

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. А.М. ХАДЖИБАЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

6

ТОМ 2

ТАШКЕНТ – 2021

- Ирназарова Д.Х., Юлдашева Д.Ю., Нажмутдинова Д.К., Бабаев К.Т., Каюмова Д.Т., Мамадалиева У.П., Янгибаева Д.Т.* Роль полиморфизма гена рецептора VDR в развитии миомы матки
50
- Исанбаева Л.М.* Некоторые иммуногенетические аспекты патогенеза миомы матки
53
- Ismoilova D.U., Magzumova N.M., Musakhodjaeva D.A., Matrizayeva G.J.* Endometriozli ayollarda immun tizimidagi o'zgarishlar
56
- Ikhtiyarova G.A., Narzulloeva H.C., Xamidova Sh.Sh.* Симптомли лейомиомада иммун тизимнинг баъзи параметрларининг хусусиятлари
58
- Ikhtiyarova G.A., Oripova F.Sh., Abdieva N.U.* Эффективный экспресс метод диагностики патологии шейки матки и влагалища у женщин репродуктивного возраста
64
- Ikhtiyarova G.A., Narzulloeva H.C., Xamidova Sh.Sh.* Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии у женщин с бессимптомной миомой матки
66
- Ikhtiyarova G.A., Oripova F.Sh., Abdieva N.U.* Применение нового препарата “Куркувир” при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов
70
- Kamilova I.A., Paxomova Zh.E., Juraeva G.T.* Повышение эффективности терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии на основе анализа молекулярно-генетических полиморфизмов
72
- Karimova D.F., Abdurazzakova G.A.* Реабилитационные мероприятия у женщин после медикаментозного аборта
75
- Kayumova D.T., Nazhmutdinova D.K., Babaev A.T., Yuldasheva D.Yu.* Инновации в выборе тактики ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузе
78
- Kurbaniyazova M.Z., Bekbauliyeva G.N.* Оптимизация стимуляции овуляции у кломифен цитрат резистентных женщин с СПКЯ
81
- Kurbanov D.D., Malikova D.B., Kurbanova M.T., Tillashaikhova M.Kh.* Характеристика врожденного иммунитета у женщин с бесплодием воспалительного генеза
84
- Kurbanova Z.Sh., Ikhtiyarova G.A.* Турли шаклдаги тухумдон поликистоз синдромининг замонавий ташхис ва профилактика усуллари
86
- Lebedeva E.I., Yavorskaya S.D., Momot A.P.* Управляемые факторы риска ранних репродуктивных потерь в супружеских парах
89
- Mavlonova G.Sh.* Оценка эффективности лечения ювенильных маточных кровотечений у девочек
92
- Magzumova N.M., Gadoeva D.A.* Вепусhtlik asosiy omillarining xarakteristikasi
94
- Isanbaeva L.M.* Some immunogenetic aspects of the pathogenesis of uterine fibroids.
- Ismoilova D.U., Magzumova N.M., Musakhodjaeva D.A., Matrizayeva G.J.* Changes in the immune system in women with endometriosis
- Ikhtiyarova G. A., Narzulloyeva N. S., Hamidova Sh. Sh.* Features of some parameters of the immune system in symptomatic leiomyoma
- Ikhtiyarova G.A., Oripova F.Sh., Abdieva N.U.* An effective express method for diagnosing cervix uteri and vaginal pathology in women of reproductive age
- Ikhtiyarova G.A., Narzulloyeva N.S., Hamidova Sh.Sh.* Evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy in women with asymptomatic uterine myoma
- Ikhtiyarova G.A., Oripova F.Sh., Abdiyeva N.U.* Application of the new drug “Kurkuvir” in the treatment of inflammatory diseases of the female genital organs
- Kamilova I.A., Pakhomova Zh.E., Juraeva G.T.* Improving the effectiveness of therapy for cervical intraepithelial neoplasia based on the analysis of molecular genetic polymorphisms
- Karimova D.F., Abdurazzakova G.A.* Rehabilitation measures for women after medical abortion
- Kayumova D.T. , Nazhmutdinova D.K., Babaev A.T., Yuldasheva D.Yu.* Innovations in the choice of management tactics for women with abnormal uterine bleeding in perimenopause
- Kurbaniyazova M.Z., Bekbauliyeva G.N.* Optimization of ovulation stimulation in clomiphene citrate resistant women with PCOS
- Kurbanov D.D., Malikova D.B., Kurbanova M.T., Tillashaikhova M.Kh.* Characteristics of congenital immunity in women with infertility of inflammatory genesis
- Kurbanova Z.Sh., Ikhtiyarova G.A.* Modern methods of diagnosis and prevention of polycystic ovarian syndrome of various forms
- Lebedeva E.I., Yavorskaya S.D., Momot A.P.* Controlled risk factors for early reproductive losses in married couples
- Mavlonova G.Sh.* Evaluation of the effectiveness of treatment of juvenile uterine bleeding in girls
- Magzumova N.M., Gadoeva D.A.* Characteristics of the main causal factors of infertility

ей коры надпочечников, в то время как кожные проявления гиперандрогении (акне вульгарис, жирная себорея) регистрировались у большинства больных (78,2%).

Доминирующим клиническим симптомом, возникающим на разных этапах полового развития (с менархе или после относительного небольшого периода регулярного менструирования), является нарушение менструального цикла. Наиболее частой причиной НМФ у девочек с различными формами гиперандрогении была олигоменорея (42%). Первичная аменорея в общей группе больных диагностирована у 8%, вторичная – у 18%, сохраненный менструальный цикл наблюдался у 32% больных. У больных с формирующимся поликистозом яичников (ПКЯ) наиболее частой формой нарушения также явилась олигоменорея (67,2%), первичная аменорея диагностирована у 3,5%, вторичная – у 13,8%, сохраненный менструальный цикл выявлен у 15,5%. У части больных отмечается период регулярных менструаций, чередующийся с различными формами НМФ.

Особого внимания заслуживают маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) у данного контингента больных. Обследование и лечение проводилось у 45 подростков с МКПП различной степени тяжести с клиническими проявлениями гиперандрогении. Заболевания крови как возможный самостоятельный причинный фактор МКПП были исключены у всех обследованных. Впервые по поводу кровотечения обратились 37,8% пациенток, рецидив заболевания имели 62,2%; периоды ремиссии

практически у каждой второй протекали на фоне олигоменореи.

Нами был проведен анализ соматической заболеваемости у больных с СГА. Рядом автором обсуждается роль хронического тонзиллита в манифестации ПКЯ в подростковом возрасте [1]. Полученные нами данные свидетельствуют практически об одинаковом инфекционном индексе у больных с СГА и здоровых девушек.

Таким образом, в период пубертата наблюдается усиление клинических проявлений СГА, включая высокую частоту нарушений менструальной функции с преобладанием олигоменореи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипина Н.Н. Состояние репродуктивной системы у девочек и женщин с нарушением менструальной функции на фоне хронического тонзиллита: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2004.
2. Барашева О.В., Плотникова Е.В., Шабалов Н.П. Синдром гиперандрогении и его особенности в подростковом возрасте // Педиатр. – 2012. – Т. 3, №3.
3. Иргашева С.У., Максудова Д.С. Клиническое течение яичниковой гиперандрогении в подростковом возрасте // журн. дерматол. и репрод. здоровья. – 2013. – №2.
4. Телунц А.В. Особенности клинического течения синдрома гиперандрогении и принципы его терапии у девочек подростков // Гинекология. – 2001. – Т. 4, №1. – С. 8-11.

УДК: 618.4+616-006.36-0.85:576.8.097.1

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА VDR В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ

Ирназарова Д.Х.¹, Юлдашева Д.Ю.¹, Нажмутдинова Д.К.², Бабаев К.Т.¹, Каюмова Д.Т.¹, Мамадалиева У.П.¹, Янгибаева Д.Т.¹

¹Ташкентская медицинская академия

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

XULOSA

Bachadon miomasi eng keng tarqalgan yaxshi sifatli ginekologik kasallik bo'lib, uning patogenezi to'liq tushunilmagan. Biz Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasiga yotqizilgan reproduktiv va premenopausal yoshdagi 200 ayolni tekshirdik. Organizmning D vitamini (25 (OH) D) bilan to'yinganligi, VDR genining A/G polimorfizmining genotiplanishi (rs10735810) o'rganildi. Ayollarning yarmidan kamida simptomatik mioma, D vitamini etishmovchiligi va defitsiti ustunlik qiladi. VDR retseptorining "nojo'ya" geni A/G bacha-

SUMMARY

Uterine fibroid is the most common benign gynecological disease whose pathogenesis is not fully understood. We examined 200 women of reproductive and premenopausal age who were admitted to the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy. We studied vitamin D (25(OH)D) saturation and genotyping of the A/G polymorphism of the VDR gene (rs10735810). Vitamin D deficiency and marked vitamin D deficiency prevail in less than half of women with symptomatic fibroid. We found an association between the "unfavour-

don miomasining shakllanishi bilan bog'liqligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: bachadon miomasi, D vitamini, VDR, polimorfizm.

Миома матки (ММ) растет как генетически аномальный клон клеток, происходящий из одной первичной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобрела способность нерегулируемого роста [2,3,7]. Причины возникновения миомы матки до сих пор являются предметом дискуссии, они имеют многогранную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [1,3]. Миомы, встречающиеся до 70% у женщин в возрасте до 50 лет, в 30% случаев юв вызывают аномальные маточные кровотечения [10].

Исследования показывают, что фактором риска развития ММ является дефицит витамина D [5,10]. Витамин D влияет на регуляцию ядерных рецепторов PR и ER α в ткани миомы [11]. Витамин D выполняет физиологическую роль посредством рецепторов к витамину D (VDR), но экспрессия VDR в лейомиомах матки не подтверждена [4]. Современное понимание роли генетических и эпигенетических нарушений в генезе ММ не достаточно, чтобы ответить на вопрос о развитии заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение роли полиморфных вариантов гена рецептора VDR в риске развития миомы матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Проведено проспективное поперечное исследование, основанное на клинко-лабораторном обследовании 200 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, поступившие в Центр женского здоровья и отделение гинекологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2018-2020 гг. Обследованные женщины разделены на 2 группы. Контрольную группу составили 98 здоровых

able” VDR A/G gene and uterine fibroid formation.

Key words: uterine fibroid, vitamin D, VDR, polymorphism.

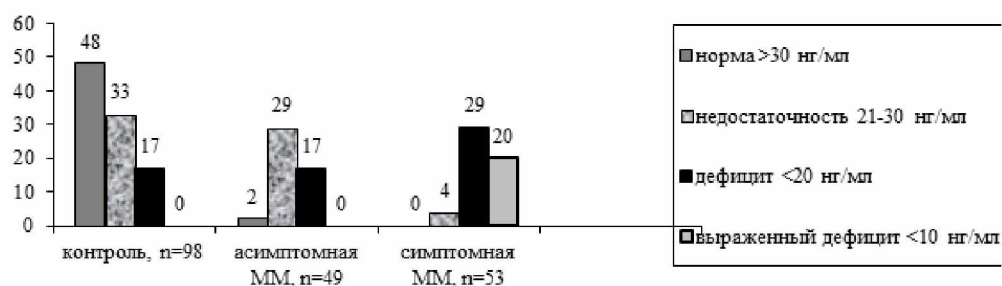
женщин, в основную группу вошли 102 женщины с ММ. Основная группа больных в свою очередь была разделена на 2 подгруппы: 53 женщины с симптомной ММ, 49 – с асимптомной.

Всем женщинам за время наблюдения проведены общеклинические, инструментальные, морфологические исследования, которые подтвердили диагноз «миомы матки». Уровень витамина D-25(OH)D определяли методом ИФА количественного определения (СМИА). Проводили генотипирование полиморфизма A/G гена VDR (rs10735810) путем выделения ДНК, детекции полиморфизма генов рецепторов VDR с использованием методов ПЦР в режиме реального времени с помощью CG1-96 (Corbett Research, Германия). Статистический анализ полученных результатов осуществлялись с помощью программы Statistika 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемые больные были в возрасте от 18 до 54 лет. Средний возраст женщин с асимптомной миомой – 42,6 \pm 1 года, с симптомной – 43,5 \pm 0,2 года, лиц контрольной группы – 38,7 \pm 0,9 года (p<0,001). Женщины с симптомной ММ обратились с различными клиническими проявлениями. Так, у 46 (86,8%) пациенток наблюдались кровотечения и вследствие этого развилась анемия. 18,9% женщин с тяжелой анемией произведена гемотрансфузия. У 6 (11,3%) обследованных отмечался симптом быстрого роста, у 5 (9,4%) – симптом тазовой боли, у 4 (7,5%) – бесплодие.

Уровень витамина D в крови у женщин с ММ колебался от 4 до 36 нг/мл, в среднем составляя 16,7 \pm 1,8 нг/мл (p<0,001) (рисунок).



Обеспеченность витамином D обследованных женщин, n=200.

Среди женщин с асимптомной ММ (основная группа) нормальные значения витамина D выявлены всего у 4,08%, недостаточность его обнаружены более, чем у половины (59,2%) обследованных, дефицит имелся у 1/3 женщин. В подгруппе симптомной ММ нормальных значений у женщин не выявлено, дефицит отмечался у 54,7%, выраженный дефицит — у 37,7%, что в 2,88 раза больше, чем в группе с асимптомной ММ и в 5,4 раза больше, чем в кон-

трольной группе (r=0,482, p<0,001). Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на отсутствие заболевания 52% здоровых женщин, проживающих в стране с достаточной инсоляцией, имели недостаточный уровень либо дефицит витамина D в крови. Нехватка витамина D является сильным провоцирующим фактором для развития заболевания у этих женщин (OR=16,13).

Важную роль в прогрессировании миомы у женщин с недостаточностью/дефицитом витамина D играет дисрегуляция его метаболизма. Мы изучили значение полиморфизма VDR (rs10735810) в развитии ММ. Частота распределения аллелей А и G гена VDR в основной группе составила 66,2 и 33,8%, в контрольной группе – 70,9 и 29,1% (табл. 1). Распределение генотипов в контрольной и основной группах соответствует равновесию Харди – Вайнберга (PXB).

Благоприятный генотип AA в контрольной группе (48,0%) и у пациенток с асимптомной ММ (49,0%) встречался в 1,51 раза чаще, чем у больных с симптомной ММ (32,1%). Функциональный неблагоприятный гетерозиготный генотип VDR AG преобладает в группе с симптомной ММ (58,5%). Частота гомозиготного неблагоприятного мутантного генотипа GG в группе с асимптомной ММ встречается в 1,54 раза (табл. 1).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs10735810 гена VDR у обследованных женщин, абс. (%)

Группа	Число больных	Частота аллелей		Частота распределения генотипов		
		A	G	A/A	A/G	G/G
Основная	102	135 (66,2)	69 (33,8)	41 (40,2)	53 (52,0)	8 (7,8)
Симп. ММ	53	65 (61,3)	41 (38,7)	17 (32,1)	31 (58,5)	5 (9,4)
Асимп. ММ	49	70 (71,4)	28 (28,6)	24 (49,0)	22 (44,9)	3 (6,1)
Контроль	98	139 (70,9)	57 (29,1)	47 (48,0)	45 (45,9)	6 (6,1)

Нами были проанализированы различия встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs10735810 гена VDR в основной и контрольной группах (табл. 2). Преобладание аллеля А отмечалось в основной (66,2%) и контрольной (70,9%) группах ($\chi^2=1,0$; P=0,3; RR=1,2; 95%CI 0,869-1,556; OR=1,2;

95%CI 0,816-1,903). Роль полиморфного локуса гена VDR (rs10735810) – A/G в генетической подверженности к формированию ММ наблюдалась с большей частотой – в 52,0% по сравнению с контрольной группой – 45,9% ($\chi^2=0,7$; P=0,4; RR=1,1; 95% CI 0,851-1,504; OR=1,3; 95% CI 0,730-2,22).

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs10735810 гена рецептора VDR у больных основной и контрольной групп, абс. (%)

Аллель и генотип	Осн. группа, n=102	Контроль, n=98	χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
A	135 (66,2)	139 (70,9)	1,0	0,3	1,2	0,869-1,556	1,2	0,816-1,903
G	69 (33,8)	57 (29,1)						
A/A	41 (40,2)	47 (48,0)	1,2	0,3	0,8	0,6123-1,147	0,7	0,417-1,277
A/G	53 (52,0)	45 (45,9)	0,7	0,4	1,1	0,8513-1,504	1,3	0,7309-2,22
G/G	8 (7,8)	6 (6,1)	0,2	0,6	1,3	0,461-3,55	1,3	0,43-3,908

Неблагоприятный ген G/G полиморфизма гена рецептора VDR (rs10735810) у женщин с ММ выявлялся достоверно чаще, чем у здоровых женщин. Исследование показало, что риск развития ММ у носительниц данного мутантного гена в 1,3 раза выше, чем у женщин контрольной выборки (OR=1,3; 95%CI 0,43-3,908). У женщин с яркой клинической картиной частота встречаемости промоторных генов A/G (OR=1,7; 95%CI 0,845-3,261) и G/G (OR=1,7; 95%CI

0,463-5,503) была достоверно выше, чем в контрольной группе. В то же время высокая частота благоприятного гомозиготного генотипа AA (OR=0,5; 95% CI: 0,935-2,53) среди здоровых лиц может свидетельствовать об их протективной роли в отношении развития заболевания.

Что касается прогностической значимости маркера rs10735810 гена рецептора VDR в развитии ММ, то AUC не превышает 0,6 (табл. 3).

Таблица 3

Показатели прогностической значимости в основной группе

Группа	Se	Sp	AUC	OR (95% CI)	χ^2	p
Полиморфизм rs10735810 гена VDR						
Основная	0,6	0,48	0,54	0,816-1,903	1,0	0,3
a	0,67	0,48	0,58	0,935-2,53	2,9	0,09
b	0,51	0,48	0,49	0,5708-1,667	0,01	0,9

Таким образом, у женщин с симптомной ММ уровень витамина D был значимо ниже. Пациентки этой группы с выраженным дефицитом витамина D (<10 нг/мл) имели яркие клинические проявления заболевания. Наши данные совпадают с результатами зарубежных исследователей [8,9,12]. При интерпретации распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs10735810 гена VDR в исследуемых группах было выявлено значимая ассоциация данного маркера с формированием миомы матки, особенно выраженная у женщин с симптомной миомой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есенеева Ф.М., Шалаев О.Н., Оразмурадов А.А. и др. WNT-сигнальный путь при миоме матки // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2017. – №2 (69). – С. 33-38.1
2. Миома матки: Клин. рекомендации // *РОАГ*. – 2021. – №3. – С. 5-7.2
3. Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска // *Сибирское мед. обозрение*. – 2015. – №1. – С. 22-28.3
4. Al-Hendy A., Diamond M.P., El-Sohemy A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates Expression of Sex Steroid Receptors in Human Uterine Fibroid Cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. 572-82.4
5. Ali M., Al-Hendy A., Yang Q. Vitamin D, a promising natural compound with anti-uterine fibroid characteristics // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111, №2. 5
6. Borahay M.A., Al-Hendy A., Kilic G.S., Boehning D. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy // *Mol. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 242-256. 6
7. Ciebiera M., Ali M., Zgliczynska M. et al. Vitamins and Uterine Fibroids: Current Data on Pathophysiology and Possible Clinical Relevance // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 5528.7
8. Corachan A., Trejo M.G., Carbago M.C. et al. Vitamin D as an effective treatment in human uterine leiomyomas independent of mediator complex subunit 12 mutation // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 7.8
9. Donnez J., Dolmans M.-M. Uterine fibroid management: from the present to the future // *Human Reprod. Update.* – 2016. – Vol. 22, №6. – P. 665-686. 9
10. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F. et al. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 46. – P. 3-11. 10
11. Vergara D., Catherino W.H., Trojano G., Tinelli A. Vitamin D: Mechanism of Action and Biological Effects in Uterine Fibroids // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – P. 597. <https://doi.org/10.3390/nu1302059711>

УДК: 618.14-006.36

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА МИОМЫ МАТКИ

Исанбаева Л.М.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

XULOSA

T-limfotsitlar darajasini va uning subpopulyatsiyasini o'rganish bo'yicha olingan natijalarning tahlili shuni ko'rsatdiki, bachadon miomasi bilan qotil faolligi darajasi oshadi va bostiruvchi faolligi kamayadi. MDR1 genining C3435T polimorfizmi MM rivojlanishini bashorat qilish uchun mustaqil belgi vazifasini o'tashi mumkin.

Kalit so'zlar: bachadon miomasi, immunitet tizimi, immunitetning uyali aloqasi, MDR1 genining C3435T polimorfizmi.

Изучение патогенеза миомы матки, факторов риска ее развития и прогрессирования, различных вариантов её течения остается актуальной проблемой. Известно, что иммунная система участвует в поддержании тканевого гомеостаза, поэтому любые про-

SUMMARY

Analysis of the results obtained on the study of the level of T-lymphocytes and its subpopulation showed that with uterine myoma, the level of killer activity is increased and suppressive activity is reduced. Our data indicate the participation of the cellular component of the immune system in the development of MM, and the C3435T polymorphism of the MDR1 gene can act as an independent marker for predicting the development of MM

Key words: uterine fibroids, the immune system, cellular immunity, polymorphism C3435T of the MDR1 gene

цессы, связанные с усилением процессов клеточной пролиферации, сопровождаются иммунными нарушениями [1-3]. В то же время в литературе обсуждаются вопросы генетической предрасположенности и участия некоторых генов в инициации и роста мио-