиб келган. IL-6 даражаси камайиши кузатилди, унинг даражаси кузатувнинг 6-ойида ўртача  $20,4 \pm 1,9$  пг/мл ни ( $p < 0,01$ ) ташкил қилган.

IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 ва TGF1 цитокинлари генитал эндометриоз патогенезида иштирок этади ва турли хил шароитларда билвосита проангиоген ва антиангиоген таъсир кўрсатиши мумкин, бунда каскад принципи ишлайди: цитокинлар бир-бирининг ва кучли ангиоген имкониятга эга бўлган бошқа омилларнинг синтезини келтириб чиқараган.

Шундай қилиб, иммунокорректор дори воситасини қўшиш билан ўтказилган даво натижасида иммун тизим жиҳатларини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, генитал эндометриозда иммун тизимнинг ўзгарган томонларини жойига келтириш учун иммунокорректор дори воситасини қўшиш зарур.

Олинган натижалар генитал эндометриозли бемор аёлларни олиб бориш алгоритмини тузиб чиқишга имкон берган.



## ХУЛОСА

« Аёлларда генитал эндометриознинг клиник иммунологик ривожланиш мезонлари ва дифференциал иммунокоррекция асослаш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бепуштлиқ 58,03% генитал эндометриозли аёлларда аниқланди, 41,96% аёлларда эса фертиллиқ сақланган. Генитал эндометриоз ривожланишига кўмақ берадиган хавф омилларига ҳайзнинг вақтида бошланмаслиги, кичик чаноқ аъзоларида турли хил яллиғланиш касалликларининг мавжудлиги киради.

2. Периферик қон ва перитонеал суюқликдаги кўрсаткичлар нафақат эндометриод ўчоқлар ўсиши, балки ушбу касалликда кечадиган клиник аломатлар билан боғлиқ.

3. Генитал эндометриозли бепушт аёлларда туғма иммунитет ҳолатида киллерлик фаоллигининг 1,7 мартага тушганлиги аниқланган, фагоцитар фаоллик 1,2 мартага, IFN $\gamma$  даражаси 1,64 мартага. Адаптив иммунитетга Т-лимфоцитлар ва субпопуляциялар (Т-хелперлар ва Т-супрессорлар) даражасининг пасайганлиги хос, иммунитетни бошқариш индексининг, В-лимфоцитлар, IgG ва IgA ошиши хосдир.

4. Генитал эндометриоз бўлган фертиллиги сақланган аёлларда туғма иммунитет кўрсаткичларида киллерлик фаоллигининг ва IFN $\gamma$  даражаси юқорилиги кузатилди. Адаптив иммунитетда супрессорлик фаоллиги ошган ва иммун бошқариш индекси камайган. Гуморал иммунитетда IgM даражаси кўпайиши кузатилди, IgA ва IgG даражаларининг эса пасайиши кузатилди.

5. Цитокин ҳолатида генитал эндометриози бор аёллар учун тизимли IL-2 даражаси камайиши ва IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 ва TGF-1 ошиши хос. Бепушт аёлларда бу ўзгаришлар янада яққол кузатилди.

6. Цитокин индекси (ЦИ) ҳисобланди, у TGF $\beta$ 1/MCP1 нисбатини аниқлашга асосланган. Назорат гуруҳи аёлларида ЦИ =3,77 га тенг бўлди. Генитал эндометриозли бепушт аёлларда ЦИ>4 эканлиги аниқланди, ташқи генитал эндометриозли фертиллиги сақланган аёлларда эса – ЦИ<3 бўлган.

7. Комплекс даволанишда Ронколейкинни қўллаш генитал эндометриоз бор бепушт аёлларда клиник кўрсаткичларнинг ижобий ўзгаришларига олиб келади (56,7% аёл ҳомиладор бўлди, иммунокорректорсиз даво олган беморларда эса 33,3% аёл ҳомиладор бўлди) ва иммун тизимининг ўрганилган жиҳатлари яхшиланди.

8. Комплекс даволашда иммунокорректор дори воситаси Ликопидни қўллаш генитал эндометриозли фертиллиги сақланган аёлларда ижобий клиник ўзгаришларга (оғриқ синдромининг пасайиши, ҳайз кўришнинг тикланиши) ва иммун тизими бузилган бўғинларининг тикланишига олиб келади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ИСМОИЛОВА ДИЛДОРА УКТАМОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ  
ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН И  
ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология  
14.00.01 - Акушерство и гинекология**

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

**БУХАРА – 2020**

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2018.2PhD/Tib713

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии и в Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научные руководители:**

**Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна**  
доктор биологических наук, профессор

**Магзумова Наргиза Махкамовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Сельков Сергей Алексеевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Российская Федерация)

**Ихтиярова Гулчехра Акмаловна**  
доктор медицинских наук.

**Ведущая организация:**

**Кубанский государственный медицинский университет**  
(Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в «\_\_\_» часов на заседании Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, улица А.Навои, 1. Тел / факс: (+99865) 223-00-50, тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru))

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №\_\_\_) (Адрес: 200118, г.Бухара, улица А.Навои, 1. Тел / факс: (+99865) 223-00-50, (+99865) 223-17-53).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 год.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года).



*[Handwritten signature]*

**А.Ш.Иноятов**

Председатель разового научного совета при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

*[Handwritten signature]*

**Д.Н.Ачилова**

Ученый секретарь разового научного совета при научном совете по присуждению учёных степеней доктор философии (PhD) по медицинским наукам

*[Handwritten signature]*

**Н.А.Нуралиев**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Эндометриоз – одна из важнейших проблем современной гинекологии. Несмотря на значительные успехи современной медицины, до конца не ясен патогенез заболевания, нет единого мнения о критериях его диагностики, а в вопросах лечения до недавнего времени доминировали, обсуждались и совершенствовались преимущественно оперативные или гормональные методы воздействия. Разнородность клинических проявлений, драматизм последствий для состояния репродуктивной системы, значительное снижение качества жизни характеризуют эндометриоз как чрезвычайно важную медико-социальную проблему, имеющую существенное демографическое значение.

В на мировом уровне структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. «Это заболевание диагностируется у 21–40% женщин с бесплодием, в 70–90% является причиной хронической тазовой боли»<sup>1</sup>. При этом генитальный эндометриоз составляет 92– 94%. «Наблюдается омоложение заболевания, все чаще эндометриоз стал выявляться у молодых нерожавших женщин, подростков»<sup>2</sup>. Так, ежегодная заболеваемость по данным мировой литературы составляет 0,1–0,3%.

Иммунологическая этиология и патофизиология эндометриоза предполагает эффективность иммунологического подхода к лечению этого заболевания, результатом которого является нормализация функции показателей иммунитета против эктопически расположенного эндометрия.

Точность и адекватность диагностики ГЭ (генитальный эндометриоз) способы коррекции- крайне важная задача, от решения которой зависит будущее репродуктивного и соматического здоровья женщины.

В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения в этом направлении определены задачи «... расширения доступа населения к качественным медицинским услугам, оказания им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи»<sup>3</sup>. В связи с этим важное значение приобретает переход на новый уровень качества медицинского обслуживания населения, разработка современных методов ранней диагностики и лечения наружного генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит исполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской



помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» и в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на большое число исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза, до сих пор остаются невыясненными многие вопросы этиологии и патогенеза данного заболевания (Баринов С.В. и соавт. 2015; Зайнетдинова Л.Ф. и соавт., 2017; Коган, Е. А. и соавт., 2017). На данный момент в работах многих авторов дискутируется вопрос о роли иммунных нарушений в развитии эндометриозидных гетеротопий (Корсак В.С. и соавт., 2014; Красильникова А.К., 2018). Показано, что у женщин с наружным генитальным эндометриозом нарушена функция, клеток с цитотоксической активностью (Сухих Г.А., 2014; Овакимян А. С., 2016), усилена активация перитонеальных макрофагов и продукция ими ряда провоспалительных цитокинов и факторов роста (Анциферова. и соавт., 2007; Сельков С.А. и соавт., 2008), однако к настоящему времени остаются мало изученными особенности экспрессии адгезионных молекул в различных популяциях клеток иммунной системы. Практически отсутствуют данные об особенностях популяционного состава В-лимфоцитов при наружном генитальном эндометриозе. Известно, что у женщин с эндометриозом усилена продукция аутоантител (Чобаян А. Г. и соавт., 2007; Анциферова Ю. С., 2012) и этот феномен многие авторы связывают с высокой частотой бесплодия у женщин с эндометриозом (Адамян Л.В. и соавт., 2017). Однако механизмы, регулирующие активность реакций гуморального звена иммунитета при наружном генитальном эндометриозе и бесплодии, до конца не изучены. Особый интерес представляет проведение дифференцированного анализа иммунных нарушений при наружном генитальном эндометриозе в зависимости от состояния репродуктивной функции женщин, так как до сих пор остается не выясненным вопрос, одинаковые ли иммунные нарушения ведут к возникновению эндометриозидных гетеротопий и развитию бесплодия у женщин с эндометриозом.

**Связь темы диссертационного исследования с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа входит в план научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии, Института иммунологии и геномики человека АН РУз, и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике.

**Целью исследования** определить критерии клинко-иммунологического развития генитального эндометриоза у женщин и обосновать дифференциальную иммунокоррекцию.

### **Задачи исследования:**

охарактеризовать клинические особенности генитального эндометриоза у женщин и выявить факторы риска развития нарушений репродуктивного здоровья;

исследовать параметры врожденного и адаптивного иммунитета у женщин с генитальным эндометриозом;

оценить эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении больных с эндометриозом в зависимости от клинических симптомов генитального эндометриоза;

разработать алгоритм назначения иммуномодуляторов для обоснования дифференцированного подхода к ведению женщин с генитальным эндометриозом.

**Объектом исследования** явились 142 женщины, из них 112 с генитальным эндометриозом. 30 практически здоровых женщин составили контрольную группу.

**Предметом исследования** венозная кровь и перитонеальная жидкость для количественного определения основных показателей иммунной системы.

**Методы исследования.** Использованы клиничко-анамнестические, иммунологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые показано, что при бесплодии у женщин с генитальным эндометриозом показатели врожденного иммунитета резко снижены (CD16+, IFN $\gamma$  и фагоцитоз), а у женщин с сохраненной фертильностью уровень киллерных клеток и интерферона $\gamma$  резко повышены;

впервые показано, для женщин с генитальным эндометриозом характерно в сыворотке крови снижение уровня IL-2 и повышение синтеза IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 и TGF-1, при бесплодии эти изменения более выражены;

доказано что иммуномодулирующие препараты у женщин с бесплодием с генитальным эндометриозом повышают эффективность гормональной терапии у женщин с бесплодием, при этом оказывая положительный эффект пропорционально хирургическому вмешательству и гормональной терапии;

впервые показано, цитокины иммунной системы (IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 и TGFb-1) с врожденным иммунитетом (CD16 +, IFN-g и фагоцитоз) у бесплодных и фертильных женщин с генитальным эндометриозом впервые) определена взаимозависимость между показателями.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

предложен улучшенный подход к выбору эффективных методов лечения генитального эндометриоза;

определена специфика влияния врожденного и гуморального иммунитета на развитие генитального эндометриоза в зависимости от клинических признаков;

разработаны новые методы иммунодиагностики бесплодия у женщин с генитальным эндометриозом;

доказана эффективность использования иммунокорректирующей терапии в комплексной терапии у женщин с бесплодием и бесплодием с генитальным эндометриозом;

разработанный комплексный алгоритм лечения женщин с бесплодием и бесплодием с генитальным эндометриозом повысил эффективность лечения, значительно снизил количество осложнений и рецидивов заболевания, имеет экономическое и социальное значение.

**Достоверность результатов исследования** определяется применением современных и апробированных теоретических и практических методов и подходов, достаточным количеством выборки больных, достоверность полученных результатов подтверждена использованием взаимодополняющих и взаимообуславливающих друг друга методов исследования. Достоверность полученных результатов при сопоставлении с другими результатами, полученными зарубежными и отечественными авторами, подтверждают достоверность наших результатов и обоснованность выводов и заключения, были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые у женщин с эндометриозом были выявлены изменения иммунологических механизмов в периферической крови и перитонеальной жидкости. Обосновано, что иммунокорректирующие препараты приводят к стабилизации иммунной системы и создают необходимые условия для длительных ремиссий.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что предложен усовершенствованный комплексный подход к выбору эффективных методов ведения женщин с генитальным эндометриозом для оценки эффективности иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении пациентов с генитальным эндометриозом в зависимости от клинических симптомов заболевания.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов, утверждены методические рекомендации «Способ иммунокоррекции в комплексной терапии генитального эндометриоза» (заключения Министерства здравоохранения №8н-р/449 от 30.10.2019 г.). Данные методические рекомендации позволили ранней диагностике генитального эндометриоза, определить альтернативные варианты терапии с учетом их особенностей;

утверждены методические рекомендации «Алгоритм оценки системного иммунитета у женщин с генитальным эндометриозом» (заключения Министерства здравоохранения №8н-р/450 от 30.10.2019 г.).

Полученные результаты внедрены в практику работы отделения гинекологии 2-й клиники ТМА и Хорезмского областного перинатального центра (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/249 от 31.10.2019г.).



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

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах, из них 2 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Содержание диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников. Объем диссертации составляет 118 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 **«Современные представления об иммунологических проблемах генитального эндометриоза (обзор литературы)»** диссертации проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные проблемам эндометриоза, иммунологические аспекты диагностики и лечения, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, показано, что наличие иммунной дисфункции у больных генитальным эндометриозом определяет возможность применения иммунокоррекции с целью попытки улучшения результатов комплексного лечения, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования женщин генитальным эндометриозом»** диссертации дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Работа выполнена с 2015 по 2019 годы на базе гинекологическом отделении областного перинатального центра Хорезмской области, гинекологического отделения клиники “Идеал фэйз шифо”, в гинекологическом отделении ТМА, а также гинекологическом отделении городского роддома №3.

В исследование были включены 112 женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом. Диагноз выставлялся согласно классификации Американского общества фертильности (R-AFS) (1985, 1986); код по МКБ – N83.0 Эндометриоз тазовой брюшины), или с

минимальным и легким эндометриозом (по классификации Американского общества по репродуктивной медицине (1995), пересмотренной в 1996 г.).

Возраст женщин колебался от 20 до 38 лет, средний возраст составил 29 лет. Обследованные пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от клинических симптомов: 1-я группа – 65 женщины с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием; 2-я группа – 47 женщин с I–II стадиями эндометриоза и сохраненной фертильностью; 30 здоровых фертильных женщин репродуктивного возраста, имевшие детей, без соматической и гинекологической патологии за последние 6 месяцев составили контрольную группу.

Клинические методы включали стандартный объем исследования в гинекологии: сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, лабораторные исследования, необходимые для выполнения оперативного вмешательства (общий анализ крови и определение резус-фактора, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови по Вассерману, мазки на степень чистоты влагалища). Все женщины получили консультацию терапевта, по показаниям – невролога, окулиста, эндокринолога. В схему обследования пациенток входили также ЭКГ и УЗИ.

У женщин с бесплодием генитальным эндометриозом была выполнена лечебно-диагностическая лапароскопия с использованием оборудования фирмы KarlStors (Германия): биполярная коагуляция, иссечение очагов генитального эндометриоза, цистэктомия эндометриоидных кист, рассечение спаек. Все иммунологические исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУЗ в лаборатории иммунологии репродукции. Изучали содержание лимфоцитов в периферической крови с фенотипом CD3+, CD20+, CD4+, CD8+, CD16+ с помощью моноклональных антител серии LT(ТОО Сорбент, Москва) по методу Гариба Ф.Ю. и соавт. (1995). Уровень IgG, IgA, IgM в сыворотке крови определяли по методу ИФА (Вектор Бест, РФ). Уровень цитокинов: IL-2, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-18, TGF $\beta$ 1 и MCP-1 определяли в сыворотке крови и перитонеальной жидкости (ПЖ) методом ИФА («Вектор Бест», РФ). Статистическая обработка проведена на IBM с помощью программы STATISTICA 6. Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

Методы коррекции: лапароскопия, диеногест, Ронколейкин, Ликопид.

В третьей главе «**Клинические характеристика женщин с наружным генитальным эндометриозом**» диссертации посвящена клинико-инструментальной характеристике обследованных женщин. По данным медицинских карт 112 женщин изучали жалобы, анамнез заболевания, данные общеклинических и специальных методов исследования. При этом обращали внимание на следующие данные: время и порядок появления жалоб и симптомов заболевания; наличие у ближайших родственников нарушений менструальной и генеративной функции. учитывали возраст менархе, характер становления менструального цикла; возраст

возникновения, характер, длительность и причины нарушений менструального цикла; наличие беременностей, их течение и исход; наличие и характер гинекологических заболеваний в анамнезе, операций и травм, а также экстрагенитальной патологии; проведенное ранее обследование, методы и длительность лечения.

Средний возраст пациенток составил 29 год. Подавляющее большинство женщин всех исследуемых групп находились в активном репродуктивном возрасте.

К факторам риска развития эндометриоза можно отнести позднее начало менархе, обильные и болезненные менструации. Проведен анализ особенностей периода становления менструальной функции у женщин с эндометриозом. У женщин с ГЭ 1-й группы становление МЦ (менструального цикла) было в основном в возрасте 14-15 лет. У женщин с НГЭ и сохраненной репродуктивной функцией становление МЦ было в 13 - 15 лет. Несвоевременное начало менструаций, проявляющееся поздним их становлением чаще встречалось у женщин с эндометриозом и бесплодием.

Правильный ритм менструаций имели пациентки контрольной и 1-й группы, а у женщин 2-й группы средняя продолжительность менструального цикла составила  $32 \pm 2,5$  дней. Средняя длительность менструации в группе женщин с эндометриозом и бесплодием составила  $7 \pm 1,3$  дней.

Все разнообразие клинических проявлений у исследуемых пациенток объединены в три большие группы: болевой синдром (86,6%), нарушение менструального цикла (88,4%) и бесплодие (58,03%). Необходимо отметить, что у большинства пациенток (85) симптомы заболевания сочетались в различных комбинациях.

По частоте ведущих симптомов (болевого симптома и нарушений менструальной функции) изучаемые группы не отличались между собой. Так болевой синдром наблюдался у 83,1% в группе женщин с бесплодием и 85,1% в группе женщин с ненарушенной фертильностью.

Диспареуния и хроническая тазовая боль встречались почти у каждой пятой пациентки, при том диспареуния чаще у пациенток с бесплодием. Частота диспареунии составила 13,8% у женщин с бесплодием и 10,6% у женщин с сохраненной фертильностью. Частота хронической тазовой боли составила 20,0% у женщин с бесплодием и 21,3% у женщин с сохраненной фертильностью.

Дисменорея была более характерна для эндометриоза яичников (53,1%), чем при остальных локализациях. При сочетанных формах эндометриозадисменорея наблюдалась у 35,5% пациенток, при перитонеальной форме у 28,0%, а при ретроцервикальном эндометриозе лишь у 1 пациентки.

Диспареуния наблюдалась у 6 пациенток с эндометриозом яичников, и чаще всего были связаны с локализацией эндометриомы в позадиматочном пространстве. Хроническая тазовая боль была у 23 пациенток, из них у 3 с ретроцервикальным эндометриозом и у 9 с сочетанной формой

эндометриоза. Хроническая тазовая боль наблюдалась при эндометриозе яичников у 4 пациенток.

Таким образом, частота и характер развития болевого синдрома зависело от локализации эндометриозных гетеротопий.

Второй по частоте жалобой у исследуемых пациенток были нарушения менструального цикла – у 36 пациенток, то есть встречалась почти у каждой третьей исследуемой пациентки. Нарушение менструального цикла чаще проявлялась в виде мажущих кровянистых выделений перед или после менструации. Реже наблюдалась гиперполименорея.

При анкетировании отмечено, что продолжительность заболевания до обращения была 4-6 лет. Многие пациентки год или два не обращались за помощью, не связывали болезненные менструации с эндометриозом и продолжали принимать обезболивающие препараты.

До обращения к нам, большинство пациенток (66,9%) получали различные виды лечения. 60,5% пациенток проводилось лечение по поводу хронического воспаления придатков. 38 пациенток получали различные гормональные препараты. После лечения многие пациентки оставались без наблюдения. У женщин 2-й группы и контрольной группы репродуктивная функция была полностью реализована. У 100% женщин с эндометриозом (1-я группа) отмечалось бесплодие, длительность которого составила от 1 до 7 лет. Женщины с сохраненной фертильностью в 100% случаях использовали контрацепцию, барьерную контрацепцию применяли в 68,9%, внутриматочную – 27,2%, гормональные препараты – 6,8% .

Среди перенесенных соматических заболеваний отмечалась нейроциркуляторная дистония по гипотоническому или гипертоническому типу, аллергические реакции в анамнезе, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и/или гастродуоденит, хронический холецистит, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Операции в анамнезе, основными показаниями к которым явились острый аппендицит и наличие брюшных грыж, достоверно чаще отмечались в 1-й и 2-й группе по сравнению с контрольной группой. Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе имели место у 39,3% пациенток с эндометриозом и бесплодием, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой – 15,5%. Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе повышают риск развития «малых» форм эндометриоза в 1,33 раза. Частота наличия неинвазивных заболеваний шейки матки (15,1%), кист яичника (2,3%) у пациенток основной группы не отличалась от таковой у женщин контроля (20,4 и 2,0%, соответственно,  $p > 0,05$  в обоих случаях). Наличие эндометриозных кист яичников в анамнезе повышает риск рецидива распространенного эндометриоза в 2,02. Гиперпролактинемия в анамнезе при отсутствии микро- и макропролактиномы (по данным МРТ) достоверно чаще имела место у пациенток с эндометриозом – у 10,9% по сравнению с контрольной группой. Хирургические манипуляции на шейке матки выполнялись у 23 (26,7%) женщин с 2-й группы ( $p_2 = 0,02$ ), что

достоверно чаще, чем в контрольной (20,4%) и 1-й группах (15,1%). Женщинам исследуемых групп в единичных случаях были выполнены тубэктомии ( $p > 0,05$ ).

Оценка инфекционного статуса пациенток показала, что частота встречаемости маркеров острой и хронической вирусной и бактериальной инфекции у женщин 2-й группы практически не отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе, тогда как у пациенток с 1-й группы был выявлен ряд отличий. Так, в этой группе, по нашим данным, достоверно чаще, чем в контроле, отмечалось наличие EA-IgG антител к EBV.

Отмечено, что пациентки с эндометриозом и бесплодием характеризовались повышенной частотой встречаемости маркеров острого вирусного и бактериального инфицирования.

Факторами риска, которые могли способствовать развитию эндометриоза и бесплодия, явились: несвоевременное становление менструаций, аллергические реакции, оперативные вмешательства, воспалительные заболевания органов малого таза, перенесенные ранее операции по удалению эндометриoidных гетеротопий и высокая инфицированность бактериально-вирусной инфекцией.

Несвоевременное становление менструаций, аллергические реакции, оперативные вмешательства на брюшине и органах брюшной полости, перенесенные ранее операции по удалению эндометриoidных гетеротопий и эндометриoidных кист в анамнезе, высокая частота вирусных инфекций увеличивают риск развития эндометриоза и бесплодия.

В четвертой главе **«Состояние клеточного и гуморального иммунитета у обследованных женщин»** диссертации описаны результаты иммунологических исследований, которые составили 2 подглавы. В подглаве **«Оценка параметров клеточного иммунитета у женщин с генитальным эндометриозом»** приведены результаты исследований клеточного иммунитета. Для подтверждения нашего предположения о том, что иммунологические показатели периферической крови пациенток с эндометриозом связаны не только с наличием и ростом эндометриoidных очагов, а и с клиническими симптомами, сопровождающими развитие данного заболевания мы провели дифференцированный анализ иммунного статуса пациенток с наружным генитальным эндометриозом в зависимости от наличия у них бесплодия: 1-я группа - женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием, 2-я группа – женщины с генитальным эндометриозом и сохраненной фертильностью.

Анализ проведенных исследований по изучению относительного содержания иммунокомпетентных клеток у женщин с ГЭ показал достоверное снижение уровня CD3+ клеток, так в 1-й группе, так и во 2-й по сравнению с данными контрольной группы, ( $P < 0,05$ ). Анализ данных хелперной активности также показал достоверное снижение по сравнению с показателями контрольной группы ( $P < 0,05$ ). Изучение другой субпопуляции

Т-лимфоцитов, Т-супрессоров показало, что при наружном генитальном эндометриозе у женщин с бесплодием уровень CD8+-лимфоцитов был достоверно сниженным ( $p<0,05$ ), а у пациенток с сохраненной фертильностью наблюдалась достоверное повышение ( $p<0,01$ ) (рис.1).

В исследованиях гуморальный иммунитет представлен количественным содержанием В-лимфоцитов (CD20+-клетки) и уровнем антител IgG, IgA и IgM. Относительное значение В-лимфоцитов в периферической крови женщин с бесплодием при ГЭ было достоверно повышенным в 1,57 раза ( $P<0,01$ ).

А у пациенток с сохраненной фертильностью с ГЭ наблюдалась только тенденция к повышению уровня В-лимфоцитов. Выявлено, что IgG у женщин с бесплодием был достоверно повышен ( $p<0,05$ ). В то время как у пациенток с сохраненной фертильностью уровень IgG был достоверно снижен ( $p<0,05$ ).

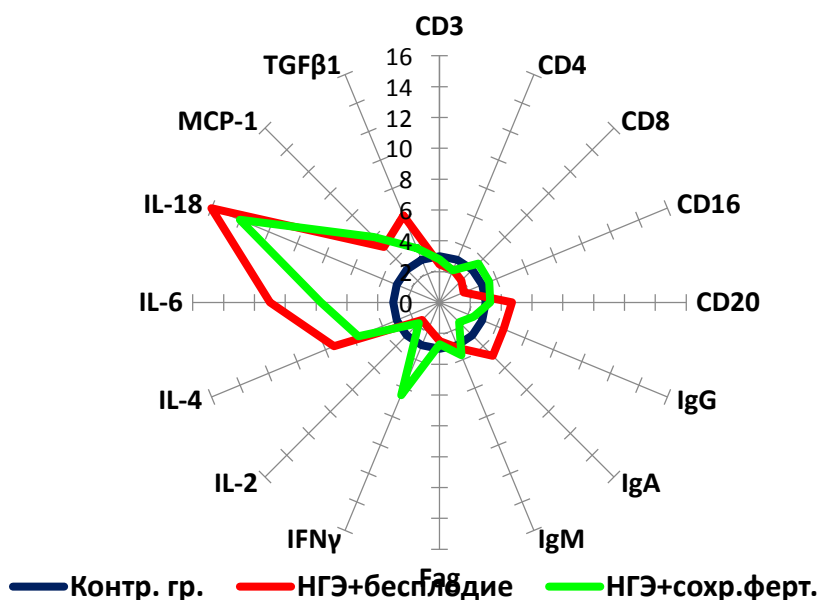


Рис.1. Показатели иммунной системы у женщин с НГЭ с бесплодием и сохраненной фертильностью

Уровень IgA у женщин с бесплодием был в 1,64 раза выше контрольных значений, а у пациенток с ГЭ и сохраненной фертильностью наблюдалось достоверное снижение уровня IgA ( $p<0,05$ ). Изучение уровня IgM показало, что у женщин с бесплодием его уровень не отличался от показателей контрольной группы. Но наблюдалось достоверно повышенное содержание IgM у женщин с сохраненной фертильностью ( $p<0,05$ ).

У женщин с ГЭ и бесплодием уровень киллерной активности (CD16+) был достоверно сниженным ( $p<0,01$ ), а у женщин с ГЭ и сохраненной фертильностью уровень CD16+ был достоверно повышенным ( $p<0,05$ ). У женщин с ГЭ и сохраненной фертильностью выявлено подавление фагоцитарной активности нейтрофилов. У женщин с бесплодием фагоцитарная активность была еще более подавленной ( $p<0,01$ ). Полученные

данные могут свидетельствовать о срыве их генерации в зрелые формы клеток и снижении их киллерной активности, что, наряду со срывом Т-клеточной иммунорегуляции содействует развитию гетеротопий.

Исследования по изучению уровня  $IFN\gamma$  показали, что у женщин с бесплодием концентрация  $IFN\gamma$  достоверно снижена, ( $p<0,05$ ), а у пациенток с ГЭ и сохраненной фертильностью их содержание было в 2,2 раза выше контрольных значений, ( $p<0,01$ ). Нарушение продукции  $IFN\gamma$ , играющего важную роль в поддержании гомеостаза на уровне нейроиммуноэндокринных взаимодействий, является характерным для хронических заболеваний органов малого таза.

Результаты исследований показали, что уровень  $IL-2$  был достоверно сниженным у всех женщин с ГЭ. Однако, более глубокие изменения наблюдались у женщин с бесплодием, ( $p<0,01$ ). По всей вероятности, сниженный уровень  $IL-2$  связан с уменьшением содержания активированных Т-лимфоцитов и НК-клеток у больных эндометриозом. Этот феномен усиливается при бесплодии.

В исследованиях было выявлено достоверное повышение уровня  $IL-4$  у женщин с ГЭ с максимальным значением у женщин с бесплодием ( $p<0,01$ ).  $IL-6$ - гликопротеид, являющийся мультифункциональным цитокином, координирующим иммунный и острофазовый воспалительный ответы, а также онкогенез и гемопоэз. В наших исследованиях, у женщин с ГЭ уровень  $IL-6$  в 2,6 раза превышал контрольные значения. У женщин с бесплодием синтез  $IL-6$  был достоверно выше, чем у фертильных женщин и в 3,7 раза выше по сравнению с контрольными значениями ( $p<0,001$ ).

$IL-18$  -  $IFN\gamma$  -индуцирующий фактор, провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина -1. Максимальное значение данного цитокина было зафиксировано у женщин с ГЭ и с бесплодием, что в 10 раз выше значений контрольной группы ( $p<0,001$ ) и достоверно выше значений фертильных женщин с ГЭ, ( $p<0,05$ ).

Анализ результатов показал, что уровень МСР-1 (монокитарного хемотоксического протеина-1) у женщин с бесплодием был выше значений контрольной группы ( $p<0,01$ ). У женщин с сохраненной фертильностью уровень МСР-1 был выше, чем у женщин контрольной группы ( $p<0,05$ ). Многие исследования подтверждают важную роль МСР-1 в развитии эндометриоза, т.к. он является маркером активности воспалительного процесса в брюшной полости, более того, при эндометриозе экспрессия этого хемокина становится бесконтрольной (Сао Х., 2004). Наблюдалось отклонение в продукции  $TGF\beta 1$  у женщин с ГЭ. Так, у женщин с бесплодием уровень  $TGF\beta 1$  был в 1,8 раза выше значений контрольной группы ( $p<0,01$ ). А у женщин с ГЭ и сохраненной фертильностью уровень  $TGF\beta 1$  был более чем в 2 раза выше контрольных значений ( $p<0,01$ ). Повышенный уровень  $TGF\beta 1$  в сыворотке крови подтверждает положение о том, что эндометриоз является опухолеподобным процессом без атипических изменений гетеротопий (Ярмолинская М.И., 2008; Bernadete Trovode Marqui

А., 2012). Иммуносупрессивное действие TGFβ1 связано прежде всего с подавлением пролиферации лимфоидных клеток. Другой механизм подавления иммунологической реактивности связан с прямым подавлением TGFβ1 экспрессии генов ключевых белков цитотоксической программы CD8+Т-лимфоцитов, перфорина и гранзимов (WahlS. et.al., 2006; ZhangL. et.al., 2006).

Полученные результаты по изучению цитокиново(о статуса у женщин с НГЭ позволили нам вычислить цитокиновый индекс (ЦИ) – это соотношение уровней провоспалительных цитокинов TGFβ1 к MCP-1. Анализ результатов показал, что у женщин контрольной группы ЦИ (TGFβ1 / MCP-1) составил  $3,77 \pm 0,28$  ЕД. У женщин с НГЭ и бесплодием ЦИ составило  $5,73 \pm 0,42$  ЕД, а у женщин с сохраненной фертильностью –  $2,67 \pm 0,21$  ЕД.

Депрессия Т-клеточного звена иммунитета, энергия антигенпрезентирующих клеток в комплексе со сниженной продукцией IL-2- является, по-видимому, основным патогенетическим фактором в клиническом течении эндометриоза. Этот факт является аргументом, подтверждающим необходимость применения иммуномодулирующих препаратов как на уровне системного, так и местного лечения ГЭ.

С целью уточнения динамики воспалительного процесса при ГЭ у женщин с бесплодием проведено исследование по изучению содержания про- и противовоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости. Забор перитонеальной жидкости осуществляли в процессе проведения лапароскопических операций. Анализ результатов показал, что для женщин с бесплодием былохарактерным в ПЖ снижение уровня IL-2 почти в 2 раза ( $4,2 \pm 0,2$  пг/мл) по сравнению с данными контрольной группы,  $p < 0,01$ . Показано, что сниженный уровень IL-2 способствует пролиферативной активности клеток, степени васкуляризации, при этом наблюдается уменьшению количества макрофагов в лейкоцитарном инфильтрате эндометриоидных очагов.

Уровень IL-4 в ПЖ был повышенным у женщин с бесплодием,  $p < 0,05$ . Возможно, что у женщин с ГЭ цитокины Th2-типа в ПЖ подавляют клеточно-опосредованный иммунитет благодаря увеличению секреции IL-4, сустановленной его ролью в угнетении иммунного ответа. В результате, уменьшение Т-клеточной цитотоксичности делает возможной имплантацию эндометриальных клеток на брюшину и пролиферацию эндометриоидных очагов. Выявлено повышенное содержание IL-6 в ПЖ при ГЭ у женщин с бесплодием,  $p < 0,01$ . Повышение продукции IL-6 также связано с повреждением ткани и наличием хронического стресса. Оба этих фактора имеют место быть при ГЭ. Содержание MCP-1 в перитонеальной жидкости было выше у женщин с бесплодием, чем у женщин контрольной группы. Обнаруженные нами изменения концентрации MCP-1 в перитонеальной жидкости больных ГЭ свидетельствуют о нарастании процессов воспаления, которые становятся наиболее клинически выраженными у женщин с бесплодием.



В случае несостоятельности местных защитных реакций воспаление продолжает развиваться, возрастает синтез цитокинов, они попадают в циркуляцию и их действие проявляется на системном уровне. В этом случае IL-18 оказывает влияние практически на все органы и системы организма, участвующие в регуляции гомеостаза. Уровень IL-18 у женщин с бесплодием на фоне ГЭ резко повышен, почти в 13 раз по сравнению с данными контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Вследствие своих плеiotропных свойств и стимуляции практически всех сторон развития воспалительного процесса IL-18 отвечает за элиминацию эндометриальных клеток, попавших в перитонеальную полость в результате ретроградного заброса менструальной крови.

Не менее важным регуляторным цитокином является TGF- $\beta$ 1. Анализ результатов исследования по изучению уровня TGF- $\beta$ 1 в ПЖ у женщин с ГЭ показал повышенный уровень его по сравнению со значениями контрольной группы.

В пятой главе «Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов у женщин с генитальным эндометриозом» диссертации посвящена динамике клинико-иммунологических показателей женщин с ГЭ. Следующим этапом исследований было проведение лечебных мероприятий. Для этого группу женщин с ГЭ и бесплодием разделили на 2 подгруппы: 30 пациенткам была проведена лапароскопия, затем этим женщинам проводили гормонотерапию препаратом диеногест в дозе 2 мг в сутки ежедневно непрерывно в течение 6 месяцев.

2-ю подгруппу составили 35 женщин, которым к лапароскопии и гормонотерапии добавили иммунокорректирующую терапию в виде Ронколейкина (0,5 мг в брюшную полость во время операции, а после операции на 2-е, 4-е сутки и в последующем 2 раза в неделю в течение 3 недель в/в).

В ходе лечения значительно уменьшилась частота болевого синдрома, если через 3 месяца она наблюдалась у 16 пациенток, то через 6 месяцев лечения только у 7 женщин. Нарушение менструального цикла в 1-й подгруппе через 3 месяца отмечался у 9 женщин, а через 6 месяцев менструальный цикл был еще не восстановлен у 3 женщин.

Анализ результатов у женщин 2-й подгруппы показал, что болевой синдром через 3 месяца был отмечен у 9 женщин, на который к 6 месяцу уже никто не жаловался. По поводу менструального цикла только у 6 женщин через 3 месяца еще наблюдался сбой, но к 6 месяцу уже наблюдалось восстановление менструального цикла у всех обследованных женщин этой группы.

Изучение показателей иммунной системы в динамике лечения у женщин с ГЭ выявило, что проведенное комплексное лечение лапароскопия + гормонотерапия способствовало изменению многих изученных параметров, однако восстановления до контрольных значений не произошло, (рис.2).

Через 3 месяца наблюдения многие параметры Т-клеточного звена иммунной системы несколько изменились, оставаясь, однако, с достоверной разницей с данными контрольной группы. А к 6 месяцу наблюдения многие параметры достоверно изменились относительно группы до лечения, но, тем не менее, достоверно отличались от данных контрольной группы.

Анализ данных гуморального звена иммунитета показал, что уровень В-лимфоцитов к концу лечения, т.е. через 6 месяцев, достоверно снизился, ( $p < 0,05$ ), оставаясь, однако выше контрольных значений. Уровень IgG и IgA, также достоверно изменились относительно данных до лечения, отличаясь от данных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Показатели врожденного иммунитета также подверглись некоторой положительной динамике: несколько повысился уровень киллерной активности, фагоцитарная активность нейтрофилов, а также уровень интерферона-гамма. Но контрольных значений изученные параметры не достигли.

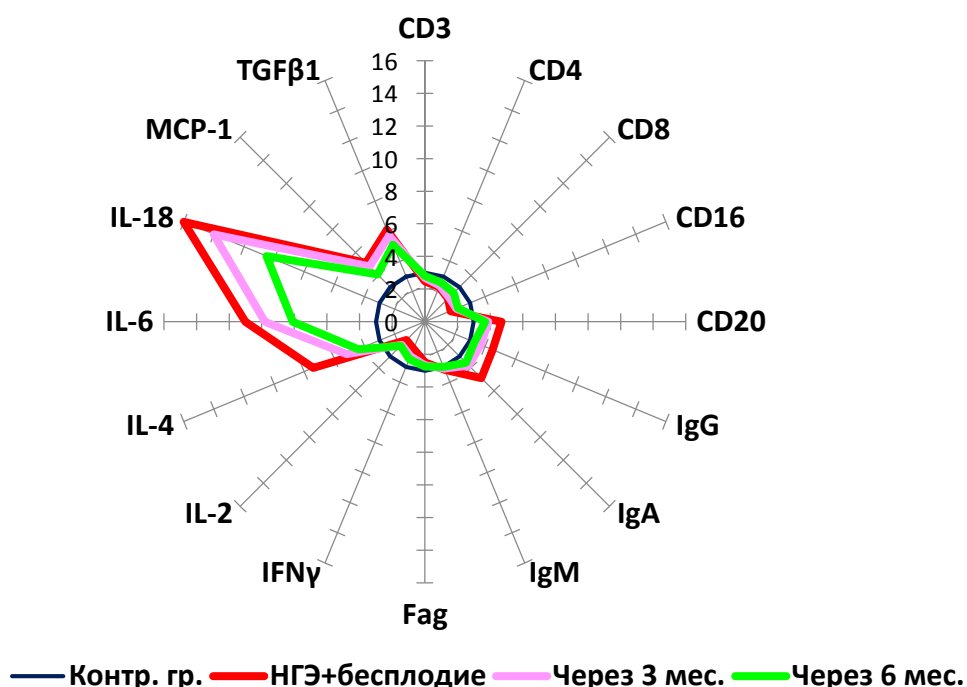


Рис.2. Динамика иммунологических параметров у обследованных женщин под воздействием оперативно-гормонального лечения

Анализ данных гуморального звена иммунитета показал, что уровень В-лимфоцитов к концу лечения, т.е. через 6 месяцев, достоверно снизился, ( $p < 0,05$ ), оставаясь, однако выше контрольных значений. Уровень IgG и IgA, также достоверно изменились относительно данных до лечения, отличаясь от данных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Показатели врожденного иммунитета также подверглись некоторой положительной динамике: несколько повысился уровень киллерной активности, фагоцитарная активность нейтрофилов, а также уровень интерферона-гамма. Но контрольных значений изученные параметры не достигли.

Таким образом, у женщин с ГЭ и бесплодием лапароскопия в сочетании с гормонотерапией оказалось эффективным в отношении лечения болевого синдрома и нарушения менструального цикла. В течение 3-месяцев, с момента прекращения приема препарата, беременность наступила у 26,7% женщин. По всей вероятности, это является результатом того, что иммунная система под влиянием оперативно-гормонального лечения не восстановилась, а только несколько улучшилось. Следовательно, стабильности иммунная система не получила. Данное лечение оказало временный эффект.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение параметров иммунной системы у женщин с ГЭ и бесплодием в динамике комплексного лечения (лапароскопия + гормонотерапия) с включением препарата Ронколейкин.

Показатели клеточного звена Т-лимфоцитов через 3 месяца достоверно отличались от данных до лечения, (рис.3).

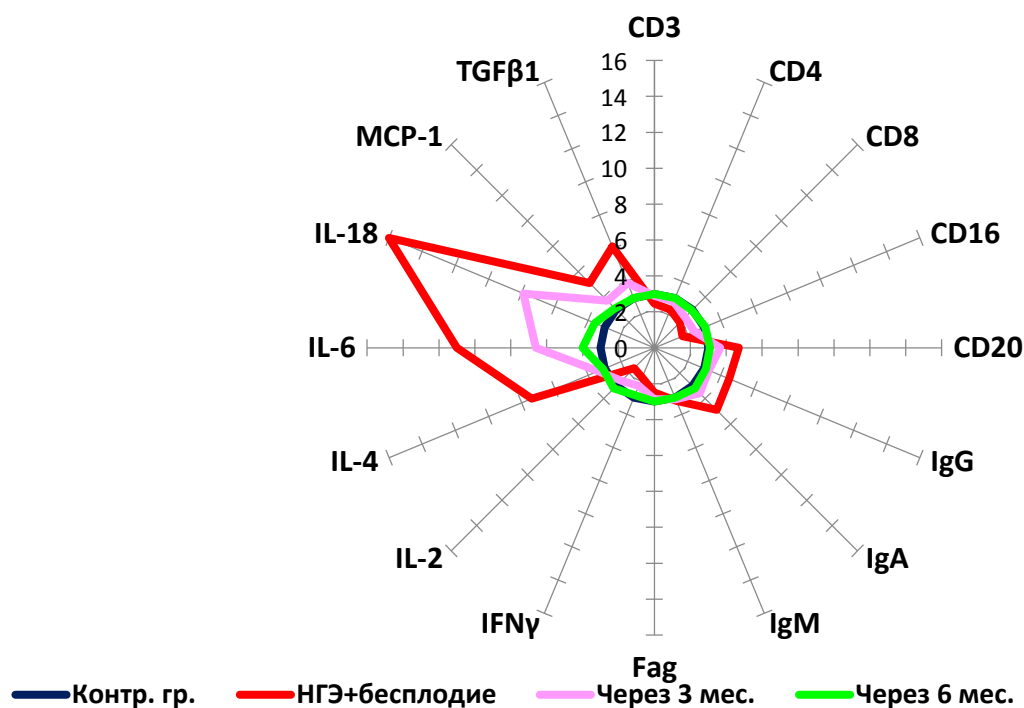


Рис. 3. Динамика иммунологических параметров под воздействием комплексного лечения с включением Ронколейкина

Уровень CD3+-лимфоцитов и его субпопуляционного состава - CD4+- и CD8+-лимфоцитов достоверно повысился, ( $p < 0,01$ ). Наблюдалась положительная динамика и относительно гуморального иммунитета. Уровень В-лимфоцитов достоверно снизился ( $p < 0,01$ ). Концентрация IgG и IgA была почти на уровне контрольных значений ( $p < 0,01$ ). Анализ данных врожденного иммунитета показал, что фагоцитарная активность нейтрофилов у обследованных женщин была достоверно повышена, ( $p < 0,05$ ). Была повышенной и киллерная активность, ( $p < 0,05$ ). При этом уровень IFN $\gamma$

через 3 месяца лечения повысился до  $20,9 \pm 1,25$  пг/мл, ( $p < 0,05$ ), а через 6 месяцев уровень IFN $\gamma$  составил в среднем  $25,6 \pm 1,05$  пг/мл, что было в пределах контрольных значений ( $26,8 \pm 1,5$  пг/мл), ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, препарат Ронколейкин, включенный в комплексную терапию оказал положительное влияние на показатели клеточного, гуморального иммунитета и врожденного иммунитета уже через 3 месяца от начала лечения и к концу лечения (через 6 месяцев) наблюдалось восстановление измененных параметров иммунной системы.

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно подтверждают иммунорегуляторную эффективность Ронколейкина в отношении именно тех звеньев иммунной системы, активность которых была снижена у больных женщин до начала лечения.

Через 3 месяца после завершения курса комплексного лечения с включением Ронколейкина беременность наступила у 20 (57,1%) пациенток против 26,7% женщин, не получавших Ронколейкин. Частота наступления беременности после хирургического удаления очагов ГЭ была максимальной в течение первых 6 месяцев после операции, именно в это время на фоне гормонального лечения наблюдается медикаментозная аменорея. В дальнейшем вероятность наступления беременности снижалась. Вероятно, именно этим определяется достоверно большая частота наступления беременности в группе, получавшей Ронколейкин.

Ведущими клиническими проявлениями наружного генитального эндометриоза у 47 женщин с сохраненной фертильностью явился болевой синдром, который встречался в 91,5% случаев заболевания. Болевой синдром, нарушения менструальной функции, неврологические нарушения существенно влияют на качество жизни больных эндометриозом.

Для проведения лечебных мероприятий данную группу женщин разделили на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 20 женщин, которым проводили монотерапию гормональным препаратом Диенгест в дозе 2 мг в сутки ежедневно, непрерывно в течение 6-и месяцев; 2-я подгруппа пациенток – 27 женщин, которым к монотерапии добавляли глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) №10 в дозировке 10 мг per os по 1 таб. Ежедневно с повторением курса через 3 месяца.

В ходе лечения частота болевого синдрома через 3 месяца значительно уменьшилась в обеих группах, особенно в группе женщин с комплексным лечением с включением иммуномодулятора, а через 6 месяцев в 1-й подгруппе болевой синдром сопровождал 2-х женщин, а нарушение менструального цикла выявилось у одной пациентки. В то время как во 2-й подгруппе, к концу 6 месяца болевой синдром и нарушение менструального цикла ни у кого не наблюдалось. Наблюдалось восстановление, как клеточного и гуморального иммунитета, так и состояние цитокинового статуса у женщин, получавших только монотерапию, (рис.4). Сложные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток при возникновении и

развитии патологических процессов опосредуются универсальными молекулами межклеточных взаимодействий — цитокинами..

Уровень IL-2 не среагировал на гормонотерапию и остался на том же уровне, что и до лечения. Однако, синтез IL-4 снизился через 3 месяца наблюдения, а к концу лечения составил в среднем  $7,6 \pm 0,34$  пг/мл, что было достоверно ниже значений до лечения ( $P < 0,05$ ). Анализ результатов провоспалительных цитокинов показал достоверное снижение их к концу лечения.

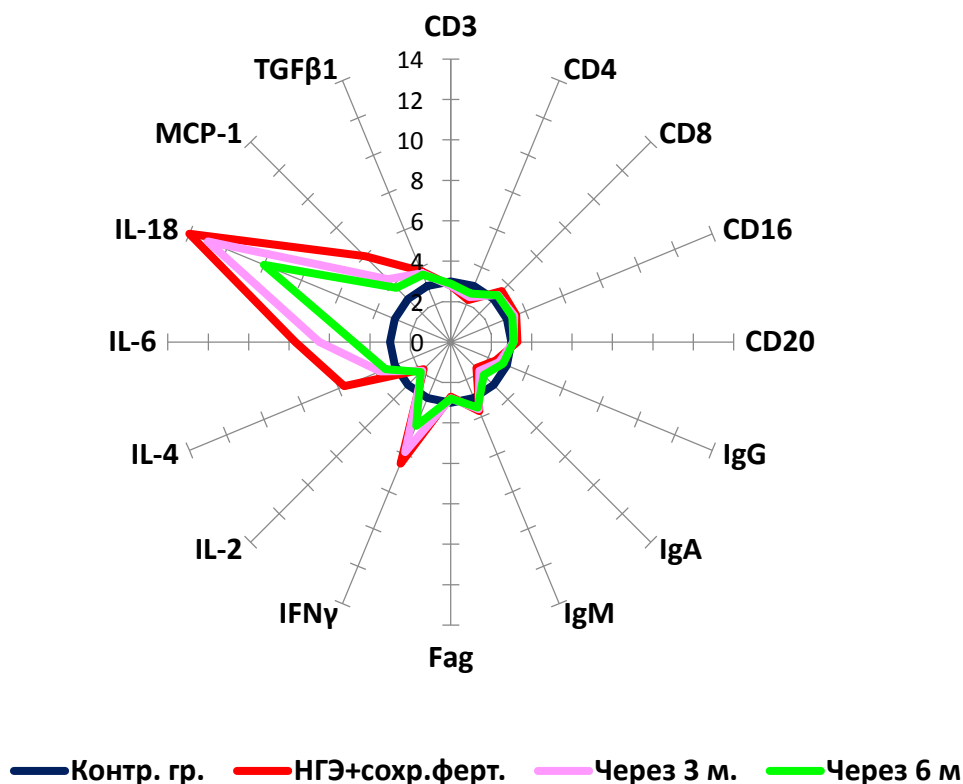


Рис.4. Динамика иммунологических показателей на фоне гормонотерапии

Так, уровень IL-6, повышенный у пациенток до лечения в 2,6 раза, к концу лечения составил в среднем  $29,6 \pm 2,5$  пг/мл, ( $P < 0,05$ ). Что касается провоспалительных цитокинов IL-18, MCP-1, TGFβ1, то их синтез к 3 месяцу лечения снизился, а к концу лечения достоверно снизился относительно значений до лечения. Но, необходимо отметить, что уровни всех изученных цитокинов к концу лечения гормонотерапией не достигли значений контрольной группы.

Таким образом, проведенные исследования по изучению эффективности гормонотерапии на показатели иммунной системы женщин с ГЭ и сохраненной фертильностью выявили, что под влиянием гормонотерапии восстановления нарушенных звеньев иммунной системы до контрольных значений не происходит.

Следующим этапом наших исследований было изучение состояния иммунной системы под влиянием комплексной терапии с включением иммуномодулирующего препарата Ликопид.

В данной группе наблюдалась высокая частота выявления хронической, часто рецидивирующей герпетической инфекции и у значительной части при лабораторном обследовании выявлены маркеры обострения вирусной инфекции. Как известно, инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза являются одним из факторов, участвующих в развитии эндометриоза. Поэтому, препаратом выбора иммунокорректирующим свойством был Ликопид –высокотехнологичный полусинтетический препарат нового поколения мурамилдипептидов, активным действующим началом которого является глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП)- синтетический аналог универсального фрагмента – пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий, включая микроорганизмы нормальной микрофлоры слизистых оболочек макроорганизма. В результате специфического взаимодействия ГИДП с внутриклеточно расположенными NOD2-рецепторами происходит активация фагоцита с последующим балансом синтеза цитокинов.

Результаты исследования представлены на рис.5. Как видно из данных рисунка, уже через 3 месяца лечения наблюдалась положительная динамика.

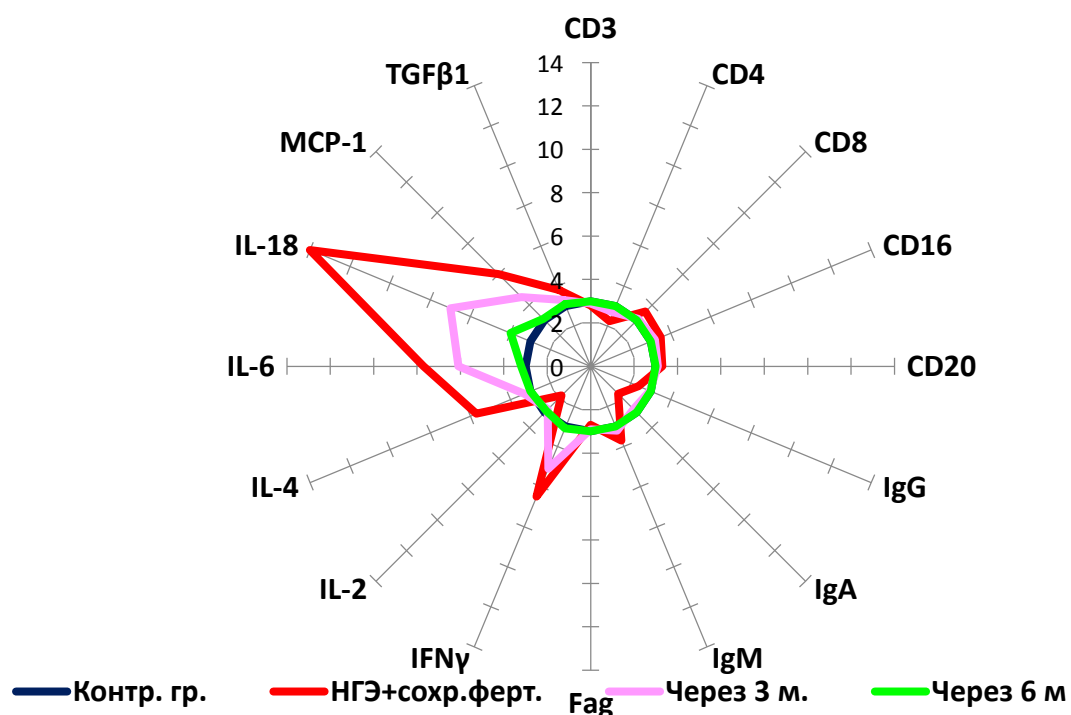


Рис.5. Динамика иммунологических показателей у женщин с ГЭ и сохраненной фертильностью в результате комплексной терапии с включением Ликопида

Уровень CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- лимфоцитов достоверно повысился, уровень CD8<sup>+</sup>- клеток – снизился (P<0,01). К концу лечения число Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров было на уровне контрольных значений. Анализ данных гуморального иммунитета показал, что включение иммунокорректирующего препарата Ликопид в комплексное лечение

способствовало восстановлению уровня общего пула В-лимфоцитов и иммуноглобулинов - IgG, IgA, и IgM. Наблюдалось снижение уровня киллерной активности и повышение фагоцитарной активности нейтрофилов. А уровень IFN $\gamma$ , повышенный до лечения в 2 с лишним раза ( $P < 0,01$ ), через 3 месяца снизился до  $45,7 \pm 1,34$  пг/мл ( $P < 0,01$ ), а к концу лечения был на уровне контрольных значений.

Под воздействием комплексного лечения с включением Ликопида наблюдается положительная динамика изученных цитокинов - повысился синтез IL-2, уровень которого к концу лечения был в пределах контрольных значений ( $p < 0,05$ ). Синтез IL-4 достоверно снизился через 3 месяца наблюдения до  $7,2 \pm 0,45$  пг/мл по сравнению с данными до лечения ( $p < 0,05$ ). Провоспалительный цитокин IL-18, резко повышенный до лечения (почти в 10 раз), под влиянием Ликопида снизился до  $99,7 \pm 4,8$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Цитокины обладают плеiotропным действием – изменение одного ведет за собой изменение и других цитокинов. Наблюдалось снижение уровня IL-6, который к 6 месяце наблюдения составил в среднем  $20,4 \pm 1,9$  пг/мл ( $P < 0,01$ ).

Цитокины IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 и TGF1 участвуют в патогенезе наружного генитального эндометриоза и в различных условиях могут оказывать опосредованное проангиогенное и антиангиогенное действие, при этом действует каскадный принцип: цитокины индуцируют синтез друг друга и факторов, обладающих мощным ангиогенным потенциалом.

Таким образом, проведенные исследования по изучению параметров иммунной системы в результате проведенного лечения с включением иммунокорригирующих препаратов показало, что для нормализации измененных параметров иммунной системы при наружном генитальной эндометриозе необходимо включение иммунокорригирующих препаратов.

Полученные результатов назвали разработать алгоритм ведения женщин с генитальным эндометриозом.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Клинико-иммунологические критерии развития генитального эндометриоза у женщин и обоснование дифференцированной иммунокоррекции» позволяет представить следующие заключения:

1. Из числа обследованных женщин с генитальным эндометриозом у 58,03% наблюдалось бесплодие, а 41,96% женщин были с сохраненной фертильностью. К факторам риска, способствующим развитию генитального эндометриоза относятся: несвоевременное становление менструаций, наличие воспалительных заболеваний органов малого таза различного генеза.

2. Иммунологические показатели, как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости, связаны не только с наличием и ростом



эндометриоидных очагов, но и с клиническими симптомами, сопровождающих развитие данного заболевания.

3. У женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием в состоянии врожденного иммунитета выявлено снижение уровня киллерной активности в 1,7 раза, фагоцитарной активности в 1,2 раза и уровня  $IFN\gamma$  в 1,64 раза. Для адаптивного иммунитета характерно сниженный уровень Т-лимфоцитов и субпопуляций (Т-хелперов и Т-супрессоров), повышение индекса иммунорегуляции, уровня В-лимфоцитов, IgG и IgA.

4. У женщин с генитальным эндометриозом и сохраненной фертильностью в показателях врожденного иммунитета наблюдался повышенный уровень киллерной активности и уровня  $IFN\gamma$ . В адаптивном иммунитете повышен уровень супрессорной активности и снижен индекс иммунорегуляции. В гуморальном иммунитете наблюдается повышение уровня IgM и снижение IgA и IgG.

5. В цитокиновом статусе для женщин с генитальным эндометриозом, как системно, так и локально, характерно снижение уровня IL-2 и повышение синтеза IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 и TGF-1. У женщин с бесплодием эти изменения более выражены.

6. Выведен цитокиновый индекс (ЦИ), основанный на определении соотношения уровня  $TGF\beta 1/MCP1$ . Установлено, что цитокиновый индекс у женщин контрольной группы  $=3,77$ .  $ЦИ > 4$  выявлен у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием, а у женщин с генитальным эндометриозом и сохраненной фертильностью  $-ЦИ < 3$ .

7. Использование Ронколейкина в комплексном лечении женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием приводит к положительной динамике клинических показателей (наступление беременности у 56,7% женщин против 33,3% без иммунокорректора) и изученных параметров иммунной системы.

8. Включение иммунокорректирующего препарата Ликопид в комплексное лечение у женщин с генитальным эндометриозом и сохраненной фертильностью способствует положительной клинической динамике (снятие болевого синдрома, восстановление менструального цикла) и восстановление нарушенных звеньев иммунной системы.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC  
COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES  
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 AT THE  
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

---

**TOSHKENT MEDICAL ACADEMY**

**ISMOILOVA DILDORA UKTAMOVNA**

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR THE  
DEVELOPMENT OF GENITAL ENDOMETRIOSIS IN WOMEN AND  
JUSTIFICATION OF DIFFERENTIATED IMMUNOCORRECTION**

**14.00.36 — Allergology and immunology  
14.00.01—Obstetrics and gynecology**

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

**BUKHARA – 2020**

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2018.2PhD/Tib713.

The dissertation was performed at the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy and at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultants:** **Musakhodjaeva Dilorom Abdullayevna**  
Doctor of Biological Sciences, Professor  
**Magzumova Nargiza Makhkamovna**  
Doctor of Medicine Sciences, Professor

**Official opponents:** **Selkov Sergey Alekseevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
(Russian Federation)  
**Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna**  
Doctor of Medical Sciences.

**Leading organization:** **Kuban State Medical University**  
(Russian Federation)

Defense will take place on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 at \_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A. Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru)).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number № \_\_\_\_). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A. Navoiy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 year  
(mailing report № \_\_\_\_ on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 year)



**A. Sh. Inoyatov**  
Chairman of the one-time scientific council  
at the scientific council for the award  
scientific degrees, doctor of medical sciences

**D. N. Achilova**  
Scientific secretary of the one-time scientific council  
at the scientific council for the award  
Doctor of Philosophy (PhD) degrees  
in medical sciences

**N. A. Nuraliyev**  
Chairman of the one-time scientific seminar of the scientific  
council on the basis of the scientific council awarding  
degrees, doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research.** The aim of the research was to develop a differentiated approach to the medical correction of immune disorders in women with external genital endometriosis to increase the efficiency of reproductive recovery.

**The object of the research** was women with a diagnosis of external genital endometriosis, 112 patients and 30 healthy women were taken under the control of the perinatal center of the Xorezm region and 2-clinic Toshkent medical academy.

### **Scientific novelty of the research consists of the following:**

for the first time, a comprehensive examination of women with external genital endometriosis was carried out. It was revealed that the risk factors contributing to the development of endometriosis and infertility, regardless of its severity, include: untimely formation of menstruation, the presence of inflammatory diseases of the pelvic organs of various origins;

for the first time it was shown that in infertility in women with OGE, innate immunity indicators are sharply reduced (CD16 +, IFN $\gamma$  and phagocytosis), and in women with preserved fertility, the level of killer activity and interferon- $\gamma$  are sharply increased;

in the cytokine status for women with OGE, both systemically and locally, a decrease in the level of IL-2 and an increase in the synthesis of IL-4, IL-6, IL-18, MCP-1 and TGF-1 are characteristic. In women with infertility, these changes are more pronounced;

the inclusion of immunomodulatory drugs enhances the effectiveness of surgical and hormonal treatment in women with IGE and infertility, as well as in women with preserved fertility;

with external genital endometriosis, an algorithm for the appointment of combined treatment with the inclusion of immunomodulators in women with infertility and preserved fertility was first developed.

**Implementation of the research results.** On the basis of the obtained scientific results, the guideline "Method of immunocorrection in the integrated tolerance of genital endometriosis" was approved (certificate of the Ministry of Health №8n-r / 449 dated november 30, 2019);

The guideline "Algorithm for assessing systemic immunity in women with genital endometriosis" was approved (certificate of the Ministry of Health №8n-r / 450 dated november 30, 2019). These guidelines allowed early diagnosis of endometriosis, to determine alternative therapy options, taking into account their characteristics. The results obtained have been introduced into the practice of the clinical including the practical activities of the gynecology department of the 2nd TMA clinic and the Khorezm regional perinatal center. (certificate of the Ministry of Health №8n-r / 249 dated november 31, 2019).

**The structure and volume of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, appendices and a list of references. The volume of the thesis is 118 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мусаходжаева Д.А., Арипова Т.У., Ешимбетова Г.З., Магзумова Н.М., Исмоилова Д.У., Маликова Г.Б., Джумаев К.Ч., Файзуллаева Н.Я., Джумаев Д.Н., Азизова З.Б. Субпопуляционный состав лимфоцитов у женщин с генитальным эндометриозом // Журнал теоретической и клинической медицины. - Тошкент, 2018. - С 79-82, (14.00.00.№3).

2. Musakhodjaeva D.A., Aripova T.U., Magzumova N.M., Ismoilova D.U., Djumaeva D.N., Azizova Z.Sh. Subpopulation composition of lymphocytes in women with genital endometriosis // European journal of pharmaceutical and medical research.-USA, 2018. 5(5).897. P. 72-75, Impact Factor 4.

3. Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Магзумова Н.М., Маликова Г.Б., Исмоилова Д.У., Файзуллаева Н.Я., Джумаев К.Ч., Джумаева Д.Н., Азизова З.Б. Особенности состояния иммунной системы женщин с генитальным эндометриозом // Российский аллергологический журнал.-Россия, 2018. -№1, Т15. - С.13-15, (14.00.00.№120).

4. Красильникова А.К., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Анциферова Ю.С., Мусаходжаева Д.А., Исмоилова Д.У. Персонализированный подход к лечению бесплодия при малых формах генитального эндометриоза // Журнал теоретической и клинической медицины, - Тошкент, 2018, №4. -С.101-103, (14.00.00.№3).

5. Магзумова Н.М., Мусаходжаева Д.А., Исмоилова Д.У. Эффективность применения иммунокорректирующей терапии при наружном генитальном эндометриозе // Российский Иммунологический журнал. - Россия, Том 13 (22), 2019, № 2. -С.355-388, (14.00.00.№120)

6. Ismoilova D.U., Magzumova N.M., Musakhodjaeva D.A. Changes in the subpopulation composition lymphocytes in women with genital endometriosis // International Journal of Advanced Science and Technology. –England, 2020, Vol.29, No.5. P.2000-2007, IJAST Copyright ©2020SERSC.SCOPIUS.

**II бўлим (II часть, II part)**

7. Eshimbetova G., Musakhodjaeva D., Choriyev K., Aripova T., Magzumova N., Ismoilova D., Jumaeva D., Azizova Z. The level of cytokines in the peritoneal fluid in women with external genital endometriosis // The World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) All

About Women's Health. In partnership with Reproductive BioMedicine Online (RBMO). -Vienna, Austria, November 30 - December 2, 2017. P.113

8. Исмоилова Д.У., Мусаходжаева Д.А., Магзумова Н.М. Клинико - иммунологические критерии развития генитального эндометриоза у женщин и обоснования дифференцированной иммунокоррекции// “Тиббиётнинг долзарб муаммолари билан бирга болаларни тўлақонли овкатлантиришнинг тамойиллари ва истикболлари” Хорижий олимлар иштирокида Республика илмий амалий анжумани. -Урганч, 2018. -С.129-132.

9. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Магзумова Н.М., Маликова Г.Б., Исмоилова Д.У., Джумаев К.Ч., Файзуллаева Н.Я., Джумаева Д.Н., Азизова З.Ш. Иммунокоррекция в комплексной терапии у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Medical Review, -Баку, 2018. Vol.5. -С.103.

10. Исмоилова Д.У., Мусаходжаева Д.А., Магзумова Н.М., Джумаева Д.Н. Коррекция глюкозаминилмурамилдипептидом в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием. // Сборник материалов Республиканской научно практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка, достижения и перспективы».- Бухара, 2018. -С.41.

11. Diloram Musakhodjaeva, Nargiza Magzumova, Dildora Ismoilova. Immunotherapy for infertility in women with small forms of genital endometriosis// Crosstalk between Innate and Adaptive Immunity in Health and Disease. -Bangkok,Mandarin Hotel, FIMSA-2018. -2018. P. 133.

12. Исмоилова Д.У., Мусаходжаева Д.А., Магзумова Н.М. Показатели врожденного иммунитета у женщин с генитальным эндометриозом // Актуальные вопросы медицинского образования, современные и инновационные методы преподавания. -Ташкент. 2020. Международная онлайн конференция. -С.91-94. DOI 10.26739/conf\_05.

13. Магзумова Н.М., Исмоилова Д.У., Мусаходжаева Д.А. Характеристика клинических показателей у женщин с наружным генитальным эндометриозом // “Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш”Республика илмий – амалий анжумани материаллари. –Андижон, 2020. -480-б.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журналі тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 21.10.2020 йил. Бичими 60x84 1/8.  
«TimesNewRoman» гарнитурда  
рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 3,25. Адади: 100. Буюртма №10

Бухоро шаҳар, М.Иқболқўчаси, 11-уй  
«Садриддин Салим Бухорий» МЧЖ  
босмахонасида чоп этилди.