

**ФУНДАМЕНТАЛ ВА
КЛИНИК ТИББИЁТ
АХБОРОТНОМАСИ**

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**

2026, №2 (22)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**
**ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК
ТИББИЁТ АХБОРОТНОМАСИ**
**ВЕСТНИК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Научный журнал по фундаментальным и клиническим
проблемам медицины
основан в 2022 году

Бухарским государственным медицинским институтом
имени Абу Али ибн Сино
выходит один раз в 2 месяца

Главный редактор – Ш.Ж. ТЕШАЕВ

Редакционная коллегия:

*С.С. Давлатов (зам. главного редактора),
Р.Р. Баймурадов (ответственный секретарь),
М.М. Амонов, Г.Ж. Жарилкасинова,
А.Ш. Иноятов, Д.А. Хасанова, Е.А. Харибова,
Ш.Т. Уроков, Б.З. Хамдамов, Ф.К. Халлоқов*

*Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт имени Абу Али ибн Сино*

2026, № 2 (22)

Адрес редакции:

Республика Узбекистан, 200100, г.
Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

Телефон (99865) 223-00-50

Факс (99866) 223-00-50

Сайт <https://bsmi.uz/journals/fundamental-ya-klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/>

e-mail baymuradovravshan@gmail.com

О журнале

*Журнал зарегистрирован
в Управлении печати и информации
Бухарской области
№ 1640 от 28 мая 2022 года.*

*Журнал внесен в список
утвержденный приказом № 370/б
от 8 мая 2025 года реестром ВАК
в раздел медицинских наук.*

Отпечатано в типографии ООО
“Шарк-Бухоро”. г. Бухара,
ул. Узбекистон Мустакиллиги, 70/2.

Редакционный совет:

Абдурахманов Д.Ш.	(Самарканд)
Абдурахманов М.М.	(Бухара)
Ахмедов Р.М.	(Бухара)
Баландина И.А.	(Россия)
Бахронов Ж.Ж.	(Бухара)
Бернс С.А.	(Россия)
Газиев К.У.	(Бухара)
Деев Р.В.	(Россия)
Дустова Н.К.	(Бухара)
Зокирова Н.Б.	(Ташкент)
Казакова Н.Н.	(Бухара)
Калашникова С.А.	(Россия)
Каримова Н.Н.	(Бухара)
Курбонов С.С.	(Таджикистан)
Маматов С.М.	(Кыргызстан)
Мамедов У.С.	(Бухара)
Мирзоева М.Р.	(Бухара)
Миршарапов У.М.	(Ташкент)
Набиева У.П.	(Ташкент)
Нуралиев Н.А.	(Хорезм)
Наврұзов Р.Р.	(Бухара)
Нарзиева Д.Ф.	(Бухара)
Орипов Ф.С.	(Самарканд)
Орипова Ф.Ш.	(Бухара)
Одилова Г.Р.	(Бухара)
Очилов К.Р.	(Бухара)
Раупов Ф.С.	(Бухара)
Рахмонов К.Э.	(Самарканд)
Рахметов Н.Р.	(Казахстан)
Рахматова С.Н.	(Бухара)
Султонова Л.Дж.	(Бухара)
Сайдуллаев З.Я.	(Самарканд)
Удочкина Л.А.	(Россия)
Файзиев Х.Б.	(Бухара)
Хамдамова М.Т.	(Бухара)
Хамдамов И.Б.	(Бухара)
Ходжаева Д.Т.	(Бухара)
Худойбердиев Д.К.	(Бухара)
Шодиева М.С.	(Бухара)
Эшонов О.Ш.	(Бухара)

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ КАСПАЗЫ-3 И КАСПАЗЫ-9 В ТКАНЯХ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Закирова Д.Х., Гафурова Ф.А.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Было проведено изучение степени информативности протеаз апоптоза, в качестве прогностических маркеров, в развитии ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных поражений шейки матки различных степеней тяжести. Диагностика ВПЧ проводилась методом ПЦР-типирования с определением вирусной нагрузки. Для количественного определения уровней каспазы-3 и каспазы-9 использовался сэндвич-метод ИФА.

Ключевые слова: вирус папилломы человека - ВПЧ, цервикальные интраэпителиальные поражения – CIN, протеазы апоптоза – каспаза-3 и каспаза – 9.

ANALYSIS OF CASPASE-3 AND CASPASE-9 EXPRESSION IN CERVICAL EPITHELIAL TISSUES IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS-ASSOCIATED LESIONS

Zakirova D.Kh., Gafurova F.A.

Center for the Development of Professional qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

Resume. The degree of informative value of apoptosis proteases as prognostic markers in the development of HPV-associated intraepithelial lesions of the cervix of various degrees of severity was studied. HPV was diagnosed by PCR typing with determination of viral load. The sandwich ELISA method was used to quantify the levels of caspase-3 and caspase-9.

Key words: human papillomavirus - HPV, cervical intraepithelial lesions – CIN, apoptosis proteases – caspase-3 and caspase –9.

ИНСОН ПАПИЛЛОМА ВИРУСИ БИЛАН АССОЦИАЦИЯЛАНГАН ШИКАСТЛАНИШЛАРДА ЦЕРВИКАЛ ЭПИТЕЛИЙ ТЎҚИМАЛАРИДА КАСПАЗА-3 ВА КАСПАЗА-9 ЭКСПРЕССИЯСИНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ

Закирова Д.Х., Гафурова Ф.А.

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент ш., Ўзбекистон

Резюме. Апоптоз протеазаларининг информатив даражаси прогностик белгилар сифатида турли оғирлик даражасидаги инсон папилломавируси (HPV) билан боғлиқ интраэпителиал сервикал шикастланишларнинг ривожланишида ўрганилди. HPV диагностикаси вирус юкмасини аниқлаш мақсадида ПЦР усули орқали амалга оширилди. Каспаза-3 ва каспаза-9 даражаларини аниқлаш учун ИФА (ELISA) «сэндвич» усули қўлланилди. Апоптоз протеазаларининг ахборотлилик даражаси турли даражадаги HPV билан боғлиқ шикастланишларда прогностик белгилар сифатида баҳоланди.

Калит сўзлар: инсон папилломавируси (HPV), бачадон бўйни интраэпителиал шикастланишлари (CIN), апоптоз протеазалари — каспаза-3 ва каспаза-9.

e-mail: gafurovaf1995@gmail.com

Актуальность. Рак шейки матки остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем женского здоровья. В 99 % случаев его развитие связано с персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ), способствующего формированию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) различной степени тяжести.

Наиболее эффективным способом профилактики рака шейки матки является ранняя диагностика и своевременное лечение преинвазивных повреждений эпителия шейки матки [1]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) характеризуется потенциально предраковой трансформацией и аномальным ростом (дисплазией) плоскоклеточного эпителия на поверхности шейки матки [2]. Различают легкую, умеренную и тяжелую дисплазию шейки матки (CIN 1, CIN 2 и CIN 3 соответственно). Прогрессирование в инвазивный рак происходит примерно в 1% случаев выявления CIN 1, в 5% – при CIN 2 и, по меньшей мере, в 12-15% случаев CIN 3 [3].

Тактика ведения пациенток с CIN легкой степени резко изменилась за последнее десятилетие. Считалось, что лечение пациенток с легкой дисплазией является обязательным и предотвращает развитие рака шейки матки. Однако в последние годы эта теория была опровергнута результатами исследований, в которых было показано, что у женщин с нормальным иммунным ответом и гормональным фоном, при отсутствии хронической воспалительной реакции стромы и низкой вирусной активности в подавляющем большинстве случаев наблюдается спонтанный регресс CIN слабой степени [4]. Таким образом, выжидательная тактика ведения CIN слабой степени является наиболее предпочтительной, так как хирургические методы лечения оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию, а вероятность регресса заболевания в отсутствие лечения очень высока [5, 6].

Молекулярные механизмы неопластической трансформации эпителия шейки матки во многом опосредованы нарушениями апоптоза. Особая роль принадлежит каспазам –цистеиновым протеазам, регулирующим процессы программированной клеточной гибели. Известно, что каспаза-9 активирует внутренний (митохондриальный) путь апоптоза, а каспаза-3 является эффекторной («исполнительной») каспазой, обеспечивающей деградацию клеточных структур. Изучение активности каспаз позволяет глубже понять механизмы канцерогенеза и определить новые диагностические и прогностические маркеры ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Цель исследования. Оценить уровень экспрессии каспазы-3 и каспазы-9 в клетках цервикального эпителия у женщин с ВПЧ-ассоциированными поражениями различной степени тяжести для определения их диагностического и прогностического значения.

Материалы и методы. В исследование включены 193 женщины в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – $32,1 \pm 2,4$ года), находившиеся под наблюдением на базе кафедры Акушерства, гинекологии и Перинатальной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент).

В основную группу ($n = 153$) были включены пациентки с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени (CIN I–II). Анализ проводился отдельно в группах женщин, которым была диагностирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия различной степени тяжести, подтвержденная гистологическими методами.

В контрольную группу ($n = 40$) вошли женщины без ВПЧ-инфекции и морфологических изменений эпителия шейки матки.

Диагностика ВПЧ проводилась методом ПЦР-типирования с определением вирусной нагрузки. Для количественного определения уровней каспазы-3 и каспазы-9 использовался сэндвич-метод ИФА с применением наборов фирмы *Cloud-Clone Corp.* (США). Материалом для исследования служили эпителиальные клетки, полученные из зоны трансформации с помощью стерильной щетки *Cervix Brush*. Оптическую плотность измеряли при 450 нм на автоматическом фотометре. Результаты анализировались с использованием пакета SPSS v.18.0, статистическая значимость различий определялась по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Полученные результаты. Согласно дизайну исследования для наиболее полной оценки состояния цервикальной зоны была произведена оценка апоптотических изменений при внедрении ВПЧ в геном клетки при CIN I. Учитывая то, что основным условием для прогрессии неоплазии является персистенция ВПЧ, механизм осуществления этой программы зависит от состояния эпителиоцитов и иммунного ответа организма. В развитии иммунного ответа цервикальной зоны ведущую роль играет процесс апоптоза, основными звеньями которого являются каспазы.

Согласно клиническим рекомендациям, пациенткам с CIN I «предпочтительна выжидательная тактика», однако при наличии ВПЧ возможно и лечение продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, эффективность его исследуется по изменениям вирусной нагрузки. На основании этого пациентки внутри группы I исследования случайным образом были разделены на две подгруппы: Ia – в количестве 27 человек – находилась под динамическим наблюдением, а Ib включала 28 человек, которые находились так же под наблюдением и получали терапию препаратом на основе аллоферона, разрешенным для лечения папилломавирусной инфекции (Аллокин Альфа). Для оценки выраженности апоптотических изменений через 3 и 6 месяцев были оценены показатели каспазы 3 и каспазы 9. Оценка статистической достоверности изменений активности каспазы 3 и каспазы 9 проводилась в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни.

Интерпретируя результаты значений уровнями каспазы 3 и каспазы 9 в подгруппах через 3 и 6 месяцев, было установлено, что все показатели достоверно отличались между подгруппами и относительно значений до лечения ($p < 0,05$). Значительное повышение уровней обеих каспаз по сравнению с контролем – caspase-3: $2,661 \pm 0,434$ нг/мл, caspase-9: $2,219 \pm 0,323$ нг/мл ($p < 0,001$) свидетельствует о выраженной активации апоптоза на фоне неопластического процесса. В подгруппе Ia (через 3 и 6

месяцев): Отмечается постепенное снижение уровня caspase-3 с $2,077 \pm 0,321$ до $1,742 \pm 0,242$ нг/мл, и caspase-9 – с $1,809 \pm 0,226$ до $1,84 \pm 0,263$ нг/мл.

Снижение выраженности апоптоза указывает на положительный ответ на проводимую терапию и восстановление клеточного гомеостаза.

В подгруппе 1б (через 3 и 6 месяцев): имеет место тенденция к ещё большему снижению уровней каспаз: caspase-3: с $1,468 \pm 0,23$ до $1,335 \pm 0,186$ нг/мл, caspase-9: с $1,548 \pm 0,23$ до $0,957 \pm 0,138$ нг/мл, ($p < 0,001$). Это отражает более выраженную нормализацию апоптотической активности и, вероятно, эффективность назначенного лечения.

До лечения у пациенток наблюдалась выраженная активация каспазозависимого апоптоза, связанная с прогрессированием цервикальной неоплазии. После проведённой терапии выявлено достоверное снижение уровней caspase-3 и caspase-9, особенно через 6 месяцев, что свидетельствует об уменьшении повреждения эпителия и стабилизации клеточного цикла.

Таким образом, можно заключить, что эффективное лечение CIN способствует нормализации апоптотических процессов, отражая восстановление регуляции клеточной гибели и обратное развитие патологических изменений.

Обсуждение. Так как, некоторые авторы полагают, что цервикальная неоплазия легкой степени косвенно указывает на активность иммунной системы [9, 10] то, возможно, установленный уровень каспаз является достаточным для лизиса атипических клеток. Однако под воздействием противовирусного лечения процесс лизиса клеток многослойного плоского эпителия, пораженных вирусом папилломы человека, протекает интенсивнее, о чем свидетельствовало более динамичное достоверное снижение уровней каспазы 3 и каспазы-9.

У пациенток с CIN I отмечалось умеренное, а с CIN II — выраженное повышение уровней обеих каспаз по сравнению с контрольной группой. Активность каспазы-3 возросла в 3 раза, а каспазы-9 — почти в 2,5 раза относительно нормы, что указывает на усиление апоптоза в ответ на вирусиндуцированные клеточные повреждения.

Полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости между степенью тяжести цервикальных поражений и активностью каспазо-зависимого апоптоза. Повышение уровней каспазы-9 отражает активацию митохондриального пути апоптоза, запускаемого под воздействием вирусных онкобелков E6 и E7. Увеличение концентрации каспазы-3 указывает на разрушение клеточных структур и начало процессов дегенерации эпителия.

Таким образом, прогрессирование неопластических изменений при ВПЧ-инфекции сопровождается активацией апоптотического каскада, вероятно, как компенсаторная реакция организма, направленная на удаление атипичных клеток. Снижение активности каспаз после лечения (по данным динамического наблюдения) может служить биохимическим маркером эффективности терапии и стабилизации клеточного цикла.

Выводы. При ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки лёгкой и умеренной степени выявлено достоверное повышение уровней каспазы-3 и каспазы-9, отражающее активацию каспазо-зависимого апоптоза.

Уровень экспрессии данных ферментов коррелирует со степенью тяжести неопластического процесса и может служить диагностическим и прогностическим критерием течения CIN.

Определение каспазы-3 и каспазы-9 рекомендуется включить в комплексную оценку состояния цервикального эпителия у женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией.

Полученные результаты целесообразно использовать для динамического контроля эффективности противовирусной и хирургической терапии CIN I–II.

Список литературы:

1. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Смешанные вульвовагинальные инфекции. Опыт применения комбинированной локальной терапии // Научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья» - Ташкент 2017.- № 3-А №1, С.110-111.
2. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Новые возможности в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки // Научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья» –Ташкент 2013. - №3-В. С.68-70.
3. Абрамовских О. С., Алехина К. А., Савочкина А. Ю., Прякина К. Е. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7. С. 46–47.
4. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека // Документ по позиции ВОЗ. 2014. № 43. С. 465–492.

5. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Саранцев А. Н., Морозова К. В., Суворова В. А. Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии // Лечебное дело. 2016. № 4. С. 52–56.
6. Клинические рекомендации. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. М., 2017. 55 с.
7. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.
8. Роговская С. И., Ледина А. В., Ипастова И. Д. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний // Status praesens. 2017. 16 с.
9. Стукань А. И., Бодня В. Н., Дулина Е. В., Леонов А. А., Александров В. И. Роль вируса папилломы человека в развитии рака ротоглотки // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5. С. 154–157.
10. Шевелева А. С. Вирус папилломы человека как основной фактор возникновения рака шейки матки // Молодой ученый. 2016. № 30. С. 127–129.

Для цитирования: Закирова Д.Х., Гафурова Ф.А. Анализ экспрессии каспазы-3 и каспазы-9 в тканях цервикального эпителия при поражениях, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Вестник фундаментальной и клинической медицины. – 2026. – № 2(22). – С. 391–394. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18655557>