



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# **TIBBIYOTDA YANGI KUN**

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X  
EISSN 2181-2187

**6 (38/1)2021**

|   |     |   |     |
|---|-----|---|-----|
| <i>Ruzimova S.B., Matiyakubova S.A., Razhapov A.A.</i><br>PECULIARITY OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF<br>MISSED ABORTION.....   | 458 | <i>Karimov A.Kh., Duvletov D.M., Shokirova S.A.</i><br>HISTOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF<br>PLACENTAL TISSUE IN PREGNANT WOMEN AT RISK<br>FOR PREECLAMPSY.....  | 525 |
| <i>Yahyaeva X. Sh., Yusupova Sh.U.</i><br>VALUES OF BODY MASS INDEX IN FERTILIZED<br>WOMEN.....   | 462 | <i>A.X. Karimov, S.A. Palvanova</i><br>METHOD OF FETAL ECHOCARDIOGRAPHY IN<br>PREGNANT WOMEN IN 2 AND 3 TRIMESTERS.....   | 529 |
| <i>Giyasov Z.A., Desoponov M.A., Gulyamov D.E.</i><br>FORENSIC MEDICAL ASSESSMENT OF CHILD<br>CARE.....   | 465 | <i>Karimova F.D., Zhuraev N.B., Atakhamov Sh.E.</i><br>MODERN POSSIBILITIES OF DRUG CORRECTION OF<br>DYSFUNCTION ENDOTHELIUM.....   | 535 |
| <i>D. I. Juraeva</i><br>METHOD FOR CORRECTING HORMONAL IMBALANCE<br>IN ADOLESCENT GIRLS.....  | 470 | <i>Karomatova F. A., Sadulloeva I.K., Gaybiyeva Sh. A.</i><br>ASSESSMENT OF CHILDREN BORN FROM MOTHERS<br>WITH COVID-19.....  | 540 |
| <i>Joniev S.Sh., Pardayev Sh.K., Sharipov I.I.</i><br>USE OF MULTICOMPONENT GENERAL ANESTHESIA<br>IN THYROID SURGERY.....   | 473 | <i>Rikicheva O.O.</i><br>THE ROLE OF BURDENED ANAMNESIS AND<br>EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF INFUSION-<br>TRANSFUSION THERAPY IN WOMEN WHO HAVE<br>UNDERGONE OBSTETRIC BLEEDING.....   | 544 |
| <i>Karimova F.D., Zhuraev N.B., Atakhamov Sh.E.</i><br>THE ROLE OF EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION<br>IN THE MANAGEMENT OF OBSTETRIC SEPTIC<br>COMPLICATIONS.....                                       | 480 | <i>Kosimshozhieva F.T., Zafarova Sh.A., Khodzhiyeva D.T.</i><br>SPECIFIC FEATURES OF PREGNANCY DURING EPILEPSY<br>IN THE ANDIZHAN REGIONAL PERINATAL CENTER.....  | 548 |
| <i>Zobhidova Sh.U., Shukurov F.I.</i><br>ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND<br>ACCEPTANCE OF ORAL CONTRACEPTIVES IN<br>WOMEN WITH DIFFUSION NOTOXIC GOITER.....                                      | 486 | <i>Karbanov B.B.</i><br>INVESTIGATION OF A/G POLYMORPHISM IN THE<br>AGTR2 GENE IN THE DEVELOPMENT OF<br>PREECLAMPSIA AND GESTATIONAL<br>HYPERTENSION.....   | 551 |
| <i>Ibratilloev B.B.</i><br>CHARACTERISTICS OF PSYCHOEMOTIONAL DISEASE IN<br>THE SECOND VOLUME OF DIABETES AND MEDICAL-<br>PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS IX<br>CORRECTION.....                         | 489 | <i>Kachkarov A.A., Khamidov F.Sh., Khasanova N.U., Khamidova M.Z.,<br/>Botirov K.Z., Nuriddinova N.B., Fozilov F.A., Muminov M.M.</i><br>THE SEVERITY INDEX OF BULLOUS EPIDERMOLYSIS IN<br>NEBORN IN THE CONDITIONS OF THE FERGANA<br>VALLEY..... | 555 |
| <i>Ivanova O.Yu., Korosteleva E.S., Surovitseva A.Yu.</i><br>FEATURES OF CHANGES IN INDICATORS OF THE<br>HEMOSTASIS SYSTEM IN UTERINE MYOMA AND<br>INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIS<br>ORGANS..... | 493 | <i>Ordiyants I.M., Makhmanova O.K., Alexey I.A., Ismatlova A., Kurdi M.,<br/>Isaeva F.M.</i><br>EPIGENETICS OF EARLY REPRODUCTIVE LOSS.....   | 559 |
| <i>Inoyatova N.M.</i><br>RESULTS OF RETROSPECTIVE ANALYSIS OF<br>HISTORICAL BIRTHS WITH POSTPARTUM<br>HEMORRHAGE.....   | 499 | <i>Oripova M.U.</i><br>MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF PERINATAL<br>COMPLICATIONS IN WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID<br>SYNDROME.....  | 563 |
| <i>Irbatayeva I.T., Sharipov R.Kh., Akhmedova M.M.</i><br>DIAGNOSTIC CRITERIA OF THE IMMUNOLOGICAL<br>STATE OF THE BODY IN FREQUENTLY ILL<br>CHILDREN.....  | 504 | <i>Purpiva Sh.O.</i><br>ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND PREGNANCY.....  | 566 |
| <i>Irmazarova D.H., Yuldasheva D.Y., Boboev K.T., Kayumova<br/>D.T.</i><br>THE ROLE OF ESTROGEN RECEPTOR GENE<br>POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF UTERINE<br>FIBROID.....                           | 508 | <i>Abdurakhmanov M.M., Fayzov O.Y., Karimova N.N.</i><br>THE EFFECT OF DOPYRIDAMOLE ON THE CYTOKINE PROFILE<br>AND BLOOD INTERFERONS IN WOMEN WITH ANEMIA AND<br>THE THREAT OF POSTPARTUM BLEEDING.....   | 568 |
| <i>Razhabova G.Kh., Ismatlova F.Sh.</i><br>ROLE OF METABOLIC SYNDROME AND ITS<br>COMPONENTS IN THE DEVELOPMENT OF<br>CARDIOVASCULAR DISEASES.....   | 514 | <i>G. M. Nigmatova, Kochieva A., Norboboev R.B.</i><br>NEW APPROACHES IN REHABILITATION OF WOMEN AFTER<br>AMPUTATION OF THE UTERUS AT REPRODUCTIVE AGE.....   | 572 |
| <i>Kaipbekova G.K., Musakhodjaeva D.A.</i><br>PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS IN<br>CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID<br>ARTHRITIS.....  | 518 | <i>Negmadjanov B.B., Hhadiyarov A. S., Nasimova N. R.</i><br>GESTATIONAL PYELONEPHRITIS MODERN DIAGNOSTIC AND<br>TREATMENT.....   | 575 |
| <i>Karimdzhanov I. A., Gazieva A. S., Dinmukhammadiev N. A.</i><br>EFFICACY OF TONZILLOECTOMIN IN THE<br>BACKGROUND OF STANDARD PSORIASIS THERAPY IN<br>CHILDREN.....                                 | 522 | <i>Nigmatullayeva M.N., Nurkhanova N.O., Zaripova D.Yu.</i><br>HEMOSTASIOLOGICAL FEATURES OF SEVERE PREECLAMPSY IN<br>PREGNANT WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF<br>PREGNANCY.....  | 580 |
|   |     | <i>Nigmatshayeva A. R., Abdullayeva L. M.</i><br>REPRODUCTIVE LOSS ASSOCIATED WITH<br>CHRONIC ENDOMETRITIS.....   | 583 |
|   |     | <i>Oltiev U.B., Sabirov D.M., Khondamov B.Z., Khondamov A.B.,<br/>Khakimbayeva K.A.</i><br>DYNAMICS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN<br>VARIOUS TYPES OF ANESTHESIA IN WOMEN WITH<br>DIABETIC FOOT SYNDROME.....                               | 586 |

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ

*Ирназарова Д.Х., Юлдашева Д.Ю., Бобоев К.Т., Каюмова Д.Т.*

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

### ✓ Резюме

*Миома матки является одной из самых распространенных доброкачественных опухолей у женщин в структуре гинекологических заболеваний. Несмотря на широкую распространенность, миома остается относительно малоизученной нозологией. В Многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии нами обследованы 200 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста в 2018-2020 годы. Женщины были разделены на группы: основную, (n=102) – с симптомной (n=53) и бессимптомной (n=49) миомой и контрольную группу (n=98). Всем женщинам проведены общеклинические и молекулярно-генетические исследования. Полиморфный маркер rs2228480/594 гена ESRa у исследуемых женщин ассоциирован с развитием миомы матки.*

*Ключевые слова: миома матки, полиморфизм, ген рецептора ESRa.*

## THE ROLE OF ESTROGEN RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROID

*Irnozardova D.H., Yuldasheva D.Y., Boboev K.T., Kayumova D.T.*

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

### ✓ Resume

*Uterine fibroid is one of the most common benign tumours in women in the structure of gynaecological diseases. Despite its prevalence, fibroid remains a relatively understudied nosology. We examined 200 women of reproductive and premenopausal age at the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy from 2018-2020. The women were divided into groups: the main group (n=102) - with symptomatic (n=53) and asymptomatic (n=49) fibroid and the control group (n=98). All women underwent general clinical and molecular genetic tests. The polymorphic marker rs2228480/594 of the ESRa gene was associated with the development of uterine fibroid in the examined women.*

*Key words: uterine fibroid, polymorphism, ESRa receptor gene.*

## ESTROGEN RETSEPTORLARI GEN POLIMORFIZMINING BACHADON TOLASINING RIVOJLANISHIDAGI ROLI

*Irnozardova D.X., Yuldasheva D.Yu., Boboev K.T., Qayumova D.T.*

Toshkent tibbiyot akademiyasi, O'zbekiston

### ✓ Rezyume

*Bachadon miomasi ginekologik kasalliklar tarkibida ayollarda eng ko'p uchraydigan benign o'smalardan biridir. Keng tarqalishiga qaramasdan, mioma nisbatan kam o'rganilgan nozologiya bo'lib qolmoqda. Toshkent tibbiyot akademiyasining ko'p tarmoqli klinikasida 2018-2020 yillarda reproduktiv va premenopauzal yoshdagi 200 nafar xotin-qiz tekshirildi. Ayollar guruhlariga bo'lingan: asosiy (n=102) – simptomatik (n=53) va asimptomatik (n=49) mioma va nazorat guruhi (n=98). Barcha ayollar umumiy klinik va molekulyar genetik tadqiqotlar o'tkazdilar. O'rganilayotgan ayollarda ESRa genining rs2228480/594 polimorf markeri bachadon miomasining rivojlanishi bilan bog'liq.*

*Kalit so'zlar: bachadon miomasi, polimorfizm, ESRa retseptorlari geni.*

### Актуальность

Миома матки (ММ), является одной из самых распространенных доброкачественных опухолей у женщин, занимая одно из первых мест в структуре гинекологических заболеваний (SOCG, 2015). Распространенность ММ составляет от 12-25 до 70-80% от общего количества гинекологических заболеваний, достигая максимума в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте [2]. Традиционно одним из основных индукторов роста миомы посредством своих рецепторов являются эстрогены, благодаря которым в тканях-мишенях формируются условия для прогестерон опосредованного роста [5]. В настоящее время во всем мире активное изучается ассоциация полиморфного локуса гена рецептора эстрогена (ER $\alpha$ ), вовлеченного в патогенез миомы, который локализован на хромосоме 6q25 [8]. ММ заболевание мульти факторной природы, в основе которой лежит суммарный эффект генетических и эпигенетических факторов и имеется настоятельная необходимость продолжения изучения этиопатогенеза миомы.

Целью исследования явилось изучить взаимосвязь полиморфного варианта генов рецепторов эстрогена ER $\alpha$  (rs2228480/594) с развитием миомы матки.

### Материал и методы

Проведено открытое проспективное когортное исследование в период с 2018 по 2020 года, которое было основано на клинико-лабораторном обследовании 200 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, поступивших в Центр женского здоровья и отделение гинекологии Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Женщины были разделены на группы: основную, (n=102) пациентки с ММ, которая в свою очередь была разделена на 2: с симптомной (n=53) и бессимптомной (n=49) ММ и контрольную группу, (n=98), которую составили здоровые женщины.

При работе с женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (пересмотр 2013 году) [7] и диагностические мероприятия, согласно Национальному протоколу МЗ РУз [4]. Всем женщинам проводились: сбор жалоб и анамнеза, общий и

гинекологический осмотры, рутинные клинико-лабораторные исследования, антропометрия, вычисление индекса массы тела (ИМТ).

Критерии включения: пациентки с диагнозом «Миома матки» с симптомным и асимптомным течением и возраст от 18 до 54 лет, условно здоровые женщины без ММ сопоставимого возраста, наличие менструаций, информированное согласие женщины на обследование.

Критерии исключения: возраст женщины до 18 и старше 54 лет, беременные, больные, состоящие на диспансерном учете; злоупотребление алкоголем, прием наркотиков, наличие злокачественных новообразований, хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения, отказ женщины от участия в исследовании.

Генетические исследования проводились в НИИ гематологии и переливания крови, в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий. Этапами исследования были: забор крови и изоляция геномной ДНК из лимфоцитов; детекция полиморфных локусов (проведение ПЦР-анализа); разделение амплифицированных фрагментов с помощью электрофореза и визуализация результатов. Для проведения ПЦР образцы крови отбирали в пробирки с ЭДТА Vacutainer Becton Dickinson International (США). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом стандартной фенольно-хлороформной депротеинизации (Sanbrook J., Fritsh E. F., Maniatis T., 1989) с некоторыми модификациями с использованием набора реагентов «Рибо-преп» ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия, Москва). Качество образцов ДНК проверялось на спектрофотометре NanoDrop 2000 «Thermo Scientific» (USA). Проводили генотипирование полиморфизмов, локализованных в промоторных регионах, генов рецепторов G/A гена ESR $\alpha$  (rs2228480/594) набором для типирования фирмы ООО НПФ Литех и НПО Ситол (Москва). Амплификацию изученных локусов G/A гена ESR $\alpha$  (rs2228480/594) проводили с помощью термоциклеров GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) методом аллель специфической ПЦР и ПЦР в режиме реального времени.

### Результат и обсуждение

Проведенный анализ возрастных характеристик исследуемых женщин показал, что средний возраст составил 18-54 лет. Наибольший средний возраст наблюдается у женщин основной группы: с асимптомной

миомой - 42,6±1 лет (n=49) и с симптомной - 43,5±0,2 лет (n=53), тогда как в контрольной группе (n=98) средний возраст составил 38,7±0,9 лет (p<0,001).

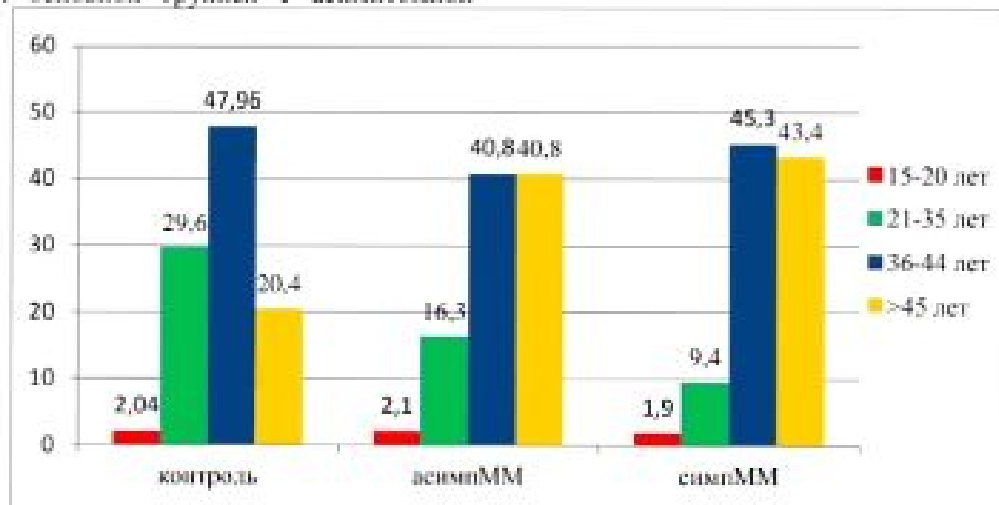


Рис. 1. Возраст обследованных больных, %.

При анализе факторов риска к ММ нами выявлено, что риском развития миомы являются (симптомная и асимптомная миома, соответственно): возраст (OR=1,8 и 2,1), отягощенная наследственность (OR=3,1 и 3,0), раннее менархе (OR=5 и 1,3), ожирение (OR=6,4 и 5,7), недостаточная инсоляция (OR=53,1 и 3,0), применение инъекционных гестагенов (OR=14,3 и 3,7) и КОК (OR=3,15), выскабливание полости матки (OR=3,75 и 2,8), гиподинамия (OR=5,1 и 1,5), закрытая одежда (OR=5 и 2,4), стрессы (OR=5 и 1,75).

Женщины с симптомной ММ основной группы (n=53) обратились с различными клиническими проявлениями: в большей

степени преобладавал симптом кровотечения и анемия у 86,8% (n=46), из них 18,9% женщинам произведена гемотранфузия, вследствие тяжелой анемии; симптом быстрого роста - 11,3% (n=6), симптом тазовой боли (n=5) 9,4% и симптом бесплодия у 7,5% (n=4).

Проанализированы результаты хирургического лечения женщины с симптомной ММ (n=53). Критерием выбора оперативного метода лечения ММ являлись возраст, наличие репродуктивных целей, выраженность клинической симптоматики у исследуемых женщины с симптомной миомой.

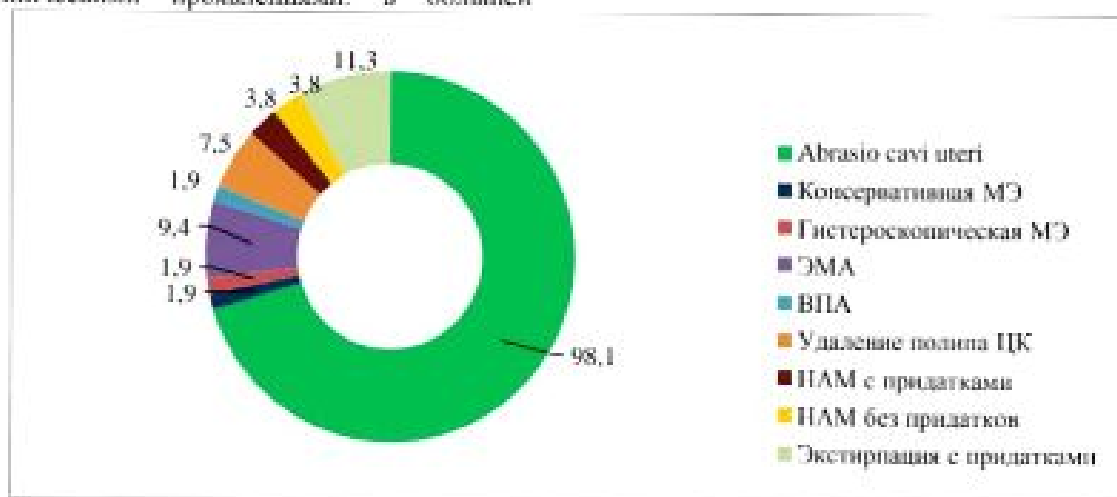


Рис. 2. Виды оперативных вмешательства женщины с симптомной ММ, n=53, %

Всем женщинам основной группы клинический диагноз «Миома матки» был подтвержден УЗИ, при котором были выявлены число и локализация миоматозных

узлов. Нами проанализирована взаимосвязь особенности числа и расположения миоматозных узлов с наличием и отсутствием клиники миомы. У женщин с симптомной

MM (n=53) у 1/3 (32,1%) женщины обнаружена множественная MM (более 2 миоматозного узла) и у 2/3 (67,9%) солидная опухоль, тогда как у исследуемых с асимптомной MM женщины основной группы с множественными узлами, варьировало от 2 до 6 узлов.

многочисленная MM констатирована в 2 раза меньше по сравнению с симптомной MM (14,3% и 85,7% соответственно). Число миоматозных узлов у исследуемых



Рис. 3. Расположение миоматозных узлов в толще матки у женщин основной группы (n=102), abs %

По локализации миоматозного узла в толще матки в обеих группах основной группы превалировал интрамуральный узел (71,7% и 63,2% соответственно группам), субмукозные (7,15% и 6,12%) узлы в равном соотношении и субсерозные (7,15% и 24,5%) – 3 раза чаще выявлены у женщин с асимптомной MM. Смешанные миоматозные узлы у женщин с симптомной MM были в 2 раза чаще, чем у женщин с асимптомной MM (13,2% и 6,12% соответственно). Медиана объема матки при УЗИ исследовании (Вилли, 1981) в группе с симптомной MM составила 237,54 см<sup>3</sup>, асимптомной MM – 103,45 см<sup>3</sup> и в группе контроля – 52,1 см<sup>3</sup> (p < 0,01).

С целью оптимизации диагностики женщин с MM в репродуктивном и перименопаузальном периодах жизни, поиск новых неинвазивных методов диагностики и прогноза клинического течения и осложнения заболевания, для предотвращения, как развития, так и прогрессирования заболевания, приводящие к радикальной тактике ведения, побудило нас провести молекулярно – генетические исследования и изучить ассоциативные роли генетического полиморфизма гена рецептора ESRα (rs2228480/594) с данной патологией. Распределение генотипов в контрольной и основной группах по исследуемым генам соответствует равновесию Харди-Вайнберга (PXB).

Таблица 1.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2228480/594 гена ESRα в основной группе с MM и контроля

| № | Группа      | n   | Частота аллелей |      |    |      | Частота распределения генотипов |      |     |      |     |     |
|---|-------------|-----|-----------------|------|----|------|---------------------------------|------|-----|------|-----|-----|
|   |             |     | G               |      | A  |      | G/G                             |      | G/A |      | A/A |     |
|   |             |     | n               | %    | n  | %    | n                               | %    | n   | %    | N   | %   |
| 1 | Осн. группа | 102 | 173             | 84,8 | 31 | 15,2 | 74                              | 72,5 | 23  | 22,5 | 5   | 4,9 |
| a | Симп. MM    | 53  | 90              | 84,9 | 16 | 15,1 | 38                              | 71,7 | 14  | 26,4 | 1   | 1,9 |
| b | Асимп. MM   | 49  | 81              | 82,7 | 17 | 17,3 | 36                              | 73,5 | 9   | 18,4 | 4   | 8,2 |
| 2 | Контроль    | 98  | 178             | 90,8 | 18 | 9,2  | 82                              | 83,7 | 14  | 14,3 | 2   | 2,0 |

В результате анализа частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2228480/594 гена ESRα в группах пациентов и контроля нами было выявлено, что частота аллеля G в контрольной и основной группах составляет 90,8% и 84,8%, соответственно. Неблагоприятный аллель A в выборке встречался в 1,6 раза реже (9,2%) по сравнению

основной группы (15,2%). Преобладающим в исследовании явился благоприятный генотип G/G в группе контроля он составил 83,7% и в основной – 72,5%. Тем не менее, частота гомозиготного мутантного генотипа A/A в группе с асимптомной MM в 4,1 раза выше контрольных показателей – 8,2% против 2,0%, а среди женщин с симптомной MM – в 4,3 раза

(8,2% против 1,9%), в итоге в основной группе исследуемые с гомозиготным генотипом AA составляют 4,9% (табл.1).

Таблица 2.  
Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2228480/594 гена ESR $\alpha$  у женщин с симптомной MM и контроля

| Аллели/генотипы | СимпMM, n=53 |      | Контроль, n=98 |      | $\chi^2$ | P    | RR  | 95% CI       | OR  | 95% CI       |
|-----------------|--------------|------|----------------|------|----------|------|-----|--------------|-----|--------------|
|                 | n            | %    | n              | %    |          |      |     |              |     |              |
| G               | 90           | 84,9 | 178            | 90,8 | 2,4      | 0,1  | 1,6 | 0,874- 3,088 | 1,8 | 0,856- 3,61  |
| A               | 16           | 15,1 | 18             | 9,2  |          |      |     |              |     |              |
| G/G             | 38           | 71,7 | 82             | 83,7 | 3,0      | 0,08 | 0,9 | 0,708-1,037  | 0,5 | 0,221-1,103  |
| G/A             | 14           | 26,4 | 14             | 14,3 | 3,3      | 0,07 | 1,8 | 0,954-3,581  | 2,1 | 0,9360-4,95  |
| A/A             | 1            | 1,9  | 2              | 2,0  | 0,004    | 0,9  | 0,9 | 0,085- 9,959 | 0,9 | 0,081- 10,42 |

При анализе различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2228480/594 гена ESR $\alpha$  в группе женщин с симптомной MM и контрольной выборке было выявлено, что риск развития MM с гетерогенным неблагоприятным генотипом G/A в 2,1 раза достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=3,3$ ; P=0,07; RR=1,8; 95%CI 0,954-3,581; OR=2,1;

95% CI 0,9360-4,95). При этом генотип G/G играл протекторную роль в развитии MM (табл.2).

Полиморфизм rs2228480/594 гена ESR $\alpha$  в группе женщин с асимптомной MM и контрольной выборке показал, что протекторный генотип G/G чаще встречался в группе контроля (OR=0,5; 95% CI 0,235-1,238).

Таблица 3.  
Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2228480/594 гена ESR $\alpha$  у женщин с асимптомной MM и контроля

| Аллели и генотипы | АсимпMM, n=49 |      | Контроль, n=98 |      | $\chi^2$ | P    | RR  | 95% CI       | OR  | 95% CI        |
|-------------------|---------------|------|----------------|------|----------|------|-----|--------------|-----|---------------|
|                   | n             | %    | n              | %    |          |      |     |              |     |               |
| G                 | 81            | 82,7 | 178            | 90,8 | 4,1      | 0,04 | 1,9 | 1,019-3,5    | 2,1 | 1,017-4,234   |
| A                 | 17            | 17,3 | 18             | 9,2  |          |      |     |              |     |               |
| G/G               | 36            | 73,5 | 82             | 83,7 | 2,1      | 0,1  | 0,9 | 0,726- 1,061 | 0,5 | 0,235- 1,239  |
| G/A               | 9             | 18,4 | 14             | 14,3 | 0,4      | 0,5  | 1,3 | 0,598- 2,76  | 1,3 | 0,539- 3,381  |
| A/A               | 4             | 8,2  | 2              | 2,0  | 3,1      | 0,08 | 4,0 | 0,758- 21,09 | 4,3 | 0,7535- 24,16 |

Тем не менее, при сравнении гомозиготных неблагоприятных генотипов A/A у женщин с асимптомной MM возрастает в 4,3 раза выше,

чем в контрольной выборке ( $\chi^2=3,1$ ; P=0,08; RR=4; 95%CI 0,758-21,09; OR=4,3; 95% CI 0,753-24,16) (табл.3).

Таблица 4.  
Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2228480/594 гена ESR $\alpha$  в группах симптомной и асимптомной MM

| Аллели и генотипы | СимпMM, n=53 |      | АсимпMM, n=49 |      | $\chi^2$ | P   | RR  | 95% CI       | OR  | 95% CI       |
|-------------------|--------------|------|---------------|------|----------|-----|-----|--------------|-----|--------------|
|                   | n            | %    | n             | %    |          |     |     |              |     |              |
| G                 | 90           | 84,9 | 81            | 82,7 | 0,2      | 0,7 | 1,1 | 0,615- 2,147 | 1,2 | 0,56- 2,489  |
| A                 | 16           | 15,1 | 17            | 17,3 |          |     |     |              |     |              |
| G/G               | 38           | 71,7 | 36            | 73,5 | 0,04     | 0,8 | 1,0 | 0,807- 1,301 | 1,1 | 0,457-2,61   |
| G/A               | 14           | 26,4 | 9             | 18,4 | 0,9      | 0,3 | 0,7 | 0,33-1,46    | 0,6 | 0,243- 1,615 |
| A/A               | 1            | 1,9  | 4             | 8,2  | 2,1      | 0,1 | 4,3 | 0,501- 37,38 | 4,6 | 0,49-42,87   |

При сравнении генотипов пациенток с симптомной и асимптомной MM было выявлено, что частота мутантного гомозиготного генотипа A/A у женщин с асимптомной MM в 4,6 раза встречается чаще, нежели у женщин с симптомной MM ( $\chi^2=2,1$ ; P=0,1; RR=4,3; 95%CI 0,501-37,38; OR=4,6; 95% CI 0,49-42,87), как и абсолютное преобладание

редкого гомозиготного гена ESR $\alpha$  - A/A в 8,2% случаев (табл.4). Это объясняет, что у женщин с симптомной MM с множественными эпигенетическими факторами к заболеванию, развивается яркая клиническая картина, тогда как у женщин с асимптомной MM с низкими факторами риска, даже при более частом мутантными генами клинически не проявляется.

Эти различия в частоте встречаемости дикого генотипа у женщин с ММ можно объяснить согласно данным авторов, что полиморфизм ESR $\alpha$  влияет на развитие миомы посредством [1,3].

Показатели прогностической значимости полиморфизма G/A rs2228480/594 гена ESR $\alpha$  в исследуемых группах

| Группа        | Se   | Sp   | AUC  | OR (95% CI) | $\chi^2$ | P    |
|---------------|------|------|------|-------------|----------|------|
| Осн. группа   | 0.27 | 0.84 | 0.55 | 0.955-3.285 | 3.4      | 0.07 |
| СимпММ, n=53  | 0.28 | 0.84 | 0.56 | 0.856- 3.61 | 2.4      | 0.1  |
| АсимпММ, n=49 | 0.26 | 0.84 | 0.54 | 1.017-4.234 | 4.1      | 0.04 |

Суммарная прогностическая значимость генов рецепторов G/A rs2228480/594 ESR $\alpha$  для прогнозирования развития ММ составляет >0,5 (AUC=0,55), что означает тенденцию к прогнозу исследуемого гена рецептора в развитии ММ со специфичностью 84%.

#### Заключение

Таким образом, полиморфный маркер rs2228480/594 гена ESR $\alpha$  у исследуемых женщин ассоциирован с развитием ММ, но не всегда проявляются клинические симптомы, у женщин с аномальными гомозиготными генотипами. Это дает возможность предположить, что у женщин с ММ отмечена тенденция к увеличению частоты носительства «мутантных» аллелей и генотипов по исследуемым генам по сравнению с женщинами из популяционной выборки. Результаты исследования основных характеристик полиморфных вариантов исследуемых генов у женщин с ММ и контрольной выборке показали статистически значимое увеличение риска развития данного заболевания при носительстве гетерозиготного неблагоприятного генотипа G/A (OR=1,7; 95% CI 0,8402-3,632) и мутантного гомозиготного генотипа A/A rs2228480 гена ESR $\alpha$  (OR=4,3; 95% CI 0,753-24,16) имели промоутерный эффект по отношению к ММ, т.к., шанс выявить данные гаплотипы статистически значимо выше у больных основной группы, что повышает риск развития заболевания от 1,7 до 4,3 раз. Популяционный анализ по ключевому гену-регулятору ММ показал ассоциативные роли генетического полиморфизма гена рецептора ESR $\alpha$  (rs2228480/594) с развитием данной патологии. Но для прогнозирования риска развития ММ недостаточно оценивать полиморфные локусы изолированно, что диктует необходимости проведения дальнейших клинических исследований.

Для изучения прогностической значимости исследуемых полиморфизмов генов рецепторов для прогнозирования риска ММ в качестве отдельных генетических предикторов определены – Se, Sp и прогностическая эффективность маркера – AUC (Табл.5).

Таблица 5.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алтухова О.Б., Радвинский В.Е., Полякова И.С., Чурносон М.И. Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки // Акушерство и гинекология №2 – 2020. – С.127-132. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.127-132>.
2. Миома матки // Клинические рекомендации. РОАГ. Москва. – 2021. – С.5-7.
3. Осановская Н.С., Иващенко Т. Э., Джемлиханова Л.Х., Баранов В.С., Ткаченко А.Н., Султанов И.Ю. Особенности полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин с миомой матки // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2012. – ТОМ LXI Выпуск 3. – С. 109-114.
4. Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения РУз // МЗРУз. – 2017. – С.23, 79-80
5. Borahay M.A., Asoglu M.R., Mas A., Adam S., Kilic G.S., Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications // Reproductive Sciences. – 2017. – Vol. 24, № 9. – P. 1235-1244. <https://doi.org/10.1177/1933719116678686>
6. Davari Tanha F., Feizabad E., Vasheghani Farahani M., Amuzegar H., Moradi B., Samimi Sadeh S. The effect of vitamin D deficiency on overgrowth of uterine fibroids: a blinded randomized clinical trial // Int J Fertil Steril. – 2021. – № 15(2). – P.95-100. doi: 10.22074/IJFS.2020.134567.
7. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // JAMA/ – 2013. – Т. 310 (20):P.2191–2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
8. Yu L., Liu J., Yan Y., Burwell A., Castro L., Shi M., Dixon D. «Metalloestrogenic» effects of cadmium downstream of G protein-coupled estrogen receptor and mitogen-activated protein kinase pathways in human uterine fibroid cells // Archives of Toxicology. – 2021. – Vol.95, P.1995-2006. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03033-z>.

Поступила 09.11.2021