

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., Narzulloyeva N.S., 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., Narzulloyeva N.S., 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., Pakhomova 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
- Irnanzarova D.H., Yuldasheva D.Yu., Nazhmutdinova D.K., Babaev K.T., Kayumova D.T., Mamadalieva U.P., Yangibaeva D.T.* The role of VDR receptor gene polymorphism in the development of uterine fibroids
- 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

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Камилова И.А., Пахомова Ж.Е., Джураева Г.Т.
Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

CIN прогнозилаш, таъхислаш ва даволашда молекуляр-генетик таҳлиллар муҳим роль ўйнайди, унинг ўзгариши патологияни шаклланишида мойилликни аниқлайди. Биз турли даражадаги таъхисланган *CIN* билан 132 беморни текширдик. *CIN* патогенезида номзод-генлар муҳим роль ўйнайди.

Калим сўзлар: липидлар алмашинуви, полиморфизм, бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси (*CIN*), эстроген алмашинуви, номзод-генлар.

При лечении мультифакториальной патологии в настоящее время и широко применяется новое направление предиктивной и персонализированной терапии, предполагающей, помимо анализа этиологии и патогенеза заболевания, изучение генетических полиморфизмов, детерминирующих ключевые механизмы патогенеза [1-3,6-8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая оценка новых подходов к терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии на основе комплексного клинико-генетического анализа заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 132 пациентки, находившихся на амбулаторном лечении в Центре женского здоровья Ташкентской медицинской академии по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (*CIN*). Возраст наблюдаемых пациенток – от 18 до 45 лет (средний возраст $36,9 \pm 1,1$ года). Все обследованные были узбечками, родившимися и проживающими в городе Ташкенте (Узбекистан). Диагноз *CIN* устанавливали на основании данных кольпоскопического и цитологического исследования. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы крови из локтевой вены, забираемой согласно инструкции производителя. Для анализа полиморфизмов генов использовали метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Исследование генетических маркеров *CIN* осуществлено на генах-кандидатах, имеющих отношение к генетически детерминированной полиморбидной патологии, в том числе и к гинекологической (эндометриозу, раку матки и яичников), затрагивающих процессы липидного обмена и окислительного стресса, функционирования межклеточ-

SUMMARY

In the prediction, diagnosis and treatment of CIN, molecular genetic analysis takes place, changes in which determine a greater or lesser predisposition to the formation of pathology, which manifests itself under the influence of provoking factors. We studied 132 patients with a confirmed diagnosis of CIN, of varying severity. Candidate genes have a significant role in the pathogenesis of CIN.

Key words: lipid metabolism, polymorphism, cervical intraepithelial neoplasia (*CIN*), estrogen metabolism, candidate genes.

ного цитоллярного матрикса и белков-супрессоров опухолевого роста.

Пациентки 2-х групп были сопоставимы по частоте генетических полиморфизмов и данным клинического обследования.

1-ю группу, которая была основной, составили 67 пациенток, которые получали традиционное лечение, включающее местные аппликации 5,0 мл геля дефлагин афлюцин R согласно схеме использования препарата. Одновременно для повышения цитопротективного эффекта, предупреждения и снижения вирусной инвазии, подавления активности и репликации ВПЧ инфекции, стимулирования неспецифического иммунитета назначали инъекции панавир по схеме. Одновременно с традиционной терапией больным проводили патогенетически ориентированное лечение гормональными, энзимными и антиоксидантными препаратами по согласованию с врачами-интернистами. В контрольную группу были включены 65 пациенток, которые получали местное традиционное лечение гелем дефлагин и инъекции панавира.

Назначение персонализированной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии осуществлялось на основе генетического тестирования (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки клинической эффективности лечения представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в основной группе «отличный результат» был получен у 41 (61,20% пациентки), что достоверно более чем в 2,2 раза больше, чем в контрольной группе – 18 (27,69%) больных ($\chi^2 = 15,682$; $p \leq 0,001$).

При этом удельный вес пациенток с более низкими результатами лечения в основной группе был

достоверно ниже. Так, удельный вес «хороший результат» лечения в 1-й основной группе был равен 31,34% (21 пациентка) против 50,77% (33 пациентки) в контрольной группе ($\chi^2 = 5,150$; $p \leq 0,05$); соответствующие соотношения результатов лечения, оцени-

ваемые как «удовлетворительный результат», составили 7,46% (5 пациенток) против 20,00% (13 пациенток) ($\chi^2 = 4,403$; $p \leq 0,05$) и как «неудовлетворительный результат» лечения были равны 0,0 против 1,53% (1 пациентка) ($\chi^2 = 1,039$; $P \geq 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Распределение наблюдаемых больных в соответствии с патогенетически ориентированным лечением, разработанным с учётом результатов молекулярно-генетического исследования

Генетический маркер или комбинация	Основная группа n=67	Число пациенток	Терапия
Гены метаболизма эстрогенов CYP1A2 C-734A; SULT1A1 G-638A		11	Традиционное + Цитохром С
Гены белков онкосупрессоров TP53 C/T rs 17884159; TP53 Arg72Pro		14	Традиционное + Цитохром С
Ген ММТ-1 (ММР-1607)		18	Традиционное + Энзимные препараты
Комбинации генов метаболизма эстрогенов и генов белков онкосупрессоров		12	Традиционное + Цитохром С
Комбинации генов метаболизма эстрогенов или генов белков онкосупрессоров с геном металлопротеиназ		8	Традиционное + Цитохром С + Энзимные препараты
Контрольная группа, n=65 – Традиционное лечение			

Таблица 2

Сравнительная оценка клинической эффективности терапии

Группа	Эффективность лечения			
	отличный результат	хороший результат	удовлетворительный результат	неудовлетворительный результат
1-я основная, n=67	41/ 61,20±9,74	21/31,34	5/7,46	-
2-я контрольная, n=65	18/27,69±5,55	33/50,77	13/20,0	1/1,53
χ^2	15,682	5,150	4,403	1,039
p	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05

Увеличение эффективности патогенетически обоснованной терапии (1-я основная группа) относительно традиционной (контрольная группа) по кли-

ническим показателям проведён по формуле Байеса – $(P_1 - P_2)/(P_1 + P_2) \times 100\%$, где: P_1 и P_2 – $\Delta\%$ эффективность лечения в сравниваемых группах (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка клинической эффективности патогенетически обоснованной терапии у пациенток 1-й (числитель) и 2-й (знаменатель) групп

Оценочные критерии лечения	Эффективность лечения, %	Эффективность по сравнению с контрольной группой, %
Отличный результат	61,20/27,69	$\geq 37,70$
Хороший результат	31,34/50,77	$\geq 23,66$
Удовлетворительный результат	7,46/20,00	$\geq 45,67$
Неудовлетворительный результат	-1,53	$\geq 100,00$
Сумма, Σ		207,03
Средняя суммарная эффективность		$\geq 51,76$

Как видно из таблицы 3, средняя суммарная эффективность патогенетически обоснованной терапии превосходит базовую более чем на 51,768%.

Перспективные исследования в течение 12 месяцев после лечения также продемонстрировали более

высокую эффективность патогенетически обоснованной терапии. При этом срок лечения сократился более чем на 37,39% ($p \leq 0,05$); частота рецидивов в течение 12 месяцев – на 60,00% ($p \leq 0,01$); а срок лечения рецидива – на 35,40% ($p \leq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическое исследование даёт наиболее значимую информацию об индивидуальных особенностях патогенеза, что в конечном итоге определяет характер течения CIN у каждой пациентки [1,3-6,9,10].

Информация о наличии генетических полиморфизмов, приводящих к снижению концентрации белков онкосупрессоров, увеличению концентрации токсической фракции эстрогенов и нарушению межклеточных взаимодействий интрацеллюлярного матрикса, является материальной базой патогенетически обоснованной терапии с использованием препаратов, модулирующих метаболические сдвиги, в частности, нарастание процессов липопероксидации и деструкции интрацеллюлярного матрикса.

Результаты генетического тестирования вместе с фенотипическими проявлениями заболевания необходимы для персонализированной терапии и прогноза течения патологии.

При этом в первую очередь необходимо учитывать метаболические процессы, детерминированные изучаемым геном. Комплексный анализ различных по направленности генетических полиморфизмов позволяет установить важнейшие патогенетические механизмы мультифакториальных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом // Журн. акуш. и жен. бол. – 2012. – Т. LXI, вып. 6. – С. 18-26.
2. Богомазова Т.В., Чимитдоржиева Т.Н., Молчанова Е.А., Ковалик Т.А. Доброкачественная и предраковая патология шейки матки. Особенности анамнеза и клинической картины // Леч. врач. – 2019. – №3. – С. 65-67.
3. Гарелик Т.М., Лисок Е.С., Наумов И.А. Медико-социальные факторы риска рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Актуальш проблема сучасной медицина. – 2019. – Вип. 3. – С. 28-35.
4. Друх В.М. Способы коррекции ранних механизмов канцерогенеза в органах репродуктивной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017. – 52 с.
5. Нажмутдинова Д.К., Юлдашева Д.Ю. Изучение частоты аллельных вариантов и генотипов полиморфизма RS 1042522 гена TP53 у больных с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки // Новости дерматовенерол. и репрод. здоровья. – 2015. – №2. – С. 98-99.
6. Носкова И.Н., Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки // Фундамент. и клин. медицина. – 2019. – Т. 4, №4. – С. 47-57.
7. Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы // Пробл. эндокринологии. – 2018. – Т. 64, №4. – С. 244-251.
8. Ghebre R.G., Grover S., Xu M.J. Cervical cancer control in HIV-infected women: past, present and future // Gynecol. Oncol. Rep. – 2017. – Vol. 21. – P. 101-108.
9. Letra A., Silva R.M., Garlet G.P. MMP1-1607 polymorphism increases the risk for periapical lesion development through the upregulation MMP-1 expression in association with pro-inflammatory milieu elements // J. Appl. Oral Sci. – 2016. – Vol. 24, №4. – P. 366-375.
10. Moyer A.M., de Andrade M., Weinshilboum R.M. et al. Influence of SULT1A1 genetic variation on age at menopause, estrogen levels, and response to hormone therapy in recently postmenopausal white women // Menopause. – 2016. – Vol. 23 (Is. 8). – P. 863-869.