



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

5 (67) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
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)

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 (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (67)

2024

Май

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 618.146-07-08

**ГОМОЦИСТЕИН МИҚДОРИНИНГ БАЧАДОН БЎЙНИ ЦЕРВИКАЛ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯСИ РИВОЖЛАНИШИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ
ИМКОНИЯТЛАРИ**

¹Ихтиярова Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-2398-3711>

²Муминова Н.Х. <https://orcid.org/0009-0000-3305-7503>

¹Наврүзова Н.О. <https://orcid.org/0000-0002-2817-8922>

¹Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

² Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Тиббиёт ходимларининг
касбий малакасини ошириш маркази Ўзбекистон Тошкент ш., Мирзо Улғбек тумани, Паркентская
кўчаси 51-уй Тел: +998 (71) 268-17-44 E-mail: info@tipme.uz

✓ **Резюме**

Тадқиқот мақсади. Гомоцистеин миқдорининг бачадон бўйни рак олди касаллигининг
ривожланишини башорат қилиш имкониятларини ўрганиш.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотга турли даражада бачадон бўйни рак олди хасталиги
билан касалланган 131 нафар аёл ҳамда 26 нафар амалий соғлом қатнашди. Шулардан, бачадон
бўйни рак олди касаллиги билан касалланган: одам папилома вируси (ОПВ) манфий LSIL бўлган
37 нафар бемор, LSIL ОПВ+ 41 нафар бемор, HSIL барчасида одам папилома вируси мусбат
бўлган 53 нафар бемор аёллар қатнашди. Илмий тадқиқот иши Бухоро давлат тиббиёт
институтининг 1-сон акушерлик ва гинекология кафедрасида амалга оширилди.

Хулоса. Шундай қилиб, гомоцистеин миқдори мониторингини юритиш, уларни баҳолаш,
клиник кўринишларининг авж олишини кутмасдан ўтказилаётган даволаш самарадорлигини
кузатиш, ўз вақтида бачадон бўйни рак олди касаллигининг оқирлик даражасини баҳолаш
имконини берди.

Калит сўзлар: бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси, гомоцистеин, ROC

**PREDICTION OF HOMOCYSTEIN LEVELS IN THE DEVELOPMENT OF CERVICAL
INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OPPORTUNITIES**

¹Ikhtiyarova G.A. <https://orcid.org/0000-0002-2398-3711>

²Muminova N.Kh. <https://orcid.org/0009-0000-3305-7503>

¹Navruzova N.O <https://orcid.org/0000-0002-2817-8922>

¹Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers under the Ministry of
Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Parkentskaya street, 51
Phone: +998 (71) 268-17-44 E-mail: info@tipme.ru

✓ **Resume**

The aim of the study. To study the possibilities of predicting the development of cervical cancer based
on the amount of homocysteine.

Materials and methods. The study involved 131 women with varying degrees of cervical cancer, as well
as 26 practically healthy ones. Of these, 37 patients had a negative LSIL test for human papillomavirus
(HPV), 41 patients had a LSIL test for HPV+, for a total of 53 patients with a positive result for human
papilloma virus. Research work was carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of
the Bukhara State Medical Institute.

Conclusions. Thus, monitoring the amount of homocysteine made it possible to evaluate them, monitor
the effectiveness of treatment without waiting for an outbreak of their clinical manifestations, and timely
assess the degree of progression of cervical cancer.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia of the cervix, homocysteine, ROC

Долзарблиги

Бачадон бўйни касалликлари аёлларнинг репродуктив тизимининг энг кенг тарқалган патологик ҳолатларидан бири бўлиб, камайиш тенденциясига эга эмас. Ҳар қандай гинекологик касалликлар бачадон бўйни патологияси билан бирлашиши мумкин [3,4]. Шунинг учун диагностика ва даволашда замонавий ютуқларга қарамай, бачадон бўйни патологияси акушерлик ва гинекологик касалликлар орасида энг муҳим муаммо бўлиб қолмоқда. Сўнгги 20 йил ичида бачадон бўйни хавфсиз ва хавфли касалликларининг частотаси сезиларли даражада ошди [8,9].

Гомоцистеин (ГЦ) фолат цикли таркибига кирувчи олтингугурт сақлайдиган аминокислотадир. ГЦ цистеин ва метиониннинг ўзаро бир-бирига ўтиши жараёнида ҳосил бўлади. ГЦ алмашинуви икки йўл билан боради: транссульфоланиш ва реметилланиш. Метионин миқдори юқори бўлганда транссульфоланиш кучаяди, бунда цистатион-β-синтаза (англ. cystathion-β-synthase, CBS) ферменти ва пиридоксаль-5'-фосфат кофактори ёрдамида ГЦ цистотионинга айланади. Метиониннинг миқдори кам бўлганда эса ГЦ бетадин ёки фолат асосидаги реакция ёрдамида реметилланади ва метионинга айланади. Бетадин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза (англ. betaine homocysteine-S-methyltransferase, BHMT) ферменти бетаин ёрдамида кечадиган реакцияларда бетаиннинг метил гуруҳи ГЦ га ўтиб метионинга айланишини таъминлайди. Фолат ёрдамида кечадиган реакцияларда ГЦ кофактор - В12 витамини билан бирга ишлайдиган метионинсинтаза - MTR ёрдамида N-5-метилтетрагидрофолатдан метил гуруҳини қабул қилади. Ушбу фермант иштирокида борадиган реакциялар тетрагидрофолатнинг (N-5-метилтетрагидрофолатдан) рециркуляциясини бошлаб беради ва бу кейинчалик нуклеотидлар синтезида қўлланилиши мумкин [1,10]. Бу билан метионинсинтаза ферменти ГЦ ва фолий кислотасининг алмашинув йўллариини боғлайди. Тетрагидрофолат синтези экзогенфолатлар мавжудлигига боғлиқ, ва фолий кислотаси миқдорининг камлиги реметилланишни қийинлаштиради ва бу ГЦ нинг қон плазмасидаги миқдорининг ошишига олиб келади. Кобаламин, В6 витамини ва фолий кислотасининг етишмовчилиги, дори воситаларининг қабули, айниқса эпилепцияга қарши препаратларни истеъмоли ГЦ нинг қон плазмасида миқдорининг ортишига олиб келади. Орал контрацептив дори воситалари, диуретиклар, иммуносупрессорлар ва яллиғланишга қарши дори воситалари таъсирида фолий кислотасининг миқдори камайдива бунинг натижасида ГЦ нинг миқдори ортиб кетади. Фолий кислотасининг миқдорининг камайиши алкохол истеъмол қилиш, чекиш, қандли диабетда ва псориазда ҳам кузатилади. Фолат цикли ферментлари генларининг полиморфизми мавжуд беморларда ГЦ даражаси ортади [2,6].

Фолий кислотаси нафақат нуклеотидлар синтезида қатнашади. У дезоксиуридинмонофосфат (англ. deoxyuridine monophosphate, dUMP)нинг тимидинмонофосфатга айланиши учун ҳам жуда зарур. Тимидилатсинтаза (ингл. thymidylate synthetase, TYMS) ферменти dUMP нинг тимидинмонофосфатга айланишида қатнашади, метил гуруҳи донори сифатида МТНFR қатнашади. Фолий кислотаси етишмовчилигида dUMP тўпланиб боради, бу эса дезоксирибонуклеотидлар мувозанатининг бузилишига олиб келади, бунда ДНК занжирига тиминнинг ўрнига ортикча урацил уланади. Ушбу нуқсон одатда урацил-ДНК-гликозилаза ферменти ёрдамида тўғриланади, у хато уланган урацилни олиб ташлайди. Фолий кислотаси миқдорининг кескин камайиши (ГЦ нинг концентрациясининг ортиши билан) натижасида ДНК-гликозилаза ДНК нинг репарациясини амалга ошира олмайди ва хромосомаларнинг зарарланишига, кейинчалик эса ўсма хужайраларининг ҳосил бўлишига олиб келади [5,11].

ДНКнинг метилланиши нормал геном учун ҳал қилувчи роль ўйнайди. ДНКнинг метилланиши билан бир қаторда гомоцистеин метионинсинтаза ферменти таъсирида метионинга айланади. ДНК нинг метилланиши метил гуруҳининг донори - S-аденозил-1-метионин (ингл. S-adenosyl-1-methionine, SAM) ёрдамида амалга оширилади, у эса метиониндан АТФ ёрдамида борадиган реакция асосида S-аденозилметилсинтаза ёрдамида ҳосил бўлади. ДНКнинг метилланиши ДНК-метилтрансферазаларнинг учала тури (ингл. DNA methyltransferase, DNMT) – DNMT1, DNMT3a и DNMT3b билан биргаликда олиб борилади. SAM 5-метилтетрагидрофолат (ингл. 5-methyltetrahydrofolate, 5'-MTHF)дан ҳосил бўлгани учун фолий кислотасининг миқдори камлиги метионинсинтазанинг субстратга таъсирини чеклайди ва бу билан ДНКнинг гипометилланишига олиб келади. ДНКнинг гипометилланиши гетерохроматиннинг деконденсатланишига олиб келади ва ретротранспозон элементларининг активланишига олиб келади. Умумий геном гипометилланиши турли хил ўсмаларда учрайди, масалан простата бези

раки ва гепатоцеллюлар карцинома. Маҳаллий ДНК кетма-кетлигининг гипометилланиши онкогенезнинг дастлабки босқичларида ва гиперплазия каби хавфсиз ўсма турларида учрайди [7,12].

Онкологик касалликларда қон плазмасида фолий кислотаси миқдори камаяди, чунки ўсма хужайралари уни пуринларни *de novo* синтезида ишлатади. Ўсмаларнинг барча турларининг сўнгги босқичларида ГЦ нинг қон плазмасида юқори миқдори аниқланган, шунингдек, эрта босқичларинда ГЦ нинг ўзгариши кузатилмаган. ГЦ даражасининг кескин ортиши химиотерапия натижасида ҳам бўлиши мумкин, чунки ундан сўнг тромбоэмболик асоратлар кузатилади. Химиотерапияда энг кўп қўлланиладиган препаратлар (масалан, антиметаболитлар, метотрексат, гормонлар ва антагонистлар) антифолатлар ҳисобланади [1,7].

Тадқиқотнинг мақсади: Гомоцистеин миқдорининг бачадон бўйни рак олди касаллигининг ривожланишини башорат қилиш имкониятларини ўрганиш.

Материал ва усуллар

Тадқиқотга турли даражада бачадон бўйни рак олди хасталиги билан касалланган 131 нафар аёл ҳамда 26 нафар амалий соғлом қатнашди. Шулардан, бачадон бўйни рак олди касаллиги билан касалланган: одам папилома вируси (ОПВ) манфий LSIL бўлган 37 нафар бемор, LSIL ОПВ+ 41 нафар бемор, HSIL барчасида одам папилома вируси мусбат бўлган 53 нафар бемор аёллар қатнашди. Илмий тадқиқот иши Бухоро давлат тиббиёт институтининг 1-сон акушерлик ва гинекология кафедрасида амалга оширилди. Гомоцистеин даражасини аниқлаш ЭДТА дан олинган қон плазмасидаги гомоцистеин миқдори Бухоро шаҳридаги “Стандарт Диагностика” клиник лабораториясида ташхис лабораторияси мудири – Ганиева С. лабораториясида Axies – Shield реактивлари (Буюк Британия) ёрдамида икки фазали иммунофермент усули орқали аниқланди.

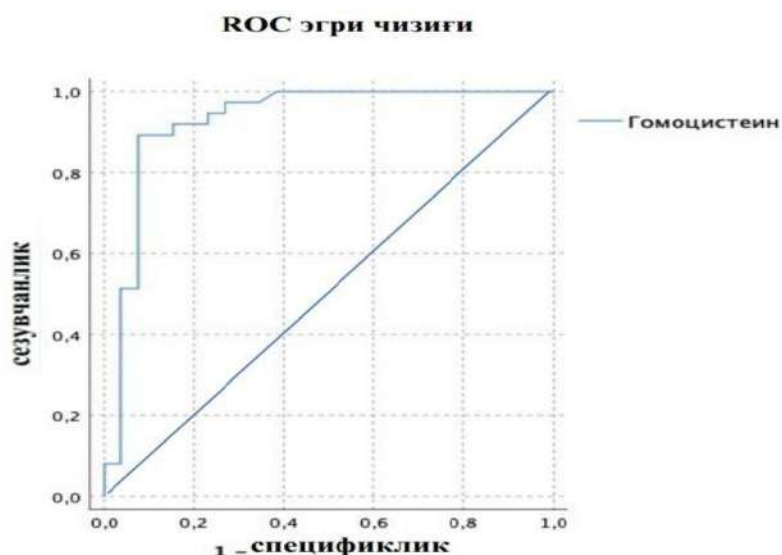
Натижа ва таҳлиллар

Гомоцистеиннинг аёллар организмида фолий кислота фаолиятини бошқарувчи биомаркер ҳисобланиб, референс қийматлари 5,6-13,56 мкмоль/л оралиғида ўзгарди, соғлом аёлларда эса бу ташхис белгиси ўртача $10,2 \pm 0,46$ ни ташкил қилган. Гомоцистеин миқдори LSIL ОПВ- бўлган аёллар гуруҳида ўртача қиймати $17,32 \pm 0,43$ мкмоль/л, LSIL ОПВ+ бўлган аёллар гуруҳида ўртача қиймати $19,8 \pm 0,47$ мкмоль/л ва HSIL бўлган аёллар гуруҳида ўртача қиймати $20,6 \pm 0,36$ мкмоль/л ни ташкил этган ($p \leq 0,001$) (1- расм).



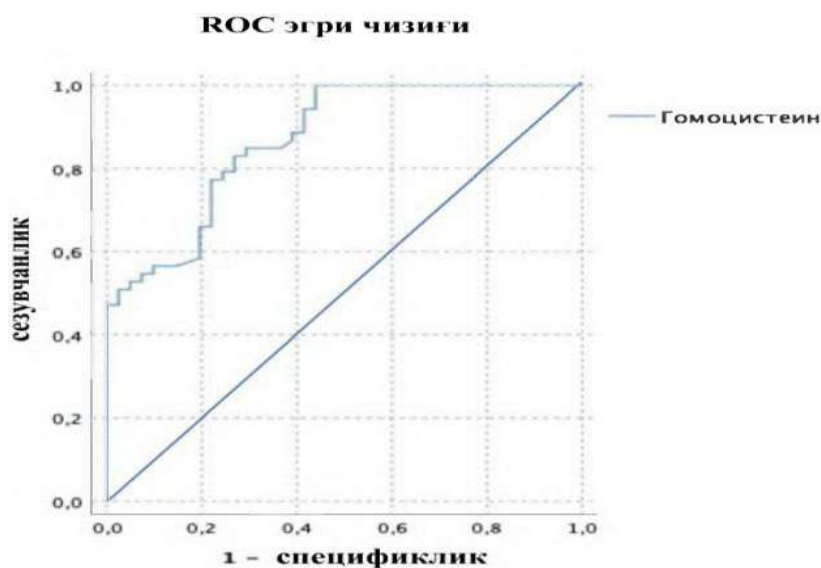
1-расм. Гомоцистеин миқдорини солиштирма ташхисоти.

CIN-I гомоцистеин кўрсаткичининг AUC-ROC (2-расм) эгри чизик остидаги майдон 0,927 ни ташкил этади, бу эса ушбу диагностика усулининг жуда юқори диагностика самарадорлигини кўрсатади. ROC эгри чизигини тузиш ва эгри чизикнинг координаталарини таҳлил қилишда CIN-I гомоцистеин кўрсаткичининг диагностик аҳамияти, сезувчанлик 89,2% ва ўзига хослик 92,3% гомоцистеин $\geq 12,5$ эканлиги аниқланди.



2-расм. CIN-I диагностикасида гомоцистеин даражасининг диагностик самарадорлигининг ROC эгри чизиғи. (AUC=0,927)

Гомоцистеин миқдори ушбу тадқиқотда AUC-ROC (3-расм) эгри чизиқ остидаги майдон 0,854 ни ташкил этади, бу эса ушбу диагностика усулининг юқори диагностик самарадорлигини кўрсатади. ROC эгри чизиғини тузиш ва эгри чизиқнинг координаталарини таҳлил қилишда, CIN-II учун гомоцистеин кўрсаткичининг диагностик аҳамияти гомоцистеин $\geq 17,17$, сезгирлиги 78,0% ва ўзига хослиги 75,7% бўлганида гомоцистеин $\geq 17,17$ эканлиги аниқланди.



3-расм. CIN-II диагностикасида гомоцистеин даражасининг диагностик самарадорлигининг ROC эгри чизиғи. (AUC=0,854)

Ўтказилган тадқиқотларимиздан олинган натижалар шуни кўрсатдики, бизнинг олган натижаларимизга кўра қайд этилган кўрсаткичлар бачадон бўйни рак олди касаллигини ривожланишининг предикатори ва индикатори бўлиши мумкин.

Хулоса

Шундай қилиб, гомоцистеин миқдори мониторингини юритиш, уларни баҳолаш, клиник кўринишларининг авж олишини кутмасдан ўтказилаётган даволаш самарадорлигини кузатиш, ўз вақтида бачадон бўйни рак олди касаллигининг оқирлик даражасини баҳолаш имконини берди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Бицадзе В. О. и др. Гомоцистеин, рак и онкотромбозы //Акушерство, гинекология и репродукция. 2023;17(4):390-401.
2. Ихтиярова Г. А., Наврузова Н. О., Муминова Н. Х. Бачадон бўйни рак олди касалликлари дифференциал диагностикасини такомиллаштириш усули //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. 2022;2(8):4-17.
3. Кириллина М. П., Иванова А. К. Цитологическое исследование шейки матки у пациенток разных возрастных групп //Вестник Северо-Восточного федерального университета им. МК Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2018;4(13):14-19.
4. Antonsson A. et al. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy //Journal of clinical microbiology. 2003;41(6):2509-2514.
5. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J., Bailey L.B. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. //Adv Nutr. 2012;3(1):21–38. <https://doi.org/10.3945/an.111.000992>.
6. Hall L.E., Mitchell S.E., O'Neill R.J. Pericentric and centromeric transcription: a perfect balance required. //Chromosome Res. 2012;20(5):535–46. <https://doi.org/10.1007/s10577-012-9297-9>
7. Locasale J.W. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. //Nat Rev Cancer. 2013;13(8):572–83. <https://doi.org/10.1038/nrc3557>.
8. Navruzova N. O. Methods for diagnosing diseases of the uterine cervix //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. 2023;4(6):1374-1386.
9. Navruzova N. O., Karshiyeva E. E., Ikhtiyarova G. A., Hikmatova, N. I., Olimova, N. I., & Muminova N. K. (2021). Clinical and laboratory markers forecasting of cervical diseases and its prevention. //Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 2021;13098-13110.
10. Selhub J. Homocysteine metabolism. //Annu Rev Nutr. 1999;19:217-46. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.217>.
11. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. //N Engl J Med. 2002;346(7):476–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>
12. Williams K.T., Schalinske K.L. New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism. //J Nutr. 2007;137(2):311–4. <https://doi.org/10.1093/jn/137.2.311>.

Қабул қилинган сана 20.04.2024