

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАРЗУЛЛОЕВА НАРГИЗА САЙФУЛЛОЕВНА**

**БАЧАДОН МИОМАСИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН  
АЁЛЛАРДА ТАҚҚОСИЙ ИММУНОКОРРЕКЦИЯНИ  
ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология  
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФАДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)**

**Нарзуллоева Наргиза Сайфуллоевна**

Бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда  
таққосий иммунокоррекцияни патогенетик асослаш..... 3

**Нарзуллоева Наргиза Сайфуллоевна**

Патогенетическое обоснование дифференцированной  
иммунокоррекции у женщин с миомой матки..... 25

**Narzullaeva Nargiza Sayfulloeva**

Pathogenetic substantiation of differentiated  
immunocorrection in women with uterine myom..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 51

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАРЗУЛЛОЕВА НАРГИЗА САЙФУЛЛОЕВНА**

**БАЧАДОН МИОМАСИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН  
АЁЛЛАРДА ТАҚҚОСИЙ ИММУНОКОРРЕКЦИЯНИ  
ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология  
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФАДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib800 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «Ziyonet» таълим ахборот тармоғида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар:**

**Абдурахманов Мамур Мустафаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Ихтиярова Гульчехра Акмаловна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Аюпова Фарида Мирзаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент врачлар малакасини ошириш институти**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qir.ru](mailto:immunologiya@qir.ru)).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

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

**Т.У. Арипова**

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

**З.С. Камалов**

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

**А.А. Исмаилова**

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

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

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда аёллар репродуктив саломатлигини муҳофаза қилиш замонавий соғлиқни сақлашнинг устувор йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...бачадон миомаси билан 25 ёшдан катта аёлларнинг 30% идан ортиғи азият чекмоқда, сўнги йилларда касаллик ёшариб бормоқда ва замонавий гинекологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда»<sup>1</sup>. Турли маълумотларига кўра, «...бачадон миомаси бепуштлиқ, ҳайз кўриш функциясининг йўқолиши, аниқ гормонал касалликлар, қон томир ва психоэмоционал касалликларга олиб келиши кузатилмоқда»<sup>2</sup>. Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомаси ҳолатининг кўп учраши, ўз вақтида уни эрта ташхислаш, профилактика қилиш ва даволашнинг инновацион усулларини ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳон миқёсида репродуктив ёшдаги аёлларда юзага келадиган касалликлар, жумладан бачадон миомаси ривожланиш ҳавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада бачадон миомаси ривожланишининг ҳавф омилларини аниқлаш; аёлларда бачадон миомаси ривожланиш ҳавфига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; касалликни ташхислашда иммунологик маркёрларни аниқлаш; қонда айрим биокимёвий ва гормонал кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш; касалликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш, бачадон миомаси ривожланишига қарши даволаш-профилактик тадбирларни белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Республикамиз соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, репродуктив ёшдаги аёлларни ижтимоий ҳимоя қилиш, хомиладорлик даврида келиб чиқадиган турли асоратларни олдини олиш, айниқса бачадон миомаси бўлган аёлларни комплекс даволашда алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «... аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»<sup>3</sup> вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасини эрта ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2017., <http://www.who.inthehealthinfostatistics>

<sup>2</sup> Радзинский В.Е. и др., 2012; Сидорова И.С., 2013; Вихляева Е.М., 2014; Тихомиров А.Л. и др., 2016

<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.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республикада фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармокология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммони ўрганилганлик даражаси.** Бачадон миомаси кенг тарқалган гинекологик касалликлардан биридир. Бугунги кунда бачадон миомаси билан касалланган беморларнинг 70%и радикал жарроҳлик муолажаларига дуч келмоқда (Доброхотова Ю.Э., 2017). Бу бепуштлиқ, ҳайз кўриш функцияси йўқолиши, аниқ гормонал касалликлар, қон томир ва психоэмоционал касалликларга олиб келади (Волкова Л.Ю., 2016). Ушбу яхши сифатли ўсманинг пайдо бўлиши ривожланиши ва ўсиши механизмлари охиригача аниқланмаган ва мунозараларга сабаб бўлиб келмоқда. Ҳозирги вақтда иммунитет бузилишларининг миома патогенезидаги ўрни муҳокама қилинмоқда (Адамян Л.В., 2017). Миоманинг ўсишида иммун ҳимоянинг заифлашуви яллиғланиш цитокинлари даражасининг ортиши фонида пролиферация ва апоптоз жараёнларини тартибга солувчи, жинсий стероидлар таъсириэканлиги исботланган (Муратова Н.Д., 2017).

Миоманинг ривожланишида кўплаб омилларнинг иштироки мунозара бўлиб қолмоқда. Бачадон миомаси онкопролиферацияси ривожлантириш учун эътироф этилган хавф омилдир (Исанбаева Л.М., 2018). Миоматоз тугунларнинг турли хил вариантларида цитокинларининг концентрацияни аниқлаш миома патогенези изоляциясини, патогенетик профилактика ва даволаш усуллари ишлаб чиқишга имкон беради.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, соғлиқни сақлаш амалиёти учун бачадон миомаси ривожланиш хавфи бўлган репродуктив ёшдаги аёлларда сифатли, рационал, патогенетик асосланган ташҳислаш, кузатиш ва профилактика қилиш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказиш долзарб ва амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.002 «Бухоро худуди иссиқ иқлими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташҳислаш,

даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда таққосий иммунокоррекцияни патогенетик асослашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Бухоро вилояти бўйида бачадон миомасининг кўп тарқалган шакллари клиник кечиши хусусиятларини тавсифлаш;

бачадон миомаси бўлган беморларда фаоллаштирувчи маркёрли лимфоцитлар (CD25+, CD71+, CD95+) сони ҳамда ялиғланишга хос (IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ ) ва ялиғланишга қарши (IL-10) цитокинлар миқдорини аниқлаш;

бачадон миомаси бўлган беморларни клиник шаклларига хос комплекс даволашда иммунокоррекцияловчи терапиянинг самарадорлигини аниқлаш;

бачадон миомали аёлларда асосланган дифференцирланган иммунокоррекция учун ўсма клиник шаклларининг иммунологик мезонларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида репродуктив ёшдаги бачадон миомаси ташҳиси билан Бухоро вилояти перинатал маркази ҳамда шаҳар туғруқ комплекси назоратида бўлган 115 нафар бемор ва 30 нафар соғлом аёллар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида аёллар вена қони ва зардоби умумклиник, иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

илк бор меноррагия ва бепуштлик билан кечган симптомли бачадон миомали аёлларда ўрта фазали фаоллаштирувчи маркёрли лимфоцитлар (CD71+) сонининг камайишига тескари пропорционал равишда эрта фазали фаоллаштирувчи маркёрли лимфоцитлар (CD25+) ва лактоферрин миқдорининг кескин ортиши аниқланган;

илк бор симптомсиз кичик хажмли бачадон миомали аёлларда фаоллаштирувчи CD71+ маркёрли лимфоцитлар сонининг ортишига боғлиқ CD95+ маркёрли хужайралар ва лактоферрин миқдорини кескин камайиши исботланган;

бепуштлик ва катта хажмли ўсма билан кечган симптомсиз бачадон миомали аёлларда прогестерон миқдорининг кескин ортишига пропорционал равишда IL-6 миқдорининг ортиши ҳамда ўсма хажми катталашувига мос равишда TNF- $\alpha$  миқдорининг ортиши аниқланган;

меноррагия билан кечган бачадон миомали аёлларда ўзаро пропорционал равишда кортизол ҳамда ялиғланишга хос IL-18 цитокин миқдорининг ортиши қондаги гемоглобин кўрсаткичининг камайишига боғлиқлиги исботланган;

жуда катта хажмдаги ўсма билан кечган бачадон миомали аёлларда юқори эстрадиол миқдори фонида ялиғланишга хос TNF- $\alpha$  ва IL-18

цитокинлар миқдорлари ортиши билан кечувчи фаоллашган иммун яллиғланиш жараёни аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

улипристал ацетат ва иммуномодулятор Т-лайф препаратлари 3 см дан кичик ўлчамли симптомли бачадон миомасини комплекс даволашда самарадорлиги асосланган;

иммуномодулятор Ликопид препарати билан гормонал препаратларни биргаликда қўллаш симптомсиз кичик ўлчамли бачадон миомаси даволашда самарадор эканлиги аниқланган;

репродуктив ёшдаги аёлларда симптомсиз бачадон миомасининг хавф омилларини аниқлаш бўйича цитокин синтезини таҳлил қилиш ёрдамида прогноз стратегияси ишлаб чиқилган, бу ўз вақтида даволаш ва профилактика чораларини кўриш имконини беради.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда таққосий иммунокоррекцияни патогенетик асослаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда фаоллаштирувчи маркёрли лимфоцитлар (CD25+, CD71+, CD95+) сони ҳамда яллиғланишга хос (IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ ), яллиғланишга қарши (IL-10) цитокинлар миқдорининг ўзгариши, гормонлар (прогестерон, эстрадиол, кортизол) миқдорининг ортиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бачадон миомаси билан хасталанган аёлларни даволашда улипристал ацетат ва иммуномодулятор Т-лайф препаратлари 3 см дан кичик ўлчамли симптомли бачадон миомасини комплекс даволашда самарадорлиги асосланганлиги, иммуномодулятор Ликопид препарати билан гормонал препаратлардан кейин қўллаш симптомсиз кичик ўлчамли бачадон миомаси даволашда самарадор эканлиги аниқланганлиги, репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомаси турли шакллари ривожланиши истикболини белгилаш, олдини олиш ва даволаш стратегияси ишлаб чиқилганлиги, асоратларини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.



**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда таққосий иммунокоррекцияни патогенетик асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бачадон миомаси ривожланишида иммунологик кўрсаткичларнинг диагностик аҳамияти» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 05 июлдаги 8н-д/169-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда иммунитетнинг цитокинлари бўғинидаги бузилишларни эрта аниқлаш, ўз вақтида даволашнинг оптимал усулларини танлашга ва касалликнинг олдини олишга хизмат қилган;

«Бачадон миомаси билан аёлларда иммунокоррегирловчи даволашнинг самарадорлиги» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 05 июлдаги 8н-д/169-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бачадон миомаси билан хасталанган аёлларни даволашда улипристал ацетат, иммуномодулятор Т-лайф ва ликопид репаратларини қўллаш орқали касаллик ривожланиши ва келиб чиқадиган асоратларини олдини олишга хизмат қилган;

бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда патогенетик асосланган иммунокоррекцияли комплекс даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси, Бухоро вилояти перинатал маркази, Пешкў ва Жондор тумани тиббиёт бирлашмалари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 27 декабрдаги 8н-з/257-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширган, ташҳислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали унинг самарадорлигини ошириш, асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, жарроҳлик аралашувлар миқдорини камайтириш ва аёлларда репродуктив функциясини сақлаб қолишга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 129 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва замон талабига жавоб бериши асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объекти ва предмети шакллантирилган, илмий тадқиқот ЎЗР

фан ва технологияларининг илғор йўналишларига мувофиқлаштирилган, тадқиқотнинг илмий янгиликлари ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга жорий қилиш бўйича нашр этилган илмий мақолалар ва диссертация тузилиши маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Аёлларда бачадон миомаси муаммосининг замонавий тақдимоти (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида замонавий адабиётлар таҳлили, шу жумладан, назарий жиҳатлари таҳлил қилинди ва бачадон миомаси муаммолари, ташҳиси ва даволашнинг иммунологик жиҳатлари, мавжуд ташҳиси ва олдини олиш усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинди, шунингдек, ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган муаммолар аниқланган.

Диссертациянинг «**Бачадон миомаси бўлган аёлларда тадқиқот материали ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва тадқиқот услари тавсифланган. 2015 йилдан 2019 йилгача бўлган вақтда маслаҳат поликлиникаси, вилоят перинатал маркази ва шаҳар туғруқ комплекси гинекология бўлимига 250 нафар аёлларга бачадон миомаси ташҳиси қўйилган. Уларнинг бачадон миомасининг турли клиник кўринишлари кузатилган 115 нафари тадқиқотларга жалб қилинган. Ташҳис клиник, инструментал, лаборатор текширувлари асосида аниқланган.

Барча аёлларда жинсий гормонлар миқдори стандарт тўпламлардан фойдаланган ҳолда радиоиммунологик усул ёрдамида аниқланган. Цитокинлар концентрацияси (IL-10, IL-8, IL-18, IL-6 ва TNF- $\alpha$ ) иммунофермент таҳлил усули билан аниқланган. Санкт-Петербург Ўта Соф Биопрепаратлар Илмий-Тадқиқот Институти «Цитокин» МЧЖ реактивлари ишлатилган. Фаоллашиш маркёрлари бор лимфоцитлар (CD25, CD71 ва CD95) миқдорини аниқлаш LT сериясига (МЧЖ «Сорбент», Москва) мансуб моноклонал антителоларни қўллаган ҳолда Гариб Ф.Ю. ва ҳаммуал. (1995) усули ёрдамида ўтказилган. Тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтида (директор – академик Арипова Т.У.) ўтказилган. Иммунологик тадқиқотлар уч марта: даволашгача, гормонотерапиядан сўнг ва иммунокоррекциядан кейин амалга оширилган.

Текширилган пациентларни даволаш сифатида куйидагилар қўлланилган: улипристал ацетат 3 ой давомида 5 мгр дан ҳар куни, 2 ойлик танаффусдан сўнг яна 3 ой 5 мгр дан ҳар куни. Вирусга қарши препарат (ацикловир, циклоферон) йўриқнома бўйича. Зарурат бўлганда гемоглобин миқдорини ошириш учун препаратлар қўллаш. Иммунокоррекцияловчи препаратлар гормонотерапиядан сўнг иммун тизими кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда: Т-лайф - 10 мг дан мушак ичига, 5 кун давомида ва яна 5 та инъекция кун ора, Ликопид - 10 мл дан сублингвал 10 кун давомида.

Тадқиқот натижалари Лакин Г.Ф. (1990) бўйича вариацион статистика усули билан ишланган. MS Excel 4,0 дастурий воситаларидан фойдаланган ҳолда компьютерда материаллар ва график тасвирларни статистик ишлаш

амалга оширилган. Маълумотлар ишончилиги ишончлилик мезонлари (t) ёрдамида баҳоланган.

Диссертациянинг «**Бачадон миомаси бўлган аёлларнинг соматик ва репродуктив анамнезини таҳлил қилиш**» деб номланган учинчи бобида назоратда бўлган аёлларни клиник ва инструментал текшириш натижалари баён қилинган. Тадқиқотда қўйилган муаммоларни ҳал қилиш учун текширилган барча беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 57 нафар симптомли ва 58 нафар симптомсиз бачадон миомаси билан хасталанган аёллар. 30 нафар амалий жиҳатдан соғлом аёллар назорат гуруҳини ташкил этган.

Меноррагия билан кечган симптомли бачадон миомаси бўлган аёлларда менструал циклнинг шаклланиши 14-15 ёшда ва 3 нафар аёлда 16 ёшда бўлган. Чаноқ соҳасида оғриқ симптоми бўлган аёллар анамнези таҳлили менструал циклнинг шаклланиши 12-13 ёшда бўлганлигини кўрсатган. Бепушт бўлган аёлларнинг асосий қисмида 15-16 ёшда менструал цикл кечикканлиги аниқланган. Кўпчилик симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёллар гуруҳида менструал цикл шаклланиши 12-14 ёшда бўлганлиги кузатилган. Менструал циклнинг ўртача давомийлиги  $28,5 \pm 0,2$  кун, менструал циклнинг давомийлиги  $4,5 \pm 0,1$  кун бўлган.

Текширилганларнинг асосий қисмини 20 ёшдан 45 ёшгача бўлган аёллар ташкил қилган. Бу нафақат соғлом ва ижтимоий аҳамиятга эга, балки жинсий фаол репродуктив ёшдир. Симptomли бачадон миомаси билан касалланган ва тадқиқотларга жалб қилинган аёллар гуруҳига киритилганларнинг 14 нафари интеллектуал фаол аёллар, 12 нафари жисмоний фаол аёллар, 15 нафари аёллар қишлоқ хўжалик ишлари билан бандлар, 16 нафари эса уй бекалари бўлган. Симptomсиз бачадон миомаси бўлган беморларнинг аксарияти жисмоний фаолият билан шуғулланган ( $n=17$ ), зиёли аёллар ва қишлоқ хўжалиги ишлари билан банд бўлганлар 12 нафарданни ташкил этган, 15 нафар беморлар уй бекалари бўлган ҳолда, 3,4%и ( $n=2$ ) талабалар бўлган. Улар касби бўйича таҳлил қилинганда иш билан бандлик имкониятлари, шароитлари, иш билан бандлик омиллари пайдо бўлиши ва ривожланишига мумкин бўлган таъсир ҳисобга олинган. Бачадон миомасининг турли клиник шакллари тадқиқотларга жалб қилинганларнинг касби билан боғлиқ бўлмаган.

Яшаш жойининг таҳлили шуни кўрсатдики, симптомли бачадон миомаси қишлоқ аҳолиси орасида тез-тез учраган, симптомсиз бачадон миомаси эса кўпроқ шаҳар аҳолиси орасида кузатилган.

Бачадон миомасининг турли клиник кечишига эга бўлган аёлларда ҳайз функциясининг шаклланиш даври хусусиятлари таҳлили ўтказилган. Меноррагия билан симптомли бачадон миомаси бўлган аёлларда ҳайз циклининг шаклланиши 14-15 ёшда, 3 нафар аёлда эса 16 ёшда бўлган. Оғриқ симптоми бўлган аёллар анамнезининг кўрсатишича, уларнинг кўпчилиги 12-13 ёшларда ҳайз цикли бошланган. Бепуштликл билан оғриган аёлларнинг кўпчилигида ҳайз циклининг шаклланиши бирмунча кеч - 15-16 ёшларда бўлган. Беморларнинг аксарияти 30 ёшдан олдин турмуш қургани

аниқланган. 30 ёшдан сўнг назорат гуруҳида 6 нафар аёл турмушга чиққан. Кичик чанокда оғриқ ва бепуштлик бўлган гуруҳда 30,0% ва 31,5% аёллар 30 ёшдан кейин турмуш қуришган. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, меноррагия шаклида клиник намоён бўлган симптомли бачадон миомаси бўлган аёллар орасида 72.2%, оғриқ симптоми бўлган аёлларда 60.5%, бепуштлик аниқланган аёллар орасида бачадон миомаси субмукоз шакли 52.6% ҳолларда кузатилган. Симptomсиз бачадон миомали аёллар гуруҳида субмукоз шакл кичик ўлчамли бачадон миомаси бўлган беморларнинг 52.6%ида, катта ўлчамли бачадон миомаси бўлган аёллар орасида 47.4% ҳолатда кузатилган, бепушт бўлганларнинг 47.4%ида тугуннинг интрамурал шакли аниқланган.

Бачадон миомаси билан текширилган беморларда соматик касалликлар нисбатан юқори даражаси қайд этилган. Соматик касалликларнинг асосий қисмини турли даражадаги камқонлик ташкил этган. Қалқонсимон без билан боғлиқ эндокрин касалликлар (n=51, 44,3%) кам учраган. Юрак қон томир тизими касалликлари 20,8%, нафас олиш тизими касалликлари 15,6%, ошқозон-ичак тракти функционал касалликлари 26,08%, айириш аъзолари касалликлари 23,4% аёлларда аниқланган. Турли аллергик касалликлар ҳам кенг тарқалган (31,3%). Кам жисмоний фаолият ва тез-тез стресс билан бирга ортикча вазн аёлларда бачадон миомаси (n=24, 20,8%) пайдо бўлишига ҳисса қўшадиган омилларга ишора қилган. Бачадон миомасининг турли клиник кўринишларига эга бўлган аёллар орасида (n=33, 28,7%) неврозлар ва неврозга ўхшаш ҳолатлар ҳам кам учраган.

Ҳозирги вақтда турли вирусларга антителолар пайдо бўлиш частотаси ортиб бормоқда. Кўпчилик аёллар анамнездан маълум бўлишича, 115 нафар (64.3%) текширилганларда оддий герпес вируси, ЦМВ ва бошқалар аниқланган. Маълумотларга кўра, герпес вируси оқибатида ўткир ёки қайталанувчи инфекция бачадон миомаси тез ўсишини келтириб чиқарувчи омиллардан бири бўлиши мумкин. Бундан ташқари, бачадон миомаси хавфини баҳолашда унинг ривожланиши генетик мойиллиги истисно қилинмайди, бу анамнезга кўра, 19 нафар сўровда иштирок этган аёлларда (16.5%) қайд этилган. Шуни таъкидлаш керакки, тадқиқот экстрагенитал патологиянинг ўткир кўринишисиз, яъни ремиссияда касалликлар аниқланган беморларни ўз ичига олган. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, бачадон миомаси мавжудлигидан ташқари, текширилган беморларда гинекологик касалланиш юқори бўлган. Бачадон миомаси бўлган ҳар бир беморда ўртача иккита ёндош гинекологик касаллик кузатилган. Сурункали эндометрит беморлар касаллик тарихида энг кўп учраган. Меноррагия билан оғриган аёлларда 22,2% ҳолларда ва бепуштликнинг ҳар иккинчи ҳолатида (52,6%) содир бўлган. Симptomсиз бачадон миомаси, миоманинг кичик ўлчамли бўлган аёлларнинг 50,0%ида ва бачадон миомаси катта ўлчамли билан аёллар 75,0%ида аниқланган. Тухумдон кисталари катта ўлчамли бачадон миомаси бўлган 14 аёлларда ва кичик ўлчамли бачадон миомали 19 нафар аёлларда кузатилган. Эндометриоз бепуштлик билан 40% дан ортик

аёлларда ва катта ўлчамли бачадон миомасида 50% аёлларда симптомсиз кечган. Аднексит, эндоцервицит ва кольпит каби кичик чанок аъзоларининг яллиғланиш касалликлари текширган аёллар орасида симптомли ва симптомсиз бачадон миомаси кенг тарқалган. Бачадон миомаси бўлган беморларнинг репродуктив функцияси ҳомиладорликнинг нисбатан юқори учраш даражаси билан ажралиб турган, уларнинг аксарияти абортлар билан тугаган. Олинган маълумотларни таҳлил қилиш кўплаб абортлар чанокда сурункали яллиғланиш жараёнларининг ривожланишига олиб келиши мумкин деган хулосага келишга имкон берган яъни миометрийнинг яхлитлигини бузадиган омил сифатида тавсифланган.

Гормон даражасини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, меноррагия ( $P<0,05$ ) ва оғриқда ( $P<0,05$ ) менструал циклнинг 5-6 кунларида ФСГ сезиларли даражада ошган, бепушт бўлган аёлларда эса назорат гуруҳига нибатан ( $P<0,05$ ) камайган. Менструал циклнинг 14-кунида ЛГ даражаси бепушт аёлларда ишонарли даражада ошган ( $P<0,05$ ). Бепушт аёлларда пролактин ( $P<0,001$ ), прогестерон ( $P<0,05$ ) ва эстрадиол ( $P<0,01$ ) концентрацияси ишонарли ошган. Симптомли бачадон миомаси бўлган аёлларнинг меноррагия турида кортизол даражаси кўпайган ( $P<0,05$ ). Симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларда бачадон миомаси ўлчами катта бўлганда ФСГ даражаси назорат гуруҳига қараганда ( $P<0,05$ ) сезиларли даражада ошган ва ЛГ даражаси ( $P<0,05$ ) камайган. Симптомсиз бачадон миомаси билан эстрадиол даражаси миома турига боғлиқ бўлмаган.

Диссертациянинг «**Бачадон миомаси турли клиник белгиларида иммунологик омиллар хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида иммунологик таҳлиллар 2 қисмдан тузилган. Биринчи қисмда «Симптомли бачадон миомали аёллар иммунологик таснифи» яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар, ўткир фаза оқсилли лактоферрин миқдори, фаоллашиш маркёрлари лимфоцитлар даражасини ўрганиш учун ўтказилган тадқиқотлар натижалари кўрсатилган.

Клиник белгилари турли кўринишларда бачадон миомаси билан аёлларга хос периферик қон лимфоцитлари фаоллашиш хусусиятларини аниқлаш учун, меноррагия, чанок соҳасидаги оғриқ ва бепуштлик билан шикоят қилган аёлларда фаоллашиш маркёрлари қатори қиёсий таҳлили ўтказилган. Текширилганда CD25+-хужайраси эрта босқичли фаоллашиш маркёрлари, CD71+-молекуласи ўрта босқичли фаоллашиш маркёрлари экспресс хусусиятини баҳолаган. Бундан ташқари CD95+-молекуласи экспресс даражасини аниқлаш хужайраларнинг апоптозга тайёрлигини баҳолаган (1-жадвал). Олинган натижалар, клиник кўринишлардан қатъий назар, бачадон миомаси бўлган аёлларнинг периферик қонда CD25+-молекуласи ( $P<0,05$ ) юзасида ифодаланган лимфоцитлар миқдори сезиларли даражада ошганлигини кўрсатган.

Уларнинг юзасида CD71+-молекулаларини ифодаловчи фаоллашган лимфоцитлар даражаси бир биридан фарқ қилди. Шундай қилиб, бепуштлик

ва қон кетишида унинг даражаси назорат қийматларидан ( $P < 0,01$ ) анча паст бўлган. Чаноқ соҳаси оғриётган аёлларда эса бу кўрсаткич назоратдаги шу кўрсаткичга нисбатан сезиларли даражада ошган ( $P < 0,05$ )

1-жадвал

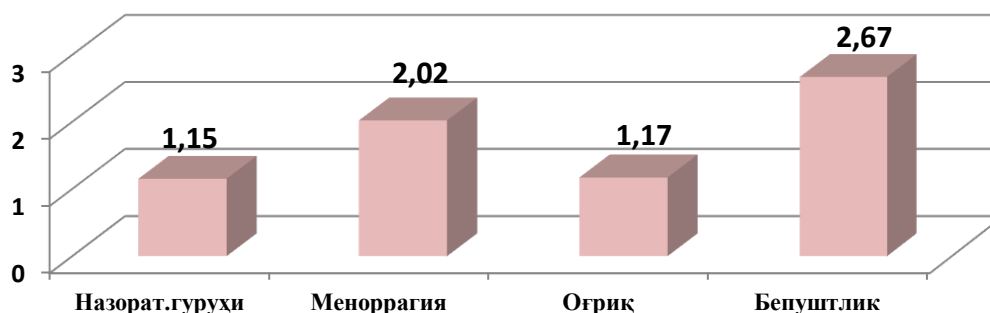
Симптомсиз бачадон миомали аёлларда периферик лимфоцитлар фаоллашиш маркёрлари фенотиби хусусиятлари ( $M \pm m$ )

| Текширилган гуруҳлар  | CD25+, %         | CD71+, %         | CD95+, %         |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Назорат гуруҳи, n= 30 | $21,6 \pm 0,9$   | $18,7 \pm 0,8$   | $24,5 \pm 1,0$   |
| Меноррагия, n=18      | $25,5 \pm 1,1^*$ | $12,4 \pm 0,6^*$ | $18,3 \pm 0,9^*$ |
| Оғриқ синдроми, n=20  | $26,9 \pm 1,0^*$ | $22,8 \pm 0,9^*$ | $18,6 \pm 0,7^*$ |
| Бепушлик, n= 19       | $32,4 \pm 1,1^*$ | $12,1 \pm 0,7^*$ | $20,2 \pm 0,8^*$ |

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан қийматлар ишончилиги ( $P < 0,05 - 0,001$ )

Клиник намоён бўлишига қараб бачадон момаси билан аёллар хусусиятини назорат гуруҳи ( $P < 0,05$ ) маълумотлари билан солиштирганда CD95+-лимфоцитлар миқдори камайганлиги аниқланган.

Олинган натижаларга асосланиб, лимфоцитлар фаоллашиш индексини эрта фаоллашув лимфоцитлар сонининг нисбатидан олиб ташланган. CD25+ ва фаоллашишнинг ўртача босқичлари (CD71+) 1-расмда кўрсатилган.



1-расм. Лимфоцитлар фаоллик нисбати CD25/CD71-лимфоцитлар фаоллик индекси (ЛФИ), бирлик

Кўриниб турибдики, лимфоцитлар фаоллик индекси (ЛФИ) бепушт аёлларда 2,67 бирликка кўпайган. Клиник кўринишларга эга симптомли бачадон миомаси бўлган беморларнинг 3 нафарида кўп қон кетиш, 4 нафарида чаноқ соҳаси оғриғи бўлган аёлларда иккиламчи бепуштлик кузатилганлиги, аёлларда 2,5 бирликдан юқори эканлигини кўрсатган. Шунинг учун ЛФИ бепуштликнинг истиқболни белгиловчи мезони сифатида ишлатилиши мумкин.

Миомаси бўлган аёлларнинг периферик қон зардобида лактоферрин (ЛФ) концентрацияси ўрганилган. ЛФ даражаси  $2480 \pm 25,7$  нг/мл ёки  $1125 \pm 21,6$  нг/мл ( $P < 0,001$ ) кўп миқдорда қон кетган аёлларда кескин ошган. Чаноқ соҳасида оғриқ бўлган аёлларда ЛФ даражаси 1,55 марта ошган ва ўртача  $1750 \pm 18,3$  нг/мл ( $P < 0,01$ ) бўлган. Бепушт бўлган аёлларда ЛФ миқдори

назорат гуруҳига ва чаноқ соҳасида оғриқ бўлган аёлларга қараганда юқори, аммо менорагия бўлган аёлларига нисбатан паст -  $1967 \pm 18,5$  нг/мл ( $P < 0,01$ ).

Таҳлилларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларни ўрганиш турли касалликларни ташхислаш ва мониторинг қилишда фойдали маълумотлар беради. Бу бачадон миомаси бўлган аёлларда иммун тизими ҳолатини баҳолашда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар концентрациясини аниқлаш имконини берган. Бачадон миомаси бўлган барча аёлларда IL-6 даражаси ошган ( $P < 0,01$ ) (2-жадвал).

2-жадвал

Текширилган аёлларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ( $M \pm m$ )

| Цитокинлар, пг/мл | Назорат гуруҳи | Меноррагия        | Оғриқ             | Бепуштлиқ        |
|-------------------|----------------|-------------------|-------------------|------------------|
| IL-6              | $20,8 \pm 1,3$ | $69,3 \pm 5,1^*$  | $57,8 \pm 4,9^*$  | $72,4 \pm 6,7^*$ |
| IL-8              | $28,7 \pm 1,4$ | $80,6 \pm 7,2^*$  | $76,8 \pm 5,3^*$  | $64,5 \pm 5,4^*$ |
| IL-18             | $68,6 \pm 4,7$ | $134,7 \pm 7,1^*$ | $115,6 \pm 6,8^*$ | $94,3 \pm 5,7^*$ |
| IL-10             | $14,9 \pm 1,2$ | $24,8 \pm 1,4^*$  | $20,3 \pm 1,2^*$  | $22,4 \pm 1,3^*$ |
| TNF- $\alpha$     | $34,1 \pm 1,8$ | $73,4 \pm 5,4^*$  | $81,5 \pm 6,3^*$  | $89,6 \pm 6,4^*$ |

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан қийматлар ишончилиги ( $P < 0,05 - 0,001$ ).

Ўсма жараёнида қон зардобидида IL-8 миқдори ошганлиги кузатилган. Меноррагия симптоми бўлган аёлларда унинг даражаси назорат қийматларидан 2,8 марта ( $P < 0,01$ ) юқори бўлган. Ушбу даражадан бироз пастроқ кўрсаткич ( $P < 0,01$ ) чаноқ соҳасида оғриқ бўлган аёлларда кузатилган. Бепушт бўлган аёлларда IL-8 даражаси ўртача 3,5 марта назорат гуруҳи кўрсаткичлардан ( $P < 0,001$ ) ташкил қилган.

IL-18  $\gamma$ -интерферон-индуцирланган омил, яллиғланиш цитокинлари, макрофаглар ва тананинг бошқа хужайралари томондан синтезланади. У талоқ ичидаги табиий киллер хужайраларнинг фаоллигини оширади. Тадқиқотларда ушбу цитокиннинг максимал қиймати қон кетиши кўп бўлган аёлларда қайд этилган бўлиб, бу назорат гуруҳининг қийматларидан 2 марта юқори ( $P < 0,01$ ) бўлган. Чаноқ соҳасида оғриқ бўлган аёлларда IL-18 даражаси 1,7 марта назорат қийматидан кўп, 1- ва 2-гуруҳдаги беморларга нисбатан бепушт бўлган аёлларда IL-18 паст, аммо назорат қийматларидан анча юқори ( $P < 0,05$ ) бўлган.

IL-10 - бу яллиғланишга қарши цитокин. Ўсмалари бўлган беморлар қонида IL-10 концентрациясининг ортиши шиш пайдо бўлиши ва ўсишига хос бўлган салбий белгидир. Бачадон миомаси бўлган аёллар қон зардобидаги цитокин IL-10 даражаси меноррагия клиник шакли бўлган аёлларда максимал қиймат билан сезиларли даражада ошган ( $P < 0,05$ ). Кўп қон кетган аёлларга қараганда бироз кам, аммо чаноқ соҳасида оғриқ бўлган аёлларда ( $P < 0,05$ ) нибатан сезиларли даражада юқори. Бепушт бўлган аёлларда IL-10 яллиғланишга қарши цитокин даражаси ҳам назорат қийматига нисбатан сезиларли даражада ошган ( $P < 0,05$ ).

Ўсма некрози омили (TNF- $\alpha$ ) яллиғланиш цитокинидир. Бачадон миомаси бўлган барча аёлларда унинг даражаси сезиларли даражада юқори. Кўп қон кетиши симптомида унинг ўртача қиймати юқори ( $73,4 \pm 5,4$  пг/мл,  $P < 0,01$ ) бўлган. Чаноқ соҳасидаги оғриқда TNF- $\alpha$  миқдори 2,4 марта назорат гуруҳининг қийматларидан юқори бўлган ( $P < 0,01$ ). Бепуштликда TNF- $\alpha$  даражаси 2,63 марта назорат гуруҳи қийматларидан юқори бўлган ( $P < 0,001$ ).

Шундай қилиб, турли клиник белгилари бўлган бачадон миомасида иммун номутаносиблик ўсиш борлиги аниқланган: фаол лимфоцитлар таркиби ўзгариши фонида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар, лактоферрин концентрацияси ошиши бачадон миомаси патогенезида мумкин бўлган боғланишлар сифатида қаралган.

Диссертация тўртинчи бобининг иккинчи қисмида симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларда миома тугуни ривожланиш жараёнларини тартибга солишда иммун бузилишларнинг натижалари келтирилган. Периферик қонда фаоллашиш маркёри белгиси ва цитокин даражаси билан лимфоцитлар популяцияси таркибининг қиёсий таҳлили ўтказилган. 2-гуруҳни ташкил қилган 58 нафар аёллар икки гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ - 38 нафар кичик ўлчамли бачадон миомаси ва 2-гуруҳ - 20 нафар катта ўлчамли бачадон миомаси бор аёллар.

3-жадвалда турли ўсиш бочқичларидаги бачадон миомаси билан аёлларнинг периферик қон зардобида фаоллашиш лимфоцитларини тавсифловчи маълумотларни беради. Бачадон миомаси бўлган беморлардан олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, кичик ўлчамдаги бачадон миомасида назорат гуруҳининг параметрларидан сезиларли даражада ошган, фаоллашиш дастлабки босқичларида бўлган ҳужайралар таркиби, бу CD25+ ( $P < 0,05$ ) молекуласи фаоллашиш маркёрли лимфоцит юзасида ифодаланган.

Ташқи кўринишига кўра, тизимли циркуляцияда чала ва етилган лимфоцит ҳужайраларни фарқлаш жараёнини бузилиши, ўз навбатида иммун назоратни пасайишига ва ўсма тез ўсиши ва ривожланишига олиб келади. Иммун тизим ҳужайраларининг функционал ҳолати ҳақида муҳим маълумотлар уларнинг апоптоз хусусиятларини ўрганади.

3-жадвал

Симptomсиз бачадон миомасида фаоллашиш маркёрли лимфоцитлар миқдори ( $M \pm m$ )

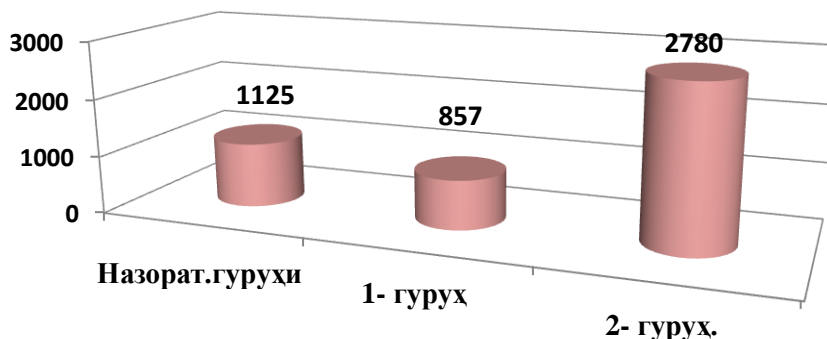
| Кўрсаткичлар       | Назорат гуруҳи, n=30 | Симptomсиз бачадон миомали аёллар |                   |
|--------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------|
|                    |                      | 1- гуруҳ, n=38                    | 2- гуруҳ, n=20    |
| CD25+, %           | $21,6 \pm 0,9$       | $25,8 \pm 1,0^*$                  | $29,7 \pm 1,2^*$  |
| CD71+, %           | $18,7 \pm 0,8$       | $34,6 \pm 1,2^*$                  | $12,4 \pm 0,6^*$  |
| CD95+, %           | $24,5 \pm 1,0$       | $22,3 \pm 0,9$                    | $18,6 \pm 0,9^*$  |
| Лактоферрин, нг/мл | $1125 \pm 21,6$      | $857 \pm 12,3^*$                  | $2780 \pm 22,1^*$ |

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан қийматлар ишончилиги ( $P < 0,05 - 0,001$ )



3-жадвалдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, CD95+-лимфоцитлар даражаси бачадон миомаси бўлган аёлларда камайди, ammo ишончли пасайиш фақат тез ўсувчи бачадон миомаси бор аёллар гуруҳида кузатилган.

Турли хил ўсмаси бўлган аёлларга ЛФ даражасини ўрганиш 2-расмда келтирилган.



2-расм. Текширилган аёлларда лаптоферрин миқдори, нг/мл

2-гуруҳдаги аёллар назорат гуруҳи аёллари маълумотларига кўра ( $P < 0,01$ ) 2 марта ва 1-гуруҳ аёлларига нисбатан ( $P < 0,001$ ) 3 марта ошган (4-жадвал). Зардобдаги цитокинлар даражасини ўрганиш симптомсиз бачадон миомаси кичик ўлчамли тури бўлган аёлларда стабил IL-6 мавжудлигини кўрсатди, бироқ назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли фарқи йўқ.

Тез ўсадиган бачадон миомаси бўлган аёлларда IL-6 даражаси сезиларли даражада ошган ( $P < 0,001$ ). 2-гуруҳдаги аёлларда IL-8 миқдори 3 марта ошган ( $P < 0,001$ ). Шунинг таъкидлаш керакки, IL-8 миқдорининг ошиши билан лаптоферрин даражасининг ошиши кузатилган, бу ушбу цитокин синтезини индукциялашда унинг ўрнини тасдиқлайди. Тадқиқот натижаларида фақат катта ўлчамли бачадон миомасида зардобда IL-6 ва IL-8 концентрациялари ошиши кузатилган ва Ефремова А.В. (2005) ва Ciavattini А. (2013) назариялари бу жараённи тасдиқлаган ва кичик ҳажмли бачадон миомасида цитокин ўзгариши ҳақида маълумотлар йўқлигини кўрсатган.

4-жадвал

Симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларда цитокинлар миқдори, ( $M \pm m$ )

| Цитокинлар,<br>пг/мл | Назорат<br>гуруҳи, n=30 | Симптомсиз бачадон миомаси |               |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|---------------|
|                      |                         | 1-гуруҳ, n=38              | 2-гуруҳ, n=20 |
| IL-6                 | 20,8 ± 1,3              | 23,7 ± 1,1                 | 78,5 ± 4,2*   |
| IL-8                 | 28,7 ± 1,4              | 35,4 ± 1,5*                | 85,8 ± 5,6*   |
| IL-18                | 68,6 ± 4,7              | 70,3 ± 3,9                 | 104,5 ± 4,9*  |
| IL-10                | 14,9 ± 1,2              | 18,7 ± 1,4*                | 28,2 ± 1,5*   |
| TNFα                 | 34,1 ± 1,8              | 79,3 ± 3,8*                | 127,8 ± 5,7*  |

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан қийматлар ишончилиги ( $P < 0,05 - 0,001$ )

Оддий миома шакли бўлган аёлларда IL-18 даражаси назорат гуруҳидаги аёлларга ( $P < 0,05$ ) нисбатан юқори, тез ўсаётган бачадон миомали аёлларда

эса  $104,5 \pm 4,9$  пг/мл ни ташкил этган ( $P < 0,05$ ). Тез ўсувчи бачадон миомаси бўлган аёлларда IL-10 даражаси ( $P < 0,05$ ) сезиларли даражада ошган, 2-гуруҳдаги аёлларда ( $P < 0,01$ ) бу кўрсаткич соғлом аёллар гуруҳидан 2 марта юқори бўлган.

TNF- $\alpha$  даражаси кичик ўлчамли бачадон миомали аёлларда назорат гуруҳида аёллар маълумотларига ( $P < 0,01$ ) нисбатан 2 марта ошган. TNF- $\alpha$  даражаси катта ўлчамли бачадон миомали аёлларда назорат гуруҳидаги аёлларга ( $P < 0,001$ ) нисбатан 3,7 марта кўп ва 1-гуруҳ аёлларига ( $P < 0,05$ ) нисбатан 1,6 марта юқори бўлган.

Кузатишлар асосида TNF- $\alpha$  этиопатогенезда ва бачадон миомасининг клиник кўринишида муҳим цитокин эканлигини кўрсатган. Ушбу патологиянинг ривожланиши, шунингдек унинг аломатлари амалга ошириш бачадон миомасига қарши курашда потенциал мақсадлар бўлган гормонлар ва цитокинлар билан ўзаро боғлиқлик орқали амалга оширилади.

Бачадон миомаси бўлганда аёллар иммун тизими ҳолатида ўзгаришлар кузатилган, бу эса иккинчи даражали иммун танқислиги ҳисобланган.

Шундай қилиб, бачадон миомаси турли патогенетик механизмлар орқали амалга ошириладиган аёлларнинг репродуктив тизими полиэтиологик касаллиги бўлиб, унинг олдини олиш ва даволаш учун патологияни ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқишда комплекс инновацион ёндашувни ишлаб чиқиш зарур.

Диссертациянинг «**Бачадон миомаси кузатилган аёлларни иммунокоррегик даволашга қиёсий ёндошув**» деб номланган бешинчи боби бачадон миомали аёлларнинг клиник ва иммунологик параметрлари динамикасига бағишланган.

Симптомли бачадон миомаси бўлган 57 аёл комплекс терапия қабул қилиб, улипристал ацетат гормонал препаратини -3 ойлик суткалик 5 мг, 2 ойлик танаффус ва яна 3 ойлик суткалик 5 мг схема бўйича ўз ичига олган. Кўрсатмаларга кўра, гемоглобинни ошириш учун препарат киритилган (кўрсатмаларга мувофиқ схема бўйича ферлатум). Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, Улипристал ацетат препарати кейинги терапия курсларида қон кетмаслигини сақлайди. Ҳар бир курс якунида 90% дан ортиқ беморларда қон кетишининг тўхташи кузатилди.

Улипристал ацетат препарати туфайли ҳайз қон йўқотиш (ХҚЙГ) қийматини график баҳолаш кўрсаткичлари ҳайз қонашининг аста-секин пасайишини кўрсатди. Тадқиқот натижаларига кўра улипристал ацетат олган аёлларнинг 89% да бачадон қон кетиши тўхтаган. Қўшимча темир олиш билан улипристал ацетат олган кўпчилик беморларда камқонлик тuzатилди. Текширув давомида барча беморларда гемоглобин  $\leq 110,2$  г / л ни ташкил етди. Аста-секин, бачадон миомаси белгилари билан боғлиқ ҳаёт сифатини яхшилаш бор еди. Миомаси ҳажми аста-секин кичрайиши бор еди, кичрайган ҳажми даволаш сўнг давом етмоқда. Улипристал ацетат таъсирида текширилатган аёллар оғриқни анча камайтирди.

Шундай қилиб, гормон даволаш сўнг, клиник параметрларни ижобий динамикаси бор еди, лекин иммун тизими ҳолати бўйича тадқиқотлар гормон даволаш ўзгартирилган иммун тизими параметрларини тиклашга самара бермади, деб кўрсатди. Шунинг учун текширилган аёлларни 2 гуруҳга ажратдик: 1-гуруҳ 27 бемордан иборат еди, фақат гормон терапияси сўнг. 2-гуруҳ 28 бемордан иборат бўлиб, гормон терапиясидан сўнг кун иммунокорректив препарати Т-лайф 10 мг 5 кун кун ора ҳар куни мускул орасига 5 та инъексия қабул қилган. Клиник ва иммунологик параметрларни ўрганиш иммунотерапия тугаганидан кейин 2 ҳафта ўтди. Иммунологик тадқиқотлар натижалари жадвалда келтирилган.5-жадвал.

5-жадвал

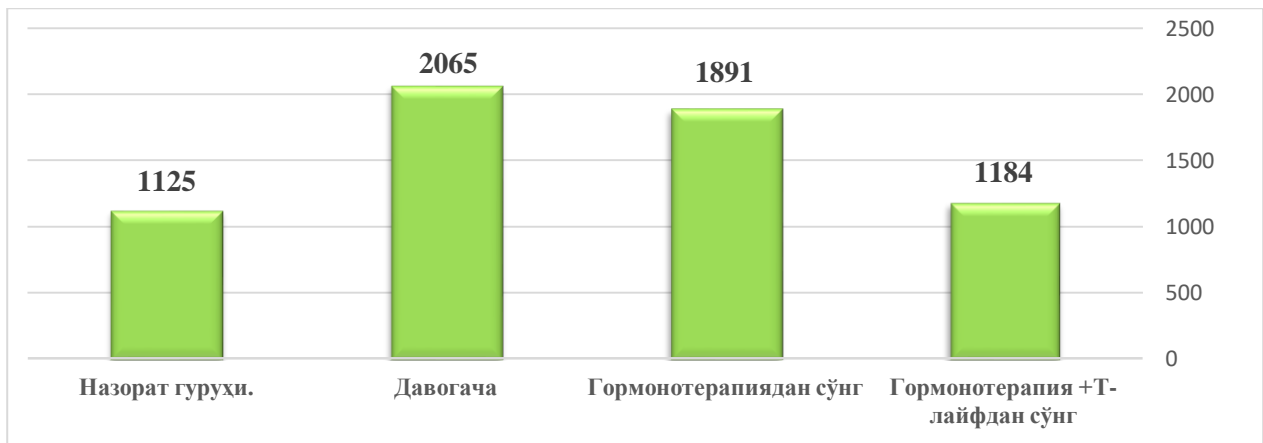
Симптомли бачадон миомаси бўлган аёлларда даволаш натижасида фаоллаштирувчи лимфоцитлар динамикаси

| Кўрсаткичлар | Назорат гуруҳи, | Давогача,    | Даводан сўнг   |               |
|--------------|-----------------|--------------|----------------|---------------|
|              |                 |              | Гормонотерапия | ГТ+Т-лайф     |
| CD25+, %     | 21,6 ± 0,9      | 28,3 ± 1,2*  | 27,5 ± 1,1*    | 22,8 ± 1,3**^ |
| CD71+, %     | 18,7 ± 0,8      | 15,8 ± 0,9*  | 16,6 ± 0,8     | 18,8 ± 1,0**  |
| CD25+/CD71+  | 1,15 ± 0,01     | 1,95 ± 0,01* | 1,65 ± 0,01*   | 1,2 ± 0,01**^ |
| CD95+, %     | 24,5 ± 1,0      | 19,03 ± 1,0* | 20,3 ± 1,1*    | 24,6 ± 1,2**^ |

Изоҳ: \* - назорат гуруҳидаги ишонччилик; \*\* - давогача бўлган қийматлардан ишонччи фарқ кўрсаткичи ( $P < 0.05-0.001$ ); ^ - гормон терапия олган беморлар бўлган қийматлардан ишонччи фарқ кўрсаткичи

CD25+ фенотип билан активланган лимфоцитлар сонини ўрганиш гормон терапияси вақтида бу кўрсаткични пасайтириш тенденцияси борлигини кўрсатди, лекин Т-лайф иммуномодуляторини комплекс даволашда ( $P < 0,01$ ) қўллашда сезиларли камайишга еришилди. Трансферрин рецепторлари билан лимфоцитлар даражаси меъерий қийматларга ( $P < 0,01$ ) ошди. Активланишнинг дастлабки ва ўрта босқичларида лимфоцитларни меъёрлаш натижаси уларнинг нисбати бўлиб, ўртача  $1,2 \pm 0,01$  ( $P < 0,05$ ) ни ташкил етган. Иммуномодуляторни киритиш билан комплекс терапия натижасида CD 95+хужайраларининг даражаси меъерий қийматларга ( $P < 0,05$ ) ошди. Гормонотерапия таъсири остида бачадон миомаси бўлган аёлларда ЛФ даражаси сезиларли даражада камайган ( $P < 0,05$ ), лекин дастлабки маълумотларга нисбатан юқори бўлиб қолган ва Т-лайф билан даволанган аёлларда ЛФ даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин бўлган ( $P < 0,001$ ), (3-расм).

Ўрганилган цитокинлар динамикасининг таҳлили шуни кўрсатганки, гормонотерапия таъсирида айрим ўзгаришлар кузатилган, аммо улар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқли бўлган, яъни гормонотерапиядан сўнг ИЛ-6 миқдори ( $60.5 \pm 5.1$  нг/мл,  $P < 0,05$ ) назорат гуруҳи ( $P < 0,01$ ) маълумотларига нисбатан юқори бўлган (6-жадвал). Иммуномодулятор Т-лайф препарати қўлланилгандан сўнг, бу цитокин даражаси 17 мартага камайган ( $P < 0.01$ ).



3-расм. Текширилган аёлларда лактоферрин миқдори динамикаси, нг/мл

6-жадвал

Симптомли бачадон миомали аёлларни динамикада цитокин ҳолати

| Курсаткичлар | Назорат г  | Давогача     | Гормонотерапия | + Т-лайф,     |
|--------------|------------|--------------|----------------|---------------|
| ИЛ-6, пг/мл  | 20,8 ± 1,3 | 66,5 ± 6,3*  | 60,5 ± 5,1* ** | 38,6 ± 3,2**^ |
| ИЛ-8, пг/мл  | 28,7 ± 1,4 | 73,9 ± 7,1*  | 68,6 ± 7,4* ** | 41,6 ± 5,1**^ |
| ИЛ-18, пг/мл | 68,6 ± 4,7 | 114,8 ± 9,4* | 80,7 ± 6,1* ** | 72,4 ± 5,6**^ |
| ИЛ-10        | 14,9 ± 1,2 | 22,5 ± 1,5*  | 20,8 ± 1,0*    | 15,6 ± 0,8**^ |
| ФНО, пг/мл   | 34,1 ± 1,8 | 81,5 ± 6,7*  | 63,4 ± 3,4* ** | 39,8 ± 3,7**^ |

Изоҳ: \* - назорат гуруҳидаги ишончлилиқ; \*\* - дастлабки кўрсаткичларнинг ишончли фарқ кўрсаткичи; ^давогача бўлган қийматлардан ишончли фарқ кўрсаткичи (P<0.05-0.001).

Жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, ИЛ-8 даражаси сезиларли даражада гормон даволанган аёллар гуруҳида камайди, дастлабки маълумотларга нисбатан, (P<0,05). Бироқ Т-лайф киритилганда (P<0,001) бу хемокин даражасининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Дастлабки ИЛ-18 маълумотлари назорат қийматлардан 1.67 марта юқори бўлди (P<0,01). Гормон терапиясидан сўнг ИЛ-18 даражаси  $98.7 \pm 6.1$  пг/мл гача пасайди, бу еса назорат гуруҳи қийматларидан (P<0,05) анча юқори бўлди. Комплекс терапияга иммуномодуляторнинг киритилиши ушбу цитокин даражасининг сезиларли пасайишига олиб келди (P<0,01). Иммуно жавоб ривожланишини бостириш бўйича ИЛ-10 нинг иммунорегуляцион ролини амалга ошириш механизмларидан бири Т-лайф лимфоцитларининг умумлаштириш ва эффектор функцияларида иштирок етишидир [С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев, 2008]. Тадқиқотларимизда БМ бўлган аёлларда ИЛ-10 даражаси 1,5 мартага оширилди (P<0,05). Гормон даволаш сўнг, бу цитокин даражаси камайтириш мақсадида. Т-лайф буюрилган бўлса, унинг даражаси даволаш олдин меъёрий курсаткичлардан анча паст еди, P<0,05. Миометрий билан боғлиқ энг муҳим цитокинлардан бири TNF-α [Хворостукина Н.Ф. с соавт., 2017]. TNF-α ҳам хужайра айланиши, ўсиш, фарқлаш, ва апоптоз таъсир усмага қарши ва антиангиоген таъсир кўрсатади, ва оксил ифодасини тартибга солиш имкониятига ега. Тадқиқотларимизда

симптомли бачадон миомаси бўлган аёлларда TNF- $\alpha$  даражаси 2,4 марта оширилди ( $P < 0,01$ ). Гормон терапиясидан сўнг TNF- $\alpha$  даражаси 1,3 баробар камайди ( $P < 0,05$ ). Ва комплекс даволаш қўшилган иммуномодулятор Т-лайф қабул аёллар гуруҳида, TNF- $\alpha$  даражаси дастлабки маълумотларга нисбатан, балки гормон даволаш қабул аёллар кўрсаткич билан эмас, балки фақат назорат қийматлари паст еди ( $P < 0,01$ ).

Шундай қилиб, Т-лайф иммуномодуляторини куллаш билан комплекс даволаш динамикасида симптомли бачадон миомаси аёлларда ўтказилган иммунологик тадқиқотлар иммун тизими ўрганилган параметрларнинг ижобий динамикасини кўрсатди. Клиник параметрларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, Т-лайф иммуномодулятор препаратини комплекс терапияга киритиш ушбу гуруҳдаги барча аёлларда (100%) инфекция белгиларини бартараф етишга ёрдам берди. Узоқ муддатда (3 йил) мавжуд бўлган ва янги миоматоз тугунларнинг шаклланиб ўсмади. Даволаш тугаганидан кейин 6-12 ой давомида умумий соғлиқни яхшиланганлиги ва ўткир респиратор инфекцияларнинг йўқлиги кузатилди. Бу гуруҳдаги аёлларнинг 64,3% соғлом болалар туғилиши билан тугаган узоқ кутилган ҳомиладорликка ега еди. Шу билан бирга, фақат гормон терапиясини олган аёлларнинг 48.1% ҳомиладор бўлди.

Биринчи марта кичик ўлчамли бачадон миомаси билан аёллар репродуктив функцияси эрта амалга ошириш жуда манфаатдор еди. 75% беморларда даволаниш вақтида бачадоннинг катталиги ҳомиладорликнинг 5-6 ҳафтасидан ошмади. Касаллик давомийлиги бир йилдан ошмаган. Ушбу гуруҳдаги беморларнинг ярмидан кўпи ушбу касалликка хос шикоятларни намоён бўлмаган. Фақат анамнез йиғилганда 21,0%, узайган кўп ва оғриқли ҳайз кўриш мавжудлиги кўрсатилган. Сурункали, тез-тез қайталанувчи герпетик инфекцияни аниқлашнинг юқори частотасига эътибор қаратилди. Лаборатория текширувнинг муҳим қисми вирусли инфекциянинг кучайиши белгиларини аниқлади. Чанок аъзоларининг юқумли ва яллиғланиш касалликлари бачадон миомасининг ривожланишида иштирок етадиган омиллардан биридир. Бу вирусга қарши ва ёки антибактериал терапияни талаб қилди.

Кичик ўлчамли бачадон миомаси билан беморларни даволаш схемасига мувофиқ гормонал дори Улипристал ацетат киритиш билан амалга оширилди: 3 ой 5 мг кундалик, 2 ой танаффус ва кейин яна 3 ой 5 мг кундалик. Кўрсатмаларига кўра, вирусга қарши терапия йўриқномага асосан ацикловир ёки циклоферон даволаш

Ўтказилган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилганда, кичик ўлчамдаги симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларда клиник параметрларнинг ижобий динамикаси аниқланди. Бироқ, бузилган иммун тизими параметрларини тиклаш йўқ еди.

Гормон даволаш сўнг кичик ўлчамли бачадон миомаси билан 38 нафар аёллар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ 18 нафар аёллар фақат гормон даволаш қабул қилди. 2 –гуруҳ 20 аёллар гормонал даволанишдан сўнг

иммуномодулятор Ликопид 10 кун 10 мг- схема бўйича сублингвально даволаш учун фойдаланилди. Иммунологик тадқиқотлар иммунотерапиядан сўнг 2 ҳафта амалга оширилди.

7-жадвал

Симптомсиз бачадон миомали аёлларда лактоферрин ва активация маркёрларининг динамикада ўзгариши

| Кўрсаткичлар       | Назорат г   | Даствлабки маълумотлар | Гормоно-терапия | + Ликопид,      |
|--------------------|-------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| CD25+, %           | 21,6 ± 0,9  | 25,8 ± 1,0*            | 26,8 ± 1,1*     | 21,8 ± 1,3** ^  |
| CD71+, %           | 18,7 ± 0,8  | 34,6 ± 1,2*            | 32,7 ± 1,2*     | 18,8 ± 1,0** ^  |
| CD95+, %           | 24,5 ± 1,0  | 22,3 ± 0,9             | 19,8 ± 1,1*     | 24,6 ± 1,2^     |
| Лактоферрин, нг/мл | 1125 ± 21,6 | 857 ± 12,3*            | 914 ± 14,6**    | 1098 ± 23,8** ^ |

Изоҳ: \*Назорат гуруҳининг қийматлардан ишончли фарқ кўрсаткичи; \*\* - даствлабки қийматлардан ишончли фарқ кўрсаткичи; ^ - гормон терапия олган беморлар бўлган қийматлардан ишончли фарқ кўрсаткичи, (P<0,05-0,001)

7-жадвалда кўрсатилган маълумотлар кўриниб турибдики, гормон даволаш сўнг фаоллаштирилган лимфоцитлар таркиби ўзгарди, лекин меъёрий эмас, яъни. ўзгартириш фақат тенденцияси бор еди. Симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларнинг комплекс терапиясига иммунокорректор-Ликопиднинг киритилиши лимфоцитлар таркибининг активизация белгилари билан ижобий динамикасига ёрдам берди. Ўткир фаза оқсилли лактоферрин симптомсиз бачадон гормон терапиядан олдин сезиларли даражада камаяди даволаш кейин ошди, (P<0,05), ва даволанишдан кейин Ликопид қўлланилгандан сўнг, лактоферрин даражаси назорат қийматлари етди (P<0,001). Даволаш орқали, цитокинлар даражасини ўрганилди. Шундай қилиб, ИЛ-6 даражаси 1,2 мартага камайди, аммо соғлом аёллар маълумотларига нисбатан 2,8 мартага кўтарилди (жадвал. 8).

8-жадвал

Симптомсиз бачадон миомасининг яллиғланишга хос цитокинларнинг даволаш динамикаси, (M±m)

| Кўрсаткичлар | Назорат г  | Давогача    | Гормонотерапия | + Ликопид      |
|--------------|------------|-------------|----------------|----------------|
| ИЛ-6         | 20,8 ± 1,3 | 23,7 ± 1,1  | 25,5 ± 1,3*    | 22,6 ± 1,2*    |
| ИЛ-8         | 28,7 ± 1,4 | 35,4 ± 1,5* | 34,6 ± 1,6*    | 29,6 ± 1,3** ^ |
| ИЛ-18        | 68,6 ± 4,7 | 70,3 ± 3,9  | 78,7 ± 4,1*    | 70,4 ± 3,7** ^ |
| ИЛ-10        | 14,9 ± 1,2 | 18,7 ± 1,4* | 17,5 ± 1,0*    | 15,1 ± 0,8*    |
| TNF-α        | 34,1 ± 1,8 | 79,3 ± 3,8* | 76,3 ± 3,4*    | 36,8 ± 1,3** ^ |

Изоҳ: \* - назорат гуруҳининг қийматлардан ишончли фарқ кўрсаткичи; \*\* - даствлабки қийматлардан ишончли фарқ кўрсаткичи; ^ - гормон терапия олган беморлар бўлган қийматлардан ишончли фарқ кўрсаткичи, (P<0,05-0,001)

Даволашдан кейинги ИЛ-8 даражаси назорат қийматларидан ( $P < 0,01$ ) 2,4 марта, ИЛ-18 даражаси эса назорат гуруҳи қийматларидан 1,4 марта юқори бўлди ( $P < 0,05$ ). Анъанавий даволаш сўнг ўсма некроз омил даражаси ҳам камайди, лекин назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан сезиларли даражада ( $P < 0,01$ ) ошди. Симптомсиз БМ аёлларда ИЛ-18 дастлаб назорат гуруҳидан сезиларли фарқ қилмади. Бироқ, гормон терапиядан сўнг, бу гормон даражаси сезиларли даражада ошди ( $P < 0,05$ ). Комплекс терапияга иммуномодуляторнинг киритилиши ушбу цитокин даражасининг сезиларли пасайишига олиб келди, ( $P < 0,01$ ).

Тадқиқотларимизда симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларда ИЛ-10 даражаси 1,25 марта ошган ( $P < 0,05$ ). Гормон даволаш сўнг, бу цитокин миқдори ўзгармаган, Ликопид препаратини қўллашда ушбу ИЛ-10 даражаси даволашдан олдин қийматлардан паст бўлди  $P < 0,05$ .

Симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларда TNF- $\alpha$  даражаси 2,3 марта ошганлиги аниқланди. Гормон терапиясидан сўнг TNF- $\alpha$  даражаси ўзгармади, бу назорат гуруҳи маълумотларидан 2,2 марта юқори ( $P < 0,05$ ). Комплекс терапияга ликопид қўлланилган аёллар гуруҳида эса TNF- $\alpha$  даражаси назорат қийматларига камайган ( $P < 0,01$ ). Бу қиймат нафақат дастлабки маълумотларга нисбатан, балки гормон терапиясини ўтказган аёлларнинг кўрсаткичидан ҳам паст бўлган.

Шундай қилиб, симптомсиз бачадон миомаси бўлган аёлларда ва иммуномодулятор Ликопид қўллаш билан комплекс даволаш динамикаси бепуштлик шикоят аёлларда иммунологик тадқиқотлар иммун тизими ўрганилган параметрларни ижобий динамикасини кузатилди, деб кўрсатди. Текширилган аёллардан ҳар томонлама даволанишдан сўнг 60,0% ҳомиладор бўлди ва соғлом болалар туғулди.

## ХУЛОСА

1. Кичик чаноқ аъзоларининг касалликлари орасида Бухоро вилоятида репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомаси билан касалланиш 34,6% ни ташкил этди. Текширилган аёллардан 49,6% симптомли бачадон миомаси бўлиб, меноррагия-31,6%, чаноқ оғриғи-35,08% ва бепуштлик -33,3% каби клиник белгилари билан кузатилди. 50,4% аёлларда симптомсиз БМ аниқланди: улардан 65,5% да кичик ўлчамли ва 34,5% аёлларда катта ўлчамлидир.

2 Меноррагия ва бепуштлик билан оғриган симптомли БМ аёлларда ўрта фазали активланиш маркери (CD71+) билан лимфоцитлар даражаси сезиларли даражада пасайган ( $P < 0,001$ ), эрта активланиш маркери (CD25+) билан лимфоцитлар даражаси кескин ошган. Симптомли БМ бўлган аёлларда лактоферрин даражаси сезиларли даражада кўтарилган ( $P < 0,001$ ). Кичик ҳажмли симптомсиз БМ билан аёллар сезиларли даражада фаоллаштирилган CD71 + лимфоцитлар даражасини ва CD95+ ҳужайралари сони ( $P < 0,001$ ) камайгани билан характерланади. Ушбу тоифадаги беморларда лактоферин даражаси сезиларли даражада камайди.

3. Лимфоцит фаоллашиш индекси (ЛФИ) CD25 ва CD71 даражаларининг нисбатини аниқлашга асосланган ҳолда олинган. Назорат гуруҳи аёлларидаги ЛФИ =1.15 еканлиги аниқланди. Меноррагия ва бепуштлиқ билан оғриган аёлларда ЛФИ>2 аниқланди.

4. Бепушт аёлларда ИЛ-6 максимал даражаси сезиларли даражада ошди ва прогестерон даражаси сезиларли ошиши симптомсиз БМ билан катта хажмли миомали аёлларда кузатилди. TNF $\alpha$  даражаси БМ барча шакллари учун кўтарилган эди, лекин катта хажмли миомаси учун энг юқори эди. Меноррагия бўлган аёлларда кортизол даражасининг ошиши ва ил-18 яллиғланиш олди цитокинлари кўпайиши ва гемоглобиннинг пасайиши ўртасида бевосита алоқалар мавжуд. Катта хажмли БМ сида ва меноррагия билан эстрадиол даражасининг ортиши фонида ИЛ-8 даражаси кескин ортади.

5. Гормонал даволашдан сўнг иммунокоррекцияловчи дори Т-лайф киритиш билан симптомли БМли аёлларни комплекс даволашда юқори самарадорлигини кўрсатди, аёлларни иммунокоррекция билан 64,3% репродуктив вазифасини қайта тикланди, иммунокоррекциясиз 48,1% ҳолда эди. Гормон терапиясидан кейин симптомсиз БМли аёлларда Ликопид дорисининг киритилиши ижобий клиник ва иммунологик таъсир кўрсатди, репродуктив функция 60.0% аёлларда тикланди, бу иммунокоррекциясиз 44.4% ҳолда эди



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПРИ  
ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**  

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**НАРЗУЛЛОЕВА НАРГИЗА САЙФУЛЛАЕВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У ЖЕНЩИН  
С МИОМОЙ МАТКИ**

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

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

**ТАШКЕНТ – 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.1.PhD/Tib800**

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

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).

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Научные руководители:</b>  | <b>Абдурахманов Мамур Мустафаевич</b><br>доктор медицинских наук     |
|                               | <b>Ихтиярова Гульчехра Акмаловна</b><br>доктор медицинских наук      |
| <b>Официальные оппоненты:</b> | <b>Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич</b><br>доктор медицинских наук   |
|                               | <b>Аюпова Фарида Мирзаевна</b><br>доктор медицинских наук, профессор |
| <b>Ведущая организация:</b>   | <b>Ташкентский институт усовершенствования<br/>Врачей</b>            |

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в «\_\_\_\_\_» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Институте иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №\_\_\_), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2020 года).

**Т.У. Арипова**

Председатель научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук,  
профессор, академик

**З.С. Камалов**

Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.А. Исмаилова**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Охрана репродуктивного здоровья женщин остается одним из приоритетных направлений современного здравоохранения. Согласно по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...более 30% женщин старше 25 лет страдают миомой матки, в последние годы болезнь омолаживается и остается одной из актуальных проблем современной гинекологии». <sup>1</sup> По различным данным, «...обнаружено, что миома матки приводит к бесплодию, потере менструальной функции, некоторым гормональным нарушениям, вегетососудистым и психоэмоциональным расстройствам» <sup>2</sup>. Распространенность миомы матки у женщин репродуктивного возраста предполагает разработку инновационных методов ее ранней диагностики, профилактики и современного лечения.

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на улучшение методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, возникающих у женщин репродуктивного возраста, в том числе риска развития миомы матки на ранней стадии. В этом ряду определение факторов риска развития миомы матки; определение наличия у женщин наследственного риска предрасположенности к развитию миомы матки; определение иммунологических маркеров при диагностике заболевания; оценка состояния некоторых биохимических и гормональных показателей в крови; разработка алгоритма ведения болезни, установление лечебно-профилактических мер предотвращения развития миомы матки является одной из актуальных проблем, стоящих перед отраслевыми специалистами.

Особое внимание уделяется совершенствованию системы здравоохранения Республики, социальной защите женщин репродуктивного возраста, профилактике различных осложнений, возникающих во время беременности, особенно при комплексном лечении женщин с миомой матки. 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 повышение на новый уровень качества медицинского обслуживания населения, разработка современных методов ранней диагностики и лечения миомы матки 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 №

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2017., <http://www.who.inthealthinfostatistics>

<sup>2</sup> Радзинский В.Е. и др., 2012; Сидорова И.С., 2013; Вихляева Е.М., 2014; Тихомиров А.Л. и др., 2016

<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.

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 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.** Миома тела матки — одно из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин. До настоящего времени около 70% больных ММ в гинекологических стационарах подвергаются радикальному оперативному лечению [Доброхотова Ю.Э. 2017]. Это приводит к необратимому бесплодию, утрате менструальной функции, выраженным гормональным нарушениям, вегетососудистым и психоэмоциональным расстройствам [Волкова Л.Ю., 2016]. Механизмы развития и роста этой доброкачественной опухоли окончательно не установлены и остаются дискуссионными.

В настоящее время обсуждается роль в патогенезе миомы иммунных нарушений [Адамян Л.В. 2017]. Доказано, что рост миомы сопровождается ослаблением иммунной защиты на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов, которые являются регуляторами процессов пролиферации и апоптоза, медиаторами действия половых стероидов [Муратова Н.Д., 2017]. Участие многих факторов в развитии миоматозных остается спорным. Миома матки является признанным фактором риска развития онкопролиферации [Исанбаева Л.М., 2018]. Изучение концентрации цитокинов при различных вариантах миоматозных узлов позволит уточнить особенности патогенеза миомы и разработать дополнительные патогенетически обоснованные методы ее профилактики и лечения.

Учитывая вышеизложенное, проведение исследований по разработке современных методов ранней диагностики и профилактики ММ, у женщин репродуктивного возраста, имеющих риск развития данной патологии, имеет актуальное значение в практическом здравоохранении.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института за №01. 002 по теме: «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2017-2021 гг).

**Целью исследования** является патогенетическое обоснование дифференцированной иммунокоррекции у женщин с миомой матки.

### **Задачи исследования:**

описание особенностей клинического течения наиболее распространенных форм миомы матки в Бухарской области;

определение особенности содержания лимфоцитов с маркером активации (CD25, CD71 и CD95) и уровня сывороточной продукции про- (IL-6, IL-8, IL-18, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL-10) у пациенток с миомой матки;

изучение эффективности иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении больных с миомой матки в зависимости от клинических форм;

разработка иммунологических критериев клинических форм миомы матки для обоснованной дифференцированной иммунокоррекции.

**Объектом исследования** были женщины репродуктивного возраста: 30 здоровых и 115 больных с миомой матки, находящихся на лечении в Бухарском областном перинатальном центре и Бухарском городском родильном комплексе.

**В качестве предмета исследования** была венозная кровь и сыворотка крови женщин, взятая для проведения общеклинических, иммунологических и биохимических исследований.

**Методы исследований.** Использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные, иммунологические и статистические методы исследования

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые у женщин с симптомной миомой матки при меноррагии и бесплодии, было обнаружено резкое увеличение количества лимфоцитов с маркером ранней активации (CD25) и лактоферрина и снижение лимфоцитов средней фазы активации (CD71);

впервые доказано, что у женщин с бессимптомной миомой матки небольших размеров резкое снижение количества лимфоцитов с маркером средней активации CD71+ и лактоферрина, вследствие увеличения количества лимфоцитов с маркером поздней активации CD95+;

было выявлено, что у женщин с бессимптомной миомой матки повышение уровня IL-6 взаимосвязан с повышенным уровнем прогестерона и увеличением содержания TNF $\alpha$ ;

было доказано, что у женщин с меноррагией наблюдается прямая взаимосвязь повышенного уровня кортизола с повышением провоспалительного цитокина IL-18 и снижением гемоглобина;

обнаружено, что на фоне высокого содержания эстрадиола у женщин с миомой матки, повышение уровня провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-18 сопровождается усиленным иммунным воспалительным процессом.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обоснована эффективность применения в комплексном лечении симптомной миомы матки размерами менее 3 см препаратов улипристал ацетата, а затем иммуномодулятора Т-лайф;

установлена эффективность применения иммуномодулирующего препарата Ликопид после гормонотерапии при лечении бессимптомной миомы матки малых размеров;

разработана стратегия прогнозирования выявления и риска развития бессимптомной миомы матки с применением анализа синтеза цитокинов, что позволит своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия у женщин репродуктивного возраста.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается примененными подходами и методами, соответствием полученных результатов исследований теоретическим данным, методическим соответствием проведенных исследований, достаточностью количества обследованного контингента, обработкой статистическими методами исследования, а также, сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов компетентными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследований.**

Научное значение результатов исследования заключается в том, что патогенетическое обоснование дифференцированной иммунокоррекции у женщин с миомой матки, создает основу для дальнейших углубленных исследований в Республике Узбекистан, в данной области. Изменение количества активирующих маркерных лимфоцитов (CD25, CD71, CD95), провоспалительных (IL-6, IL-8, IL-18, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов у женщин с миомой матки, увеличение количества гормонов (прогестерона, эстрадиола, кортизола) и взаимосвязь между ними объясняется тем, что эта патология позволяет выявить новые аспекты патогенеза.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что обоснована эффективность комплексного лечения симптомной миомы матки размерами менее 3 см препаратами улипристал ацетат и иммуномодулятором Т-лайф, установлением эффективности комплексного применения иммуномодулирующего препарата Ликопид после гормональных препаратов при лечении бессимптомной миомы матки малых размеров, разработана стратегия прогнозирования развития, профилактики и лечения различных клинических проявлений миомы матки у женщин репродуктивного возраста, что позволяет повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациенток.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по патогенетическому обоснованию дифференцированной иммунокоррекции у женщин с миомой матки:

утверждены методические рекомендации «Диагностическая значимость иммунологических показателей в развитии миомы матки» (справка Минздрава от 05 июля 2019 года № 8н-д/169). Данные методические рекомендации предусматривают раннее выявление цитокиновой иммунной

дисфункции у женщин с миомой матки, своевременный выбор оптимальных методов лечения и профилактике заболевания;

утверждены методические рекомендации «Эффективность иммунокорректирующего лечения женщин с миомой матки» (справка Минздрава от 05 июля 2019 года № 8н-д/169). Данные методические рекомендации обосновывают профилактику и лечение заболевания, путем применения препаратов улипристал ацетат, иммуномодуляторов Т-лайф и Ликопид у женщин с миомой матки;

полученные научные результаты по разработке новых методов комплексного иммунокорректирующего лечения на патогенетической основе развития миомы матки у женщин внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практику Областного родильного комплекса г. Бухары, перинатального центра Бухарской области, медицинских объединений Пешкунского и Жондорского районов (справка Минздрава № 8н-з/257 от 27 декабря 2019 года). Внедрения результатов исследования, позволили улучшить качество медицинской помощи, повысить ее эффективность за счет применения новых методов диагностики и лечения, уменьшить осложнения, улучшить качество жизни пациентов, уменьшить количество хирургических вмешательств и сохранить репродуктивную функцию у женщин.

**Апробации результатов исследования.** Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на 2 международных и 3 Республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе 5 в Республиканских и 1 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Основной текст диссертации изложен на 129 страницах компьютерного текста.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе диссертации «**Современное состояние миомы матки у женщин. Обзор литературы**» проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные проблемам миомы матки,

иммунологические аспекты диагностики и лечения, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, показано, что наличие иммунной дисфункции у больных миомой матки определяет возможность применения иммунокоррекции с целью попытки улучшения результатов комплексного консервативного лечения миомы, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследований у женщин с миомой матки»** дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. За период с 2015 по 2019 г. годы в консультативную поликлинику, в отделение гинекологии в ОПЦ и Бухарского городского комплекса обратилось 250 женщин, у которых была диагностирована миома матки. Из них были обследованы 115 женщин с различным клиническим проявлением миомы матки. Диагноз устанавливали на основании данных комплексного клинико-инструментально-лабораторного обследования.

Всем женщинам проводили определение половых гормонов, которое проводили при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов. Концентрацию цитокинов (IL-10, IL-8, IL-18, IL-6 и TNF $\alpha$ ) определяли методом иммуноферментного анализа. Используются реактивы ООО «Цитокин» С-Петербургского Научно-Исследовательского Института Особо Чистых Биопрепаратов. Определение числа лимфоцитов с маркером активации (CD25, CD71 и CD95) проводили с использованием моноклональных антител серии LT (ТОО «Сорбент», Москва) по методу Гариба Ф.Ю. с соавт. (1995). Исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (директор-акад. Арипова Т.У.). Иммунологические исследования проводились трижды: до лечения, после гормонотерапии и после иммунокоррекции.

В качестве лечения обследованных пациенток были использованы: Улипристал ацетат по схеме: 3 месяца по 5 мг ежедневно, 2 месяца перерыва и еще 3 месяца по 5 мг ежедневно. Противовирусный препарат (ацикловир, циклоферон) согласно инструкции. При необходимости, препараты для повышения гемоглобина. Иммунокорректирующие препараты, которые назначались после гормонотерапии в зависимости от показателей иммунной системы: Т-лайф - по 10 мг, в/м в течение 5 дней и еще 5 инъекций через день, Ликопид - по 10 мг сублингвально в течение 10 дней.

Результаты исследований обрабатывались методом вариационной статистики по Лакину Г.Ф. (1990). Статистическую обработку фактического материала и графические изображения проводили на ЭВМ с использованием программных средств MS Excel 4,0. Достоверность данных оценивали с помощью критерия достоверности (t).

Третья глава диссертации **«Анализ соматического и репродуктивного анамнеза женщин с миомой матки»** посвящена клинико-инструментальной характеристике обследованных женщин. Всего нами были



обследованы 115 женщин с миомой матки, обратившихся в консультативную поликлинику г. Бухары. Для решения поставленных перед исследованием задач все обследованные нами пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от клинических проявлений: 57 женщин с симптомной миомой матки и 58 женщин с бессимптомной миомой матки. 30 практически здоровых женщин составили контрольную группу.

Возраст обследованных колебался от 20 до 45 лет. Это не только наиболее трудоспособный и социально-значимый, но и сексуально-активный репродуктивный возраст. Среди контингента обследованных с симптомной ММ было 14 женщин с интеллектуальной деятельностью, 12 женщин с физической деятельностью, 15 женщин были заняты на сельхоз работах и 16 женщин были домохозяйками. Большая часть пациенток с бессимптомной миомой матки были заняты физической деятельностью (17). Женщин с интеллектуальной деятельностью и занятых на сельхоз работах было по 12 человек. 15 пациенток были домохозяйками. И 3,4% (2) составили студентки. При анализе профессиональной принадлежности мы учитывали возможное влияние на возникновение и развитие ММ, условий и факторов трудовой деятельности. Частота встречаемости миомы матки с различными клиническими формами не зависело от профессии обследованных.

Анализ места проживания показал, что симптомная ММ чаще больше среди сельских жительниц, а с бессимптомной - среди городских.

Проведен анализ особенностей периода становления менструальной функции у женщин с различным клиническим течением миомы матки. У женщин с симптомной миомой матки при меноррагиях становление МЦ было в возрасте 14-15 лет, а у 3 женщин в 16 лет. Анамнез женщин с тазовыми болями показал, что у большей части становление МЦ было в 12 – 13 лет. У основной массы женщин с бесплодием становление МЦ было несколько запоздалым – в 15 -16 лет. Было выявлено, что основная масса пациенток вышла замуж до 30 лет. После 30 лет вышли замуж в контрольной группе 6 женщин. В группе с тазовыми болями и с бесплодием 30,0% и 31,5% женщин вышли замуж после 30 лет. Проведенные исследования показали, что среди женщин с симптомной миомой матки с клиническим проявлением в виде меноррагии, субмукозная форма встречалась в 72,2% случаев, у женщин с тазовыми болями встречалась в 60, % случаев и среди женщин с бесплодием субмукозная форма ММ наблюдалась у 52,6% случаев. В группе женщин с бессимптомной ММ субмукозная форма встречалась у 52,6% пациенток с малыми формами миомы и у 47,4% случаев – среди женщин с большими формами ММ. У 47,4% женщин с бесплодием была выявлена интрамуральная форма узла.

У обследованных пациенток с миомой матки зафиксирована относительно большая частота соматических заболеваний. Основной процент сопутствующих соматических заболеваний приходился на анемию, которая встречалась с высокой частотой у обследованных женщин всех групп. Эндокринные заболевания (51 / 44,3%), связанные в основном с работой

щитовидной железы, были не редкими среди обследованных женщин. Заболевания сердечно-сосудистой системы встречались у 20,8% (24) женщин, заболевания дыхательной системы у 15,6%, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта были у 26,08%, заболевания органов выделения – у 23,4% женщин. Также часто встречались (31,3%) различные аллергические заболевания. Избыточный вес женщины в сочетании с низкой физической активностью и частыми стрессами относятся к факторам, способствующим появлению ММ (24 / 20,8%). Среди женщин с различными клиническими проявлениями миомы матки не редки неврозы и неврозоподобные состояния (33/ 28,7%).

В настоящее время повышена частота встречаемости антител к различным вирусам. Из анамнеза большинства женщин у 115 обследованных (64,3%) были выявлены антитела к ВПГ, ЦМВ и др. Известно, что острая или рецидивирующая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, может быть одним из факторов, провоцирующих быстрый рост миомы матки. Кроме того, при оценке риска возникновения миомы матки не исключается генетическая предрасположенность ее развития, которая, по данным анамнеза была зафиксирована у 19 обследованных женщин (16,5%). Необходимо отметить, что в исследование были включены пациентки без острых проявлений экстрагенитальной патологии, т.е. имеющих заболеваний в стадии ремиссии. Проведенное нами исследование также показало, что помимо наличия миомы матки обследованные пациентки имели высокую гинекологическую заболеваемость. Каждая пациентка с миомой матки имела в среднем два сопутствующих гинекологических заболевания. Наиболее частым в анамнезе пациенток был хронический эндометрит, у женщин с меноррагиями встречался в 22,2% случаев, при бесплодии у каждой второй (52,6%). При бессимптомном течении миомы матки у 50,0% женщин с малыми формами миомы и у 75,0% женщин с большими формами миомы матки. У 14 женщин с большими размерами бессимптомной ММ, 19 женщин с малыми формами ММ наблюдалась киста яичников. Эндометриоз сопровождал большинство женщин с миомой матки, который встречался у более 40% женщин с бесплодием и у 50% женщин с большими формами ММ при бессимптомном течении. Такие воспалительные заболевания органов малого таза, как аднексит, эндоцервицит и кольпит довольно часто встречались среди обследованных нами женщин, как с симптомным, так и бессимптомным течением миомы матки. Репродуктивная функция пациенток с миомой матки характеризовалась относительно высокой частотой беременностей, большинство из которых закончились абортами. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что большое число перенесенных абортов могли стать причиной развития хронических воспалительных процессов в малом тазу, т.е. фактором, нарушающим целостность миометрия.

Анализ результатов проведенных исследований по изучению уровня гормонов показал, что уровень ФСГ на 5-6 день МЦ при меноррагии

( $P<0,05$ ) и болях ( $P<0,05$ ) достоверно повышен, в то время как у женщин с бесплодием – снижен ( $P<0,05$ ) относительно данных контрольной группы. Уровень ЛГ на 14-й день при бесплодии достоверно повышен ( $P<0,05$ ). Концентрация пролактина ( $P<0,001$ ), прогестерона ( $P<0,05$ ) и эстрадиола ( $P<0,01$ ) у женщин с бесплодием был достоверно повышен. Уровень кортизола повышен у женщин с симптомной ММ при меноррагии, ( $P<0,05$ ). У женщин с большими формами миомы матки уровень ФСГ был достоверно повышен относительно значений контрольной группы ( $P<0,05$ ), а уровень ЛГ – снижен ( $P<0,05$ ). При бессимптомной ММ уровень эстрадиола был повышен не зависимо от формы миомы ( $P<0,05$ ).

В четвертой главе диссертации «**Особенности иммунологических факторов при миоме матки в зависимости от клинических симптомов**» описаны результаты иммунологических исследований, которые составили 2 подглавы. В подглаве «Характеристика некоторых параметров иммунной системы у женщин с симптомной миомой матки» приведены результаты проведенных исследований по изучению уровня лимфоцитов с маркером активации, концентрации белка острой фазы –лактоферрина и уровня про- и противовоспалительных цитокинов.

Для выявления особенностей активации лимфоцитов периферической крови, характерных для женщин с миомой матки при различных вариантах клинических проявлений, мы провели сравнительный анализ экспрессии ряда активационных маркеров на поверхности лимфоцитов у здоровых женщин, пациенток с меноррагиями, с жалобами на тазовые боли и у женщин с бесплодием. В ходе исследования была проведена оценка особенностей экспрессии маркеров ранней активации лимфоцитов – CD25+ молекул, маркеров средних этапов активации – CD71+молекул. Кроме этого оценивали готовность клеток к апоптозу на основании определения уровня экспрессии CD95+ молекул. Данные, полученные в ходе нашего исследования, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Особенности фенотипа периферических лимфоцитов с маркером активации у женщин с симптомной ММ, (M±m)

| Обследуемые группы        | CD25+,%     | CD71+,%     | CD95+,%     |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Контрольная группа, n= 30 | 21,6 ± 0,9  | 18,7 ± 0,8  | 24,5 ± 1,0  |
| Меноррагии,n=18           | 25,5 ± 1,1* | 12,4 ± 0,6* | 18,3 ± 0,9* |
| Болевой синдром, n=20     | 26,9 ± 1,0* | 22,8 ± 0,9* | 18,6 ± 0,7* |
| Бесплодие, n= 19          | 32,4 ± 1,1* | 12,1 ± 0,7* | 20,2 ± 0,8* |

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе ( $P<0,05$  - 0,001)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в периферической крови женщин с миомой матки независимо от клинических проявлений было достоверно повышено содержание лимфоцитов, экспрессирующих на своей

поверхности CD25+ молекулы ( $P<0,05$ ). Уровень активированных лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD71+ молекулы, изменялся неоднозначно. Так, при бесплодии и кровотечениях его уровень был достоверно ниже контрольных значений, ( $P<0,01$ ). А у женщин с тазовыми болями этот показатель был достоверно повышенным по сравнению с аналогичным показателем в контроле ( $P<0,05$ )

Отличительной характеристикой женщин с миомой матки в зависимости от клинических проявлений явилось снижение содержания CD95+-лимфоцитов по сравнению с данными контрольной группы ( $P<0,05$ ).

На основании полученных результатов нами был выведен индекс активации лимфоцитов из отношения числа CD25+ и CD71+ (на рис.1).

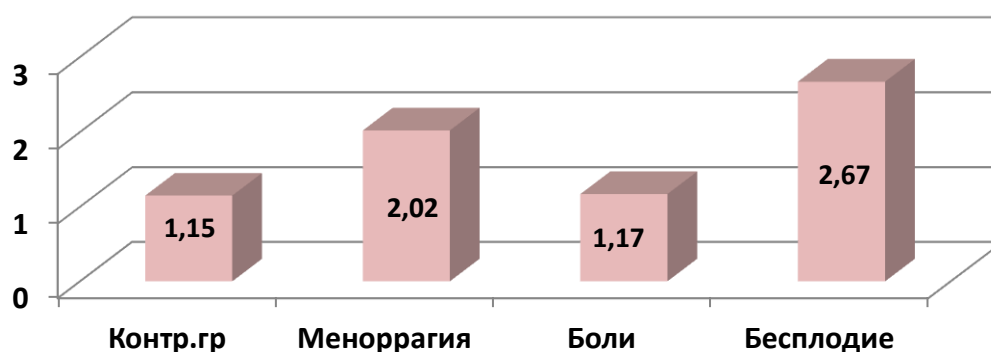


Рис. 1. Соотношение лимфоцитов активации- Индекс активации лимфоцитов (ИАЛ), ЕД

Как видно из рисунка, ИАЛ повышен у женщин с бесплодием (2,67). Изучение анамнеза, при анализе показателей пациенток с симптомной миомой матки с данными клиническими проявлениями показало, что у 3 женщин с обильными кровотечениями и у 4 женщин с тазовыми болями наблюдалось вторичное бесплодие, причем ИАЛ у этих женщин был выше 2,5 ЕД., следовательно, ИАЛ можно использовать как прогностический критерий бесплодия. Нами также была изучена концентрация одного из белков острой фазы – лактоферрина (ЛФ) в сыворотке периферической крови женщин с миомой матки. Уровень ЛФ резко повышен у женщин с обильными кровотечениями -  $2480 \pm 25,7$  нг/мл против  $1125 \pm 21,6$  нг/мл ( $P<0,001$ ). У женщин с тазовыми болями уровень ЛФ был повышенным в 1,55 раза и составил в среднем  $1750 \pm 18,3$  нг/мл, ( $P<0,01$ ). У женщин с бесплодием его концентрация выше, чем в контрольной группы и у женщин с тазовыми болями, но ниже, чем у женщин с меноррагией –  $1967 \pm 18,5$  нг/мл ( $P<0,01$ ).

Исследование про- и противовоспалительных цитокинов дает весьма полезную информацию при диагностике и мониторинге различных заболеваний. Это дало основание предположить возможность использования определения концентрации некоторых про- и противовоспалительных цитокинов при оценке состояния иммунной системы у женщин с миомой

матки. Как видно из представленных данных табл.2., уровень IL-6 был повышенным у всех женщин с миомой матки ( $P<0,01$ ).

Таблица 2

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов у обследованных женщин, ( $M\pm m$ )

| Цитокины, пг/мл | Контр.гр.  | Меноррагия   | Боли         | Бесплодие   |
|-----------------|------------|--------------|--------------|-------------|
| IL-6            | 20,8 ± 1,3 | 69,3 ± 5,1*  | 57,8 ± 4,9*  | 72,4 ± 6,7* |
| IL-8            | 28,7 ± 1,4 | 80,6 ± 7,2*  | 76,8 ± 5,3*  | 64,5 ± 5,4* |
| IL-18           | 68,6 ± 4,7 | 134,7 ± 7,1* | 115,6 ± 6,8* | 94,3 ± 5,7* |
| IL-10           | 14,9 ± 1,2 | 24,8 ± 1,4*  | 20,3 ± 1,2*  | 22,4 ± 1,3* |
| TNF $\alpha$    | 34,1 ± 1,8 | 73,4 ± 5,4*  | 81,5 ± 6,3*  | 89,6 ± 6,4* |

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе ( $P<0,05 - 0,001$ )

У женщин с меноррагией уровень IL-8 был в 2,8 раза выше контрольных значений ( $P<0,01$ ). Чуть ниже этого уровня наблюдалось у женщин с тазовыми болями – ( $P<0,01$ ). У женщин с бесплодием уровень IL-8 в 3,5 раза превышал данные контрольной группы ( $P<0,001$ ). Максимальное значение IL-18 было зафиксировано у женщин с обильными кровотечениями, которое было почти в 2 раза выше значений контрольной группы ( $P<0,01$ ). У женщин с тазовыми болями его уровень в 1,7 раза превышал контрольное значение ( $P<0,05$ ). Несколько ниже, чем у пациенток 1-й и 2-й группы, у женщин с бесплодием, но достоверно выше контрольных значений ( $P<0,05$ ).

Результаты наших исследований показали, что в сыворотке крови у женщин с миомой матки уровень противовоспалительного цитокина IL-10 достоверно повышен с максимальным значением у женщин с меноррагией – ( $P<0,05$ ). Чуть меньше, чем у женщин с обильными кровотечениями, но достоверно выше у женщин с тазовыми болями ( $P<0,05$ ). У женщин с бесплодием уровень IL-10 также был достоверно повышенным относительно контрольных значений ( $P<0,05$ ). Как видно из данных, представленных в табл.2, уровень TNF $\alpha$  достоверно повышен у всех женщин с миомой матки.

Таким образом, нами установлено, что при симптомной миоме матки с различными клиническими проявлениями наблюдается нарастание иммунного дисбаланса: отмечается повышение уровней про – и противовоспалительных цитокинов на фоне изменения содержания активационных лимфоцитов, повышения концентрации иммунорегуляторных белков (лактоферрин), что нами расценено как возможные звенья патогенеза миомы тела матки.

В подглаве четвертой главы диссертации представлены результаты иммунных нарушений в регуляции процессов роста узлов у женщин с бессимптомной ММ. Был проведен сравнительный анализ популяционного состава лимфоцитов с маркером активации в периферической крови и уровня цитокинов. Нами обследовано 58 женщин, которые составили 2 группы: 1-я

группа- 38 женщин с малыми формами ММ и 2- группа – 20 женщин с большими формами миомы матки.

В таблице 3 приведены данные, характеризующие уровень активации лимфоцитов периферической крови у женщин с миомой матки различных темпов роста. Как видно из полученных данных у пациенток с миомой матки малых размеров было достоверно повышено по сравнению с параметрами контрольной группы содержание CD25+ ( $P < 0,05$ ).

Таблица 3.

Особенности лимфоцитов с маркером активации у женщин с бессимптомной миомой матки, ( $M \pm m$ )

| Показатели         | Контр.гр.<br>n=30 | Женщины с бессимптомной ММ |                  |
|--------------------|-------------------|----------------------------|------------------|
|                    |                   | 1-я группа, n=38           | 2-я группа, n=20 |
| CD25+, %           | 21,6 ± 0,9        | 25,8 ± 1,0*                | 29,7 ± 1,2*      |
| CD71+, %           | 18,7 ± 0,8        | 34,6 ± 1,2*                | 12,4 ± 0,6*      |
| CD95+, %           | 24,5 ± 1,0        | 22,3 ± 0,9                 | 18,6 ± 0,9*      |
| Лактоферрин, нг/мл | 1125 ± 21,6       | 857 ± 12,3*                | 2780 ± 22,1*     |

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе ( $P < 0,05 - 0,001$ )

Важную информацию о функциональном состоянии клеток иммунной системы дает изучение особенностей их апоптоза. Как видно из представленных данных в табл.3, уровень CD95+-лимфоцитов был снижен у женщин с миомой матки, но достоверное снижение наблюдалось только в группе женщин с большими формами миомы матки.

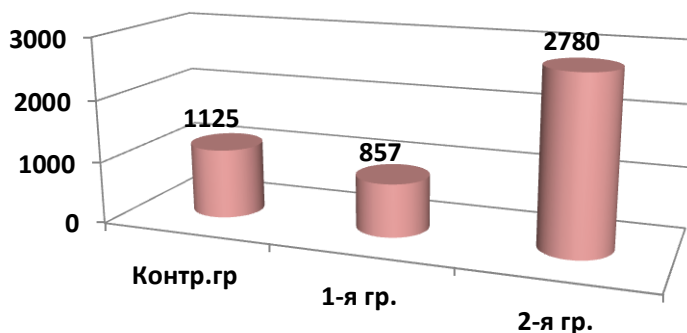


Рис. 2. Уровень лактоферрина у обследованных женщин, нг/мл

Изучение уровня лактоферрина у женщин с бессимптомной миомой матки показало, что у женщин 2-й группы наблюдается достоверное повышение более чем в 2 раза по сравнению с данными контрольной группы ( $P < 0,01$ ) и более чем в 3 раза, по сравнению с женщинами 1-й группы ( $P < 0,0001$ ). Изучение уровня сывороточных цитокинов у женщин с бессимптомной миомой матки показало, что при малых размерах ММ уровень IL-6 не имеет достоверных отличий от показателей контрольной группы. Однако, у женщин 2-й группы уровень IL-6 был достоверно повышен, ( $P < 0,001$ ). В исследованиях И.С. Сидоровой с соавт. (2004)

показано, что морфогенез миомы матки неразрывно связан с неоангиогенезом. Поэтому повышение системной продукции IL-8 может быть важным фактором, участвующим в быстром росте миомы матки. Уровень IL-8 у женщин 2-й группы был повышен почти в 3 раза, ( $P < 0,001$ ). Необходимо также отметить, что с повышением уровня IL-8 наблюдается повышение уровня лактоферрина, что подтверждает его роль в индукции синтеза данного цитокина.

Таблица 4.

Уровень изученных цитокинов у женщин с бессимптомной ММ, ( $M \pm m$ )

| Цитокины,<br>пг/мл | Контр.гр.<br>n=30 | Женщины с бессимптомной ММ |                  |
|--------------------|-------------------|----------------------------|------------------|
|                    |                   | 1-я группа, n=38           | 2-я группа, n=20 |
| IL-6               | 20,8 ± 1,3        | 23,7 ± 1,1                 | 78,5 ± 4,2*      |
| IL-8               | 28,7 ± 1,4        | 35,4 ± 1,5*                | 85,8 ± 5,6*      |
| IL-18              | 68,6 ± 4,7        | 70,3 ± 3,9                 | 104,5 ± 4,9*     |
| IL-10              | 14,9 ± 1,2        | 18,7 ± 1,4*                | 28,2 ± 1,5*      |
| TNFα               | 34,1 ± 1,8        | 79,3 ± 3,8*                | 127,8 ± 5,7*     |

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе ( $P < 0,05 - 0,001$ )

Результаты наших исследований подтвердили точку зрения А.В. Ефремова (2005) и А. Ciavattini (2013) о повышении сывороточных концентраций IL-6 и IL-8, однако, только при миоме матки больших размеров и выявили отсутствие изменений данных цитокинов при миоме матки малых размеров. Уровень IL-18 у женщин 1-й группы был выше, чем данные контрольной группы ( $P < 0,05$ ). А у женщин 2-й группы был выше контрольных значений в 1,5 раза ( $P < 0,05$ ). Уровень IL-10 у женщин 2-й группы был почти в 2 раза выше показателей группы здоровых женщин ( $P < 0,01$ ). Содержание TNFα у женщин с малым размером миомы был повышен в 2 раза, превышая данные женщин, составивших контрольную группу ( $P < 0,01$ ). А при миоме матки больших размеров уровень TNFα был в 3,7 раза выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ) и в 1,6 раза выше, чем у женщин 1-й группы, ( $P < 0,05$ ).

Проведенные исследования показали, что при миоме матки наблюдаются изменения в состоянии иммунной системы, которые квалифицируются как вторичные иммунодефициты. Как известно, иммунодефициты – это нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов.

Таким образом, миома матки представляет собой полиэтиологическое заболевание женской репродуктивной системы, реализующееся через многообразные патогенетические механизмы, для адекватной профилактики и терапии которого необходима разработка комплексного инновационного подхода, как в диагностике, так и в выработке лечебной тактики лечения патологии.

Пятая глава диссертации «**Дифференцированный подход к иммунокорригирующей терапии женщин с миомой матки в зависимости от клинических симптомов**» посвящена динамике клинико-иммунологических показателей женщин с миомой матки.

57 женщинам с симптомной миомой матки была проведена комплексная терапия, которая включала в себя гормональный препарат Улипристал ацетат по схеме -3 месяца ежедневно по 5 мг, 2 месяца перерыва и еще раз 3 месяца по 5 мг ежедневно. По показаниям был включен препарат для повышения гемоглобина (ферлатум по схеме согласно инструкции). Анализ результатов проведенного исследования показал, что препарат Улипристала ацетат поддерживает отсутствие кровотечения в течение последующих курсов терапии. В конце каждого курса остановка кровотечения наблюдалась у более чем 90% пациенток.

Благодаря препарату Улипристала ацетат показатели графической оценки величины менструальной кровопотери (ГОВК) продемонстрировали постепенное уменьшение менструального кровотечения. Согласно результатам исследования, маточное кровотечение прекратилось у 89% женщин, принимавших Улипристал ацетат. При дополнительном приеме железа анемия была скорректирована у большинства пациенток, получавших препарат Улипристал ацетат. При обследовании гемоглобин составил  $\leq 110,2$  г/л у всех пациенток. Постепенно наблюдалось улучшение качества жизни, связанное с симптомами миомы матки. Наблюдалось постепенное уменьшение размера миомы, уменьшенный размер сохраняется и после лечения. Под влиянием Улипристала ацетат у обследованных женщин достоверно уменьшалась боль.

Таким образом, после гормонотерапии наблюдалась положительная динамик клинических параметров, однако проведенные исследования по изучению состояния иммунной системы показали, что гормонотерапия не способствовала восстановлению измененных показателей иммунной системы. Поэтому, обследованных женщин мы разделили на 2 группы: 1-ю группу составили 27 пациенток, у которых была только гормонотерапия. 2-ю группу составили 28 пациенток, которым после гормонотерапии был подключен иммунокорригирующий препарат Т-лайф по 10 мг, в/м в течение 5 дней, затем 5 инъекций через день. Исследования клинико-иммунологических показателей проводили через 2 недели после окончания иммунотерапии. Результаты проведенных иммунологических исследований представлены в табл.5.

Изучение количества активированных лимфоцитов с фенотипом CD25+ показало, что при гормонотерапии наблюдалась тенденция к снижению данного показателя, однако достоверное снижение было достигнуто при применении в комплексном лечении иммуномодулятора Т-лайф, ( $P < 0,01$ ). Уровень лимфоцитов с рецептором к трансферрину повысился до нормативных значений, ( $P < 0,01$ ).



Таблица 5.

Динамика активационных лимфоцитов в результате проведенного лечения у женщин с симптомной миомой матки

| Показатели | Контр.гр.   | До лечения   | Гормонотерапия | + Т-лайф       |
|------------|-------------|--------------|----------------|----------------|
| CD25,%     | 21,6 ± 0,9  | 28,3 ± 1,2*  | 27,5 ± 1,1*    | 22,8 ± 1,3** ^ |
| CD71,%     | 18,7 ± 0,8  | 15,8 ± 0,9*  | 16,6 ± 0,8     | 18,8 ± 1,0**   |
| CD25/CD71  | 1,15 ± 0,01 | 1,95 ± 0,01* | 1,65 ± 0,01*   | 1,2 ± 0,01** ^ |
| CD95,%     | 24,5 ± 1,0  | 19,03 ± 1,0* | 20,3 ± 1,1*    | 24,6 ± 1,2** ^ |

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе. \*\*Значения достоверны по отношению к группе до лечения. ^Значения достоверны к группе с гормонотерапией (P<0,05 - 0,001)

Результатом нормализации лимфоцитов раннего и среднего этапов активации было их соотношение, которое составило в среднем  $1,2 \pm 0,01$  (P<0,05). Уровень CD95+-клеток в результате комплексной терапии с включением иммуномодулятора повысился до нормативных значений (P<0,05). Уровень лактоферрина у женщин с миомой матки под влиянием гормонотерапии достоверно снизился, (P<0,05), оставаясь однако повышенным по сравнению с исходными данными, а у женщин, в комплексную терапию которых был включен Т-лайф, уровень лактоферрина был близок к данным контрольной группы (P<0,001), (рис.3)



Рис. 3. Динамика уровня лактоферрина у женщин с симптомной ММ, нг/мл

Анализ динамики изученных цитокинов показал, что под влиянием гормонотерапии наблюдались некоторые изменения, однако далекие от контрольных значений. Уровень ИЛ-6 после гормонотерапии в среднем составлял  $60,5 \pm 5,1$  пг/мл (P<0,05), что было достоверно ниже исходных данных, но выше по сравнению с данными контрольной группы, (P<0,01). После включения иммуномодулирующего препарата Т-лайф уровень данного цитокина снизился в 17 раз (P<0,01), (табл.6).

Как видно из данных табл.6, уровень ИЛ-8 достоверно снизился в группе женщин, которым проводили гормонотерапию, относительно исходных данных, (P<0,05). Но существенное снижение уровня данного химокина наблюдалось при включении препарата Т-лайф, (P<0,001). Исходные данные ИЛ-18 были в 1,67 раза выше контрольных значений, (P<0,01). После гормонотерапии уровень ИЛ-18 снизился до  $98,7 \pm 6,1$  пг/мл, что было достоверно выше значений контрольной группы, (P<0,05).

Включение иммуномодулятора в комплексную терапию способствовало достоверному снижению уровня данного цитокина, ( $P < 0,01$ ).

Таблица 6.

Динамика цитокинового статуса у женщин с симптомной ММ

| Показатели   | Контр.гр.  | До лечения   | Гормонотерапия | + Т-лайф,     |
|--------------|------------|--------------|----------------|---------------|
| ИЛ-6, пг/мл  | 20,8 ± 1,3 | 66,5 ± 6,3*  | 60,5 ± 5,1* ** | 38,6 ± 3,2**^ |
| ИЛ-8, пг/мл  | 28,7 ± 1,4 | 73,9 ± 7,1*  | 68,6 ± 7,4* ** | 41,6 ± 5,1**^ |
| ИЛ-18, пг/мл | 68,6 ± 4,7 | 114,8 ± 9,4* | 80,7 ± 6,1* ** | 72,4 ± 5,6**^ |
| ИЛ-10        | 14,9 ± 1,2 | 22,5 ± 1,5*  | 20,8 ± 1,0*    | 15,6 ± 0,8**^ |
| ФНО, пг/мл   | 34,1 ± 1,8 | 81,5 ± 6,7*  | 63,4 ± 3,4* ** | 39,8 ± 3,7**^ |

Примечание: \*Значения достоверны по отношению к контрольной группе. \*\*Значения достоверны по отношению к исходным данным. ^Значения достоверны по отношению к гормонотерапии, ( $P < 0,05 - 0,001$ )

Одним из механизмов осуществления иммунорегуляторной роли ИЛ-10 в плане подавления развития иммунного ответа является его участие в генерализации и осуществлении эффекторных функций Т-reg лимфоцитов [С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев, 2008]. В наших исследованиях уровень ИЛ-10 у женщин с ММ был повышенным в 1,5 раза ( $P < 0,05$ ). После проведенной гормонотерапии, уровень данного цитокина имел тенденцию к снижению. При подключении препарата Т-лайф, его уровень был достоверно ниже значений до лечения,  $P < 0,05$ . Одним из наиболее важных цитокинов, ассоциированных с миометрием, является TNF- $\alpha$  [Хворостукина Н.Ф. с соавт., 2017]. TNF- $\alpha$  также влияет на клеточный цикл, рост, дифференцировку и апоптоз, обладает противоопухолевым и антиангиогенным эффектом и способностью регулировать экспрессию белков. В наших исследованиях уровень TNF- $\alpha$  у женщин с симптомной миомой матки был повышенным в 2,4 раза, ( $P < 0,01$ ). После проведенной гормонотерапии уровень TNF- $\alpha$  снизился в 1,3 раза, ( $P < 0,05$ ). А в группе женщин, которым в комплексную терапию добавили иммуномодулирующий препарат Т-лайф, уровень TNF- $\alpha$  снизился до контрольных значений, ( $P < 0,01$ ), что было ниже не только по сравнению с исходными данными, но и с показателем женщин, которым проводили гормонотерапию.

Таким образом, проведенные иммунологические исследования у женщин с симптомной ММ в динамике комплексного лечения с включением иммуномодулятора Т-лайф показали, что в иммунной системе наблюдалась положительная динамика изученных параметров. Анализ клинических параметров показал, что включение в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата Т-лайф способствовал элиминации признаков инфекции у всех женщин данной группы (100%). Отсутствовал рост имеющихся и образования новых миоматозных узлов в отдаленные сроки (3 года). Наблюдалось улучшение общего самочувствия, повышения

работоспособности, отсутствие заболеваемости острыми респираторными инфекциями в течение 6-12 месяцев по окончании лечения. У 64,3% женщин из этой группы наступила долгожданная беременность, которая завершилась рождением здоровых детей. В то время, как у женщин, получивших только гормонотерапию, беременность наступила у 48,1%.

Женщины с впервые выявленной миомой матки малых размеров были крайне заинтересованы в скорейшей реализации репродуктивной функции. К моменту обращения у 75% больных размеры матки не превышали 5-6 недельного срока беременности. Давность заболевания у них не превышала одного года. Более половины пациенток этой группы не предъявляли жалоб, характерных для данного заболевания. Лишь при активном сборе анамнеза 21,0% указали на наличие длительных, обильных и болезненных менструаций. Обращало на себя внимание высокая частота выявления хронической, часто рецидивирующей герпетической инфекции. У значительной части при лабораторном обследовании выявлены маркеры обострения вирусной инфекции. Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза являются одним из факторов, участвующих в развитии миомы матки. Это потребовало назначения противовирусной и/или антибактериальной терапии.

Лечение пациенток с малыми формами миомы матки проводили включением гормонального препарата Улипристал ацетата по схеме: 3 месяца по 5 мг ежедневно, 2 месяца перерыв и далее еще 3 месяца по 5 мг ежедневно. По показаниям проводили противовирусную терапию препаратами ацикловир или цикловерон, согласно прилагаемой инструкции.

При анализе результатов проведенных исследований, у женщин с бессимптомной миомой матки малых размеров, была выявлена положительная динамика клинических параметров. Однако, восстановления нарушенных показателей иммунной системы не наблюдалось.

38 женщин с малыми формами миомы матки после гормонотерапии были разделены на 2 группы: 18 женщин получили только гормонотерапию. А 20 женщинам после гормонотерапии провели иммунокорректирующую терапию с применением Ликопида по схеме – 10 мг в течение 10 дней сублингвально. Иммунологические исследования провели через 2 недели после иммунотерапии.

Как видно из данных приведенных в таблице 7, содержание активированных лимфоцитов после гормонотерапии изменилось, но не достоверно, т.е. наблюдалась только тенденция к изменению. Включение иммунокорректора - Ликопида в комплексную терапию женщин с бессимптомной миомой матки способствовало положительной динамике содержания лимфоцитов с активационными маркерами. Белок острой фазы – лактоферрин у женщин с бессимптомной миомой матки, сниженный до лечения, после гормонотерапии достоверно повысился, ( $P < 0,05$ ), а после включения Ликопида уровень лактоферрина достиг контрольных значений, ( $P < 0,001$ ).

Таблица 7.

Динамика лимфоцитов с маркером активации и уровня лактоферрина у женщин с бессимптомной ММ

| Показатели         | Контр.гр.   | Исходные данные | Гормонотерапия | + Ликопид,      |
|--------------------|-------------|-----------------|----------------|-----------------|
| CD25+, %           | 21,6 ± 0,9  | 25,8 ± 1,0*     | 26,8 ± 1,1*    | 21,8 ± 1,3** ^  |
| CD71+, %           | 18,7 ± 0,8  | 34,6 ± 1,2*     | 32,7 ± 1,2*    | 18,8 ± 1,0** ^  |
| CD95+, %           | 24,5 ± 1,0  | 22,3 ± 0,9      | 19,8 ± 1,1*    | 24,6 ± 1,2^     |
| Лактоферрин, нг/мл | 1125 ± 21,6 | 857 ± 12,3*     | 914 ± 14,6**   | 1098 ± 23,8** ^ |

Примечание: \*Значения достоверны по отношению к данным контр. группы. \*\*Значения достоверны по отношению к исходным данным. ^Значения достоверны по отношению к группе с гормонотерапии, (P<0,05-0,001)

Проведенное лечение отразилось и на уровне изученных цитокинов. Так, уровень ИЛ-6 снизился в 1,2 раза, однако оставаясь повышенным по сравнению с данными здоровых женщин в 2,8 раза, (табл. 8). Уровень ИЛ-8 после лечения был в 2,4 раза выше контрольных значений (P<0,01), а уровень ИЛ-18 – в 1,4 был выше значений контрольной группы (P<0,05). Уровень фактора некроза опухолей после традиционного лечения также снизился, но все еще был достоверно повышенным относительно данных контрольной группы (P<0,01). ИЛ-18 у женщин с бессимптомной ММ исходно достоверно не различался от показателей контрольной группы. Однако после гормонотерапии уровень данного гормона достоверно повысился, (P<0,05). Включение иммуномодулятора в комплексную терапию способствовало достоверному снижению уровня данного цитокина, (P<0,01).

Таблица 8.

Уровни провоспалительных цитокинов в динамике лечения у женщин с бессимптомной миомой матки, (M±m)

| Показатели | Контр.гр.  | До лечения  | Гормонотерапия | + Ликопид      |
|------------|------------|-------------|----------------|----------------|
| ИЛ-6       | 20,8 ± 1,3 | 23,7 ± 1,1  | 25,5 ± 1,3*    | 22,6 ± 1,2*    |
| ИЛ-8       | 28,7 ± 1,4 | 35,4 ± 1,5* | 34,6 ± 1,6*    | 29,6 ± 1,3** ^ |
| ИЛ-18      | 68,6 ± 4,7 | 70,3 ± 3,9  | 78,7 ± 4,1*    | 70,4 ± 3,7** ^ |
| ИЛ-10      | 14,9 ± 1,2 | 18,7 ± 1,4* | 17,5 ± 1,0*    | 15,1 ± 0,8*    |
| ФНО        | 34,1 ± 1,8 | 79,3 ± 3,8* | 76,3 ± 3,4*    | 36,8 ± 1,3** ^ |

Примечание: \*Значения достоверны по отношению к данным контр. группы. \*\*Значения достоверны по отношению к исходным данным. ^Значения достоверны по отношению к группе с гормонотерапии, (P<0,05-0,001)

В наших исследованиях уровень ИЛ-10 у женщин с бессимптомной ММ был повышенным в 1,25 раза (P<0,05). После проведенной гормонотерапии, уровень данного цитокина не изменился. При подключении препарата Ликопид, уровень ИЛ-10 был достоверно ниже значений до лечения, P<0,05. В

наших исследованиях было выявлено, что уровень TNF- $\alpha$  у женщин с бессимптомной миомой матки был повышенным в 2,3 раза, ( $P < 0,01$ ). После проведенной гормонотерапии уровень TNF- $\alpha$  не изменился, что в 2,2 раза выше контрольных данных, ( $P < 0,05$ ). А в группе женщин, которым в комплексную терапию добавили иммуномодулирующий препарат Ликопид, уровень TNF- $\alpha$  снизился до контрольных значений, ( $P < 0,01$ ). Это значение было ниже не только по сравнению с исходными данными, но и с показателем женщин, которым проводили гормонотерапию.

Таким образом, проведенные иммунологические исследования у женщин с бессимптомной ММ и жалобами на бесплодие в динамике комплексного лечения с включением иммуномодулятора Ликопид показали, что в иммунной системе наблюдалась положительная динамика изученных параметров. У большинства (60,0%) обследованных женщин с бессимптомно протекавшей миомы матки после проведенного комплексного лечения родились здоровые доношенные дети.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди заболеваний органов малого таза, частота миомы матки у женщин репродуктивного возраста по Бухарской области, составила 34,6%. Из числа обследованных у 49,6% женщин наблюдалась миома матки с такими клиническими симптомами, как меноррагии - 31,6%, тазовые боли – 35,08% и бесплодие -33,3%. У 50,4% женщин была выявлена бессимптомная ММ: из них малых размеров у 65,5% и больших размеров у 34,5% женщин.
2. При симптомной ММ у женщин с меноррагией и бесплодием уровень лимфоцитов с маркером средней фазы активации (CD71+) был значительно сниженным ( $P < 0,001$ ) при резко повышенном уровне лимфоцитов с маркером ранней активации (CD25+). Уровень лактоферрина у женщин с симптомной ММ был достоверно повышенным ( $P < 0,001$ ). Для женщин с бессимптомной ММ малых размеров было характерным достоверно повышенный уровень активированных CD71+лимфоцитов и сниженное число CD95+-клеток, ( $P < 0,001$ ). Уровень лактоферрина у данной категории пациенток был достоверно сниженным.
3. Выведен индекс активации лимфоцитов (ИАЛ), основанный на определении соотношения уровня CD25 и CD71. Установлено, что ИАЛ у женщин контрольной группы =1,15. ИАЛ>2 выявлен у женщин с меноррагией и бесплодием.
4. Максимальный уровень IL-6 наблюдался у женщин с бесплодием и при больших размерах миомы с бессимптомным течением ММ на фоне достоверно повышенного уровня прогестерона. Уровень TNF $\alpha$  был повышенным при всех формах ММ, но наиболее высоким при больших размерах миомы. У женщин с меноррагией наблюдается прямая взаимосвязь повышенного уровня кортизола с повышением

провоспалительного цитокина IL-18 и снижением гемоглобина. При больших размерах ММ и при меноррагии уровень IL-8 резко повышен на фоне повышенного уровня эстрадиола.

5. Комплексное лечение женщин с симптомной ММ с включением иммунокорригирующего препарата Т-лайф после проведения гормонотерапии, показало высокую эффективность, восстановилась репродуктивная функция у 64,3% женщин, которая без иммунокоррекции составила 48,1%. У женщин с бессимптомной ММ после гормонотерапии включение препарата Ликопид оказало положительный клинико-иммунологический эффект, восстановилась репродуктивная функция у 60,0% женщин, которая без иммунокоррекции составила 44,4%.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON  
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.30.08.2018.Tib.50.01  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT INSTITUTE  
OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**NARZULLOEVA NARGIZA SAYFULLOEVA**

**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF DIFFERENTIATED  
IMMUNOCORRECTION IN WOMEN  
WITH UTERINE MYOMA**

**14.00.36 — Allergy and immunology  
14.00.01-Obstetrics and gynecology**

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

**TASHKENT – 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 B2019.1.PhD/Tib800.**

The dissertation was carried out at the Bukhara state medical institute

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

**Scientific chiefs:** **Abdurakhmanov Mamur Mustafaevich**  
Doctor of Medicine Sciences, Professor

**Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna**  
Doctor of Medicine, Docent

**Official opponents:** **Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich**  
Doctor of Medicine Sciences

**Ayupova Farida Mirzaevna**  
Doctor of Medicine Sciences, Professor

**Leading organization:** Tashkent Institute of Advanced Studies doctors

The defence of the dissertation will be held on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.30.08.2019.Tib.50.01 Institute of Immunology and human genomics (Address: 100060 Tashkent. 74 Ya. Gulomov str., Tel./Fax 99871) 233-08-55), e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of 01 Institute of Immunology and human genomics (registered under No.\_\_\_\_). (Address 100060 Tashkent. 74 Ya. Gulomov str., Tel./Fax 99871) 233-08-55), e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)

The abstract of dissertation was distributed on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020.)

**T.U. Aripova**

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

**Z.S. Kamalov**

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**A.A. Ismailova**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences



## **INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)**

**The aim of the study** is the pathogenetic justification of comparative immunocorrection in women with uterine myoma.

**The object of the study was women**

with a diagnosis of uterine fibroids of reproductive age, 115 patients and 30 healthy women were taken under the control of the perinatal center of the Bukhara region and the city maternity complex.

**Scientific novelty of research:**

for the first time in women with symptoms of menorrhagia and infertility in cervical myoma, a sharp increase in the number of lymphocytes with a marker of the middle activation phase (CD71) and lactoferrin at the beginning of the activation phase (CD25) was found in the opposite proportion to the decrease in the number of markers of lymphocytes (CD25), as well as a sharp increase in the number of lactoferrin;

for the first time, a sharp decrease in the number of CD71+ and lactoferrin marker cells was proved due to an increase in the number of CD95 marker activating lymphocytes in women with small volume uterine myoma without symptoms;

in women with infertility and large-scale tumors without symptoms of uterine fibroids, an increase in IL-6 was found in proportion to a sharp increase in progesterone levels in women with uterine fibroids, as well as an increase in TNF $\alpha$  in accordance with the increase in tumor size;

in women with uterine myoma who have undergone menorrhagia, it has been proved that an increase in mutually proportional cortisol and inflammatory cytokine IL-18 is associated with a decrease in hemoglobin in the blood;

against the background of high estradiol content in women with uterine fibroids who have suffered from a tumor in very large volumes, an activated immune inflammatory process was detected, accompanied by an increase in the number of inflammatory specific TNF $\alpha$  and IL-18 cytokines.

**Implementation of research results.**

Based on the obtained scientific results on the pathogenetic justification of comparative immunocorrection in women with uterine myoma:

Approved methodological recommendation "diagnostic significance of immunological indicators in the development of uterine fibroids" (reference of the Ministry of health from 05.07.2019, no. 8N-D/169). This methodological recommendation contributed to the early detection of violations in the joints of cytokine immunity in women with uterine myoma, timely selection of optimal methods of treatment and prevention of diseases;

The methodological recommendation "effectiveness of immunosurgical treatment in women with uterine myoma" was approved (reference of the Ministry of health from 05.07.2019 No. 8N-D/169). This guideline contributed to the development of diseases and prevent their complications by applying

antiperistaltics acetates, immune modulating T-life and leukopenia of center in the treatment of women with uterine fibroids;

the obtained scientific results on the development of new methods of complex immunocorrection treatment on a pathogenetic basis in women with uterine myoma have been introduced into the health care system, including in the practice of the maternity complex in Bukhara, the perinatal center of the Bukhara region, medical associations of Peshkuy and zhondor districts (reference of the Ministry of health No. 8N-z / 257 dated December 27, 2019). The implemented results made it possible to improve the quality of medical care, increase its effectiveness through the use of new methods of diagnosis and treatment, reduce complications, improve the quality of life of patients, reduce the number of surgical interventions and preserve the reproductive function of women.

**Structure and scope of the dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, list of references and appendices. The main text of the thesis is presented on 119 pages of computer text.

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

**I. бўлим (I часть; I part)**

1. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Орипова Ф.Ш. Клинические иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом // Тиббиётдаянги кун. 2018. -№4 (24) -Р. 20-22 (14.00.00;№22)

2. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Магзумова Н.М. Параметры гуморального звена иммунной системы у пациенток с миомой матки // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2018. -№ 4. – С.91-93 (14.00.00;№3)

3. Нарзуллоева Н.С., Ихтиярова Г.А., Рахматуллаева М.М., Жумаева М.М. Иммунологические аспекты у женщин с миомой матки // Назарийва клиник тиббиёт № 5 -2019 Тошкент. – С. 122-124. (14.00.00;№3)

4. Нарзуллоева Н.С. Проллиферация и апоптозмиофибробластов в патогенезе лейомиомы // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2019. -№1. –С.17-19. (14.00.00;№3)

5. Нарзуллаева Н.С., Мусаходжаева Д.А., Ихтиярова Г.А. Gynecological and somatic history of women with uterine myoma according to retrospective analysis // European journal of pharmaceutical and medical research www.ejpmr.com., – EJPMR, 2019, 6(9) – P.153-157. (14.00.00) 23 Scientific Journal IF.4.897

6. Негматуллаева М.Н., Нарзуллаева Н.С. Органосберегающие технологии в лечении миомы матки // Тиббиётда янги кун. 2019.-№3 (27),-С. 199- 201(14.00.00;№22)

**II. Бўлим (II часть; II part)**

7. №DGU 06283. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Ихтиярова Г.А., Эгамова С.К., Ҳамдамова М.Т., Нурханова Н.О. // Программа для определения типа обоснование дифференцированной иммунокоррекции у женщин с миомой матки. от 25.05.2019

8. Нарзуллаева Н.С., Мусаходжаева Д.А., Абдурахманов М.М., Ихтиярова Г.А. Динамика цитокинов в результате воздействия фитофлаваноидов у женщин с миомой матки. // Российский иммунологический журнал. Москва. 2019,-Том 13(22), -№2,-С. 435-437.

9. Нарзуллаева Н.С., Магзумова Н.М., Абдурахманов М.М. Features of cytokine expression in serum of peripheral blood in women with uterine myoma // Attended The 7 th Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania Congress (Fimsa 2018) Mandarin Hotel, Abstract book. Bangkok, Thailand 10-13 November 2018. -Р.122.

10. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Магзумова Н.М., Джумаева Д.Н. Регуляторное влияние некоторых цитокинов при развитии миомы матки

у женщин репродуктивного возраста // Сборник материалов республиканской научно практической конференции с международным участием «актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка, достижения и перспективы». Бухоро.2018 йил, 8-9 ноябрь, -С. 88-89

11.Нарзуллоева Н.С., Тошева И.И., Ихтиярова Д.Ф.Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с различными инфекциями // Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии. Сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции. Уфа, 3-5 октября 2018 г. -С. 233-237

12.Нарзуллоева Н.С., Азамов Б.Effects of the cytokines in the development of myoma of the uterus in reproductive age of females // Сборник материалов первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи. Бухара, 23-25 мая 2019, Том №1, -С.604-605

13.Нарзуллоева Н.С., Рахматуллаева М.М. Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасининг ривожланишида айрим цитокинларнинг регулятор таъсири // Сборник материалов Международный форум «Актуальные проблемы науки и практики в медицинском образовании». Ташкент. 7 июнь 2019 год, – С. 8-9

14.Н.С.Нарзуллаева, Ашурова Н.Г.,Жумаева М.М.Изучение эффективности иммунокорригирующей терапии при миомах матки // Доктор ахборотномаси. Самарканд.2019. - №3.-С. 79-82.

15.Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Ихтиярова Г.А. Эффективность иммунокорригирующей терапии у женщин с миомой матки // Методические рекомендации. Ташкент, 2019. – 25 с.

16.Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Ихтиярова Г.А. Диагностическое значение иммунологических параметров в развитии миомы матки.// Методические рекомендации. Ташкент, 2019. – 25 с.

Бачадон миомасининг клиник кўринишига қараб ташхис қўйиш ва даволаш алгоритми.



Алгоритм диагностики и лечения миомы матки в зависимости от клинических проявлений.



Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 16.01.2020 йил.  
Бичими 60x84 1/8. «Times New Roman» гарнитурда  
рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма № 10

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмахонасида чоп этилди.