

BACHADON BO'YNI INTRAEPITELIAL NEOPLAZIYASI HAQIDA ZAMONAVIY TUSHUNCHALAR

Axmedova M.O.

Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить особенности молекулярно-генетического полиморфизма у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией, инфицированных вирусом папилломы человека.

Материал и методы. Исследование проведено у 100 больных в возрасте от 30 до 59 лет с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Контрольную группу составили 92 женщины без патологии шейки матки. Характеристики полиморфных генов *TGFBRAP1* (rs17687727), *MKI67* (rs10764749) и *BCL2* (rs2279115) изучали с помощью стандартной аллель-специфической ПЦР. По шкале Харди-Вайнберга анализировали шейку матки здоровых женщин и сравнительного контроля (ОСВ, $p > 0,05$).

Результаты: обнаружено достоверное увеличение частоты G/A-гетерозиготных и мутантных генотипов гена *TGFβ RAPI* (rs17687727) у пациентов с CIN2 по сравнению с таковыми в группе здоровых. Функциональный анализ *MKI67* (rs10764749) у больных CIN 2 и здоровых женщин основной группы позволил установить статистически значимую связь между этим генетическим маркером и риском формирования CIN2.

Выводы. Изучение структурных и функциональных характеристик генов *TGFβ RAPI* (rs17687727), *MKI67* (rs10764749) и *BCL2* (rs2279115) показало, что существует значительная взаимосвязь между цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, в связи с чем данные полиморфизмы генов можно рассматривать как прогностические генетические предикторы высокого риска развития рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, интраэпителиальная неоплазия шейки матки, вирус папилломы человека.

Ayollarda bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyani rivojlanishining asosiy qo'zg'atuvchi yuqori xavfli omili inson papillomavirusi (IPV) infeksiyasi hisoblanadi. IPV infeksiyasi va uning genomini bachadon bo'yni epiteliy hujayralarining xromosoma apparatiga integratsiyalashuvi bachadon bo'yni o'smalari to'qimalari rivojlanishining dastlabki asosiy mexanizmi bo'lib xizmat qiladi.

Bachadon bo'yni neoplaziyasini rivojlanish xavfiga ta'sir qiluvchi genlar orasida tadqiqotchilarning e'tibori

SUMMARY

Objective. To study the characteristics of molecular genetic polymorphism in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) infected with human papilloma-virus (HPV).

Materials and methods. The study included 100 patients aged 30 to 59 years diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia. The control group consisted of 92 women without cervical pathology. Polymorphisms of the *TGFBRAP1* (rs17687727), *MKI67* (rs10764749), and *BCL2* (rs2279115) genes were analyzed using standard allele-specific polymerase chain reaction (PCR). The cervix of healthy women and comparative controls was analyzed using the Hardy-Weinberg scale (HRW, $p > 0.05$).

Results. A significant increase in the frequency of G/A heterozygous and mutant genotypes of the *TGFβ RAPI* (rs17687727) gene was found in patients with CIN2 compared to healthy controls. Functional analysis of *MKI67* (rs10764749) in patients with CIN2 and healthy women of the main group revealed a statistically significant association between this genetic marker and the risk of developing CIN2.

Conclusions. The study of the structural and functional characteristics of the *TGFβ RAPI* (rs17687727), *MKI67* (rs10764749), and *BCL2* (rs2279115) genes demonstrated a significant relationship with cervical intraepithelial neoplasia. Therefore, these gene polymorphisms can be considered as prognostic genetic predictors of a high risk of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus (HPV).

TGFβ RAPI (rs17687727), *MKI67* (rs10764749) va *BCL2* (rs2279115) genlari variantlarini o'rganishga qaratilgan.

Biroq, bu genlarning haddan tashqari ko'payishi va bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziya xavfi o'rtasidagi munosabatlar qarama-qarshi natijalar tufayli o'rganish davom etmoqda.

MAQSAD

Inson papillomavirusi bilan kasallangan bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi bo'lgan bemorlarda

molekulyar-genetik polimorfizmning xususiyatlarini o'rganish.

TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

Tadqiqot Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi “Oila va Nikoh” maslahatxona poliklinikasida bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi bo'lgan 30 yoshdan 59 yoshgacha bo'lgan 100 nafar bemorlarda amalga oshirildi. Asosiy guruh bachadon bo'yni displaziyasining o'rta darajasi CIN II va bachadon bo'yni saratoni bilan kasallangan 100 nafar bemordan iborat edi. Ulardan CIN II va IPV “manfiy” natijalilar 40 (40%), CIN II va HPV “musbat” natijalilar 46 (46%) va bachadon bo'yni saratoni bilan 14 (14%), nazorat guruhi bachadon bo'yni patologiyasi bo'lmagan 92 ayoldan iborat edi.

TGFB RAP1 (rs17687727), MKI67 (rs10764749) va BCL2 (rs2279115) polimorf genlarining xususiyatlari standart allelga xos PCR yordamida o'rganildi. O'rganilayotgan gen polimorfizmlari genotiplarining chastotasini baholash uchun biz bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi (CIN) bo'lgan ayollar guruhlarida kutilgan (He) va kuzatilgan (Ho) chastotalarining muvofiqligini tahlil qildik. Xardi-Vaynberg balansiga muvofiq sog'lom ayollarning bachadon bo'yni va qiyosiy nazorati (RHV, $p>0,05$) amalga oshirilib tahlil qilindi.

TADQIQOT NATIJALARI

Aniq mezon koeffitsienti (χ^2) va ishonchlilik (P) ni hisobga olgan holda TGFB RAP1 (rs17687727) genetik belgisi bo'yicha G/C, G/A va A/A genotiplarining He va Ho chastotalarini taqsimlash o'rtasidagi farqlarni tahlil qilish, ularning statistik ahamiyatsizligi asosiy guruh ayollarida CIN 2 ($\chi^2=0,69$; $P=0,385$) va sog'lom guruhdagi ($\chi^2=0,69$; $P=0,387$) ko'rsatkichlar aniqlandi.

CIN 2 bo'lgan bemorlarning asosiy guruhida va sog'lom ayollarda TGFB RAP1(rs17687727) genining funktsional tahlili CIN2 bo'lgan bemorlarda G/A geterozigotali va mutant genotiplari chastotasining statistik jihatdan 1,9 ($\chi^2=4,4$; $P=0,05$; OR= 1,9; 95% CI: 1,04-3,43) va A/A 3,8 ($\chi^2=7,2$; $P=0,01$; OR=3,8; 95% CI: 1,43-10,2) marta asosiy genotip G/G ($\chi^2=14,2$; $P=0,01$; 95% CI: 0,18-0,58) sog'lom guruhdagilarga nisbatan sezilarli o'sishi aniqlandi.

TGFB RAP1(rs17687727) genini tizimli tahlil qilish asosida tekshirilgan bemorlar va sog'lom bemorlar guruhlarida o'rtasida bir qator xususiyatlar aniqlandi. Bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi bo'lgan asosiy guruhda asosiy funktsional qulay (G) va kichik funktsional noqulay (A) allellar 60,0% va 40,0% hollarda aniqlangan, asosiy genotip G/G esa 38,0% bemorlarda aniqlangan. Ushbu guruhdagi ayollarning 44,5% va 18,0% da CIN 2 va funktsional noqulay variantlarni G/A va A/A tashish holatlari aniqlangan.

Shunday qilib, TGFB RAP1 (rs17687727) genini sog'lom odamlarga nisbatan CIN 2 HPV «+» bo'lgan guruhda taqsimlashdagi farqlar zaiflashgan A allel va A/A genotipining chastotalarida statistik jihatdan sezilarli o'sishni ko'rsatdi. Asosiy allel G ning himoya ta'sirining

sezilarli pasayishi tufayli HPV «+» bilan CIN2 ning 3,1 ($\chi^2=16,7$; $P=0,01$) va 4,8 ($\chi^2=8,4$; $P=0,01$) marta ortishi bilan bog'liq. $\chi^2=16,7$; $P=0,01$) va genotip G/G ($\chi^2=11,5$; $P=0,01$). Shu bilan birga, G/A geterozigotalarining chastotasini oshirish tendentsiyasining mavjudligi, shuningdek, HPV “+” bilan uning tashuvchilari orasida CIN 2 xavfining 1,9 baravar oshishini ko'rsatadi ($\chi^2=2,7$; $P=0,1$).

MKI67 (rs10764749) genining sog'lom ayollar guruhlarida ($\chi^2=1,0$; $P=0,305$) va bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi (χ^2) bilan haqiqatda kuzatilgan (He) ning nazariy kutilgan (Ho) chastotalariga taqsimlanishini tahlil qilish genotiplarning taqsimotidan chetlanish holatlari topilmadi, bu ularning Hardi-Vaynberg muvozanatida mos kelishini ko'rsatdi (HW, $p>0,05$).

CIN 2 bo'lgan bemorlarning asosiy guruhida va sog'lom ayollarda MKI67 (rs10764749) genining funktsional tahlili asosiy guruhdagi CIN 2 bo'lgan bemorlar va sog'lom ayollar o'rtasida MKI67 (rs10764749) funktsional tahlil qilish bizga ushbu genetik marker va CIN2 hosil bo'lish xavfi o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli munosabatni o'rnatishga imkon berdi. Xususan, noqulay allel T va genotip C/T va T/T olib borilganda CIN 2 xavfi statistik jihatdan sezilarli darajada 2,5 ($\chi^2=13,1$; $P=0,01$), 1,9 ($\chi^2=4,1$; $P=0,05$) va mos ravishda 4,0 ($\chi^2=5,1$; $P=0,03$) marta o'zgarishi aniqlandi.

CIN 2 bo'lgan bemorlarning asosiy guruhida uning allellari va genotiplarining chastotalarini taqsimlashni o'rganish uchun MKI67 genining (rs10764749) strukturaviy xususiyatlarini tahlil qilib, dominant asosiy allel S ning ulushi 70,5% ga, zaiflashgan T variantiga to'g'ri keldi. - 29,5%. CIN 2 bo'lgan bemorlar orasida asosiy C/C genotipi ham dominant o'rinni egalladi va 53,0% ni tashkil etdi, bu guruhdagi tekshirilgan ayollarning 35,0% va 12,0% da C/T va T/T ning noqulay variantlari aniqlandi.

TGFB RAP1 genining (rs17687727) funktsional xususiyatlarini CIN2 bo'lgan ayollarning asosiy guruhida sog'lom ayollar bilan solishtirganda o'rganish orqali CIN2 rivojlanish xavfi va o'rganilgan genetik marker o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli assotsiativ aloqa o'rnatildi. Xususan, bu noqulay allel A ($\chi^2=13,1$; $P=0,01$; OR=2,5; 95%CI: 1,54-4,21) va C/T genotiplari ($\chi^2=4,5$; $P=0,03$) chastotalari o'rtasida statistik jihatdan muhim farqlar mavjudligini isbotladi. $P=0,01$; OR=1,9; 95%CI: 1,02-3,67) va T/T ($\chi^2=5,1$; $P=0,03$; OR=4,0; 95%CI: 1,2-13,64), ularning chastotalari CIN 2 da yuqori bo'lgan. mos ravishda 2,5, 1,0 va 4,0 marta. Bundan tashqari, noqulay lokuslar faolligining oshishi qulay allel C ($\chi^2=13,1$; $P=0,01$; 95% CI: 0,24-0,65) va genotip C / C (χ^2) ning himoya ta'sirining statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishi bilan birga keldi. $P=10,0$; $P=0,01$; 95% CI: 0,21-0,69).

Shunday qilib, CIN 2 va sog'lom ayollar guruhlarida o'tkazilgan MKI67 (rs10764749) genining strukturaviy va funktsional xususiyatlarini tahlil qilish natijalari,

o'rganilayotgan genetik markerning statistik jihatdan servikal intraepitelial neoplaziya xavfi muhim roli mavjudligini ko'rsatadi.

BCL2 (rs2279115) genining haqiqatda kuzatilgan (He) genotiplarining kanonik taqsimoti ularning nazariy jihatdan kutilgan (Ho) chastotalari bilan sog'lom ayollar guruhida va bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi o'rtasidagi muvofiqligini tahlil qilish Hardy-Vaynberg muvozanatida hech qanday og'ish ko'rsatmadi. HW, $p>0,05$). RHV ga muvofiqligi sog'lom ($\chi^2=2,09$; $P=0,15$) va asosiy guruhlarda (χ^2) o'rganilayotgan marker uchun C/C, C/A va A/A genotiplarining He va Ho chastotalari o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatsiz farqlar mavjudligini isbotladi. $R=3,55$; $P=0,06$).

Bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi bo'lgan asosiy guruhdagi BCL2 (rs2279115) genining strukturaviy xususiyatlarini o'rganish natijasida dominant allel varianti C alleli (56,0%), genotiplar orasida C/A varianti (40,0%) ekanligi aniqlandi). Kichik allelning ulushi 44,0% ni tashkil etdi, gomozigotli yovvoyi C/C va mutant A/A genotiplari ushbu guruhdagi ayollarning 36,0% va 24,0% da aniqlangan.

CIN 2 bo'lgan bemorlarning asosiy guruhi va sog'lom ayollarda BCL2 (rs2279115) genining funktsional tahlilisog'lom ayollarga nisbatan BCL2 (rs2279115) polimorf genining CIN 2 xavfida ishtirok etish darajasini baholash orqali o'rganilayotgan genetik markerni taqsimlashda statistik jihatdan muhim farqlar aniqlandi. Natijalar BCL2 geni (rs2279115) uchun noqulay A allelini, shuningdek, C/A va A/A genotiplarini tashish CIN 2 xavfini 3,6 ga ($\chi^2=30,2$; $P=0,01$), ($\chi^2=4,9$; $P=0,05$) va 5,5 ($\chi^2=12,9$; $P=0,01$) sezilarli, 2,0 marta darajada oshirishiisbotlandi.

IPV "+" bo'lgan CIN2 ayollar va sog'lom ayollar guruhlarida o'rtasidagi BCL2(rs2279115) genining strukturaviy xususiyatlarini tahlil qilish, shuningdek, noqulay allel A va genotip A/A tarqalishi o'rtasida statistik jihatdan muhim farqlar mavjudligini ko'rsatdi, ularning chastotalari. bemorlar orasida 4,0 baravar yuqori ($\chi^2=25,5$; $P=0,01$; OR=4,0; 95%CI: 2,34 - 6,89) va 7,6 ($\chi^2=16,1$; $P=0,01$; OR=7,6; 95%CI: 2,83-20,5) marta, shuningdek asosiy allel C ($\chi^2=25,5$; $P=0,01$; 95%CI: 0,15 - 0,43) va genotip C/C ($\chi^2=13,5$; $P=0,01$; 95%CI: 0,12-0,53) chastotalari o'rtasida. himoya faolligi, aksincha, bemorlar orasida kamaydi. Shu bilan birga, bemorlarda geterozigot C/A 1,5 marta tez-tez uchraganiga qaramay ($\chi^2=0,9$; $P=0,4$; OR = 1,5; 95% CI: 0,67-3,15), uning guruhlar o'rtasida taqsimlanishida statistik jihatdan muhim farqlar yo'q edi.

Shunday qilib, BCL2 (rs2279115) geniga ko'ra, HPV "+" bilan CIN 2 rivojlanish xavfi noqulay allel A tashuvchilari orasida 4,0 ($\chi^2=25,5$; $P=0,01$) va genotip A/A 7,6 ga sezilarli darajada oshadi. ($\chi^2=7,6$; $P=0,01$) marta, bu esa o'rganilayotgan genni ushbu patologiya rivojlanishining prognostik belgisi sifatida tasniflash imkonini beradi.

XULOSA

Shunday qilib, TGFb RAP1 (rs17687727), MKI67

(rs10764749) va BCL2 (rs2279115) genlarining strukturaviy va funktsional xususiyatlarini o'rganish bo'yicha tadqiqot natijalarini muhokama qilishni yakunlab, bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasining muhim aloqasi borligi, ular o'rtasida isbotlangan va shuning uchun TGFb RAP1 (rs17687727) markerlari, MKI67 (rs10764749) va BCL2 (rs2279115) CIN 2 va TGFb RAP1727 (rs17687727- bachadon bo'yni saratoni rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan prognostik genetik bashoratlar sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Абрамовских О. С. Роль иммунных нарушений в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией: научное издание / О. С. Абрамовских, Л. Ф. Телешева, В. Ф. Долгушина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Том 59, N9. – С. 109.
2. Арипова Т. У. Современные методы иммунокорригирующей терапии при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях у женщин в Каракалпакстане: научное издание / Т. У. Арипова, А. Н. Каландарова // Журнал теоретической и клинической медицины: научно-практический медицинский журнал. – 2019. – N 6. – С.104-109.
3. Атанязова Г. Д. Цитологический скрининг шейки матки при интраэпителиальной дисплазии: научное издание / Г. Д. Атанязова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2017. – Том 79-80, N3-4 (2). – С. 17-19.
4. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки: научное издание / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия, В. Н. Набиев, М. Г. Джавахишвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Том 21, N5. – С. 30-40.
5. Значение локальной иммунокоррекции для оптимизации терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска: научное издание / И. Н. Кононова, Ю. Э. Доброхотова, Н. А. Шмакова и др // Гинекология. – 2020. – Том 22, N6. – С. 80-83.
6. Юлдашев М. А. Неспецифические факторы защиты у женщин с различной степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии: научное издание / М. А. Юлдашев, Ф. Н. Нуралиев, Г. З. Ешимбетова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2014. – Том 2, N3Ж1014. – С. 125.
7. Юлдашева Д. Ю. Роль вируса папилломы человека в развитии интраэпителиальных неоплазий шейки матки: материалы Республиканской конференции «Акушерские кровотечения: новые технологии профилактики и лечения» (7-8 мая 2016 год, г. Ургенч) / Д. Ю. Юлдашева, У. Ж. Аскарова, Г. А. Ахмедова // Новости дерматове-

- нерологии и репродуктивного здоровья. – 2016. – Том 73-74, N1-2. – С. 192.
8. De Sanjosé, S.; Brotons, M.; Pavon, M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018, 47, 2–13.
9. Cancer Genome Atlas Research Network et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer // *Nature*. – 2017. – T. 543. – №. 7645. – С. 378.]
10. Fernández-Nestosa MJ, Clavero O, Sánchez DF, Giannico GA, Lobatti A, Cañete-Portillo S, Velázquez EF, Alemany L, Muñoz N, de San José S, Bosch FX, Cubilla AL. Penile intraepithelial neoplasia: Distribution of subtypes, HPV genotypes and p16^{INK4a} in 84 international cases. *Hum Pathol.* 2023 Jan; 131:1-8. doi: 10.1016/j.humpath.2022.11.006. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36427594.
11. Ye Y, Li M, Yang W, Xu J, Wang X, Ma Y, Wu D, Meng Y. Characteristics of high-risk HPV infection in women with vaginal intraepithelial neoplasia in Beijing, China. *J Med Virol.* 2023 Dec;95(12):e29267. doi: 10.1002/jmv.29267. PMID: 38082564.
12. Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Dec;302(6):1329-1337. doi: 10.1007/s00404-020-05787-w. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914222; PMCID: PMC7584548.
13. Zhang Y, Ni Z, Wei T, Liu Q. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia-- a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023 May 3;23(1):216. doi: 10.1186/s12905-023-02360-w. PMID:37138261; PMCID: PMC10155368.
-