

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИРНАЗАРОВА ДИНАРА ХАМИДИЛОЕВНА

**БАЧАДОН МИОМАСИ РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИНИНГ
КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2022

УЎК: 618.14+616-006.36-085:576.8.097.1+616.-073.4-8.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Ирназарова Динара Хамидилоевна

Бачадон миомаси ривожланиш механизмининг клиник

ва молекуляр-генетик жиҳатлари..... 3

Ирназарова Динара Хамидилоевна

Клинические и молекулярно-генетические аспекты

механизма развития миомы матки..... 21

Ignazarova Dinara Khamidiloyevna

Clinical and molecular genetic aspects of the

mechanism of uterine fibroid..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 43

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИРНАЗАРОВА ДИНАРА ХАМИДИЛОВНА

**БАЧАДОН МИОМАСИ РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИНИНГ
КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib812 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Юлдашева Дилчехра Юсуфхановна**
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар: **Курбанов Джахонгир Джамалович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ниязметов Рахматилла Эрматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аёллар ўртасида бачадон миомасининг 80% гача тарқалиш тенденцияси кузатилиб, бу аёллар репродуктив саломатлиги муҳофазасининг долзарб муаммо сифатида муҳим аҳамият касб этади. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) мақсади – «... ҳаёт давомида соғлиқни сақлашга ёрдам бериш бўлиб, касалликларнинг олдини олиш, соғлиқни сақлаш ва касалликлар ҳамда ногиронликларни енгиш муҳимлигини ҳисобга олади...»¹. Бачадон миомаси аёллар ҳаёт сифатини ёмонлаштирадиган турли гинекологик муаммоларни, жумладан бачадондан аномал қон кетишлар, чанокдаги оғриқлар, ҳомиладорликдаги асоратлар ва бепуштликларни келтириб чиқариши мумкин. Бачадон миомаси сабабли аёллар госпитализацияси гинекологик касалликларнинг 29% ни ташкил этиб, шунингдек ҳар йиллик гистерэктомияларнинг (40-60%) асосий сабабчиси бўлиб ҳисобланади². Шу жиҳатдан миомани ташхислаш ва даволашдаги катта тажрибаларга қарамай, касалликни эрта босқичларда аниқлаш, ташхислаш ва асоратларини олдиндан башоратлаш усуллари самарадорлигини оширишни тақозо этади.

Жаҳонда замонавий илмий тадқиқотларда бачадон миомасининг ривожланишига олиб келадиган асосий генетик ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда касалликнинг этиологияси ва патогенезини, эрта ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллари ва профилактика чораларини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, миома ривожланишидаги предиктор хавф омилларини, молекуляр-генетик белгиларни аниқлаш, генлар ўртасидаги ассоциатив муносабатларни ўрганиш, касалликни ташхислаш ва башоратлаш алгоритмини ишлаб чиқиш, терапевтик ва профилактик чора-тадбирларини қўллаш гинекология соҳасидаги персоналлаштирилган тиббиёт йўналишида алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, кеч репродуктив ва перименопаузал даврдаги аёллар касалликларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштириш борасида кенг қамровли ислохатлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда «... репродуктив ёшдаги аёлларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини янада яхшилаш ҳамда кўламни кенгайтириш мақсадида: репродуктив ёшдаги аёллар орасида касалланишни камайтиришга ҳамда уларни соғломлаштиришга йўналтирилган «Соғлом аёл ойлиги»ни йилига икки маротаба ўтказиш...»³

¹WHO Guideline on Self-Care Interventions for Health and Well-Being. ISBN 978-92-4-003090-9. 13 July 2021. P.14. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030909>;

²Philip M.R. et al. Uterine leiomyomas revisited with review of literature // Abdominal Radiology (2021) 46:4908–4926. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03126-4>.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламни янада кенгайтириш тўғрисида»ги Қарори.

каби устивор вазифалар белгиланган. Бу борада аёлларда бачадон миомаси ривожланишидаги хавф омилларининг олдини олиш, эрта ташхисни яхшилаш, миомалар билан касалланишни камайтириш, шунингдек, миоманинг симптомли кечиши ва асоратларининг олдини олиш, шу билан бу аёллар ўртасида аъзоларни олиб ташлаш жарроҳликларининг сонини камайиши ва уларнинг ХС яхшилаш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самародорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг республика фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Халқаро акушер-гинекологлар Федерацияси (FIGO, 2018) нинг клиник маълумотларига асосан бачадон миомаси аёллар ўртасида 30% гача учрайди. Бачадон миомаси кеч репродуктив ва перименопаузал даврдаги ижтимоий-иқтисодий фаол аёлларда учраши бўйича жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликларидан кейин иккинчи ўринда туради (Радзинский В.Е., 2014; Адамьян Л.В., 2015; Donnez J., 2016, Liu F., 2018; Contegiacomo A., 2020). Миома шаклланиши учун миоматоз тугуннинг пролиферцияси ва ўсишини стимуллайдиган промотор-омиллар, миоцитларнинг генетик ўзгаришига олиб келадиган эффекторлар (ўсиш омиллари) ва инициатор-омиллар (эстроген ва прогестерон) мавжудлиги исботланган (Подзолкова Е.Е., 2015; Commandeur А.Е., 2015). Бачадон миомаси ривожланишининг кўплаб хавф омиллари ва касалликнинг гетерогенлиги унинг эпидемиологияси, этиологияси ва патогенези, молекуляр генетикаси, диагностикаси ва даволанишини ўрганиш муҳимдир (Styer А.К., 2016; Доброхотова Ю.Э., 2018). Шу муносабат билан, ушбу ҳолатни ривожланишига олиб келадиган хавф омиллари масаласини ўрганиш муҳим ҳисобланади.

Хорижий адабиётларда сўнгги ўн йил ичида бир қанча экспериментал тадқиқотлар витамин D танқислиги ва бачадон миомаси ривожланиши юқори хавфи ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга катта эътибор берилмоқда (Paffoni

A., 2013; Sabry M., 2013; Baird D., 2014; Brakta S., 2015; Pavone D., 2017; Ali M., 2019; Ciebiera M., 2020; Sheng B., 2020).

Ўзбекистон олимлари аёллар орасида бачадон миомаси шакллари, ҳамда ушбу касалликларни ташхислаш ва даволашга боғлиқ муаммолар (Муратова Н.Д., 2016; Исанбаева Л.М., 2019; Абдурахманова С.И., 2021), VDR рецепторлари полиморф вариантларининг ролини аниқлайдиган (Ибрагимов З.Ж., 2018; Азизова Г.Ж., 2019; Абдиева М.А., 2021) бир қатор тадқиқотларда ўрганилган, бироқ, аёлларда витамин D етишмовчилигининг миома ривожланишидаги ўрни ҳамда VDR рецептор генлари экспрессияси, шунингдек, ER1, VDR ва PGR рецептор генларининг ёндош экспрессияси бўйича ушбу патологиянинг ривожланишидаги аҳамияти ўрганилмаган. Юқорида келтирилган сабабларни ҳисобга олган ҳолда, муаммо ҳозирги кунда долзарб ҳисобланиб, бачадон миомаси патогенезининг замонавий аспектиларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказиш касалликнинг кечиши ва асоратларини олдиндан аниқлаш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ №01.1800231 «Акушерлик ва гинекологик патологияси бўлган аёлларда ташхислаш, даволаш, башорат қилиш, профилактикасини олиб боришнинг замонавий технологиялари» (2019-2021йй.) тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: аёлларда бачадон миомасининг клиник-инструментал натижалари ва молекуляр-генетик предикторларини ўрганиш ёрдамида касалликнинг ривожланиш хавфи ва клиник кечишини башоратлашнинг янги мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бачадон миомасининг ривожланишидаги клиник ва анамнестик хавф омилларини баҳолаш;

ички ёнбош артерия хавзасини дуплекс сканерлашнинг ультратовуш кўрсаткичларини аниқлаш;

бачадон миомаси бўлган аёллар организмнинг витамин D га тўйинганлигини ва унинг касаллик клиник кечиши билан боғлиқлигини аниқлаш;

эстроген (rs2228480 ER1), прогестерон (rs1042838 PR) ва витамин D (rs10735810 VDR) рецепторлари генларининг полиморф вариантлари ролини аниқлаш ва уларнинг бачадон миомасининг ривожланиши ва клиник кечишида ўзаро ген-ген таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси қўп тармоқли клиникасининг гинекология бўлими ва аёлларни соғломлаштириш марказида 2018 йилдан 2020 йиллар давомида репродуктив ва пременопаузал ёшдаги 102 нафар бачадон миомаси бўлган ва 98 нафар соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий ва ПЗР текширувлари учун периферик қон, морфологик текшируви учун бачадон ва эндометрийнинг аспирация/биопсия материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, гинекологик, морфологик, биокимёвий, ультратовуш дуплекс сканерлаш, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бачадон миомаси бўлган аёлларнинг касаллик ривожланиш хавф омилларини баҳолаш индивидуал шкаласидан фойдаланиш асосида касалликнинг симптомли кечиши предикторлари – ёш (OR=2,1), ирсият (OR=3,1), эрта менархе (OR=5), семизлик (OR=6,4), бачадон бўшлиғини тозалаш (OR=3,75) омилларининг аҳамияти исботланган;

дуплекс сканерлаш натижасида бачадон миомасида бачадон артерияси ва миоматоз тугунларининг перифиброид чигал томирларининг қон билан таъминланиши ангиоархитектоникаси хусусиятлари ва уларнинг касалликнинг клиник кечиши билан боғлиқлиги исботланган;

бачадон миомасининг симптомсиз кечишида D витаминининг етишмовчилиги (1,7 марта кўпроқ) ва симптомли кечишида – унинг кескин танқислиги (3,1 марта кўпроқ) касалликнинг ривожланиши ва авж олиши билан патогенетик боғлиқлиги исботланган;

бачадон миомаси бўлган беморларда эстроген (rs2228480 ER1), прогестерон (rs1042838 PR) ва D витамин (rs10735810 VDR) рецепторлари генларининг аллел ва генотипик вариантларининг учраши ва аҳамияти, ушбу генларнинг ўзаро таъсирини аниқлаш ёрдамида касалликнинг кечишини башоратлашда номуқобил генотип комбинацияларини баҳолаш орқали эрта ташхислаш усулининг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

касалликка олиб келувчи омиллар мавжуд бўлганда симптомли бачадон миомаси ривожланиш хавфини олдиндан аниқлашга асосланган;

клиник-анамнестик баҳолаш (предикторлар), биокимёвий (D витамин етишмовчилиги/танқислиги), инструментал (ангиогенезнинг фаоллашуви) ва тадқиқотларнинг молекуляр-генетик натижалари: хусусан, AG rs10735810 VDR, G/A ва A/A rs2228480 ESR1, G/T ва T/T rs1042838 PR генотиплари полиморфизмининг нохуш вариантларини ташувчанлик ёрдамида симптомли бачадон миомаси ва унинг клиник кўринишларини прогностлаш тартиби очиқ берилган;

бачадон миомасининг клиник кечиши ва олиб бориш тактикасини шакллантиришда D витаминнинг ўрни исботланган;

бачадон миомаси бўлган аёлларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритмининг ЭХМ-дастурлари касалликни ташхислашнинг янги ёндашувлари асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув 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 тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти проспектив тадқиқотлар, бачадон миомаси намоён бўлишининг анамнестик, клиник, биокимёвий кўрсаткичлари, дуплексли сканерлашда бачадон қон томирлари ҳолатини баҳолаш, полимераз занжир реакциясида молекуляр-генетик текширувлар орқали аёллардаги бачадон миомаси клиник кечиши ва унинг асоратлари ривожланишини аниқлаш учун илмий асосланган натижалар, симптомли бачадон миомаси ривожланиш хавф омилларини аниқлаш, томирларни дуплекс текшириш, эрта ташхислаш ва прогнозлаш мақсадида D витамин етишмовчилиги заминида ER α , PR, VDR рецепторлари генлари полиморфизми ва уларнинг комбинацияларини аниқлаш, кўрсаткичларини ўрганиш асосида бачадон миомаси ривожланиш патогенезини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг натижаларининг амалий аҳамияти бачадон миомасининг ривожланишидаги хавф омилларининг олдини олиш, эрта ташхислашни яхшилаш, миомалар билан касалланишни камайтириш, rs2228480 ER1, rs1042838 PR ва rs10735810 VDR рецепторлари генларининг молекуляр-генетик таҳлилини ҳисобга олган ҳолда бачадон миомаси бўлган аёлларни клиниколди ташхислаш ва олиб бориш тактикасини аниқлашда қўллаш мумкин бўлган касаллик ривожланиш хавфини башоратлаш усулини ишлаб чиқиш, шунингдек, симптомли бачадон миомасининг кечиши ва асоратларини олдини олиш, шу билан аёллар ўртасида аъзоларни олиб ташлаш жарроҳликларининг сонини камайиши ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшиланиши имконини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бачадон миомаси бўлган аёлларни жинсий стероид рецепторлар генларининг полиморф вариантларини ва клиник-инструментал кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

аёлларда учрайдиган бачадон миомасини самарали ташхислаш алгоритмидан фойдаланиш орқали амалга оширилган илмий натижалар асосида «Бачадон миомаси билан аёлларни текширишнинг диагностик алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 июлдаги 8н-р/227-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома аёлларда бачадон миомасини эрта ташхислаш, касаллик асоратларини олдиндан башорат қилиш имконини берган;

аёлларда учрайдиган симптомли ва симптомсиз бачадон миомасини самарали ташхислаш ва даволаш алгоритмидан фойдаланиш орқали илмий натижалар асосида «Бачадон миомасининг даволаш алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 20 июлдаги 8н-р/228-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома

анамнестик, клиник, биокимёвий, инструментал кўрсаткичлар асосида аёлларда бачадон миомасини ташҳислаш, олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш ва самарали даволаш, беморларни радикал жарроҳлик усуллари билан даволаниш кўрсаткичини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

аёлларда бачадон миомасининг клиник кечиш хусусиятларига асосланган ҳолда ташҳислаш ва даволаш тартибини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлашнинг амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳридаги 45-оилавий поликлиника ва «Laylon» аёллар Саломатлик марказининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 16 декабрдаги 08-09/19918-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётга жорий қилиниши орқали миома билан касалланган аёлларда жинсий аъзолар тизими зарарланиши нохуш оқибатларини эрта баҳолаш, бачадондан аномал қон кетиш, миоманинг тез ўсиши ва кўшни аъзоларни эзилиши, бепуштлик каби симптомли бачадон миомаси асоратларини ҳамда радикал жарроҳлик амалиётлар билан боғлиқ ногиронлик даражасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 14 илмий анжуманларда, жумладан, 5 та республика ва 9 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 та республика, 1 та хорижий, 1 та Scopus журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объекти ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон миомасининг эпидемиологияси, этиопатогенези ва ташхиси тўғрисида замонавий тушунчалар**» деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммо бўйича масаланинг ҳолати ҳақидаги долзарб ғояларни таҳлил қиладиган маҳаллий ва хорижий адабиётлар шарҳи берилган. Бачадон миомаси (БМ) муаммосининг

эпидемиологик ва клиник тавсифи, патогенезининг генетик ва эпигенетик асослари, миома ривожланиш хавфининг экзо- ва эндоген омиллари, шунингдек, касаллик биологиясида D витаминнинг ўрни ҳамда миомани ташхислашда дуплекс сканерлашнинг аҳамиятини, шунга мос равишда миоманинг асосий сабабларини белгилайдиган таҳлилий маълумотлар келтирилган. БМ нинг клиник вариантларини ва шунга мос касалликнинг ривожланиш хавфи билан боғлиқ фундаментал ёндашувларни ишлаб чиқишда генетик маркерларнинг роли тўғрисида ҳозирги тушунчани таҳлил қилиш таклиф этилган, бу эса ушбу тадқиқотнинг зарурлигини белгилайди ҳамда келажакда масала юзасидан кенг тадқиқотлар ўтказилишини талаб қилади.

Диссертациянинг «**Бачадон миомаси билан аёлларнинг клиник хусусиятлари, материал ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи боби БМ билан касалланган 102 нафар беморни, шу жумладан симптомли миомали 52 нафар ва симптомсиз миомали 49 нафар беморни ва 98 нафар аёлни проспектив ўрганиш асосида тадқиқотни лойиҳалаштиришни ўз ичига олган. Иш ТТА Гинекология ва 2-сон акушерлик ва гинекология кафедрасида таянч докторантура дастури асосида ТТА кўп тармоқли клиникасининг гинекология бўлими ва аёлларни соғломлаштириш марказида олиб борилган. Ўрганилган барча беморларда тадқиқот усуллари 3 босқичда амалга оширилган. Биринчи босқичда анкета орқали репродуктив ва пременопаузал ёшдаги 200 нафар аёлнинг шикоятлари ва анамнезлари атрофича ўрганилган. Текширилган аёллар 18 дан 54 ёшгача бўлган ёшлар тоифасига кирдилар. Ўртача ёш $40,9 \pm 0,7$ ёшни ташкил этди. Халқаро кўрсатмалар ва UFS-QoL асосида яратилган БМ ривожланиш омиллари бўйича сўровномалар текширилган аёллар саломатлиги билан боғлиқ ХСни батафсил ва объектив баҳолаш учун ишлатилган. Барча беморлар гинекологик текширувдан ўтказилган, бунда бачадон катталиги ва унинг консистенцияси, ортиқлар ҳолати аниқланган. Иккинчи босқичда клиник-лаборатор, инструментал (ультратовуш, дуплекс сканерлаш), гистологик, молекуляр-генетик текшириш усуллари қўлланилган. Маълумотлар базаси шакллантирилгандан сўнг маълумотларни қайта ишлашнинг статистик усулидан фойдаланилган. Учинчи босқичда БМ молекуляр-генетик предикторларининг ассоциатив роли ва уларнинг ўзаро таъсири ўрганилган.

Яқуний босқичда клиник ва лаборатория натижалари, молекуляр-генетик таҳлил асосида олган ҳолда БМ ривожланиш хавфини олдиндан аниқлаш усули, БМ бўлган аёлларни комплекс ташхислаш ва олиб боришда 2 электрон дастурлар ва 2 алгоритмлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотга аёлларни киритишнинг мезонлари қуйидагилар эди: 18 дан 54 ёшгача бўлган симптомли ва симптомсиз кечаётган “Бачадон миомаси” ташхиси билан беморлар, шу ёшдаги БМ бўлмаган шартли соғлом аёллар, ҳайз кўриши мавжудлиги, беморнинг текширув учун розилиги. Тадқиқотга киритилмаслик мезонлари қуйидагилар эди: 18 дан кичик ва 54 дан катта ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар, диспансер рўйхатидан ўтган беморлар, спиртли ичимликлар ва гиёҳвандлар истеъмол қиладиган, хавфли ўсмалари

мавжуд бўлган, декомпенсация ёки авж олиш босқичида бўлган сурункали касалликлари мавжуд бўлган, тадқиқотда иштирок этишдан бош тортган аёллар.

Асосий гуруҳ аёлларида назорат гуруҳига нисбатан ўтказилган соматик таҳлиллар шуни кўрсатдики, камқонлик (14,3% ва 52,9%), семизлик (31,6% ва 76,5%), қалқонсимон без (19,4% ва 34,3%) ва ошқозон-ичак касалликлари (8,2% ва 10,6%) учраш сони икки ва ундан ортиқ марта кўп учраган. Гинекологик анамнез асосан хайз цикли бузилиши (ҲЦБ) (49,1%), кичик чаноқ яллиғланиш касалликлари (КЧАЯК) (54,8%), акушерлик анамнез эса – абортлар (40,2%), одатланган (13,7%) ва спонтан (14,7%) ҳомила тушиши мавжудлиги билан асоратланган.

БМ ривожланишини назарда тутадиган эпигенетик хавф омилларини баҳолаш учун махсус шкала ишлатилган. БМ бўлган аёлларда ҲС қиёсий баҳолаш учун UFS-QoL сўровномасидан фойдаланилган (ACOG, 2002). Витамин D (25(OH)D) ни аниқлаш аёллар хайз циклининг 5-7 кунларида билан венасининг периферик қонида ИФА миқдорий усулида – микротаначаларда хемилюминесцент таҳлили (СМИА) ёрдамида ўтказилган. БАҚК (n=52) билан симптомли БМ бўлган гуруҳ аёлларида бачадон бўшлиғини даволаш-диагностик аспирацияси бажарилиб, сўнгра Республика патологик анатомия Марказида аспиратларни морфологик текширувдан ўтказилган.

Ультратовуш текшируви (УТТ) конвексли абдоминал (3.5 Мгц) ва кин датчиклари (7.5 Мгц) «Sono-Scare S-50» (Хитой) ёрдамида реал вақт тартибида амалга оширилди. Ультратовуш дуплексли сканерлаш (ДС) Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик Ангионеврология марказида (ТТА) «Sono-Scare SSI-5000», (Хитой) қурилмасида амалга оширилди. Ички ёнбош артерия (ИЁА), бачадон артерияси (БА), тухумдон артерияси (ТА) ва доминант миоматоз тугунидаги қон оқимининг тезлиги эгрилиги, томир диаметри, қон оқимининг чизиқли тезлиги (ҚОЧТ), RI, PI ва перифиброид чигалининг (ПЧ) васкуляризацияси турлари таҳлил қилинган.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар Гематология ва қон куйиш илмий-тадқиқот институтининг молекуляр генетика лабораториясида молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялари бўлимида ўтказилган. Тадқиқот босқичлари: қон наъмуналарини олиш ва геномик ДНКни лимфоцитлардан ажратиш; полиморф локуслар детекцияси (ПЗР таҳлиллари); электрофорез ва натижаларни кўриш ёрдамида амплификацияланган қисмларни ажратишдан иборат. ПЗР учун геномик ДНК периферик қон лимфоцитларидан стандарт фенол-хлороформ депротейнизацияси билан ажратилган. 3 генлар рецепторлари промотор ҳудудларида жойлашган полиморфизмларни генотиплаш: A/G ген VDR (rs10735810), ҳамда G/A ген ESR α (rs2228480/594) ва G/T ген PGR (rs1042838) типлаштириш мажмуаси билан (ООО НПФ Литех и НПО Снтол, Москва) амалга оширилган.

Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш Microsoft Office Excel-2017 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV компьютерида амалга оширилган, шу жумладан ўрнатилган статистик қайта ишлаш функцияларидан

фойдаланилган. Ўрганилган ДНК локуслари A/G ген VDR рецептори (rs10735810), шунингдек G/A ген ESR α рецептори (rs2228480/594) ва G/T ген PGR рецептори (rs1042838) генотипларининг оғиши ва каноник Харди-Вайнберг тақсимооти (ХВТ) «GenePop» («Genetics of Population») ёрдамида баҳоланган. Уюшмалар даражаси имкониятлар нисбати (OR) ва ривожланиш хавфи (RR) қийматларида баҳоланган.

"Бачадон миомасининг клиник кўринишлари ва ташхислашнинг замонавий усуллари" номли учинчи бобида клиник шакл (симптомли ва симптомсиз БМ), биргаликда таъсир қилувчи омиллар, тадқиқотнинг диагностик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, текширилган аёлларнинг клиник ва анамнестик хусусиятлари батафсил келтирилган. Текширилган аёлларнинг ёшини ўрганилганда, асосий гуруҳда >40% беморларда кеч репродуктив ва перименопаузал ёш ($42,6\pm 1$ ва $43,5\pm 0,2$ ёш), назорат гуруҳида эса кеч репродуктив ёш ($38,7\pm 0,9$ ёш) устунлик қилган ($p<0,001$). Симптомли БМ нинг хавф омилларини таҳлил қилишда бир қатор бошланғич омиллар аниқланган: ирсият (OR=3,1), эрта менархе (OR=5), семизлик (OR=6,4), инъекцион гестагенлар (OR=14,3) ва АОК (OR=3,15) ни қўллаш, бачадон бўшлиғини қириш (OR=10,2), ҳаёт тарзи – озиқланиш (OR=7-12,5), гиподинамия (OR=5,06), етарли бўлмаган инсоляция (OR=22,6), ёпиқ кийим (OR=5), стресслар (OR=5). Асосий гуруҳ аёлларида UFS-QoL бўйича симптомларнинг жиддийлиги кўрсаткичлари шуни кўрсатдики, ХС "ёмон" (84.9%) деб баҳолаган симптомли БМ бўлган беморларни БАҚК энг кўп безовта қилган.

Симптомли БМ (n=53) бўлган аёлларни жарроҳлик даволаш натижалари таҳлил қилинди, уларнинг танлов мезонлари ёши, репродуктив мақсадлари мавжудлиги, ўрганилган аёлларда симптомли миома клиник белгиларнинг кучлилиги: БАҚК ва унинг натижасида камқонлик (86.8%), тез ўсиш белгилари (11.3%) ва чаноқ оғриғи (9.4%) аниқланган. Симптомли БМ гуруҳининг барча аёллари (n=52, 98.1%), Миллий Протоколга кўра даволаш-диагностик мақсадида бачадон бўшлиғини аспирация қилинган, сўнгра морфологик текширув ўтказилган. Бачадон артериялари эмболизацияси (БАЭ), гистероскопик ва консерватив миомэктомия каби аъзоларни сақловчи тадбирлар репродуктив ёшдаги 7 аёлнинг (13,2%) (18 дан 42 ёшгача), қинусти ампутацияси (ҚУА) ва бачадон экстирпацияси кеч репродуктив ва перименопаузал ёшдаги 1/5 (18,9%) аёлларда амалга оширилган.

Витамин D ҳолатини баҳолаш БМ бўлган аёллар гуруҳидаги қийматлар 4 дан 36 нг/мл гача ва ўртача $16,7\pm 1,8$ нг/мл эканлигини кўрсатди. Симптомли БМ бўлган аёлларда қондаги витамин D ўртача - $11,84\pm 0,46$ нг/мл ва симптомсиз – $21,54\pm 0,04$ нг/мл, назорат гуруҳида эса $29,83\pm 1,13$ нг/мл ($p<0,001$) ни ташкил этган (1-жадвал). Шу билан бирга симптомли БМ гуруҳида ($6,62\pm 0,9$ нг/мл) аниқ меноррагия клиникасида (17.7% аёлларда), симптомсиз БМ гуруҳида эса 1/3 беморларда (36.7%) витамин D етишмовчилиги аниқланган ($16,7\pm 1,6$ нг/мл). Назорат гуруҳидаги прогормоннинг қийматлари сезиларли даражада фарқ қилди ($p<0,001$).

Шундай қилиб, витамин D етишмаслиги омили БМ ривожланиш имкониятини ошириши аниқланган (OR=16,13).

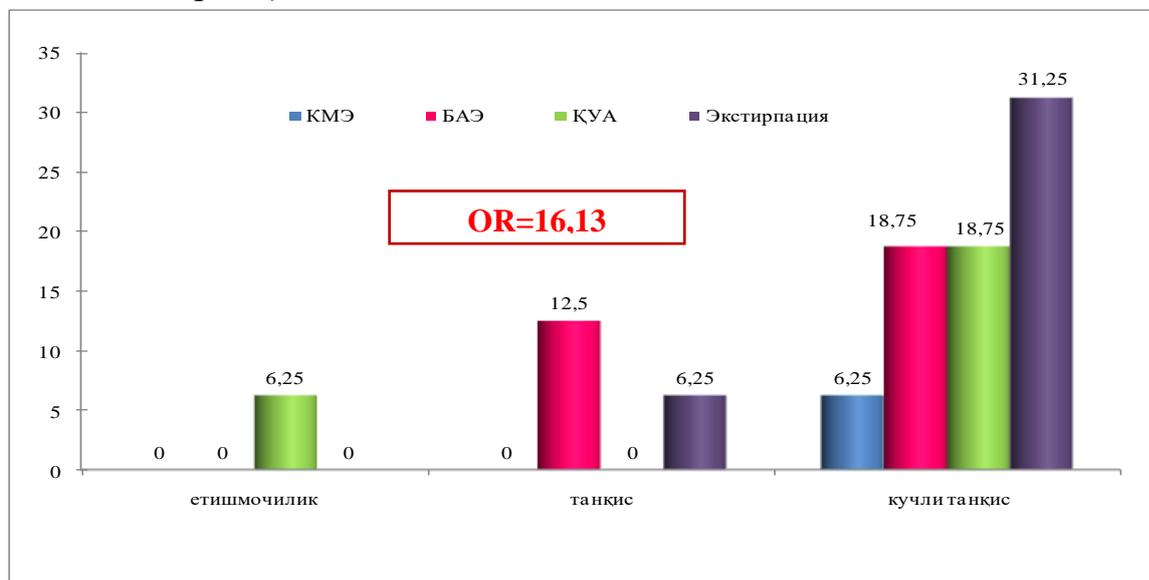
1-жадвал

Текширилган гуруҳлардаги аёлларда витамин D нинг қийматлари, abs %

№	Гуруҳлар	Симптомли БМ, n=53		Симптомсиз БМ, n=49		Назорат гуруҳи, n=98	
		abs %	(нг/мл)	abs %	(нг/мл)	abs %	(нг/мл)
1	Меъёр	0	-	2 (4,11%)	34±1,2***	48(48,9,9%)	40,4±1,7
2	Етишмовчилиги	4 (7,6%)	20.8±1,9***	29(59.2%)	23.6±1,4***	33(33,8%)	24.4±1,7
3	Танқислиги	29(54.7%)	14.02±0,2***	17(34.7%)	16.8±1,6***	17(17,3%)	14,2±0,9
4	Кучли танқислик	20(37,7%)	6,62±0,9***	0	-	0	-

Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг аҳамияти (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001)

Симптомли БМ бўлган аёлларда витамин D даражалари билан жарроҳлик даволаш (n=16) муносабатларини таҳлил қилинганда бачадон экстирпацияси (аёлларнинг 1/3 қисмида) ва ҚУА (аёлларнинг 1/5 қисмида) оғир витамин D етишмовчилиги бўлган аёлларда амалга оширилганлиги аниқланган (1-расм).

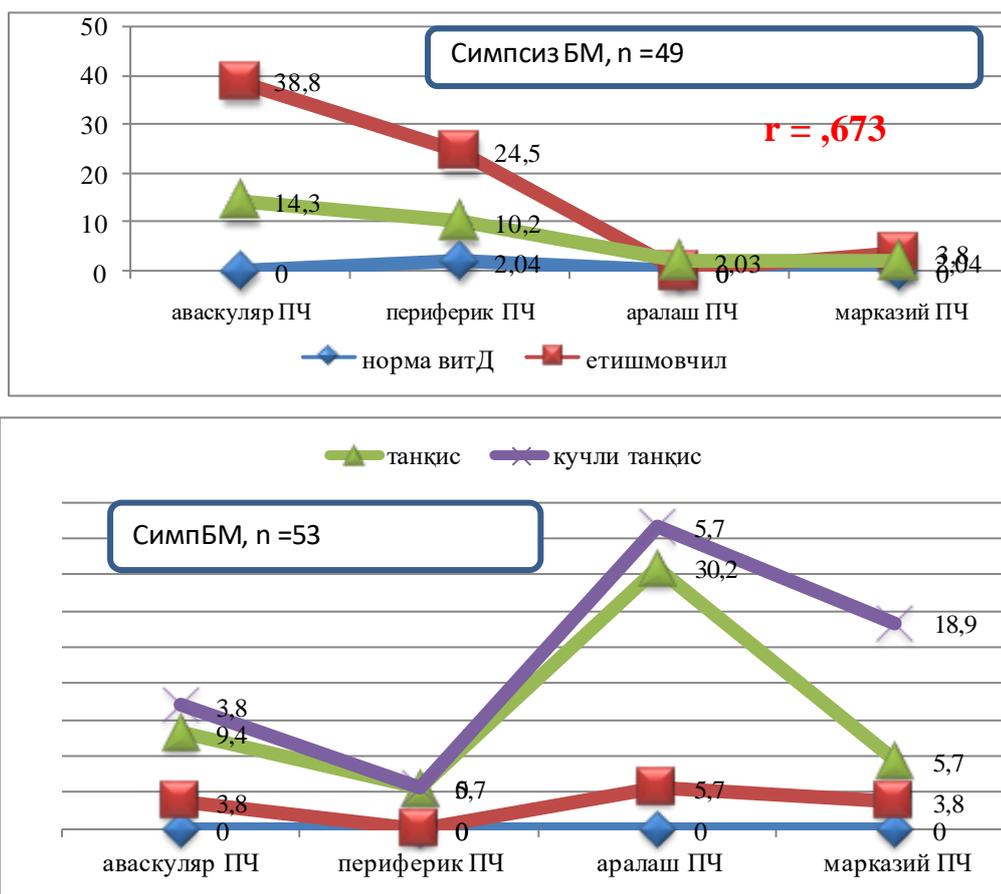


1-расм. Витамин D етишмовчилиги/танқислигининг жарроҳлик даволаш билан боғлиқлиги, %.

Жарроҳлик даволаш тактикаси қўлланилган аёлларда операциядан кейинги материал морфологик ўрганишда эндометрит фонидо оддий типик эндометрий гиперплазияси (ЭГП) (54,5%), миоматоз тугунлари гистологиясида лейомиома (64,1%) устун эканлиги аниқланган.

БМ бўлган аёлларнинг УТТ ёрдамида асосий гуруҳда миоматоз тугунлар сони ва локализацияси аниқланган: симптомли БМ бўлган аёлларнинг 1/3 қисми (32,1%) да бир нечта тугунлар топилди, симптомли ва симптомсиз бўлган аёллар орасида эса интрамурал тугунлар (71,7% ва 63,2%) мавжудлиги устунлик қилган. Бачадон ҳажми медианаси симптомли БМ гуруҳида 237,54 см³, симптомсиз – 103,45 см³ ва назорат – 52,1 см³ (p<0,01)

ни ташкил этди. ҚОЧТ ДС да назорат гуруҳига нисбатан БА ($144,3 \pm 24,8$ см/с) ва ПЧ ($72,09 \pm 22,1$ см/с) сезиларли даражада юқори бўлиб, бу ўсма мавжудлигида бачадоннинг қон билан таъминланиши кучайганлигини кўрсатди ($p < 0,001$). PI нинг пасайиши симптомли БМ ($1,97 \pm 0,01$) бўлган аёлларда кузатилган, RI нинг пасайиши ($0,76 \pm 0,03$) шу гуруҳ аёлларидаги ПЧ да қайд этилган ($p < 0,01$). Симптомли БМ ($n=53$) гуруҳда ПЧ ДС билан текширилган аёлларнинг ярмида қон билан таъминланишнинг аралаш ($49,05\%$, $n=26$) ва 1/3 қисмида ПЧ нинг марказий тури ($28,3\%$, $n=15$), симптомсиз БМ ($n=49$) гуруҳда эса ярмидан кўпида аваскуляр ($53,06\%$, $n=26$) тури мавжудлиги аниқланган. БМ билан асосий гуруҳ аёлларида ПЧ турлари ва витамин D га тўйинганлик даражаси ўртасидаги ассоциатив муносабатларни таҳлил қилинганда, симптомли БМ бўлган аёлларда аралаш ва марказий ПЧ прогормоннинг етишмаслиги ($30,2\%$ ва $5,7\%$) ва ҳатто кучли танқислиги ($5,7\%$ ва $18,9\%$) фонид аниқланган (2-расм).



2-расм. Асосий гуруҳ аёлларида витамин D етишмаслиги/танқислиги ПЧ турлари билан боғлиқлиги, n=102, %.

"Бачадон миомаси этиопатогенезининг молекуляр-генетик омилларини ўрганиш" номли тўртинчи боби молекуляр-генетик тадқиқотлар ва VDR (rs10735810), ESR1 (rs2228480/594) ва PGR (rs1042838) рецепторлари генларининг генетик полиморфизмининг ассоциатив ролини ўрганишга бағишланган. Унинг метаболизмнинг регуляцияси витамин D етишмаслиги/танқислиги бўлган аёлларда миоманинг ривожланишида муҳим

рол ўйнайди, шу боисдан, биз VDR (rs10735810) полиморфизмини ўргандик. VDR полиморф локуси (rs10735810) – A/G генининг БМ ривожланишида генетик мойиллиги назорат гуруҳида - 45.9% ва асосий гуруҳда эса нисбатан юқори – 52.0% (OR=1,3; 95% CI 0,730-2,22) эканлиги аниқланган. Асосий гуруҳдаги аёлларнинг 2/3 қисмида ижобий аллел Ани юқори учраш сони (мос равишда 61,3% ва 71,4%, OR=0,6), касаллик ривожланишига нисбатан химоя ролини билдириши мумкин. Ноқулай гетерозигота генотиби А/Г (OR=1,7; 95% CI 0,789-3,789) ва мутант G/G (OR=1,6; 95% CI 0,463-5,503) VDR генининг полиморфизм ташувчиси билан бу касалликнинг яққол клиник кўриниши ва асоратларининг ривожланиш хавфини сезиларли даражада ошиши симптомли БМ бўлган аёлларда миома ривожланиш имкониятини ошириши аниқланган (2-жадвал).

2-жадвал

Симптомли БМ ва назорат гуруҳидаги аёлларда VDR генининг rs10735810 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг учрашидаги фарқлар

Аллел/ генотип	Симп-ли БМ, n=53		Назорат n=98		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n	%	N	%						
A	65	61.3	139	70.9	2.9	0.09	1.3	0.961-1.84	1.5	0.935 - 2.53
G	41	38.7	57	29.1						
A/A	17	32.1	47	48.0	3.0	0.06	0.7	0.429 - 1.041	0.5	0.254-1.03
A/G	31	58.5	45	45.9	2.3	0.1	1.3	0.932 - 1.741	1.7	0.845-3.261
G/G	5	9.4	6	6.1	0.6	0.5	1.5	0.49 - 4.812	1.6	0.463-5.503

Тадқиқотнинг кейинги босқичида БМ патогенезида иштирок этувчи ESR1 (rs2228480/594) рецептор гени полиморфизми аниқланган (3-жадвал). ESR1 гени rs2228480 G/G генотипининг мавжудлиги касаллик эҳтимоллигининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайишига, шу билан бирга БМ ривожланишида химоя ролини ўйнашига олиб келади (OR=0,5; 95% CI 0,2587-1,028). Гетерозиготали салбий генотипларни таққослаганда БМ бўлган аёлларда G/A 1,7 марта ортади (OR=1,7; 95% CI 0,8402-3,632), A/A генотиби эса назорат гуруҳига нисбатан 2,5 марта юқорилиги аниқланган (OR=2,5).

3-жадвал

БМ ва назорат гуруҳида ESR1 (rs2228480/594) гени полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг пайдо бўлиш частотасидаги фарқлар

Аллель/ генотип	асосий, n=102		назорат, n= 98		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n	%	N	%						
G	17	84.8	178	90.8	3.4	0.07	1.6	0.9578-2.85	1.8	0.955-3.285
A	31	15.2	18	9.2						
G/G	74	72.5	82	83.7	3.6	0.06	0.9	0.7478 - 1.005	0.5	0.2587 - 1.028
G/A	23	22.5	14	14.3	2.3	0.1	1.6	0.863-2.887	1.7	0.8402 - 3.632
A/A	5	4.9	2	2.0	1.2	0.3	2.4	0.477 - 12.09	2.5	0.468 - 13.06

БМ хужайраларнинг пролифератив фаолиятини тартибга солувчи асосий генлар PGR (rs1042838) рецепторлари генининг полиморфизми бўлиб ҳисобланади. Прогестерон миометридаги каби миомадаги PR экспрессиясини оширадиган эстрогенлар ёрдамида миоманинг периферик ўсишида фаол иштирок этади. G/T (rs1042838) гени полиморфизмининг таъсирини ўрганишда асосий гуруҳдаги G аллелини аниқлаш имконияти назорат гуруҳига нисбатан 1,8 марта (OR=1,8; 95%CI 0,9473-3,577), салбий T аллел эса 1.7 марта (OR=1,7) кўпроқ учраган (4-жадвал).

4-жадвал

БМ беморларда ва назорат гуруҳида rs1042838 гени PGR полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг пайдо бўлиш частотасидаги фарқлар

Аллел/ геноти п	Асосий гуруҳ, n=102		Назорат n=98		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	N	%	n	%						
G	177	86.8	181	92.3	3.3	0.07	1.7	0.9492-3.151	1.8	0.9473 - 3.577
T	27	13.2	15	7.7						
G/G	78	76.5	84	85.7	2.8	0.1	0.9	0.779-1.02	0.5	0.2617 - 1.121
G/T	21	20.6	13	13.3	1.9	0.2	1.5	0.8236 - 2.925	1.7	0.796-3.609
T/T	3	2.9	1	1.0	0.9	0.3	2.9	0.305 - 27.24	2.9	0.301-28.75

Лекин назорат гуруҳига нисбатан БМ бўлган беморларда гетерозиготали салбий генотип G/T (1.7 марта кўп) (OR=1,7; 95%CI 0,796-3,609) ва гомозиготали мутант генотипи T/T (2.9 марта кўп) аниқлаш частотасида (OR=2,9; 95%CI 0,371-28,75) сезиларли фарқ аниқланган. Бу симптомли БМда анъанавий прогестерон билан даволашга жавоб йўқлигини билдириши мумкин. Касаллик аломатлари айнан T/T генотип бўлган аёлларда кузатилиб, улар юқори балли хавф омилларига эга бўлган.

Шундай қилиб, БМ асосий регулятор-генларнинг ўрганилаётган полиморфизмининг популяцион таҳлили VDR (rs10735810), ESR1 (rs2228480/594) ва PGR (rs1042838) рецепторлари генлар полиморфизми касалликнинг генетик полиморфизмининг ассоциатив ролларни кўрсатади деб тахмин қилиш имконини беради. Касалликнинг мультифакториал этиопатогенезини ҳисобга олган ҳолда, аёлларда БМ ривожланишининг генетик хавфини прогнозлаш учун молекуляр-генетик тадқиқотлардаги устуворлик – касалликнинг патогенезида иштирок этадиган генларнинг полиморф локуси ассоциацияларини ўрганиш ҳисобланади.

VDR rs10735810, ESR1 rs2228480/594 ва PGR rs1042838 генлари полиморфизмларининг комбинациясини таҳлил қилишда аниқланди:

- A/G VDR rs10735810, G/A ва A/A ESR1 rs2228480/594, G/T ва T/T PGR rs1042838 полиморф локусларининг генлараро муносабати БМ ривожланиши ва кечишини ишончли тарзда аниқлайди;

- генотипда A/G VDR rs10735810, G/A ва A/A ESR1 rs2228480/594, G/T ва T/T PGR rs1042838 детерминант генларининг салбий генотиплари комбинациясининг мавжудлиги БМ хавфининг 4 баравардан ортиқ сезиларли ўсиши билан боғлиқ ($\chi^2=12,2$; P=0,05; RR=3,6; 95% CI 1.62-7.841; OR=4,4; 95% CI 1.829-10.81);

- симптомли БМ бўлган аёллар гуруҳида VDR rs10735810, ESR1 rs2228480/594 ва PGR rs1042838 детерминант генларининг салбий генотиплари комбинацияси учраши симптомсиз миома гуруҳига нисбатан 1,9 баравар юқори бўлиб, вариантларининг кооператив таъсири касаллик кучайтиради ва жарроҳлик усулида даволаш талаб қилинадиган асоратларнинг ривожланиш хавфини оширади (OR=1,9; 95% CI 0,42-8,38) (AUC=0,65).

Бешинчи **"Ишлаб чиқилган диагностик алгоритм асосида бачадон миомаси хавфини персоналлаштирилган башоратлаш"** номли бобда амалга оширилган ишлар натижасида БМ ривожланиши ва симптомли кечишини олдиндан аниқлаш бўйича комплекс ёндашув ишлаб чиқилди ва амалга оширилди, бу бачадон миомасининг пайдо бўлиши ва ривожланишининг анамнестик, клиник, инструментал, молекуляр-генетик детерминантлари асосидаги диагностик алгоритмига асосланган. БМ бўлган аёлларни диагностик алгоритмининг тавсия этилган схемасига мувофиқ текшириш миомани ўз вақтида аниқлаш ва унинг симптомли кечишини ва асоратларининг олдини олиш имконини беради.

Симптомсиз БМ бўлган аёллар асосан соғлиқни сақлаш тизимининг амбулаторияда бўғинида ва симптомли БМ билан шифохонада даволанишини ҳисобга олиб, симптомли БМ ривожланишини прогнозлаш шкаласини ишлаб чиқилган (5-жадвал).

5-жадвал

БМ бўлган аёлларда клиник, инструментал, биокимёвий ва молекуляр-генетик кўрсаткичларнинг градациясини баҳолаш

Кўрсаткичлар	0	1	2
БМ хавф омиллар шкаласи	< 15 балл	16-29 балл	> 30 балл
UFS-QoL –саволнома	< 52.5 балл	53-104 балл	105-175 балл
УТТ	Битта тугун <30мм	Битта тугун >30мм	кўп сонли тугунлар
РДС (a.uterina)	ҚОТЧ 40-100 см/с PI 2.59-3.53, RI 0.87-0.94	ҚОТЧ >100 см/с PI<2.55, RI<0.88	ҚОТЧ >100 см/с PI<2.55 RI<0.88
РДС (ПЧ)	ПЧ аваскуляр тури	ҚОТЧ>40 см / с> PI<1.1, RI 0.61 Аваскуляр ва периферик ПЧ	ҚОТЧ>40 см / с> PI<1.1, RI 0.61 Марказий ва аралаш ПЧ
Қондаги Vitamin D (25 (OH)D)	30-100 нг/мл	20-30 нг/мл	10-20 нг/мл <10 нг/мл
Гистология натижалари	-	Типик оддий ЭГП	Мураккаб типик ЭГП
rs10735810 VDR	A/A	A/G	A/G, G/G
rs2228480/594ESR1	G/G	G/A	G/A, A/A
rs1042838 PGR	G/G	G/T	G/T, T/T
Ген-ген муносабати	-	2 салбий гетерозигот генлар	>2 салбий гетерозигот генлар
Умумий балл	0-5	6-11	12-22

Жадвал маълумотларига асосланиб, БМ ва асоратлар хавфини аниқлаш ва олиб боришда қуйидаги тавсияларни таклиф этамиз: 1-гуруҳ, 5 баллгача бўлган БМ ривожланиш хавфи бўлган беморлар: клиник, анамнестик,

биокимёвий ва инструментал тадқиқотлар, ҳар йили тиббий кўрик ўтказиш тавсия этилади. 2-гурӯх, 6 дан 11 баллгача бўлган беморлар – йилига икки марта кузатиш тавсия этилади. 3-гурӯх, 12-22 балл тўплаган беморлар – ДС ўтказиш, симптомли БМни консерватив ва самара бўлмаганда жарроҳлик усуллари билан даволаш тавсия этилади, бу аёлларни ҳар 3-6 ойда динамик кузатиб бориш лозим. Ҳар бир гурӯх аёллари учун витамин D етишмаслиги/танқислигини коррекция қилишга персоналлаштирилган ёндашув тавсия этилади.

Шундай қилиб, тақдим этилган материалларга асосланиб, симптомли БМ ривожланишини прогнозлаш, хусусан, клиник ва анамнестик хавф омилларини, қонда витамин D етишмовчилигини, ДСда ПЧ марказий ва аралаш турлари, PI, RI камайганда ҚОЧТнинг ортиши, A/G rs10735810 VDR, G/A ва A/A rs2228480/594 ESR1 ва G/T ва T/T rs1042838 PGR рецепторлар генларининг салбий гетерозигот генотиплари комбинацияларининг полиморф вариантлари мавжудлигида, симптомли БМ ривожланиши билан боғлиқ деган хулоса қилиш мумкин. БМ ривожланишининг кечишини олдиндан аниқлашнинг диагностик мезонларни ишлаб чиқиш соғлиқни сақлаш тизимининг амалиётида долзарб масалаларидан биридир.

ХУЛОСАЛАР

«Бачадон миомаси ривожланиш механизмининг клиник ва молекуляр-генетик жиҳатлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар берилди:

1. Миома (симптомли ва симптомсиз миома, мос равишда) ривожланиши ҳавф омилларига қуйидагилар киради: ёш (OR=1,8 ва 2,1), ирсият (OR=3,1 ва 3,0), эрта менархе (OR=5 ва 1,3), семизлик (OR=6,4 ва 5,7), инъекцион гестагенлар (OR=14,3 ва 3,7) ва орал контрацептивларни қўллаш (OR=3,15), бачадон бўшлиғини тозалаш (OR=3,75 ва 2,8), ҳаёт тарзи – гиподинамия (OR=5,1 ва 1,5), инсоляция етишмаслиги (OR=22,6 ва 3,0), ёпик кийиниш (OR=5 ва 2,4), стресслар (OR=5 ва 1,75).

2. Симптомли миомаси бўлган аёлларда дуплекс текшириш натижасида БА да ҚОЧТнинг ва ПЧнинг 1.3 марта ошиши ($p < 0,001$), ПЧ нинг аралаш (49.05%) ва марказий турлари (28.3%) ва симптомсиз миома бўлган аёлларда ПЧ нинг аваскуляр (53.06%) тури устунлиги аниқланди.

3. Витамин D нинг кучли танқислиги 37,7% симптомли миома бўлган аёлларда ($6,62 \pm 0,9$ нг/мл), симптомсиз миома бўлган аёлларнинг эса 1/3 қисмида – унинг танқислиги ($16,7 \pm 1,6$ нг/мл) аниқланди. Аъзолар олинадиган радикал операциялар витамин Dнинг кучли танқислиги бўлган симптомли БМ билан аёлларнинг 1/5 қисмида (18,9%) ўтказилди.

4. Бачадон миомасининг ривожланиши билан AG VDR (rs10735810) (OR=1,7), G/A ва A/A ESR1 (rs2228480/594) (OR=2,1), G/T ва T/T PGR (rs1042838) (OR=1,9) рецепторлари генларининг генетик полиморфизмининг ассоциатив роллари аниқланди. БМ бўлган беморлар орасида G/A VDR

rs10735810 + G/A ESR1 rs2228480/594 + G/T PGR rs1042838 предиктор генларининг салбий генотипларининг икки ёки ундан ортиқ генлараро комбинацияси билан ушбу патологиянинг ривожланиш хавфи 4.4 марта ошади (OR=4,4; 95%CI 1,829-10,81).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ИРНАЗАРОВА ДИНАРА ХАМИДИЛОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ МИОМЫ МАТКИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2019.2.PhD/Tib812.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Юлдашева Дилчехра Юсуфхановна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Курбанов Джахонгир Джамалович доктор медицинских наук, профессор Ниязметов Рахматилла Эрматович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии

Защита докторской диссертации состоится «___» _____ 2022г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

С диссертацией доктора философии (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ___). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.
(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2022 года).

А.В.Алимов

Председатель Научного совета по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

К.Н. Хаитов

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире наблюдается тенденция распространения миомы матки до 80% женщин, что является одной из актуальных проблем в охране репродуктивного здоровья женщин. Содействие укреплению здоровья на протяжении всей жизни целью Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) является, «...необходимость предотвращать болезни, поддерживать здоровье и справляться с болезнями и инвалидностью...»¹. Миома матки может вызывать различные гинекологические проблемы, включая аномальные маточные кровотечения, тазовые боли, осложнения беременности и бесплодие, тем самым ухудшает качество жизни женщин. На долю миомы приходится 29% всех гинекологических госпитализаций женщин, также она является основной причиной (40-60%) ежегодно выполняемых гистерэктомий². В связи с этим, несмотря на большой опыт диагностики и лечения миомы матки, необходимо повышать эффективность методов ранней диагностики и прогнозирования осложнений заболевания.

Во всем мире в современных научных исследованиях особое внимание уделяется изучению этиологии и патогенеза миомы матки, ранней диагностики, эффективным методам лечения и профилактических мер с учетом ключевых генетических изменений, приводящих к развитию заболевания. В связи с этим, определение предикторных факторов риска развития миомы и молекулярно-генетических маркеров, изучение ассоциативной связи между генами, разработка алгоритма диагностики и прогнозирования, применение лечебно-профилактических мер имеют важное значение в персонифицированной медицине в сфере гинекологии.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию медицинского сектора, приведению медицинских услуг в соответствие с мировыми стандартами, совершенствованию методов раннего выявления, лечения и профилактики гинекологических заболеваний у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периода. В нашей стране определены такие приоритеты, как «...повышение качества и эффективности медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста проведением среди них «Месяца здоровой женщины» дважды в год, посвященного уменьшению заболеваемости и повышению индекса здоровья этих женщин...»³. В связи с этим целесообразно разработать эффективные методы ранней диагностики, предотвращения факторов риска, снижения заболеваемости миомой матки, а также предотвратить симптомное течение и осложнения

¹ WHO Guideline on Self-Care Interventions for Health and Well-Being. ISBN 978-92-4-003090-9. 13 July 2021. P.14. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030909>;

² Philip M.R. et al. Uterine leiomyomas revisited with review of literature // Abdominal Radiology (2021) 46:4908–4926. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03126-4>;

³Постановление Президента Республики Узбекистан за №-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям».

заболевания, тем самым, уменьшить число оргоаноуносящих операций и улучшить качество жизни женщин.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан УП за №-5590 от 7 декабря 2018 года «О мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», УП за №-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», Постановлениях Президента ПП за №-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», ПП за №-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Согласно клиническим рекомендациям Международной Федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2018), частота развития миомы матки среди женщин достигает до 30%. Повышение частоты ММ в частности, у социально-экономических активных женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периода, уступает по частоте встречаемости лишь воспалительным заболеваниям гениталий (Радзинский В.Е., 2014; Адамян Л.В., 2015; Donnez J., 2016; Liu F., 2018; Contegiacomo A., 2020). Отмечено, что для формирования миомы необходимо наличие факторов-инициаторов (эстроген и прогестерон) и эффекторов (факторы роста), приводящих к генетическим изменениям миоцитов, и факторов-промоторов, стимулирующих в последующем пролиферации и рост миоматозного узла (Подзолкова Е.Е., 2015; Commandeur A.E., 2015). Многочисленные факторы риска развития миомы матки и гетерогенность заболевания представляет большой интерес к изучению ее эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и лечения (Styer A.K., 2016; Доброхотова Ю.Э., 2018). В связи с этим, важным представляется вопрос о предрасполагающих факторах, действие которых приводит к развитию данного состояния.

В зарубежной литературе за последние десять лет в нескольких экспериментальных исследованиях большое внимание уделяется взаимосвязи дефицита витамина D и повышенного риска развития миомы матки (Paffoni A., 2013; Sabry M., 2013; Baird D., 2014; Brakta S., 2015; Ciebiera M., 2016; Pavone D., 2017; Ali M., 2019; Sheng B., 2020).

В Узбекистана ряд учёных проводят исследования по диагностике и лечению миомы матки среди женщин с различными формами заболевания

(Муратова Н.Д., 2016; Исанбаева Л.М., 2019; Абдурахманова С.И., 2021), по изучению роли полиморфных вариантов генов рецепторов VDR при остеопорозе (Ибрагимов З.Ж., 2018; Азизова Г.Ж., 2019; Абдиева М.А., 2021). Однако, среди проведенных работ нет сведений по изучению роли недостаточности витамина D и значению экспрессии генов VDR рецепторов, а также, не были полностью изучены сопутствующие экспрессии генов рецепторов VDR, ER1 и PGR при развитии миомы матки.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках научно-исследовательского проекта №01.1800231 «Современные технологии в диагностике, лечении, прогнозировании, профилактике у женщин с акушерской и гинекологической патологией» (2019-2021 гг.).

Целью исследования явилось изучение у женщин с миомой матки клинико-инструментальных результатов и молекулярно-генетических предикторов и разработка новых критериев прогнозирования риска развития и клинического течения заболевания.

Задачи исследования заключаются в следующем:

оценить клинические и анамнестические факторы риска развития миомы матки;

выявить ультразвуковые параметры дуплексного сканирования бассейна внутренней подвздошной артерии;

определить обеспеченность витамином D женщин с миомой и его связь с клиническим течением заболевания;

определить роль полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов (rs2228480ER1), прогестерона (rs1042838 PR) и витамина D (rs10735810 VDR) и оценить их ген-генное взаимодействие в развитии и клиническом течении миомы матки.

Объектом исследования были 102 женщины с миомой матки и 98 здоровых женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, наблюдавшихся с 2018 по 2020 года, в отделении Гинекологии и Центре Женского Здоровья Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования были периферическая кровь для биохимических и ПЦР исследований, аспирационный/биопсийный материал матки и эндометрия для морфологических исследований.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, гинекологические, морфологические, биохимические, ультразвуковое дуплексное сканирование, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана роль предикторов симптомного течения миомы матки на основании оценки факторов риска к заболеванию по индивидуальной шкале – возраст (OR=2,1), наследственность (OR=3,1), раннее менархе (OR=5),

ожирение (OR=6,4), выскабливание полости матки (OR=3,75);

выявлены особенности ангиоархитектоники кровоснабжения маточной артерии и перифиброидного сплетения при миоме матки и их связь с клиническим течением заболевания;

установлена патогенетическая связь с развитием и прогрессированием миомы матки и недостаточностью витамина D с бессимптомным течением (в 1,7 раз чаще) и выраженным дефицитом витамина D с симптомным течением заболевания (в 3,1 раз чаще);

разработан метод ранней диагностики прогнозирования течения миомы матки изучением у больных неблагоприятных генотипических комбинаций, частоты и значимости аллельных и генотипических вариантов генов рецепторов эстрогенов (rs2228480 ER1), прогестерона (rs1042838 PR) и витамина D (rs10735810 VDR) и их взаимодействие.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определение предрасполагающих факторов риска развития миомы матки будут способствовать прогнозированию симптомного течения заболевания;

рекомендован подход к прогнозированию развития симптомной миомы матки и ее клинических проявлений с помощью клинико-анамнестической оценки (предикторов), биохимических (недостаточность/дефицит витамина D), инструментальных (активации ангиогенеза) и молекулярно-генетических результатов исследований, а в частности – носительством неблагоприятных вариантов полиморфизма генотипов: AG rs10735810 VDR, G/A и A/A rs2228480 ESR1, G/T и T/T rs1042838 PR;

доказана роль витамина D в формировании клинического течения и тактики ведения женщин с миомой матки;

обоснован новый подход к комплексной диагностике миомы матки разработанными 2 алгоритмами ЭВМ-программ.

Достоверность полученных результатов подтверждена применением современных методов и подходов в диссертационной работе, обоснованием теоретических основ полученных результатов, методологическим подходом к проведению настоящей работы, соответствием подбора пациентов к поставленным задачам, достаточным объемом общеклинических, биохимических и статистических исследований, критическим сравнением достигнутых результатов с международными и отечественными работами, подтверждением логической обоснованности представленных выводов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что на основании проведенного проспективного исследования, включающего изучение анамнестических данных, клинических, биохимических показателей, оценки состояния сосудов матки дуплексным сканированием, молекулярно-генетические исследования ПЦР диагностикой, на основании научных данных клинического течения и развития осложнения миомы матки у женщин, выявлены критерии ранней диагностики и прогнозирования симптомной миомы определением факторов риска миомы, показателей

дуплексного исследования сосудов матки, полиморфизма генов рецепторов ER α , PR, VDR и их комбинации на фоне дефицита витамина D и установлен патогенез развития заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты открывают путь к предупреждению факторов риска развития, улучшению ранней диагностики, уменьшению заболеваемости миомой матки, характеризуется разработкой способа прогнозирования риска развития симптомной миомы с учетом молекулярно-генетического анализа генов рецепторов rs2228480 ER1, rs1042838 PR и rs10735810 VDR для доклинической диагностики и определения тактики ведения женщин с миомой, тем самым, предвидеть симптомное течение и осложнения заболевания и вследствие уменьшения оргоуносящих хирургических вмешательств повышению качества жизни исследуемых женщин.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию методов диагностических мероприятий женщин с миомой матки с учетом полиморфных вариантов генов рецепторов половых стероидов и клинико-инструментальных показателей:

утверждена методическая рекомендация «Диагностический алгоритм исследования женщин с миомой матки» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/227 от 17 июля 2020 г.). Следовательно, данная методическая рекомендация позволила использовать диагностический алгоритм исследования для ранней диагностики миомы матки и прогнозированию осложнения заболевания у женщин;

утверждена методическая рекомендация «Лечебный алгоритм миомы матки» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/227 от 20 июля 2020 г.). Следовательно, данная методическая рекомендация позволила на основании анамнестических, клинических, биохимических, инструментальных показателей диагностировать миому матки у женщин, выработать тактику ведения и эффективного лечения, снизить показатели хирургической тактики лечения и улучшение качества жизни женщин;

Полученные научные результаты внедрены в клиническую работу семейной поликлиники №45 и Центра Женского здоровья «Laylon» г.Ташкента (утверждено в Министерстве здравоохранения №08-09/19918-н-р от 16 декабря 2021 г.). Это позволило повысить эффективность ранней диагностики неблагоприятных исходов органов репродуктивной системы женщин с симптомной миомой матки, таких осложнений как аномальное маточное кровотечение, быстрый рост миомы и тем самым сдавление смежных органов, бесплодие, инвалидностью, связанной с хирургическими вмешательствами.

Апробация работы. Результаты работы доложены и обсуждены на 14 научно-практических конференциях, в том числе на 9 международных и 5 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, из них: 10 журнальных статей, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики

Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 8 – в республиканских и 1 – в зарубежных изданиях, 1 в журнале Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка цитированной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития 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 **«Современные представления об эпидемиологии, этиопатогенезе и диагностике миомы матки (обзор литературы)»** приводится обзор литературы отечественных и зарубежных авторов, в котором проанализированы современные представления о состоянии вопроса по изучаемой проблеме. Изучена проблема миомы матки (ММ) в гинекологической практике с изложением актуальных обзоров работ по эпидемиологической и клинической характеристике, подробно описаны генетические и эпигенетические основы этиопатогенеза данной патологии, экзо- и эндогенные факторы риска развития миомы, представлена информация о роли витамина D в биологии ММ, а также дуплексного сканирования в диагностике заболевания. При разработке фундаментального подхода к клиническим вариантам ММ и соответствующему течению заболевания предложены современные понятия о роли генетических маркеров, что требует дополнительного детального изучения, определяющего необходимость проведения настоящего исследования.

Вторая глава диссертации **«Клиническая характеристика женщин с миомой матки, материал и методы исследования»** включает дизайн исследования, основанного на проспективном изучении 102 женщины с ММ (основная группа) – 53 женщин с симптомной ММ и 49 – с асимптомной миомой и 98 здоровых женщин (контрольная группа). Работа выполнена в целевой докторантуре на кафедре «Акушерства и гинекологии №2» ТМА, а клиническое исследование проводилось в Центре Женского Здоровья и отделении гинекологии на базе Многопрофильной клиники ТМА. Всем исследуемым пациентам работа проводилась в 3 этапа. На первом этапе путем анкетирования тщательно изучены жалобы и анамнез 200 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Обследованные женщины были от 18 до 54 лет. Средний возраст составил $40,9 \pm 0,7$ лет. Используются шкала по факторам риска развития к ММ и опросник UFS-QoL для более

детальной и объективной оценки качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем исследуемых женщин. Всем женщинам проведен гинекологический осмотр, при котором определялись размеры матки и её консистенция, состояние придатков. На втором этапе применены: клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные (УЗИ, дуплексное сканирование), гистологические, молекулярно-генетические методы исследования. После формирования базы данных использовался статистический метод обработки данных. На третьем этапе изучена ассоциативная роль молекулярно-генетических предикторов ММ и их взаимодействие.

На заключительном этапе были разработаны: способ прогнозирования риска развития симптомной ММ с учетом молекулярно-генетического анализа; 2 электронные программы и 2 алгоритма комплексной диагностики и ведения женщин с ММ, основанные на результатах клинических и лабораторных, а также молекулярно-генетических методов.

Критериями включения в исследование были: пациентки с диагнозом «Миома матки» с симптомным и асимптомным течением; возраст от 18 до 54 года, условно здоровые женщины без ММ сопоставимого возраста, наличие менструаций, информированное согласие пациентки на обследование. Критериями исключения были: возраст женщин до 18 и старше 55 года, беременные женщины, 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.

Исследуемым женщинам проводились: сбор жалоб и анамнеза, общий и гинекологический осмотры, рутинные клинико-лабораторные исследования, антропометрия, вычисление индекса массы тела (ИМТ). Проведенный соматический анализ показал, что частота анемии (14,3% и 52,9%), ожирения (31,6% и 76,5%), заболевания щитовидной железы (19,4% и 34,3%) и ЖКТ (8,2% и 10,6%) в основной группе превышала в 2 и более раз, чем в контроле. Гинекологический анамнез у женщин основной группы был отягощен в основном НМЦ (49,1%), ВЗОМТ (54,8%), тогда как акушерский – абортами (40,2%), привычным невынашиванием (13,7%) и самопроизвольным выкидышем (14,7%).

С целью оценки эпигенетических факторов риска к ММ использована модифицированная шкала. Для сравнительной оценки КЖ женщин с ММ, использован опросник UFS-QoL (ACOG, 2002).

Определение в сыворотке крови витамина D (25(OH)D) осуществляли в периферической венозной крови из локтевой вены обследуемых женщин на 5 - 7 день менструального цикла методом ИФА количественного определения – хемилюминесцентным анализом на микрочастицах (СМИА).

Женщинам группы с симптомной ММ с АМК (n=52) проводили аспирацию полости матки с последующим морфологическим исследованием аспиратов/соскобов в Республиканском Центре патологической анатомии.

УЗИ проводилось по стандартной методике на аппарате «Sono-Scare S-50» с использованием конвексного абдоминального (3,5 МГц) и вагинального датчика (7,5 МГц) (Китай) в режиме реального времени. Ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) проводилось в Республиканском Специализированном Центре Хирургической Ангионеврологии (ТМА) на аппарате «Sono-Scare SSI-5000» (Китай). Проанализировали кривые скоростей кровотока в внутренней подвздошной артерии (ВПА), маточной артерии (МА), яичниковой артерии (ЯА) и в доминирующем миоматозном узле с определением диаметра сосудов, линейного скорости кровотока (ЛСК), RI, PI и типы ее васкуляризации перифиброидного сплетения (ПС).

Молекулярно-генетические исследования проводились в НИИ гематологии и переливания крови в лаборатории молекулярной генетики 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 геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом стандартной фенольно-хлороформной депротеинизации. Проводили генотипирование полиморфизмов, локализованных в промоторных регионах, трех генов рецепторов: А/Г гена VDR (rs10735810), G/A гена ESR α (rs2228480/594) и G/T гена PGR (rs1042838) набором для типирования (ООО НПФ Литех и НПО Снтол, Москва).

Статистическая обработка полученных данных выполнена на компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2017, включая использование встроенных функций статистической обработки. Оценка отклонения распределений генотипов изученных локусов ДНК А/Г гена рецептора VDR (rs10735810), также G/A гена рецептора ESR α (rs2228480/594) и G/T гена рецептора PGR (rs1042838) от канонического распределения Харди-Вайнберга (PXB) проведена с помощью программы «GenePop» («Genetics of Population»). Степень ассоциаций оценена в значениях показателя отношения шансов (OR) и риска развития (RR).

В третьей главе **«Клиническая картина и современные методы диагностики миомы матки»** подробно представлены клинико-анамнестическая характеристика обследуемых женщин с учетом клинической формы (симптомная и асимптомная ММ), сопутствующих провоцирующих факторов, диагностических характеристик исследования. При изучении возраста выявлено, что в группе симптомной и асимптомной ММ >40% пациенток были позднего репродуктивного (42,6 \pm 1 и 43,5 \pm 0,2 лет) и перименопаузального возраста, при этом в контрольной группе превалировал поздний репродуктивный возраст (38,7 \pm 0,9 лет) (p<0,001). При анализе факторов риска к ММ выявлены ряд инициирующих факторов: отягощенная наследственность (OR=3,1), ранее менархе (OR=5), ожирение (OR=6,4), применение инъекционных гестагенов (OR=14,3) и КОК (OR=3,15), выскабливание полости матки (OR=3,75), образ жизни – питание

(OR=7-12,5), гиподинамия (OR=5,06), недостаточная инсоляция (OR=22,6), закрытая одежда (OR=5), стрессы (OR=5). Показатели тяжести симптомов по опроснику UFS-QoL у женщин основной группы показали, что больше всего беспокоят женщин с симптомной ММ АМК, которые оценивали свое КЖ как «плохое» (84,9%).

Проанализированы результаты хирургического лечения женщин с симптомной ММ (n=53), критерием выбора которого являлись возраст, наличие репродуктивных целей, выраженность клинической симптоматики у исследуемых женщин с симптомной миомой: АМК у 46 (86,8%) и вследствие его анемия, симптомы быстрого роста у 6 (11,3 %), и тазовая боль у 5 (9,4%). Всем женщинам группы симптомной ММ (n=52, 98,1%), согласно Национальному протоколу с лечебно-диагностической целью произведено аспирация полости матки с последующим морфологическим исследованием. Органосохраняющие вмешательства, такие как ЭМА, гистероскопическая и консервативная миомэктомия (КМЭ) выполнялись у 7 (13,2%) женщин репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет), надвлагалищная ампутация (НАМ) и экстирпация матки произведена 1/5 (18,9%) женщинам позднего репродуктивного и перименопаузального возраста.

Оценка статуса витамина D показала, что значения в группе женщин с ММ колебались от 4 до 36 нг/мл и в среднем составили $16,7 \pm 1,8$ нг/мл; у женщин с симптомной ММ $-11,84 \pm 0,46$ нг/мл; с асимптомной ММ $-21,54 \pm 0,04$ нг/мл, тогда как в контрольной группе $-29,83 \pm 1,13$ нг/мл ($p < 0,001$) (табл.1).

Таблица 1
Значения уровня витамина D (нг/мл) у женщин исследуемых групп, abs (%)

№	Группы	Симптомная ММ, n=53		Асимп.ММ, n=49		Контроль, n=98	
		abs (%)	(нг/мл)	abs (%)	(нг/мл)	abs (%)	(нг/мл)
1	Норма	0	-	2 (4,1%)	$34 \pm 1,2^{***}$	48(48,9%)	$40,4 \pm 1,7$
2	Недостаточ-ть	4 (7,6%)	$20,8 \pm 1,9^{***}$	29(59,2%)	$23,6 \pm 1,4^{***}$	33(33,8%)	$24,4 \pm 1,7$
3	Дефицит	29(54,7%)	$14,02 \pm 0,2^{***}$	17(34,7%)	$16,8 \pm 1,6^{***}$	17(17,3%)	$14,2 \pm 0,9$
4	Выраж.дефицит	20(37,7%)	$6,62 \pm 0,9^{***}$	0	-	0	-

Примечание: * - достоверность различий по отношению к контрольной группе (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001)

При этом выраженный дефицит витамина D выявлен в группе симптомной ММ ($6,62 \pm 0,9$ нг/мл) у 37,7% женщин с явной клиникой меноррагии (у 100% женщин), а в группе асимптомной ММ у 1/3 пациентов (36,7%) отмечается дефицит витамина D ($16,7 \pm 1,6$ нг/мл). Значения прогормона в контрольной группе достоверно отличались ($p < 0,001$). Таким образом, фактор нехватки витамина D увеличивает шанс развития симптомной миомы (OR=16,13).

При анализе связи хирургического лечения (n=16) с уровнем витамина D у женщин с симптомной ММ, выявлено, что экстирпация матки (у 1/3 женщин) и НАМ (у 1/5 женщин) произведены у женщин с выраженным дефицитом витамина D (рис.1).

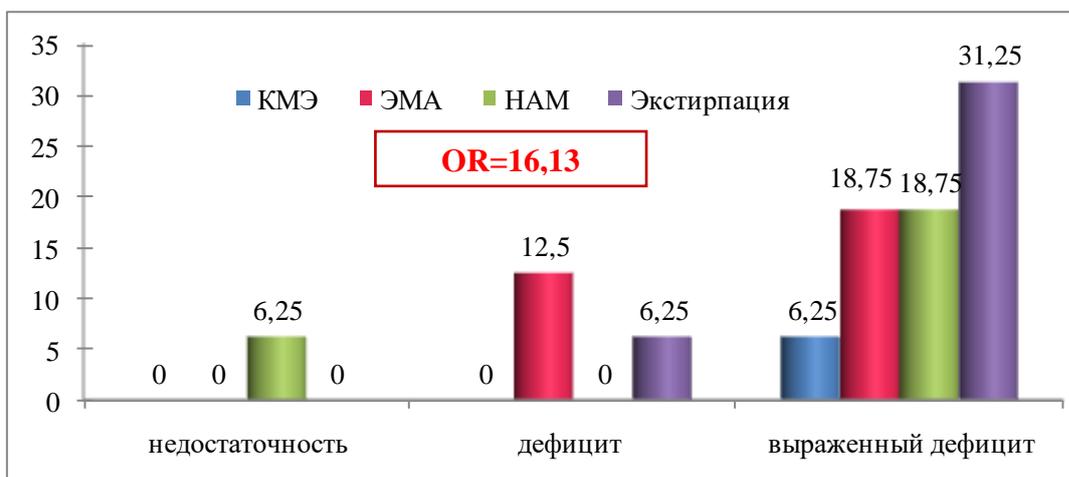


Рис.1. Ассоциация недостаточности/дефицита витамина D (нг/мл) с видами хирургического лечения, abs (%).

Интерпретация морфологического исследования послеоперационного материала у женщин с хирургической лечебной тактикой показала, что при гистологическом исследовании миоматозных узлов преобладает лейомиома (54,5%), при исследовании соскоба – простая типичная ГПЭ (64,1%), на фоне эндометрита.

При УЗИ женщин с ММ выявлены число и локализация миоматозных узлов у женщин основной группы: у 1/3 (32,1%) женщин с симптомной ММ обнаружены множественные узлы, у женщин с симптомной и асимптомной миомы превалировали интрамуральные узлы (у 71,7% и 63,2%). Медиана объема матки в группе с симптомной ММ составила 237,54 см³, асимптомной – 103,45 см³ и в контроле – 52,1 см³ (p<0,01). При ДС ЛСК значительно выше в МА (144,3±24,8см/с) и ПС (72,09±22,1 см/с), чем в контрольной группе, что говорит об усиленном кровоснабжении матки при наличии опухоли (p<0,001). Снижение PI наблюдалась у женщин с симптомной ММ в МА (1,97±0,01), снижение RI отмечалось в ПС этой же группы (0,76±0,03) (p<0,01). При ДС ПС в группе с симптомной ММ (n=53), у половины обследуемых женщин превалировал смешанный (49,05%, n=26) и у 1/3 - центральный тип кровоснабжения ПС (28,3%, n=15), тогда как в группе с асимптомной ММ (n=49) – у более половины аваскулярный (53,06%, n=26) тип. При анализе ассоциативной связи между типами ПС и уровнем насыщенности витамином D у женщин основной группы выявлено, что у женщин с симптомной ММ смешанное и центральное ПС выявляется на фоне дефицита (30,2% и 5,7% соответственно), и даже выраженного дефицита (5,7% и 18,9% соответственно) прогормона (Рис.2).

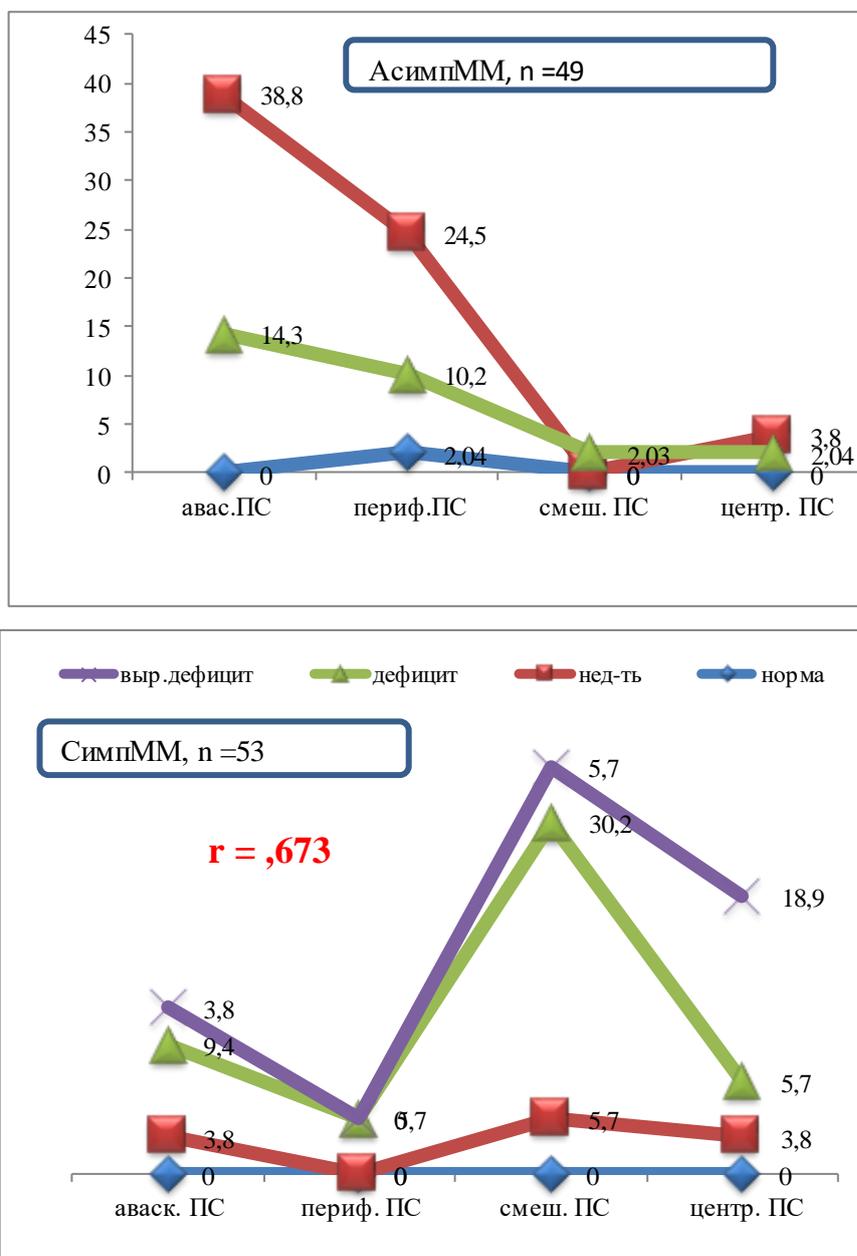


Рис.2. Ассоциация недостаточности/дефицита витамина D (нг/мл) с типами ПС у женщин с ММ, abs (%).

Четвертая глава диссертации «Изучение молекулярно-генетических факторов этиопатогенеза миомы матки» посвящена изучению молекулярно-генетических исследований и ассоциативной роли генетического полиморфизма генов рецепторов VDR (rs10735810), ESR1 (rs2228480/594) и PGR (rs1042838) с ММ. Распределение генотипов в контрольной и основной группах соответствует равновесию Харди-Вайнберга (РХВ).

Важную роль в прогрессировании миомы у женщин с недостаточностью/дефицитом витамина D играет дисрегуляция его метаболизма, вследствие чего, мы изучили полиморфизм VDR (rs10735810). Роль полиморфного локуса гена VDR (rs10735810) – А/Г в генетической подверженности к формированию ММ были выявлены с большей частотой –

52,0% по сравнению к группе контроля – 45,9% (OR=1,3; 95% CI 0,730-2,22). Высокая частота благоприятного аллеля А у более 2/3 женщин основной группы (61,3% и 71,4% соответственно) (OR=0,6; 95% CI 0,35-1,141), может свидетельствовать о протективной роли в отношении развития заболевания (табл.2).

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs10735810 гена VDR у женщин с симптомной ММ и контрольной выборке

Аллели/ генотипы	СимпММ n=53		Контроль n=98		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n	%	n	%						
A	65	61.3	139	70.9	2.9	0.09	1.3	0.961-1.84	1.5	0.935- 2.53
G	41	38.7	57	29.1						
A/A	17	32.1	47	48.0	3.0	0.06	0.7	0.429- 1.041	0.5	0.254-1.03
A/G	31	58.5	45	45.9	2.3	0.1	1.3	0.932- 1.741	1.7	0.845-3.261
G/G	5	9.4	6	6.1	0.6	0.5	1.5	0.49- 4.812	1.6	0.463-5.503

Значимое увеличение риска развития яркой клинической картины и осложнений данного заболевания при носительстве неблагоприятного гетерозиготного генотипа AG (OR=1,7; 95% CI 0,789-3,789) и мутантного G/G (OR=1,6; 95% CI 0,463-5,503) полиморфизма гена VDR, может недостоверно увеличивать шансы развития симптомной ММ.

Следующим этапом исследования было определено значение полиморфизма гена рецептора ESR1 (rs2228480/594) в развитии ММ, вовлеченного в патогенез миомы (табл.3).

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2228480/594 гена ESR1 в группе пациентов с ММ и контроля

Аллели/ генотипы	Основная, n=102		Контроль, n= 98		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n	%	n	%						
G	173	84.8	178	90.8	3.4	0.07	1.6	0.9578-2.85	1.8	0.955-3.285
A	31	15.2	18	9.2						
G/G	74	72.5	82	83.7	3.6	0.06	0.9	0.7478- 1.005	0.5	0.2587- 1.028
G/A	23	22.5	14	14.3	2.3	0.1	1.6	0.863-2.887	1.7	0.8402- 3.632
A/A	5	4.9	2	2.0	1.2	0.3	2.4	0.477- 12.09	2.5	0.468- 13.06

Обнаружено что наличие G/G генотипа rs2228480 гена ESR1 приводит к статистически значимому снижению вероятности заболевания ($\chi^2 < 3,6$; P=0,06; RR=0,9; 95% CI 0,7478-1,005; OR=0,5; 95% CI 0,2587-1,028). При этом генотип G/G играл протекторную роль в развитии ММ. Вместе с тем, при сравнении гетерозиготных неблагоприятных генотипов G/A у женщин с ММ недостоверно возрастает в 1,7 раза (OR=1,7; 95% CI 0,8402-3,632), а генотипа A/A в 2,5 раза выше (OR=2,5; 95% CI 0,468-13,06), чем в контроле.

Ключевыми генами регуляции пролиферативной активности клеток ММ является полиморфизм гена рецептора PGR (rs1042838). Прогестерон активно участвует в периферическом росте миомы, с помощью эстрогенов,

которые повышают экспрессию PR как в миометрии, так и в миоме. Исследования влияния полиморфизма гена G/T (s1042838) гена PR показало, что аллель G в основной группе статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($\chi^2=3,3$; $P=0,07$; $RR=1,7$; $95\%CI$ 0,949-3,151; $OR=1,8$; $95\%CI$ 0,9473-3,577), тогда как неблагоприятный аллель T встречается в 1,7 раза чаще ($OR=1,7$), чем в контроле (табл.4).

Таблица 4

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1042838 гена PGR в группе пациентов с ММ и контрольной выборке

Аллели и генотипы	Осн.группа n=102		Контроль n=98		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n	%	n	%						
G	177	86.8	181	92.3	3.3	0.07	1.7	0.9492-3.151	1.8	0.9473- 3.577
T	27	13.2	15	7.7						
G/G	78	76.5	84	85.7	2.8	0.1	0.9	0.779-1.02	0.5	0.2617- 1.121
G/T	21	20.6	13	13.3	1.9	0.2	1.5	0.8236- 2.925	1.7	0.796-3.609
T/T	3	2.9	1	1.0	0.9	0.3	2.9	0.305- 27.24	2.9	0.301-28.75

Но значимая разница была определена в частоте выявления гетерозиготного неблагоприятного генотипа G/T (в 1,7 раза чаще) ($OR=1,7$; $95\%CI$ 0,796-3,609) и гомозиготного мутантного генотипа T/T (в 2,9 раз чаще) у пациенток с ММ по сравнению с группой контроля ($OR=2,9$; $95\%CI$ 0,371-28,75). Это может свидетельствовать об отсутствии ответа на традиционную прогестероновую терапию при симптомной ММ. Так как именно у женщин с генотипом T/T отмечались симптомы заболевания, и большинство из них имели факторы риска с высоким баллом.

Таким образом, популяционный анализ по изучаемым полиморфизмам ключевых генов-регуляторов ММ позволяют предполагать о том, что полиморфизмы генов рецепторов VDR (rs10735810), ESR1 (rs2228480/594) и PGR (rs1042838), показали ассоциативные роли генетического полиморфизма заболевания. Для прогнозирования генетического риска развития у женщин ММ, учитывая мультифакторный этиопатогенез заболевания, приоритетом в молекулярно-генетическом исследовании является изучение ассоциаций полиморфных локусов генов, вовлеченных в патогенез заболевания.

В результате анализа комбинации полиморфизмов генов VDR rs10735810, ESR1 rs2228480/594 и PGR rs1042838, установлено, что:

- межгенное взаимодействие полиморфных локусов VDR rs10735810, ESR1 rs2228480/594 и PGR rs1042838 достоверно детерминирует развитие и течение ММ;

- наличие в генотипе комбинации неблагоприятных генотипов генов детерминантов AG VDR rs10735810, G/A и A/A ESR1 rs2228480/594, G/T и T/T PGR rs1042838 - ассоциировано более чем 4 кратным достоверным увеличением риска возникновения ММ ($\chi^2=12,2$; $P=0,05$; $RR=3,6$; $95\% CI$ 1.62-7.841; $OR=4,4$; $95\% CI$ 1.829-10.81);

- в группе женщин с симптомной ММ частота комбинации неблагоприятных генотипов генов детерминантов AG VDR rs10735810, G/A

и A/A ESR1 rs2228480/594, G/T и T/T PGR rs1042838 в 1,9 раз превышала по сравнению с асимптомной миомой, что видимо, кооперативный эффект неблагоприятных генетических вариантов увеличивает риск усугубления течения заболевания и развития осложнений, приводящих к хирургическим методам лечения (OR=1,9; 95% CI 0,42-8,38) (AUC=0,55).

В пятой главе «Персонализированное прогнозирование риска развития миомы матки на основе разработанного диагностического алгоритма» в результате проведенной работы разработан и внедрен комплексный подход к прогнозированию развития и симптомного течения ММ, который базируется на предложенном алгоритме диагностики, основанных на анамнестических, клинических, инструментальных, молекулярно-генетических детерминантах возникновения и развития миомы матки. Обследование женщин с ММ по предложенной схеме диагностического алгоритма позволит своевременное выявление ММ и предупредить ее симптомное течение и осложнения.

Учитывая, что женщины с асимптомной ММ в основном проходят амбулаторное лечение, а с симптомной – в стационаре, представлял интерес разработка шкалы прогнозирования течения ММ (табл.5).

Таблица 5

Оценка градации клинических, инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических показателей женщин с ММ

Показатели	0	1	2
Шкала факторов риска развития к ММ	<15 баллов	16-29 баллов	>30 баллов
Опросник UFS-QoL	<52,5 баллов	53-104 баллов	105-175 баллов
УЗИ	Солидный узел <30мм	Солидный узел >30мм	Множественные узлы
ЦДС (a.uterina)	ЛСК 40-100 см/с PI2,59-3,53 RI0,87-0,94	ЛСК >100 см/с PI<2,5 RI<0,8	ЛСК >100 см/с PI<2,5 RI<0,8
ЦДС (ПС)	Аваскулярное ПС	ЛСК >40 см/с, PI<1,1, RI 0,61 Аваскулярное и периферическое ПС	ЛСК >40 см/с PI<1,1, RI 0,61 Центральное и смешанное ПС
Витамин Дв крови (25(OH)D)	30-100 нг/мл	20-30 нг/мл	10-20 нг/мл <10 нг/мл
Результаты гистологии	-	типичная простая ГПЭ	сложная типичная ГПЭ
rs10735810 VDR	A/A	A/G	A/G, G/G
rs2228480/594ESR1	G/G	G/A	G/A, A/A
rs1042838 PGR	G/G	G/T	G/T, T/T
Ген-генное взаимодействие	-	Взаимодействие 2 неблагоприятных гетерозиготных генов	Взаимодействие >2 неблагоприятных гетеро- и гомозиготных генов
Общий балл	0-5	6-11	12-22

На основании данных таблицы мы предлагаем следующие рекомендации для прогнозирования и ведения пациентов с ММ и риска развития осложнений: 1-я группа, пациентки группы риска развития симптомной ММ, набравшим до 5 баллов – рекомендовано проведение клиничко-анамнестических, биохимических и инструментальных исследований, ежегодно; 2-я группа, пациенты, набравшие от 6 до 11 баллов – рекомендовано наблюдение дважды в год; 3-я группа, пациенты, набравшие от 12-22 баллов – рекомендовано проведение ЦДС, лечение симптомной ММ, активная тактика ведения консервативным и при неэффективности – хирургическим путем. Динамическое наблюдение каждые 3-6 месяцев.

Важно отметить, что женщинам каждой группы рекомендовано проводить персонифицированный подход коррекции недостаточности/дефицита витамина D.

Таким образом, на основании изложенного материала можно сделать заключение о том, что определение предикторов развития симптомной ММ – в частности, клиничко-анамнестические инициирующие факторы риска, дефицит витамина D в крови, увеличение ЛСК при снижении PI, RI, центральный и смешанный тип ПС при ДС, при наличии полиморфных вариантов комбинаций неблагоприятных гетерозиготных генотипов генов рецепторов A/G rs10735810 VDR, G/A rs2228480/594 ESR1 и G/T rs1042838 PGR и особенно их ассоциации позволяют разработать диагностических критериев прогнозирования развития течения ММ и является актуальной для практической медицины здравоохранения, позволят проводить индивидуализированный и персонифицированный подход к ведению пациенток.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) медицинских наук на тему **«Клинические и молекулярно-генетические аспекты механизма развития миомы матки»** представлены следующие выводы:

1. Риском развития миомы матки являются (симптомная и асимптомная миома, соответственно): возраст (OR=1,8 и 2,1), отягощенная наследственность (OR=3,1 и 3,0), ранее менархе (OR=5 и 1,3), ожирение (OR=6,4 и 5,7), применение инъекционных гестагенов (OR=14,3 и 3,7) и КОК (OR=3,15), выскабливание полости матки (OR=3,75 и 2,8), образ жизни – гиподинамия (OR=5,1 и 1,5), недостаточная инсоляция (OR=22,6 и 3,0), закрытая одежда (OR=5 и 2,4), стрессы (OR=5 и 1,75).

2. У женщин с симптомной миомой при дуплексном исследовании выявлено усиление ЛСК в МА и ПС в 1,3 раза ($p < 0,001$), превалирование смешанного (49,05%) и центрального типа ПС (28,3%), а у женщин с асимптомной – аваскулярного (53,06%) типа ПС.

3. Выраженный дефицит витамина D выявлен у 37,7% женщин с симптомной миомой ($6,62 \pm 0,9$ нг/мл), а у асимптомной – у 1/3 пациентов его

дефицит ($16,7 \pm 1,6$ нг/мл). Органоуносящие операции выполнялись у 1/5 женщины (18,9%) с симптомной миомой с выраженным дефицитом витамина D.

4. Выявлены ассоциативная роль генетического полиморфизма генов: рецепторов AGVDR (rs10735810) (OR=1,7), G/A и A/A ESR1 (rs2228480/594) (OR=2,1), G/T и T/T PGR (rs1042838) (OR=1,9) с развитием миомы матки. При двух и более межгенных комбинациях неблагоприятных генотипов генов-предикторов G/A VDR rs10735810 + G/A ESR1 rs2228480/594 + G/T PGR rs1042838 среди пациентов риск развития миомы повышается в 4,4 раз (OR=4,4; 95% CI 1,829-10,81).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

IRNAZAROVA DINARA KHAMIDILOYEVNA

**CLINICAL AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF THE
MECHANISM OF UTERINE FIBROID**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT – 2022

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2019.2.PhD/Tib812

The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific adviser:

Yuldasheva Dilchehra Yusufkhanovna
Doctor of medical sciences, Associate Professor

Official opponents:

Kurbanov Jahongir Jamalovich
Doctor of medical sciences, professor

Niyazmetov Rakhmatilla Ermatovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

**Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Centre for Obstetrics and Gynaecology**

Defense will take place « ____ » _____ 2022 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol Street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Dissertation is registered in Informational - resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration No. _____. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2022 year

(mailing report _____ on « ____ » _____ 2022 year)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council for the
award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

K.N. Khaitov

Scientific Secretary of the Scientific Council
for the award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.I. Akhmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council for the award of the degree
of Doctor of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of research is to investigate clinical and instrumental findings and molecular genetic predictors in women with uterine fibroid and to develop new criteria for predicting the risk of development and clinical course of the disease.

The object of the research were 102 women with uterine fibroid and 98 healthy women of reproductive and premenopausal age, observed from 2018 to 2020, in the Gynaecology Department and the Women's Health Centre of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the research consists of the following:

the role of predictors of the symptomatic course of uterine fibroid was proved based on the assessment of risk factors for the disease on an individual scale- age (OR=2.1), heredity (OR=3.1), early menarche (OR=5), obesity (OR=6.4), uterine curettage (OR=3.75);

the peculiarities of the angioarchitectonics of the uterine artery and perifibroid plexus blood supply in uterine fibroid and their relation to the clinical course of the disease were revealed;

the pathogenetic link between the development and progression of uterine fibroid and vitamin D deficiency with an asymptomatic course (1.7-fold more often) and significant vitamin D deficiency with a symptomatic course of the disease (3.1-fold more often) has been established;

developed a method for early diagnosis of the prognosis of uterine fibroid by studying unfavourable genotypic combinations and the frequency and significance of allelic and genotypic variants of estrogen receptor genes (rs2228480ER1), progesterone (rs1042838 PR) and vitamin D (rs10735810 VDR) and their interaction.

Implementation of the research results.

Based on the obtained scientific results on improving the methods of diagnostic measures for women with uterine myoma, taking into account polymorphic variants of sex steroid receptor genes and clinical and instrumental indicators:

approved the methodological recommendation "Diagnostic algorithm for the study of women with uterine fibroids" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r / 227 of July 17, 2020). Therefore, this methodological recommendation made it possible to use the diagnostic algorithm of the study for the early diagnosis of uterine fibroids and the prediction of complications of the disease in women;

approved the methodological recommendation "Treatment algorithm for uterine fibroids" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r / 227 of July 20, 2020). Therefore, this methodological recommendation made it possible, on the basis of anamnestic, clinical, biochemical, and instrumental indicators, to diagnose uterine myoma in women, to develop tactics for management and effective treatment, to reduce the indicators of surgical treatment tactics and improve the quality of life of women;

The obtained scientific results are implemented in the clinical work of the family polyclinic No. 45 and the Laylon Women's Health Center in Tashkent

(approved by the Ministry of Health No. 08-09 / 19918-n-r of December 16, 2021). This made it possible to increase the efficiency of early diagnosis of adverse outcomes of the reproductive organs of women with symptomatic uterine fibroids, such complications as abnormal uterine bleeding, rapid growth of fibroids and, thereby, compression of adjacent organs, infertility, and disability associated with surgical interventions.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Ирназарова Д.Х., Каримов А.Х., Юлдашева Д.Ю., Юлбарисов А.А., Ахмедова Г.А. Инновационные технологии в диагностике миомы матки // Журнал «Теоретической и клинической медицины». – Ташкент, 2019. – №5. – С.111-114 (14.00.00; №3).
2. Юлдашева Д.Ю., Ирназарова Д.Х. Роль доплерографии и дуплексного сканирования в диагностике миомы матки // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, – 2019. – №2. – С.9-17 (14.00.00; №1).
3. Каримов А.Х., Юлдашева Д.Ю., Юлбарисов А.А., Ирназарова Д.Х. Роль дуплексного сканирования сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии в диагностике миомы матки // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2019. – №4. – С. 74-79 (14.00.00; №13).
4. Ирназарова Д.Х. Обеспеченность витамином D женщин с миомой матки // Медицинский журнал Узбекистана. ISSN 0025-830X. – Ташкент, 2020. – №1, С.45-54 (14.00.00; №8).
5. Нажмутдинова Д.К., Юлдашева Д.Ю., Ирназаров А.А., Каримов А.Х., Ирназарова Д.Х., Ахмедова Г.А., Парвези Н.И., Турбанова У.В., Мамадалиева У.П., Янгибаева Д.Т. Особенности ультразвуковых параметров дуплексного исследования у женщин с миомой матки // Журнал «Проблемы биологии и медицины», Самарканд, 2021. – С. 210-213 (14.00.00; №19).
6. 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 риске развития миомы матки // Журнал « Теоретической и клинической медицины». – Ташкент, 2021. – №6. – С.50-53(14.00.00; №3).
7. Юлдашева Д.Ю., Ирназарова Д.Х., Атаходжаева Ф.А., Ахмедова Г.А. Взаимосвязь обеспеченности витамином D и тактики ведения женщин с миомой матки // Журнал «Теоретической и клинической медицины». – Ташкент, 2021. – №6. – С.179-182 (14.00.00; №3).
8. Ирназарова Д.Х., Юлдашева Д.Ю., Бобоев К.Т., Каюмова Д.Т. Роль полиморфизма гена рецептора эстрогена в развитии миомы матки // Журнал «Новый день в медицине». – Бухара, 2021. – №6 (38/1) – С. 508-513 (14.00.00; №22).
9. Патент на изобретение «Способ прогнозирования развития миомы матки у женщин репродуктивного возраста». Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции РУз, № IAP 06463 (№20190149, 09.04.2019).

II бўлим (II часть, Part II)

10. Irnazarova D.Kh., Yuldasheva D.Yu., Najmutdinova D.K., Kayumova D.T., Atakhodjayeva F.A., Akhmedova G.A., Sadikova D.R. Effect of excess body weight and deficiency of vitamin D on the clinical course of uterine myoma // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – London 2020, Volume 7, Issue 3. – P.3317-3329. https://ejmcm.com/article_4197.html (ISSN: 2515-8260 Google Scholar).

11. Irnazarova D.Kh., Yuldasheva D.Yu., Najmutdinova D.K., Kayumova D.T., Sadikova D.R., Atahodjayeva F.A., Ahmedova G. Vitamin D status in women with uterine fibroids (UF) of the uzbek population // Journal of Critical Reviews. ISSN- 2394-5125 VOL 7, ISSUE 17. – Kuala Lumpur, 2020. – P. 2240-2250. <http://dx.doi.org/10.31838/jcr.07.17.275> (CiteScore 0,6 Scopus).

12. Каримов А.Х., Юлдашева Д.Ю., Ирнazarова Д.Х. Диагностический алгоритм исследования женщин с миомой матки // Методические рекомендации. – Ташкент, 2020. – 28 с.

13. Юлдашева Д.Ю., Каюмова Д.Т., Ирнazarова Д.Х., Камилова И.А. Лечебный алгоритм миомы матки // Методические рекомендации. – Ташкент, 2020. – 48 с.

14. Программа диагностического алгоритма женщин с миомой матки. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции РУз. Свидетельство №DGU 08412. 29.05.2020.

15. Программа лечебно - диагностического алгоритма женщин с миомой матки в зависимости насыщения витамином D. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции РУз. Свидетельство №DGU 08413. 29.05.2020.

16. Irnazarova D.Kh. The severity of the pain syndrome in the postembolizational period in women with uterine myoma who underwent uterine arteries embolization //XXI Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2018. – С.507-509.

17. Najmutdinova D. K., Irnazarov A. Kh., Irnazarova D. Kh., Kamilova I. A. Embolization of uterine arteries as an alternative to hysterectomy in the treatment of uterine myoma in late reproductive age women with cardiovascular diseases // International Conference «Science and practice: a new level of integration in the modern world».– London, 2018. – P.101-103.

18. Ирнazarова Д.Х. Кардиоваскулярные факторы риска у женщин позднего репродуктивного возраста с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий // Кардиология Узбекистана, Евразийский кардиологический журнал №2, Совместный выпуск. – Ташкент, 2019. – № 2. – С.52 (14.00.00; №10).

19. Каримов А.Х., Юлдашева Д.Ю., Ирнazarова Д.Х. Новые подходы к диагностике миомы матки // Журнал «Ультразвуковая и функциональная диагностика». – Москва. – 2019. –№2. С.С37 (14.00.00; №143).

20. Каюмова Д.Т., Юлдашева Д.Ю., Садикова Д.Р., Ахмедова Г.А, Ирназарова Д.Х. Бачадон миомаси мавзусини ўқитишда инновацион педагогик технологияларни қўллаш // Олий тиббий таълим ислохатларида инновацион педагогик технологияларнинг ўрни ва самарадорлиги. XIV – ўқув –услугий семинар материалларининг тўплами. – Тошкент, 2019. – 61-65 б.

21. Irnazarova D.Kh. Cardiovascular risk factors in women of late reproductive age with uterine fibroid // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром – проблемы, решения». – Ургенч, 2019. – С.198-199.

22. Irnazarova D. Kh. Application of RAFT - technologies for the development of critical thinking of students on the theme of “Uterine fibroid” // Тиббий таълимдаги ислохатлар, муаммолар вауларнинг ечими. XVI – ўқув –услугий семинар материалларининг тўплами. – Тошкент, 2020. – 218-220 б.

23. Irnazarova D.Kh., Yuldasheva D.Yu., Turbanova U.V., Akhmedova G.A. Retrospective analysis of indications for endovascular surgery of women with uterine fibroid // Материалы конгресса «XIV Международный Конгресс по репродуктивной медицине». – Москва, 2020. – С.279-280.

24. Юлдашева Д.Ю., Ирназарова Д.Х. Особенности клинического течения миомы матки у женщин в зависимости от насыщения организма витамином D // «Фан, тиббиёт ва инновациялар» Республика илмий-амалий онлайн конференцияси. – Тошкент, 2020. – 80-81 б.

25. Ирназарова Д.Х., Юлдашева Д.Ю. Оценка кардиоваскулярных факторов риска у женщин с миомой матки // Материалы форума XXI Всероссийской научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2020». – г. Красногорск, 28–30 сентября 2020 г. – С.62-63.

26. Ирназарова Д.Х., Юлдашева Д.Ю. Анализ факторов риска к развитию миомы матки у женщин с определением статуса витамина D // Материалы форума XXI Всероссийской научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2020». – г. Красногорск, 28–30 сентября 2020 г. – С.63-64.

27. Irnazarova D.Kh., Yuldasheva D.Yu., Najmutdinova D.K., Irnazarov A.A., Yulbarisov A.A., Sadikova D.R., Atahodjayeva F.A., Ahmedova G. Duplex scanning of uterine arteries in diagnosis of uterine fibrous. // International forum: problems and scientific solutions. Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference. – MELBOURNE, 2020. – P.76-83.

28. Irnazarova D.Kh., Yuldasheva D.Yu., Irnazarov A.A., Magzumova N.M. Duplex scanning of the uterine artery in the diagnostics of uterine fibroid in women of the perimenopausal period // Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism, Italy 2020. – Supplement 1 – Book of abstracts, International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE). – P. 400. WWW.GREMJOURNAL.COM.

29. Ирназарова Д.Х. Клинико-морфологические характеристики женщин с симптомной миомой матки // XXII – Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» – 2021. – Москва, 2021. – С.65-66.

30. Ирназарова Д.Х., Юлдашева Д.Ю. Ассоциация обеспеченности витамином D женщин с миомой матки с экспрессией его гена рецептора

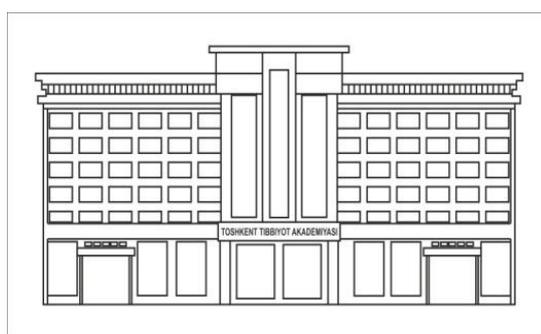
(VDR). XXII – Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» - 2021. – Москва, 2021. – С.66-67.

31. Ирнарзорова Д.Х., Юлдашева Д.Ю. Коморбидные состояния у женщин с миомой матки // Материалы Конгресса «XV Международный Конгресс по репродуктивной медицине» Москва. – 2021. – С.34-35.

32. Ирнарзорова Д.Х., Нажмутдинова Д.К., Юлдашева Д.Ю., Мамадалиева У.П., Садикова Д.Р., Турбанова У.В., Парвези Н.И., Янгибаева Д.Т. Метаболический синдром как фактор риска развития миомы матки // Материалы Конгресса «XV Международный Конгресс по репродуктивной медицине» Москва. – 2021. – С.84-85.

33. Irnazarova D.Kh., Yuldasheva D.Yu., Irnazarov A.A. Application of bioimpedansometry in women with uterine fibroid //An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – ISSN 1470-0328/1471-0528. – Volume 128, Issue S2. – UK, June 2021. – Benign Gynaecology. P.8-9. – https://doi.org/10.1111/1471-0528.1_16715. (Impact factor: 6.53 / Clarivate Analytics).

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 23 февраля 2022 года
Объем – 2,4 уч. изд. л. Тираж – 70. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1388 -2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

