



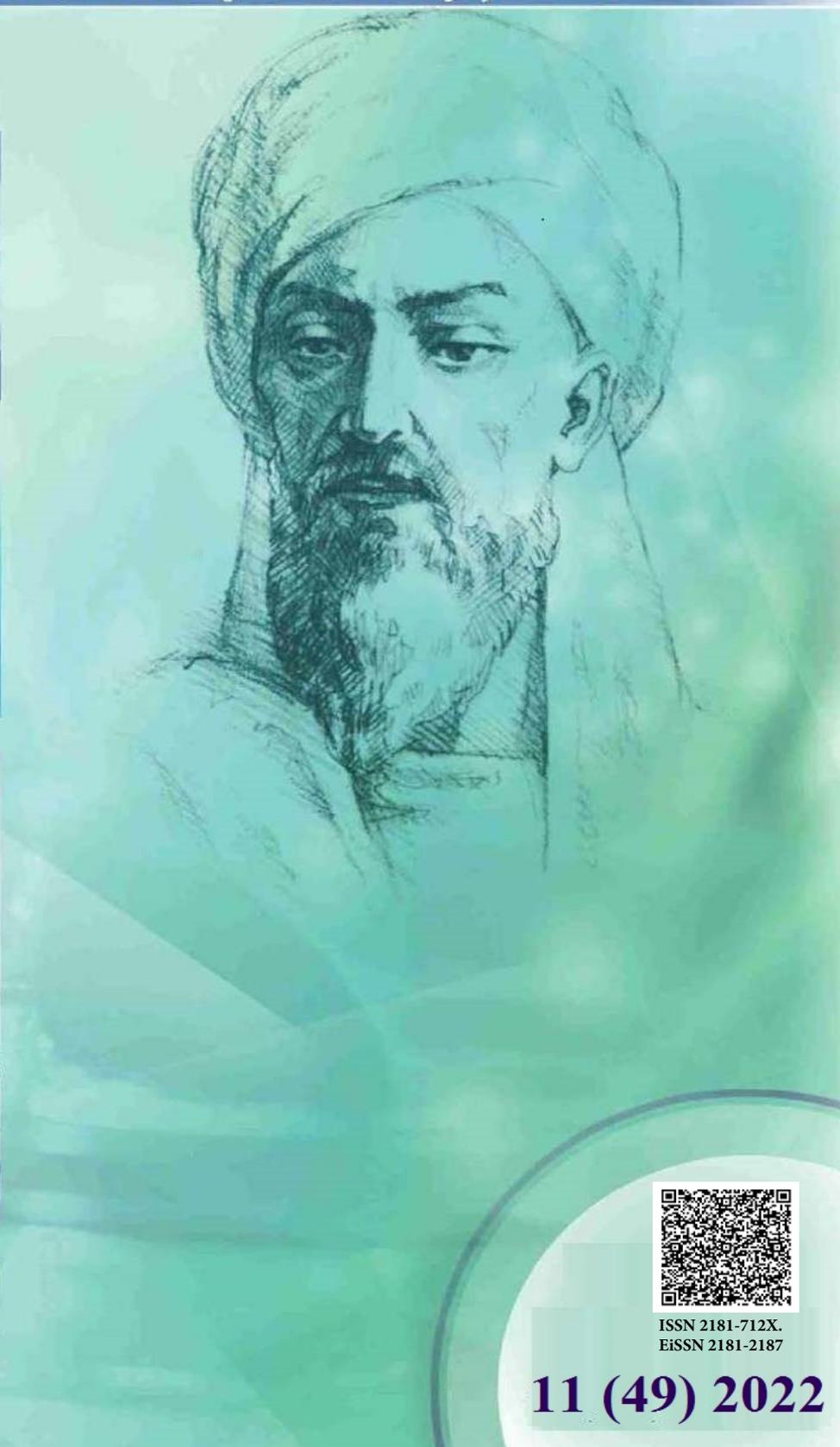
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

11 (49) 2022

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

11 (49)

2022

ноябрь



Received: 09.10.2022
Accepted: 20.10.2022
Published: 10.11.2022

УДК 616-071+ 616-08+618.17.175

ОКСИПРОЛИН КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОЙ ДИСМНОРЕЕ

Якубова О.А., Исакова Д.Б., Ризакова Д.П.

Андижанский медицинский институт, Узбекистан

✓ Резюме

Целью данного исследования явилось изучение оксипролина как биохимического маркера при ювенильной дисменорее у девушек с проявлениями дисплазии соединительной ткани

Материал и методы исследования. Проведено клиническое и генетическое обследование 118 девушек в возрасте от 13 до 18 лет, с признаками ДСТ - 64 и без неё – 54, контрольную группу составили 68 здоровых девушек с нормальными менструациями. Генетическое исследование проводилось (PCR) с использованием специфических праймеров (NPF Litex, Россия) в автоматическом амплификаторе «Rotor Geene 6000».

Полученные результаты. при изучении ассоциации генотипа COL1A1 G2046T было выявлено значимое повышение мутантного генотипа TT в группе девушек с ЮД с ДСТ, по сравнению с практически здоровыми лицами, повышение уровня оксипролина было значимым и в сравнении с практически здоровыми лицами и в сравнении с группой пациенток с ЮД без признаков ДСТ.

Выводы. Выявляемость оксипролинурии у девушек с нДСТ при ювенильной дисменорее свидетельствует о нарушении состояния коллагена в соединительной ткани, входящей в состав связок органов малого таза, а ювенильная дисменорея у девушек с нДСТ является генетически детерминированным состоянием, проявляющимся при воздействии факторов риска

Ключевые слова: первичная дисменорея, ювенильная дисменорея, дисплазия соединительной ткани, эстрогеновый рецептор альфа (ESR1), COL1A1 G2046T гены.

ОКСИПРОЛИН БИРИКТИРУВЧИ ТЎҚИМА ДИСПЛАЗИЯСИ БЕЛГИЛАРИ БОР ЮВЕНИЛ ДИСМНОРЕЯЛИ ҚИЗЛАРДА БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР СИФАТИДА

Якубова О.А., Исакова Д.Б., Ризакова Д.П.

Андижон тиббиёт институти

✓ Резюме

Тадқиқотнинг мақсади. Бириктирувчи тўқима дисплазияси белгилари бор қизлардаги ювенил дисменореяда оксипролиннинг ўрнини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар. Оғриқли ҳайзли 118 қизнинг клиник ва генетик текшируви ўтказилди, 64 та қиз бириктирувчи тўқима дисплазияси (БТД) белгилари билан ва уларсиз – 54, назорат гуруҳи нормал ҳайз кўрган 68 соғлом қизлар эди. Генетик текширув «Rotor Geene 6000» автоматик амплификаторда махсус праймерлар (NPF Litex, Россия) билан ўтказилган.

Олинган натижалар. COL1A1 G2046T нинг битта нуклеотид, қизлардаги оғриқли ҳайзни ривожланишининг патогенезидаги ўрни БТД билан бирга, оксипролин кўрсаткичлари билан билвосита тасдиқланганлиги аниқланди, оксипролинни ортиши деярли соғлом шахслар билан таққослаганда, ювенил дисменорея билан оғриган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли бўлди.



Хулоса. БТД ли қизлардаги ювенил дисменореядаги аниқланган оксипролинурия бириктирувчи тўқимадаги кичик чаноқ аъзоларининг бойламларидаги коллаген ҳолати бузилиши тўғрисида маълумот беради, оғриқли ҳайз эса ҳавф омиллари таъсирида юзага чиққан генетик жиҳатдан аниқланган ҳолат ҳисобланади.

Калит сўзлар: бирламчи дисменорея, ювенил дисменорея, бириктирувчи тўқима дисплазияси, алфа эстроген рецепторлари (ESR1), COL1A1 G2046T генлари.

GENETIC BACKGROUND OF JUVENILE DYSMENORRHEA IN UZBEK WOMEN IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Yakubova O.A., Isakova D.B., Rizakova D.P.

Andijan Medical Institute, Uzbekistan

✓ *Resume*

Oxyproline as a biochemical marker of connective tissue dysplasia in juvenile dysmenorrhea the purpose of this study was to study oxyproline as a biochemical marker in juvenile dysmenorrhea in girls with manifestations of connective tissue dysplasia.

Material and research methods. A clinical and genetic examination of 118 girls aged 13 to 18 years, with juvenile dysmenorrhea (JD) signs of connective tissue dysplasia (CTD) - 64 and without it – 54, the control group consisted of 68 healthy girls with normal menstruation. The genetic study was carried out (PCR) using specific primers (NPF Litex, Russia) in an automatic amplifier "Rotor Geene 6000".

Results. when studying the association of the COL1A1 G2046T genotype, a significant increase in the mutant TT genotype was revealed in the group of girls with JD with CTD, compared with practically healthy individuals, the increase in the level of oxyproline was significant both in comparison with practically healthy individuals and in comparison with the group of patients with JD without signs of CTD.

Conclusions. The detectability of oxyprolinuria in girls with CTD with juvenile dysmenorrhea indicates a violation of the state of collagen in the connective tissue that is part of the ligaments of the pelvic organs, and juvenile dysmenorrhea in girls with CTD is a genetically determined condition that manifests itself when exposed to risk factors.

Keywords: primary dysmenorrhea, juvenile dysmenorrhea, connective tissue dysplasia, estrogen receptor alpha (ESR1), COL1A1 G2046T genes.

Актуальность

Во всем мире одним из факторов, ухудшающих качество жизни девочек и девушек-подростков, считается болевой синдром, сопровождающий физиологический процесс – менструацию [1,3,7]. По данным ВОЗ, распространенность менструального болевого синдрома в структуре подростковой гинекологической патологии крайне высока, при этом около 15% из них характеризуют менструальные боли как мучительные [1,2,15]. Ювенильная дисменорея (ЮД) – болезненные менструации у девушек до 18 лет при отсутствии тазовой патологии являются общим и часто истощающим гинекологическим страданием независимо от возраста или национальности [2,4,9]. Несмотря на высокую распространенность, первичная дисменорея у девушек часто плохо диагностируется и даже игнорируется медицинскими работниками и самими девушками, и их матерями, которые могут принять болезненные менструации как нормальную часть менструального цикла [7,10,13]. Ювенильная дисменорея (ЮД) является сигналом нарушений, развившихся в системах, обеспечивающих и контролирующих процесс отторжения эндометрия [4]. При возникновении патологической ситуации в организме растущего женского организма происходит формирование патологических состояний органов и тканей в виде недифференцированной дисплазии соединительной ткани н(ДСТ) [6,12]. Основным компонентом соединительной ткани являются коллагеновые волокна, а оксипролин биохимическим маркером его распада [5]. Соединительная ткань непрерывно обновляется, подвергается перестройке в ответ на нагрузку и повреждения. Интенсивность биосинтеза

фибробластами коллагена зависит от многих факторов: наследственных, гормональных, обменных [9]. При изучении ДСТ возникает вопрос о возможной причине изменений соединительной ткани на основании генетической предрасположенности. Как известно, проявление той или иной болезни, зачастую обусловлено сочетанием в генотипе подрастающего организма определенных аллельных вариантов генов, полиморфизмов, формирующих определенный наследственный фон, который может быть реализован при взаимодействии патологического генотипа с факторами среды. В ряде исследований были выявлены морфологические изменения, характерные для нДСТ и изменения в генах, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, а также генные дефекты ферментов, кофакторов, и стероидных гормонов, ведущие к изменениям архитектоники соединительной ткани. Влияние среды при этом играет роль пусковых факторов [10].

Как известно, коллагены – одни из наиболее обильных белков во внеклеточной матрице и в соединительной ткани и различаются по своему положению в ткани и по функции, которую они несут [11]. Некоторыми исследованиями было выявлено, что у всех пациенток с ДСТ вне зависимости от степени тяжести коллаген I и III типа был атипичной пространственной структуры без формирования выраженных пучков волокон, и далее происходило замещение в связочном аппарате коллагена I и III типов коллагеном IV типа, что вело к глубоким нарушениям механических характеристик и функциональной недостаточности конструкции связочно-опорных тканей малого таза [8].

Существует мнение, что при наличии генетической предрасположенности в последующем, особенно при неблагоприятном воздействии внешних факторов, наблюдаются те или иные клинические формы заболевания.

Рассматривая ДСТ как результат дефекта генов коллагенов, большое внимание в литературе уделяют компонентам, отвечающим за метаболизм последних: белки фибриллогенеза, сшивки, ответственные за упорядоченное распределение цепей коллагена и его ремоделирование (деградацию и протеолиз) [3]. На сегодняшний день выявлены морфологические изменения, характерные для ДСТ и изменения в генах, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, а также генные дефекты ферментов, кофакторов, и стероидных гормонов, ведущих к изменениям архитектоники соединительной ткани [8,11].

Целью исследования явилось изучение оксипролина как биохимического маркера дисплазии соединительной ткани при ювенильной дисменорее.

Материал и методы

Проведено клиническое и генетическое обследование 118 девушек в возрасте от 13 до 18 лет, с признаками ДСТ - 64 и без неё – 54, контрольную группу составили 68 здоровых девушек с нормальными менструациями. Генетическое исследование проводилось полимеразной цепной реакцией (PCR) с использованием специфических праймеров (НПФ Литех, Россия) в автоматическом амплификаторе «Rotor Gene 6000». Определение свободного и связанного оксипролина в моче проведены по методу Шараева П. Н. [4]. Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012.

Результат и обсуждение

Основанием для постановки диагноза дисменореи была жалоба на болезненные менструации. Пациенткам для исключения органической патологии т.е. вторичной дисменореи, проведено обследование состояния здоровья (УЗИ органов малого таза, мазок на флору, осмотр вертебролога).

Как представлено в таблице 1, анализ распределения аллельных вариантов гена COL1A1 G2046T показал, что в группе больных с ЮД, сопровождающейся ДСТ достоверно выше по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц, наблюдалась лишь тенденция к достоверности аллелей, но истинной значимости они не достигали.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов гена COL1A1 G2046T у девушек с ЮД с ДСТ по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц

Генотип	ЮД+ДСТ		Контроль		OR	χ^2	P
	n=64	%	n=68	%			
G	97	75,78	114	83,82	0,60	2,658	0,1
T	31	24,22	22	16,18	1,66	2,658	0,1
GG	41	64,06	48	70,59	0,74	0,639	0,4
GT	15	23,44	18	26,47	0,85	0,162	0,6
TT	8	12,50	2	2,94	4,71	4,302	0,03

Тогда как достоверное повышение гомозиготного генотипа ТТ отмечено в группе девушек с ЮД и ДСТ по сравнению с контрольной группой ($\chi^2= 4,302$, $p < 0,03$, $OR \geq 4,71$). Далее, при исследовании распределения аллельных вариантов гена COL1A1 G2046T в группе больных с ЮД, сопровождающейся ДСТ по сравнению с группой девушек с ЮД без ДСТ, было выявлено, что значимых различий в частотах аллелей в данных группах нет (таб. 2).

На следующем этапе было решено проанализировать распределение частот встречаемости аллельных вариантов и генотипов COL1A1 G2046T в группе девушек с ЮД без ДСТ по сравнению с практически здоровыми лицами в популяционном контроле.

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов гена COL1A1 G2046T у девушек с ЮД с ДСТ по сравнению с контрольной группой с ЮД без ДСТ

Генотип	ЮД+ДСТ		ЮД без ДСТ		OR	χ^2	P
	n=64	%	n=54	%			
G	97	75,78	88	81,48	0,71	1,124	0,2
T	31	24,22	20	18,52	1,41	1,124	0,2
GG	41	64,06	37	68,52	0,82	0,26	0,6
GT	15	23,44	14	25,93	0,87	0,09	0,7
TT	8	12,50	3	5,56	2,43	1,671	0,2

Как видно из таблицы 3, в ходе проведенного анализа данных групп, не было выявлено достоверной разницы ни для аллельных вариантов, ни для генотипов.

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов гена COL1A1 G2046T у девушек с ЮД без ДСТ по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц

Генотип	ЮД без ДСТ		Контроль		OR	χ^2	P
	n=54	%	n=68	%			
G	88	66,67	114	83,82	0,85	0,23	0,6
T	20	18,52	22	16,18	1,18		
GG	37	68,52	48	70,59	0,91	0,06	0,8
GT	14	25,93	18	26,47	0,97	0,005	1
TT	3	5,56	2	2,94	1,94	0,523	0,4

Таким образом, при изучении ассоциации генотипа COL1A1 G2046T было выявлено значимое повышение мутантного генотипа ТТ в группе девушек с ЮД с ДСТ, по сравнению с практически здоровыми лицами.

Таблица 4
Уровень оксипролина в суточной моче (мкмоль/сут) у девушек с ЮД в зависимости от наличия критериев ДСТ, М±m

Группы	Содержание оксипролина, мкмоль/сут		
	свободный	Пептидно-связанный	Белково-связанный
Практически здоровые, n=25	18,4±1,34	155,7±13,6	8,4±0,63
ЮД без ДСТ			
легкая, n=10	18,81±0,30	156,63±0,16	8,33±0,26
средняя, n=31	18,42±0,27	155,81±0,24	8,32±0,23
тяжелая, n=15	17,82±0,35	156,33±0,37	8,11±0,35
ЮД с ДСТ			
легкая, n=24	26,02±0,96 ^{а,б}	163,64±0,97 ^{а,б}	8,45±0,55
средняя, n=100	34,54±1,07 ^{а,б}	167,33±0,92 ^{а,б}	8,20±0,63
тяжелая, n=50	57,83±0,88 ^{а,б}	171,06±0,97 ^{а,б}	8,82±1,51

Примечание: а - различия относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия относительно данных группы девушек с ЮД без ДСТ значимы (P<0,05).

Это, возможно, говорит о том, что однонуклеотидный вариант COL1A1 G2046T, играет роль в патогенезе развития именно ЮД, сопровождающейся ДСТ. Это косвенно подтверждается и показателями оксипролина (табл. 4), но принимая во внимание тот факт, что повышение уровня данного показателя было значимым и в сравнении с практически здоровыми лицами и в сравнении с группой пациенток с ЮД без признаков ДСТ, позволяет нам предположить, что данный полиморфизм является лишь одним из полиморфизмов, участвующих в патогенезе исследуемой патологии.

Проведение дифференцированного подхода к лечению ЮД с учетом наличия фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани позволяет корректировать менструальную функцию, предупреждает дальнейшее нарушение метаболизма соединительной ткани с нормализацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой деятельности и реализацию функции репродуктивной системы.

Вывод

1) выявляемость оксипролинурии у девушек с нДСТ при ювенильной дисменорее свидетельствует о нарушении состояния коллагена в соединительной ткани, входящей в состав связок органов малого таза

2) ювенильная дисменорея у девушек с нДСТ является генетически детерминированным состоянием, проявляющимся при воздействии факторов риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гинекология. Национальное руководство. ГЭОТАР «Медиа». Ассоциация медицинских обществ по качеству. 2011.- С. 428-437
2. Детская и подростковая гинекология. Уварова Е. В. - Москва, 2009. – С. 301-318.
3. Громова О.А. Многогранная роль макро- и микроэлементов в построении костной ткани / Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. // Гинекология. — 2014. — Т. 16. — № 2. — С. 50-56.
4. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Михель фон Вольфф, Петра Штуте пер. с нем. Под общ.ред.докт.мед.наук проф.Е.Н.Андреевой Москва МЕД пресс-информ.2018 С.96-101

5. Лукина Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. // Современная медицина: актуальные вопросы № 6-7 (41). – 2015. – С. 27-31
6. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, разработанные группой специалистов секции «Дисплазия соединительной ткани» РНМОТ, утверждены на X Национальном конгрессе терапевтов 14-16 октября 2015 года. // Медицинский Вестник Северного Кавказа 2016. Т.11 № 1 – С. 247-248.
7. Ожогина Е. В., Мозес В.Г. Качество жизни женщин с первичной дисменореей. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. - № 1. – С. 42-44.
8. Орлова В. С., Трушина О.В., Калашникова И.В. Дисплазия соединительной ткани – фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67. - № 1. – С. 38-46.
9. Пузырев, В.П. Патологическая анатомия генома человека / В.П. Пузырев, В.А. Степанов. – Новосибирск: Наука. Сиб. Предприятие РАН, 1997. – С. 22.
10. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань /Н.В. Керимкулова, И.Ю. Торшин [и соавт.] // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №4 (12). – С. 101–110].
11. Трушина О.В., Орлова В.С., Калашникова И.В. и соавт. Физическое развитие и соматический фон девушек-подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани //Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2018. Том 41. № 1. С.36-45
12. Чайка Г. В., Ломачук Б. О., Кучеренко О. М. Сучасні погляди на етіологію первинної дисменореї. (огляд літератури) Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. // Акушерство та гінекологія. – 2015. № 2. – С. 183 – 188.
13. Шараев П. Н. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров. - Ижевск, 1990. - С. 4-5.
14. Abu Helwa H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweileh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. // BMC Womens Health. 18(1):18. DOI: 10.1186/S12905-018-0516-1. 2018 Jan 15.
15. Bajalan Z., Moafi F., MoradiBaglooei M., Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. // J Psychosom Obstet Gynaecol. 2019 Sep; 40(3):185-194.

Поступила 09.10.2022