

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

САБИРОВ ДЖАХОНГИР РУЗИЕВИЧ

**ОНКОЛОГИК ТЕРАПИЯ ЖАРАЁНИДА ИММУНОЛОГИК
КОРРЕКЦИЯ УСУЛЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.36–Аллергология ва иммунология
14.00.14 – Онкология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ –2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of the dissertation abstract of Doctor of Science (DSc)

Сабилов Джахонгир Рузиевич

Онкологик терапия жараёнида иммунологик

коррекция усуллари оптималлаштириш..... 3

Сабилов Джахонгир Рузиевич

Оптимизация методов иммунологической коррекции

в процессе онкологической терапии..... 37

Sabirov Djakhongir Ruzievich

Optimizing immunological correction

methods in oncologic therapy..... 71

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 75

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

САБИРОВ ДЖАХОНГИР РУЗИЕВИЧ

**ОНКОЛОГИК ТЕРАПИЯ ЖАРАЁНИДА ИММУНОЛОГИК
КОРРЕКЦИЯ УСУЛЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.36–Аллергология ва иммунология
14.00.14 – Онкология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ –2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2022.2.DSc/Tib727 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация аннотациялари уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Игнатов Петр Евгеньевич
биология фанлари доктори, профессор

Гафур-Охунов Мирза Алиёрович тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Гариб Феруз Юсунович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Полатова Жамиля Шогайратовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ўтақчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2023 йил «25» 08 соат 14⁰⁰ дақиқ мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел./факс: (+99871) 233-08-55; e-mail: immunologiya@qir.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 38 рақам билан рўйхатга олинган. Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел./факс: (+99871) 233-08-55.

Диссертация аннотациялари 2023 йил «1» 08 кунни тарқатилади.
(2023 йил «1» 08 дақиқ 04 рақамли реестр баёнотаси).



Т.У.Арипова

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

У.П.Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда дунёда хавfli ўсма касалликлари билан касалланишни ташхислаш ва даволаш соҳасида эришилган ютуқлар ва ташкилий-тиббий чора-тадбирлар амалга оширилишига қарамай, унинг учраши анча юқори даражада қолмоқда. Бугунги кунда ЖССТ маълумотларига кўра, «...хавfli ўсмалар бутун дунё бўйлаб ўлим даражаси юқори бўлган кенг тарқалган касалликлардир. 2020 йилда дунё бўйлаб 2,3 миллион аёлга кўкрак беzi саратони ташхиси қўйилган ва касалликдан 685000 аёл вафот этган, яъни саратоннинг бу тури дунёдаги энг кенг тарқалган хавfli ўсма касаллиги ҳисобланад¹. Таъкидлаш лозимки, онкологик касалликларда юқори ўлим даражасининг қайд этилиши, ўсмалар ривожланиш механизмларининг мураккаблиги, ўз навбатида, уни эрта ташхислаш, оқибатларини башоратлаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ҳамда улар амалий тиббиётга тадбиқ қилишни талаб этмоқда

Жаҳон миқёсида инсонлардаги хавfli ўсма касалликларининг учраш даражаси ва ривожланишининг клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш, даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада ўсмалар ривожланиш механизмларини тадқиқ этиш, эрта ташхислаш ва даволашнинг самарали патогенетик усулларини ишлаб чиқиш, генотиплаш ва гистокимёвий тадқиқотлар асосида ўсма потогенези хусусиятларини аниқлаш, поликимётерапия фониди ўсма хужайраларининг резистентлигини енгиб ўтиш орқали даволаш, турли хавfli ўсма касалликларининг муҳим иммуногенетик маркерларини аниқлаш, кимё ва радиация таъсирида патологик ўзгаришлар механизмларини аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шу билан бирга қаторда онкологик касаллик ривожланиш хавфлини эрта ташхислаш, даволаш тактикасини ишлаб чиқиш, ҳамда керакли даволаш чора-тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...онкологик касалликларнинг олдини олиш ва барвақт ташхис қўйиш чора-тадбирларини такомиллаштириш, саратон касалликларини барвақт аниқлашнинг скрининг дастурларини босқичма-босқич ҳамма жойда тадбиқ этиш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, хавfli ўсма касалликлари ривожланишининг клиник-иммунологик ва иммуногенетик прогнозлаш маркерларини аниқлаш ҳамда даволашнинг замонавий юқори технологияли усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

¹Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-2866 сон Қарори

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866 сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2021 йил 27 майдаги ПҚ-5130-сон «Аҳолига гематология ва онкология хизматларини кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикада фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Онкологик терапия жараёнида иммунологик коррекция усулларини оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: National Institute for Physiological Sciences (Япония), KU Leuven (Бельгия), Max-Planck-Institute fur Molecular Physiologies и Leibniz Institute fur Molecular Pharmacology (Германия), University of Copenhagen (Дания), Albany Medical College (АҚШ), The national cancer Institutien Milan (Италия), Surgical Clinics of North America, Munster multidisciplinary cancer center (Германия), West German cancer center, MDAnderson Cancer Center (АҚШ), German Cancer Research Center (Германия), Department of Pathology and Molecular Medicine, Queens University (Канада), University of Alabama at Birimingham and the Birimingham Veterans Affaris Medical Center (АҚШ), Н.Н.Блохин номидаги РОИМ РТФА (Россия); Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда хавфли ўсмалар билан оғриган беморларни даволаш жараёнида онколитик терапияни иммунокоррекция усуллари билан оптималлаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: саратонни даволашда жарроҳлик, кимётерапия билан биргаликда, радиация терапиясини қўллаш самарадорлиги аниқланган (Max-Planck-Institute fur Molecular Physiologies и Leibniz Institute fur Molecular Pharmacology, Германия); кимётерапиянинг радиация терапияси билан биргаликда қўллаш

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.cmm.zju.edu.cn, www.ubc.ca, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.en.jbnu.ac.kr, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru других источников

ўз-ўзидан иммуносупрессияни келтириб чиқариши исботланган (M.Munster multidisciplinary cancer center, Германия); ўсмага қарши кимётерапия самарадорлиги иммунитет тизими фаолиятига боғлиқлиги аниқланган (National Institute for Physiological Sciences, Япония); саратон касаллигини даволашда кимётерапия дори-дармонларининг дозасини минималлаштириш унинг ножўя таъсирларини камайтириши аниқланган (University of Alabama at Birmingham and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center, АҚШ); саратон касаллигини комплекс даволашда тимик ва бошқа пептид препаратларини (тималин, тактивин, тимоптин, иммунофан, полиоксидоний ва бошқалар) қўллаш самара бериши аниқланган (Н.Н.Блохин номидаги РОИМ РТФА, Россия; Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида хавfli ўсма касалликларини даволаш натижаларини яхшилаш, онколитик даволаш жараёнини иммунокоррекция усуллари билан оптималлаштириш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш, клиник кечиши ва прогнозини аниқлаш, кўкрак беzi саратони келиб чиқиши хавф омилларини аниқлаш, жарроҳлик аралашуви ҳажми, циторедуктив операциялардан кейин қолдиқ ўсма катталиги асосида кимётерапевтик препаратларни танлаш, онкологик касалликларни ташхислашда биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш, хавfli ўсмаларда даволаш тактикасини танлаш ва замонавий иммунотерапия усулини клиник амалиётга жорий этиш, кимётерапиянинг ножўя таъсирини камайтириши ва шу билан беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш усуллари танлашга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Канцерогенез механизмининг мураккаблиги ва саратон касаллигини даволашнинг қониқарсиз узоқ муддатли натижалари ҳозирда мураккаб ва комбинациялашган даволашнинг турли усуллари билан фойдаланган ҳолда саратон терапиясига индивидуал ёндашувни танлаш долзарб вазифадир. Саратон касаллиги ҳозирда тизимли патология сифатида қаралмоқда. Ўсма жараёнининг ривожланишидаги асосий патогенетик бўғинлардан бири бу организм иммунологик реактивлигининг пасайиши ва иммуносупрессия ҳолати касаллик ривожланишидан анча олдин содир бўлади (Балдуева И.А., 1997; Берштейн ва бошқалар, 1997; Xiao R.G.Y. ва бошқалар, 2017).

Кўп йиллар давомида саратонни даволашда жарроҳлик, кимётерапия ва радиация терапиясига эътибор қаратилган. Wright SE фикрига кўра, «саратон иммунотерапияси» йўналиши янги илмий йўналиш бўлиб, охириги ўн йил ичида олинган натижалар онкологик касалликларни даволашда иммунотерапевтик ёндашув мустаҳкам базага эга бўлган ишончли усул эканлигини кўрсатмоқда. Онкоиммунология соҳасидаги кўплаб тадқиқотчилар маълумотлари шуни кўрсатадики, беморларнинг аксариятида кимёвий терапия препаратлари билан комплекс антитумор даволаш ва радиация усуллари билан сўнг аралаш генезли иммунодепрессия ҳолати

кузатилади. Биринчидан, онкологик жараёнда ўсма хужайраларининг тўсиқсиз кўпайиши иммунитет функциясида дастлабки нуқсон мавжудлиги ҳақида гапиришга имкон беради; иккинчидан, ўсма хужайраларининг ўзи турли хил фаол моддалар ишлаб чиқариши туфайли маҳаллий иммуносупрессив таъсирга эга; учинчидан, замонавий ўсмага қарши комплекс даволаш (жарроҳлик даволаш, радиация ва кимётерапия) умумий иммуносупрессияни келтириб чиқарувчи кучли омилдир. Шу сабаб, саратон билан касалланган беморлар онкологик терапия курсида иммунологик коррекцияни қўллаш кўрсатилган махсус гуруҳини ташкил қилади.

Ўзбекистонда саратон касаллиги билан оғриган беморларнинг турли тоифаларида клиник, иммунологик ва айрим ирсий жиҳатларини ўрганиш бўйича қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ўсманинг ҳажми, дифференциацияси ва пролифератив фаоллиги, P53, VEGF-A ва Ki-67 маркерларини аниқлашни ҳисобга олган ҳолда, онкогинекологик беморларда экстракорпорал иммунофармакотерапия хусусиятлари аниқланди. Т-хелперлар/индукторлар сонининг камайиши ва Т-цитотоксик ва фаоллаштирувчи лимфоцитларнинг кўпайиши, шунингдек, зардобидаги IgG, IgA ва ЦИК концентрациялари туфайли ИРИнинг камайиши билан кечадиган иммунологик ўзгаришлар хусусиятлари (Камишов С.В., 2018) ўрганилган. Лимфоцитларнинг алоҳида субпопуляцияларига селектив таъсир қилиш усуллари ишлаб чиқиш ва хавфли ўсмалари бўлган беморларда иммунологик бузилишларни экспериментал иммунокоррекция усуллари (Арипова Т.У., 1990; Камалов З.С., 1992) ишлаб чиқилган. Остеоген саркома билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини баҳолашда периферик қон лимфоцитларида цитогенетик ўзгаришлар (Полатова Д.Ш., 2015) аниқланган.

Адабиётлар маълумотларининг таҳлили шуни кўрсатдики, иммунитетимиз онкологик терапия самарадорлигини оширишга қаратилган барча уринишларнинг марказида жойлашгандир. Саратон иммунотерапияси физиологик жиҳатдан энг тўғри ёндашув бўлиб, у организмнинг адаптив иммунитетини фаоллигини кучайтиради. Юқоридагиларни эътиборга олиб, саратон билан оғриган беморларда онколитик терапия жараёнида иммунологик коррекция усуллари оптималлаштиришга имкон берадиган тадқиқотлар амалий тиббиёт учун муҳим ва долзарбдир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ITD-1109-11/3-10849-сонли «Турли локализациядаги хавфли ўсмаларда кўп дориларга чидамлилиги шаклланиши ва уни бартараф этиш усуллари аниқлашнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш» (2009-2011 йй.) ва Ф-4.3.7. «Онкологик беморларда иммунитетнинг молекуляр омилларини аниқлаш» (2009-2014 йй.) лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади хавfli ўсма касаликлариди онкологик терапия жараёнида иммунологик коррекция усулларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибада ЭМРТТнинг соматик хужайралар, гематологик ва иммунологик кўрсаткичларга тизимли таъсирини аниқлаш;

ЭМРТТ таъсирида экспериментда пайвандланган ўсимта ҳамда гематологик аъзоларнинг морфометрик ўлчамлари ва морфологик кўринишини аниқлаш;

Иммунореактивликнинг ўзига хослигини аниқлаш учун бирламчи кўкрак беzi саратони билан касалланганларнинг клиник-иммунологик ҳолатини баҳолаш;

кўкрак беzi саратони клиник кечишида нокулай (HER2/+, интратуморал пролифератив фаоллик) мезонларни аниқлаш;

кўкрак беzi саратони билан касалланган беморларда ЭМРТТ самарадорлигини баҳолаш;

кўкрак беzi саратонида анъанавий даволаш билан оптималлаштирилган мультимодал ёндашувнинг бевосита натижаларини қиёсий таҳлил қилиш;

онколитик терапия жараёнида иммунологик коррегирлаш усулини оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017-2022 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази назоратида бўлган турли локализацияли 196 нафар саратон касаллигига чалинган беморлар ва 100 та лаборатория оқ каламушлари олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар ва тажриба ҳайвонлари веноз қони олинган гематологик, биокимёвий, морфологик, гистологик ва иммунологик тадқиқотларда фойдаланилган ўсма ва айрим аъзолар тўқималари иммуногистокимёвий ва морфологик тадқиқотлари ҳам амалга оширилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, тажриба моделлари, гематологик, биокимёвий, морфологик, иммуногистокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор хавfli ўсма пайвандланган тажриба ҳайвонларида ЭМРТТ паренхимал аъзолар (жигар, талок), гематологик, иммунологик кўрсаткичлар ва соматик хужайраларга салбий таъсир кўрсатмасдан, фақат трансформацияланган ўсма хужайралар апоптозини кучайтириши сабабли уларнинг ўсиши ва оғирлигининг камайишига олиб келиши исботланган;

илк бор тажрибада ЭМРТТ нинг тизимли таъсирида периферик қонда гемоглобин миқдори, лимфоцитлар умумий сони CD8+, CD20+ ва CD56 хужайралар сони ортиши фониди базофиллар, моноцитлар CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ ва CD38+ хужайралар сонининг камайиши сабабли Т-хужайравий номутаносибликнинг ижобий томонга бурилиши исботланган;

илк бор кўкрак беги саратонидаги Т-хужайравий иммунтанқислик (CD8+, CD38+ ва CD95+ хужайралари сонининг ортиши фониди CD4+, ИРИ етишмовчилиги) ва зардобдаги ортган IgG ва ЦИК миқдорларининг кимё терапияга (КТ) нисбатан КТ+ЭМРТТ билан комплекс даволанганда ишонарли ўзгариши ҳамда бир қатор ижобий натижаларга (ўсманинг регрессияси кучайди, метастазлар кузатилмади) олиб келиши исботланган;

илк бор Her-2/neu мусбат кўкрак беги саратонидаги хужайравий иммунтанқислик ва гуморал бўғиндаги (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а, VEGF-A) цитокинлар миқдорининг кескин ортганлиги КТ+ЭМРТТ билан комплекс даволанганда кимё терапияга (КТ) нисбатан ишонарли тарзда камайиши, ўсма ривожланишининг тўхташи ҳамда онкологик жараённинг объектив яхшиланишига олиб келиши асосланган;

илк бор турли хил хавфли ўсма ҳолатларида онколитик терапияда иммунокоррегирловчи сифатида КТ +АБЛАСТ нинг комплекс қўлланилиши кимё терапиянинг салбий таъсири ва зардобдаги цитокинлар (ФНО-а, ИЛ-6 ва VEGF-A) миқдорининг кескин камайиши ҳамда хужайравий иммунтанқислик ҳолатининг меъёрлашувига олиб келиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор хавфли ўсма касалликларида организмга ТОР қурилмаси ёрдамида ЭМРТТ нинг тизимли таъсирининг клиник ва иммунологик самарадорлиги аниқланган;

ноқулай прогнозли кўкрак беги саратонини даволашда анъанавий даволаш билан биргаликда ЭМРТТ нинг интеграциялашган усулининг клиник самарадорлиги баҳоланган;

турли шаклдаги хавфли ўсма касалликларида маҳаллий РСВ ва Абласт иммуномодуляторларини қўллаш асосланган;

хавфли ўсма касалликларида онколитик терапия курсида оптималлаштирилган иммунокоррегирловчи ёндашув ишлаб чиқилган.

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, умумклиник, тажриба моделлари, гематологик, биокимёвий, морфологик, иммуногистокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, хавфли ўсмада онколитик даволаш: паренхимал аъзолар (жигар, талок), гематологик, иммунологик кўрсаткичлар ва соматик хужайраларга салбий таъсир кўрсатмасдан, фақат трансформацияланган ўсма хужайралар апоптозини кучайтириши, периферик қонда гемоглобин миқдори, лимфоцитлар умумий сони CD8+, CD20+ ва CD56 хужайралар сони ортиши фониди базофиллар, моноцитлар CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ ва CD38+ хужайралар сонининг камайиши, Her-

2/неч мусбат кўкрак беги саратонида хужайравий иммунтанқислик ва гуморал бўғиндаги (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а ва VEGF-A) цитокинлар миқдорининг кескин камайиши, цитокинлар (ФНО-а, ИЛ-6 ва VEGF-A) миқдорини кескин камайиши ҳамда хужайравий иммунтанқислик ҳолатининг меъёрлашувига олиб келиши аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти хавфли ўсма касалликларида ТОР қурилмаси ёрдамида ЭМРТТ тизимли таъсирининг клиник ва иммунологик самарадорлиги аниқланганлиги, ноқулай прогнозли кўкрак беги саратонини даволашда анъанавий даволаш билан бирга, ЭМРТТ нинг интеграциялашган усули ишлаб чиқилганлиги, турли шаклдаги хавфли ўсма касалликларида маҳаллий РСВ ва Абласт иммуномодуляторларини қўллаш асосланганлиги ҳамда онколитик терапия курсида оптималлаштирилган иммунокоррегрловчи ёндашув ишлаб чиқилганлиги касаллик авжланишининг олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

1. Илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор хавфли ўсма пайвандланган тажриба хайвонларда ЭМРТТ паренхимал аъзолар (жигар, талоқ), гематологик, иммунологик кўрсаткичлар ва соматик хужайраларга салбий таъсир кўрсатмасдан фақат трансформацияланган ўсма хужайралар апоптозини кучайтириши сабабли уларнинг ўсиши ва оғирлигини камайишига олиб келиши исботланган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: хавфли ўсмада онколитик даволаш паренхимал аъзолар (жигар, талоқ), гематологик, иммунологик кўрсаткичлар ва соматик хужайраларга салбий таъсир кўрсатмасдан фақат трансформацияланган ўсма хужайралар апоптозини кучайтириш жараёнини тезлаштиради.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Экспериментда олинган илмий-амалий маълумот Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказива унинг ҳудудий филиалларида (Тошкент шаҳар ҳамда Тошкент ва Бухоро филалари) клиник синовларни ўтқозишга асос бўлган (Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббиёт техника ва стандартизация давлат маркази Призидиумининг қарори 22.08.2019 й., № 25)

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ТОР қурилмаси орқали ўзгарувчан электромагнит тўлқинлар билан таъсир этиш хавфли ўсмаларда юзага келиши мумкин бўлган гематологик ва иммунологик асоратларсонини кескин минималлаштиради;

- физиологик апоптозорқали хавфли ўсма жараёни регрессга учрайди;

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:

Онкологик касал билан беморнинг шифохонадаги даври учун иқтисодий курсаткич: Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент вилоят филиали прејскурантига кўра

шифохонада 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики кўкрак беги саратони билан одатий даволинаётган беморга 2 597 762 сўм дори кимётерапияси учун сарфланади. Агар даволаниш курси 25% фоизга (2 курсга) қисқарган ҳолатларни ҳисобга олсак, ишлаб чиқилган ёндашувнинг умумий иқтисодий самарадорлиги бир беморга 5 195 524 сўмни ташкил этади. Кўзатувларимиздаги 82 нафар бемор бўйича жами харажатларини камайтириш ҳисобига жамғарма миқдори 426 032 968 сўмни ташкил этди.

Хулоса: янги ишлаб чиқилган ёндашувнинг амалиётга жорий қилиниши 1 нафар кўкрак беги саратони билан касалланган бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 5 195 524сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Ўрта частотали радио тўлкинидан фойдаланган ҳолда хавфли ўсмаларнинг мультимодал терапияси» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 6 июлдаги 8н-з/355-сон маълумотномаси). мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича услубий тавсиянома чоп этилган ва жорий этилган.

2. Илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор тажрибада ЭМРТТ нинг тизимли таъсирида периферик қондагеоглобин миқдори, лимфоцитлар умумий сониCD8+, CD20+ ва CD56 ҳужайралар сони ортиши фонида базофиллар, моноцитлар CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ ва CD38+ ҳужайралар сонининг камайиши сабабли Т-ҳужайравий номутаносибликни ижобий томонга бурилиши исботланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: илк бор хавфли ўсма касалликларида организмга ТОР қурилмаси ёрдамида ЭМРТТ нинг тизимли таъсирининг клиник ва иммунологик самарадорлиги аниқланган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Экспериментда олинган илмий-амалий маълумот Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ва унинг ҳудудий филиалларида (Тошкент шаҳар ҳамда Тошкент ва Бухоро филалари) клиник синовларни ўтқазишга асос бўлган (Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббиёт техника ва стандартизация давлат маркази Президиумининг қарори 22.08.2019 й., № 25)

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: •хавфли ўсма жараёнларини даволашда ўрта частотали радио тўлкинидан фойдаланиш жараённинг қайталаниши ва ривожланишини камайтиришга хизмат қилган. •ТОР қурилмаси орқали ўзгарувчан электромагнит тўлқинлар билан таъсир этиш хавфли ўсмалардаапоптозни кучайтириш орқали жараённи регрессга учратади ва иммунологик барқарорликни таъминлайди;

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: Онкологик касал билан беморнинг шифохонадаги даври учун иқтисодий курсаткич: Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент вилоят филиали преискурантига кўра, шифохонада кўкрак беги саратони билан 1 даволаниш курси учун одатий даволинаётган

беморга 2 597 762 сўм дори кимётерапияси учун сарфланади. Агар даволаниш курси иккита курсга яъни, 25% фоизга қисқарган ҳолатларни ҳисобга олсак, ишлаб чиқилган ёндашувнинг умумий иқтисодий самарадорлиги бир беморга 5 195 524 сўмни ташкил этади. Кўзатувларимиздаги 82 нафар бемор бўйича жами харажатларини камайтириш ҳисобига жамғарма миқдори 426 032 968 сўмни ташкил этди.

Хулоса: янги ишлаб чиқилган ёндашувнинг амалиётга жорий қилиниши 1 нафаркўкрак беши саратони билан касалланган бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 5 195 524 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Ўрта частотали радио тўлқинидан фойдаланган ҳолда хавфли ўсмаларнинг мультимодал терапияси» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 6 июлдаги 8н-з/355-сон маълумотномаси). мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича услубий тавсиянома чоп этилган ва жорий этилган.

3. Илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор кўкрак беши саратонидаги Т-хужайравий иммунтанқислик (CD8+, CD38+ ва CD95+ хужайралари сонининг ортиши фонида CD4+, ИРИ етишмовчилиги) ва зардобдаги ортган IgG ва ЦИК миқдорларининг кимё терапияга (КТ) нисбатан КТ+ЭМРТТ билан комплекс даволанганда ишонарли ўзгариши ҳамда бир қатор ижобий натижаларга (ўсманинг регрессияси кучайди, метастазлар кузатилмади) олиб келиши исботланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: хавфли ўсма касалликларида ТОР қурилмаси ёрдамида ЭМРТТ тизимли таъсирининг клиник ва иммунологик самарадорлиги аниқланганлиги, ноқулай прогнозли кўкрак беши саратонини даволашда анъанавий даволаш билан бирга, ЭМРТТ нинг интеграциялашган усули ишлаб чиқилганлиги, касаллик авжланишининг олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши Олинган илмий-амалий маълумотлар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти ва Тошкент шаҳар ва вилояти филиаллари бўйича клиник бўлимлари амалиётга жорий этилди .

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Кўкрак беши саратонида ЭМРТТ комплекс қўллаш орқали беморларда даволаш натижалари сезиларли даражада ортади, кимётерапия натижасида кузатиладиган саратлар енгил кечади, метастазлар ривожланиши кузатилмайди ва беморнинг ҳаёт сифати яхшиланади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1 нафар беморнинг шифохонадаги даври учун иқтисодий курсаткич: Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази вилоят филиалларининг прејскурантига кўра шифохонада 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики кўкрак беши саратони билан стандарт даволинаётган беморга 2 597 762 сўм дори кимётерапияси учун сарфланади.

Агар даволаниш курси 25% фоизга (2 курсга) қисқарган ҳолатларни ҳисобга олсак, ишлаб чиқилган ёндашувнинг умумий иқтисодий самарадорлиги бир беморга 5 195 524 сўмни ташкил этади. Кўзатувларимиздаги 82 нафар бемор бўйича жами харажатларини камайтириш ҳисобига жамғарма миқдори 426 032 968 сўмни ташкил этди.

Хулоса: янги ишлаб чиқилган ёндашувнинг амалиётга жорий қилиниши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 5 195 524 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Ўрта частотали радио тўлқинидан фойдаланган ҳолда хавфли ўсмаларнинг мультимодал терапияси» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 6 июлдаги 8н-з/355-сон маълумотномаси). мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича услубий тавсиянома чоп этилган ва жорий этилган.

4. Илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор Her-2/neu мусбат кўкрак беzi саратонидаги ҳужайравий иммунтанқислик ва гуморал бўғиндаги (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а ва VEGF-A) цитокинлар миқдорининг кескин ортганлиги КТ+ЭМРТТ билан комплекс даволанганда кимё терапияга (КТ) нисбатан ишонарли тарзда камайиши, ўсма ривожланишининг тўхташи ҳамда онкологик жараённинг объектив яхшиланишига олиб келиши асосланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Her-2/neu мусбат кўкрак беzi саратонида ҳужайравий иммунтанқислик ва гуморал бўғиндаги (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а ва VEGF-A) цитокинлар миқдорининг кескин камайиши, цитокинлар (ФНО-а, ИЛ-6 ва VEGF-A) миқдорини кескин камайиши ҳамда ҳужайравий иммунтанқислик ҳолатининг меъёрлашувига олиб келиши аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган илмий-амалий маълумотлар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти ва Тошкент шаҳар ва вилояти филиаллари бўйича клиник бўлимлари амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: турли хил хавфли ўсмаларда одатий онколитик терапия жараёнида маҳаллий иммуномодуляторларни қўллаш орқали беморларда даволаш натижалари сезиларли даражада яхшиланади, беморнинг хаёт сифатини яхшилайти ҳамда онколитик терапия жараёни кам асоратлар билан енгил кечади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1 нафар беморнинг шифохонадаги даври учун иқтисодий курсаткич: Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази вилоят филиалларининг прејскурантига кўра шифохонада 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики кўкрак беzi саратони билан стандарт даволинаётган беморга 2 597 762 сўм дори кимё терапияси учун сарфланади. Агар даволаниш курси 25% фоизга (2 курсга) қисқарган

ҳолатларни ҳисобга олсак, ишлаб чиқилган ёндашувнинг умумий иқтисодий самарадорлиги бир беморга 5 195 524 сўмни ташкил этади. Кўзатувларимиздаги 82 нафар бемор бўйича жами харажатларини камайтириш ҳисобига жамғарма миқдори 426 032 968 сўмни ташкил этди

Хулоса: янги ишлаб чиқилган ёндашувнинг амалиётга жорий қилиниши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 5 195 524 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Хавфли ўсмаларини даволашда оптималлаштирилган иммунокоррегрловчи ёндашув» мавзусида илмий янгиликларни соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирли илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан берилган 2022 йил 6 июндаги 8н-з/355-сон маълумотномаси.

5. Илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор турли хил хавфли ўсма ҳолатларида онколитик терапияда иммунокоррегрловчи сифатида КТ +АБЛАСТ ни комплекс қўлланилиши кимё терапиянинг салбий таъсири ва зардобдаги цитокинлар (ФНО-а, ИЛ-6 ва VEGF-A) миқдорини кескин камайиши ҳамда хужайравий иммунтанқислик ҳолатини меъёрлашувига олиб келиши аниқланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Илмий янгиликнинг аҳамияти беморларда хавфли ўсмалар ривожланишини секинлаштириш, даволаш чоратадбирларида оптималлаштирилган иммунокоррегрловчи ёндашувни қўллаш орқали онколитик асоратларнинг камайишига ҳамда иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши Олинган илмий-амалий маълумотлар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти ва Тошкент шаҳар ва вилоят филиаллари бўйича клиник бўлимлари амалиётга жорий этилди .

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: турли хил хавфли ўсмаларда белгиланган онколитик терапия жараёнида маҳаллий иммуномодуляторларни қўллаш орқали беморларда даволаш натижалари сезиларли даражада яхшиланади, ҳамда онколитик терапия жараёни кам асоратлар билан енгил кечади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1 нафар беморнинг шифохонадаги даври учун иқтисодий курсаткич: Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент вилоят филиали прејскурантига кўра шифохонада 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики Юмшоқ тўқималар саркомаси билан даволаниётган беморга дори дармонли кимётерапияга 11 958 400 сўм сарфланади. Даволаниш курси 25% фоизга қисқарган ҳолатларни ҳисобга оладиган бўлсак ишлаб чиқилган ёндашувнинг умумий иқтисодий самарадорлиги бир беморга 3 907 400 сўмни ташкил этади. 55 нафар кўзатувимиздаги беморларни жами харажатларини камайтириш ҳисобига жамғарма миқдори 214 907 000 сўмни ташкил этди.

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази вилоят филиалларининг прејскурантига кўра шифохонада Ўпка саратони билан даволаниётган 1 нафар беморга 1 курс дори дармон кимётерапиясига 8 миллион 293 минг сўм сарфланади. Стандарт бўйича даволаниш курси 25% фоизга қисқарган ҳолатларни ҳисобга оладиган бўлсак, ишлаб чиқилган ёндошувнинг умумий иқтисодий самарадорлиги бир беморга 16 млн 586 минг сўмни ташкил этади. 59 нафар бемор бўйича ўтказган кузатувимизда жами харажатларини камайтириш ҳисобига жамғарма миқдори 978 млн 574 минг сўмни ташкил қилди.

Хулоса: янги ишлаб чиқилган ёндашувнинг амалиётга жорий қилиниши 1 нафар Юмшоқ тўқималар саркомаси билан касалланган беморни даволашда иқтисодий самара 3 907 400 сўмни ташкил этади; Ўпка саратони билан даволаниётган бемор ҳисобига жами маблағларни 16 586 000 сўмга тежаш имконини беради.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Хавфли ўсмаларини даволашда оптималлаштирилган иммунокоррегирловчи ёндашув» мавзусида илмий янгиликларни соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирли илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими томонидан берилган 2022 йил 6 июндаги 8н-з/355-сон маълумотномаси.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та, шу жумладан, 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 198 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Онкологияда иммунотерапия масалаларига замонавий қарашлар. Тиббиётда онколитик терапия муаммолари (адабиётлар шарҳи)» деб номланган биринчи бобида замонавий илмий

адабиётлардаги ўрганилаётган масаланинг ҳозирги ҳолати ҳақидаги фикрларнинг таҳлилий шарҳи келтирилган. Муаммоларнинг замонавий ҳолати таҳлил қилинган ҳолда, ўсмаларга қарши иммунитетнинг клиник, лаборатория ва иммунологик асосларига замонавий қарашлар келтирилган, шунингдек, ушбу муаммонинг ечилмаган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг «Тадқиқот материаллари ва суллари» деб номланган иккинчи бобида диссертациянинг асосини ташкил этган тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифланган. Ушбу боб, тадқиқотлар келтирилган ва дастлабки тадқиқотлардан мантиқан давомийлиги сифатида олинган

Тадқиқот дизайни. Биринчи босқич: экспериментал тадқиқотлар ўтказиш. Иккинчи босқич: онкологик беморларнинг клиник ва лаборатор тавсифини ўтказиш. Учинчи босқич: электромагнит радиотўлқинли терапиядан олдин ва кейин беморлар гуруҳидан олинган тўғридан-тўғри тадқиқот натижаларини қиёсий таҳлил қилиш, тадқиқот натижаларини асослаш.

Экспериментал кузатувлар тавсифи. Ушбу бўлимда экспериментал ҳайвонлар сони, уларни даволаш усуллари ва уларни текширишнинг лаборатор усуллари бўйича материаллар келтирилган.

Клиник кузатишлар тавсифи. Ушбу бўлимда клиник, лаборатория, инструментал ва иммунологик усуллар ёрдамида аниқланган онкологик беморлар текшируви натижалари келтирилган.

Биз томондан хавфли ўсма жараёнининг турли локализацияси (қўқрак беzi саратони, ўпка саратони, юмшоқ тўқималар саркомаси) бўлган беморлар тадқиқоти ва уларни даволаш ишлари амалга оширилди. (1 жадвал)

1- жадвал.

Беморларнинг нозология ва ўсимта босқичи бўйича тақсимланиши

Нозологик форма	Беморлар сони	Стадия TNM			
		T1N0M0	T2N1M0	T3N2M0	T4N2M1
Қўқрак беzi саратони	82	12	43	12	15
Ўпка саратони	59	11	26	9	13
Юмшоқ тўқима саратони	55	9	18	11	17
Барчаси	196	32	87	32	45

Назорат тавсифи. Назорат гуруҳига бир хил ёш ва жинсдаги, текширув вақтида соғлом бўлган 36 нафар шахс киритилган.

Экспериментал тадқиқот усуллари. Ушбу бўлимда экспериментларда қўлланиладиган гематологик, гистологик, ва иммунологик усулларнинг аниқ тавсифлари келтирилган.

Клиник тадқиқот усуллари. Клиник тадқиқотларни ўтказиш учун клиник, лаборатория, инструментал ва иммуногистокимёвий тадқиқот усуллари мажмуасидан фойдаланилган.

Электромагнит радиотўлқин терапияси. Онкологик касалликларни даволашга ЭМРТТ усулида “TOP” (оператив реабилитация технологияси)

терапевтик мосламасидан фойдаланилган. Ушбу қурилманинг ишлаш принципи инсон танасига 350±15 кГц ташқи тебраниш ўрта частота диапазолидаги радио тўлқинлар орқали тўлқин узунлиги 909-857 метр, кучланиши 12-16V бўлган ўзгарувчан электромагнит майдон таъсирига асосланган.

Қўлланилган дорилар: "RCV" Иммуномодуляция қилувчи маҳсулот. Бу - иммунитетнинг хужайрали алоқаси, шунингдек, фагоцитозни кучли фаоллаштирувчи доривор восита. Интерферон гамма ишлаб чиқаришни кучайтиради.

"АБЛАСТ" Яллиғланишга қарши иммуномодуляция қилувчи маҳсулот. Биологик фаол озик-овқат қўшимчаси, сертификатланган. Ts-25519364-007:2022.

Диссертациянинг «**Ўзгарувчан магнит майдонининг экспериментал ҳайвонлар гематологик ва иммунологик кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш натижалари**» деб номланган учинчи бобида хавfli ўсмаларни даволашда экспериментал ҳайвонларда периферик қоннинг гематологик ва иммунологик параметрлари бўйича асосий ўзгаришлар тавсифланган. Шундай қилиб, тадқиқотнинг мақсади индукцияланган ўсимта модели бўлган экспериментал ҳайвонларнинг гематологик ва асосий иммунологик кўрсаткичларига "ТОР" терапевтик мосламаси томонидан яратилган ўзгарувчан магнит майдон таъсирини ўрганиш бўйича олиб борилган ишларнинг натижаларини тақдим этишдан иборат. Белгиланган мақсад ва вазифага эришиш учун экспериментал тадқиқотларда 100 та тажриба ҳайвонлари - оқ каламушлардан фойдаланилган. Тадқиқот электромагнит нурланишни яратувчи биостимулятор бўлган портатив "ТОР" қурилмаси ёрдамида амалга оширилди. Биз электромагнит майдонлар таъсирида кузатишимиз мумкин бўлган гематологик ўзгаришларни ўрганишни мақсад қилдик. Шундай қилиб, қуйида электромагнит радиотўлқин терапияси деб аталадиган экспериментал ҳайвонларга тўлқинларнинг таъсири фонида гематологик тадқиқотлар натижалари тақдим этилади. Вазифаларни бажариш учун каламушлар 4 гуруҳга бўлинган, улардан баъзиларига "Уокер саркомаси" ўсимтаси штамми кўчирилган.

Биринчи гуруҳ экспериментал гуруҳ деб аталган, 5 кун давомида "ТОР" аппарати тўлқинлари таъсирида ўсма жараёни ривожланган каламушлар; иккинчи гуруҳ ТОР қурилмасининг тўлқинлари таъсир қилмасдан ривожланган ўсма жараёнига эга каламушлардан иборат; учинчи гуруҳ эса 5 кун давомида "ТОР" аппарати тўлқинлари таъсири фонидаги соғлом каламушлардан ва тўртинчи гуруҳ ҳеч қандай таъсир ўтказилмаган соғлом каламушлардан иборат эди.

Антитумор фаоллигини аниқлаш учун 5 кун давомида, "ТОР" таъсиридан кейин, тажриба давомида тўлқинлар таъсиридан олдин ва кейин қон намунаси олинган. Тўлиқ қон таҳлили ва периферик қон хужайралари ҳисоби ўтказилди. Шунингдек, электромагнит тўлқинлари таъсири фонида сўйишдан олдин ва кейин экспериментал ҳайвонларнинг периферик қонида CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD20+, CD38+, CD95+ ифодалари баҳоланди.

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, хужайралар оммавий нобуд бўлмайди, балки трансформацияланган хужайраларнинг апоптози ва иммунокомпетент хужайраларнинг кўпайиши юз беради. Шундай қилиб, имплантация қилинган, Уокер ўсимтаси бўлган каламушларнинг экспериментал ва соғлом (ТОР таъсирсиз) гуруҳлари солиштирилганда, ҳажми бўйича ўсимта ўсишининг тормозланиши - 45,2% ни, оғирлик бўйича - 31,7% ни ташкил этди.

Бундан сўнг, тажриба ҳайвонларининг ўсимта тўқималарига электромагнит радиотўлқинлар таъсиридан олдин ва кейин каламушларнинг гематологик қийматлари таҳлил қилинди. Дастлаб, пайвандланган ўсимтага эга каламушларнинг гематологик спектрига ўзгарувчан магнит майдони таъсир қилишдан олдин ўрганилди. Ўзгарувчан магнит майдонни ўтказишдан олдин гематологик қийматларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, экспериментал гуруҳда базофилия, эозинофилия, нейтропения ва лимфопения кузатилган, барча қийматлар сезиларли даражада эди. Ўзгарувчан магнит майдони таъсир қилгандан сўнг, нормал диапазонда енгил моноцитоз, нейтрофилия ва лимфоцитлар кузатилди. Агар солиштирадиган бўлсак, у ҳолда ўсимта жараёнига билан ТОР қурилмаси таъсир қилмаган гуруҳда базофилия, эозинофилия, мийелоцитоз, нейтрофилия ва лимфопения кузатилади. Олинган маълумотларнинг барчаси ишончли.

Ўрганилаётган гуруҳлар бўйича ички органларнинг массаси ва гематологик кўрсаткичлари таҳлили келтирилган, бу эса барча 4 та гуруҳдаги каламушларнинг ўрганилган массаси граммларда деярли бир хил эканлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида талоқ массасини ўрганиш $0,29 \pm 0,01$ г, экспериментал гуруҳида - $0,52 \pm 0,07$ г, ўсимта гуруҳида ТОР таъсирсиз - $0,77 \pm 0,04$ г ва соғлом гуруҳида ТОР - $0,32 \pm 0,04$ г. Таъкидлаш жоизки, экспериментал гуруҳнинг ўрганилаётган каламуш гуруҳлари ва ТОР ўтказилмаган ўсимтаси бўлган гуруҳ ўртасида талоқ массасида сезиларли фарқ бор. Кўриниб турибдики, экспериментал гуруҳдаги талоқ массаси ТОРдан фойдаланилган ўсимта гуруҳига нисбатан 1,5 баробарга камайган.

Жигар вазнини ўрганиш назорат гуруҳида - $3,55 \pm 0,52$ г, тажриба гуруҳида - $4,58 \pm 0,56$ г, ўсимталар гуруҳида, ТОР таъсирсиз - $5,25 \pm 0,61$ г, соғлом ТОР ўтказилган гуруҳида - $3,33 \pm 0,48$ г.ни ташкил этди. Шуни таъкидлаш керакки, ўрганилган каламуш гуруҳлари қийматлари ўртасидаги сезиларли фарқ назорат гуруҳлари ва ТОР ўтказилмаган ўсимталилар гуруҳи таққосланганда аниқланди.

Гематологик тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, экспериментал гуруҳида каламушлар қонидаги гемоглобин даражаси назорат гуруҳидаги қийматлар билан сезиларли фарқ қилмайди ва деярли бир хил. Гемоглобиннинг сезиларли даражада пасайиши ТОР терапиясиз бўлган экспериментал ҳайвонлар гуруҳида кузатилади. Кўриниб турибдики, гемоглобин даражаси назорат гуруҳи билан солиштирилганда 1,23 марта камайган. Учинчи гуруҳида, яъни соғлом ҳайвонларга ТОР қўлланганида, гемоглобин даражаси меъёردа қолганини кўриш мумкин, яъни ҳеч қандай нохуш оқибатлар аниқланмаган. Бундан ташқари, экспериментал гуруҳлар ва

ТОР дан фойдаланмасдан ўсимтаси бўлган иккинчи гуруҳ ўртасида сезиларли фарқлар мавжудлиги кўринади. Шундай қилиб, экспериментал гуруҳда гемоглобин даражасида ТОР дан фойдаланмасдан гуруҳнинг қийматига нисбатан 1,2 марта сезиларли ўсиш кузатилади. Шунинг учун ўсимтаси бўлган экспериментал ҳайвонларда ТОРни қўллаш ноҳўя таъсирларнинг йўқлиги ва гемоглобин даражасининг назорат қийматлари даражасига кўтарилишини кўрсатади.

Эритроцитлар сонини ўрганиш шуни кўрсатдики, экспериментал гуруҳда ва иккинчи гуруҳда ТОР ишлатилмаган ўсимтада каламушларнинг қонидаги эритроцитлар сони назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан сезиларли даражада камайган. Кўриниб турибдики, эритроцитлар сони назорат гуруҳига нисбатан 1,2 марта камайган. Шунинг учун ўсимтаси бўлган гуруҳларда периферик қонда эритроцитлар сони сезиларли даражада камаяди ва ТОР таъсири бўлган гуруҳда ўсимтаси бўлмаган гуруҳга нисбатан эритроцитлар сонининг сезиларли даражада кўпайиши кузатилади.

Тромбоцитлар сонини ўрганиш шуни кўрсатдики, ТОР ишлатилмаган ўсимтаси бўлган иккинчи гуруҳ ҳайвонларида каламушлар қонидаги тромбоцитлар сони назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан 1,9 бараварга сезиларли даражада камайди. Шу сабабли, ТОР қўлланилмаган ва қўлланилмаган ўсимта гуруҳида периферик қонда тромбоцитлар сонининг камайиши кузатилади ва ТОР ишлатилмаган ўсимтали каламушлар гуруҳида тромбоцитлар сони энг паст бўлган.

Ўзгарувчан магнит майдон таъсиридан сўнг, енгил моноцитоз, нейтрофилия ва лимфоцитлар нормада. Иммунокомпонент хужайралар сони кўпайди ва ўзгарувчан магнит майдон таъсиридан олдинги ва таъсирсиз маълумотларга нисбатан нейтрофил фаоллигининг 2 баравар ортиши, шунингдек, гранулоцитларнинг фагоцитар потенциали ва функционал гетерогенлигининг ортиши кузатилди. Эффектор лейкоцитлар ҳам, 2,1 марта кўпайган. Электромагнит таъсирдан сўнг периферик қондаги лейкоцитларнинг фаоллиги ва / ёки функционал салоҳиятини тавсифловчи кўрсаткичлар радиотўлқинлари таъсирсиз тажрибага қараганда юқори бўлади ($p < 0,05$).

1-гуруҳда - базофилия, эозинофилия, нейтрофилия, лимфопения. 2-гуруҳда - базофилия, эозинофилия, мийелоцитоз, нейтрофилия, лимфопения, моноцитоз. 3-гуруҳда - базофилия, енгил моноцитоз.

Кейинчалик иммунологик тадқиқотлар ўтказилди, улар иммунитетнинг хужайрали бўғини рецепторлари молекуляр аппаратларини, яъни моноклонал антикорлардан фойдаланган ҳолда Т- ва В-лимфоцитларни ўрганиш имкониятини ўз ичига олади. Шундай қилиб, иммунитетнинг бирламчи бўғини хужайраларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, нейтрофиллар фаоллиги ўзгарувчан магнит майдонга таъсир қилмасдан олдин ва таъсир қилмасдан маълумотларга нисбатан 2 баравар кўпайган, биз ҳам ўсишини кўришга муваффақ бўлдик. нейтрофилларнинг фагоцитар потенциали ҳаяжонли функциянинг ортишида, яъни ўлдирилган стафилококкларнинг сўрилишида, бу нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини оширади.

Шундай қилиб, каламушларнинг қуйидаги гуруҳларида иммунологик тадқиқотлар ўтказилди: 1 гр. - 5 кун давомида "ТОР" аппарати таъсирида бўлган ўсимтали каламушлар; 2 гр. - ТОР аппарати таъсирсиз ривожланган ўсма жараёни бўлган каламушлар; 3 гр. - 5 кун давомида "ТОР" аппарати таъсирида бўлган каламушлар; 4 гр. - каламушлар ҳеч қандай таъсирсиз бузилмаган. Ушбу бобда экспериментал ҳайвонларнинг, хусусан, хавфли ўсмаси ривожланган каламушларнинг иммунологик кўрсаткичлари келтирилган. Ўрта частотали электромагнит тўлқинлар генератори бўлган "ТОР" аппарати таъсирида каламушларнинг иммунореактивлигининг хусусиятлари ўрганилди. Таъсир қилиш ёки йўқлигига қараб, ҳайвонларда Т ва В ҳужайра иммунитетининг асосий белгилари ифодаси ўрганилди. Ҳайвонларнинг гуруҳларга бўлиниши юқорида келтирилган. Лимфоцитларнинг нисбий сони назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирилганда, ўсимтаси бўлган ҳайвонларнинг 1 ва 2 - гуруҳларида сезиларли даражада бостирилган ($p < 0,05$). Олинган натижалар жадвалда келтирилган. Бундан ташқари, "ТОР" дан фойдаланган ҳолда биринчи гуруҳда лимфоцитлар сонининг 2-гуруҳ қийматига нисбатан 1,5 баравар кўпайиши кузатилади, бу ерда "ТОР" аппарати ишлатилмаган ва лимфоцитлар сони сезиларли даражада камайган. Кейинчалик, иммунитетнинг Т-ҳужайра белгиларининг ифодасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, CD3+ Т-лимфоцитларининг нисбий таркиби назорат гуруҳига нисбатан ўсма жараёни бўлган ҳайвонларнинг биринчи ва иккинчи гуруҳларида сезиларли даражада камайган. Бундан ташқари, ҳайвонларнинг биринчи гуруҳида CD3+нинг ифодаси электромагнит терапиядан фойдаланмасдан 2-гуруҳга нисбатан ошди. Биз томонидан олинган натижалар ишончли тарзда ажралиб турди ва жадвалда келтирилган ($p < 0,05$). Шундай қилиб, 1-гуруҳ ҳайвонларидаги CD3+ Т-лимфоцитларининг нисбий сони "ТОП" дан фойдаланмасдан иккинчи гуруҳ каламушлари қийматига нисбатан 1,3 баробарга ошди ($p < 0,05$).

Иммунитетнинг Т-ҳужайрали алоқасини таҳлил қилиш, шу жумладан CD4+ Т-хелперлари ва CD8+ Т-лимфоцитлари субпопуляцияси хусусиятлари, назорат гуруҳига нисбатан ҳайвонларда CD4+ Т-ёрдамчилари/индукторлари субпопуляциясининг бостирилишини аниқлади. Шундай қилиб, CD3+, CD4+ нинг ҳайвонларнинг лимфоцитларида ифодаланиши ўсимтаси бўлган гуруҳларда бузилмаган ҳайвонларга нисбатан бостирилган ($p < 0,001$). Ўсимтаси бўлган каламушлар гуруҳида CD4+ нинг Т-ёрдамчилари/индукторларида ифодаланиши назорат маълумотлари билан солиштирилганда, 1,4 марта бостирилган. Бундан ташқари, 1-гуруҳ ҳайвонларида 2-гуруҳ ҳайвонларининг қийматига нисбатан 1,2 баравар кўпайган. Шунини таъкидлаш керакки, ўсмалари бўлган ҳайвонлар гуруҳларида лимфоцитлар, Т-лимфоцитлар ва Т-хелпер/индукторларнинг қийматлари бостирилган, аммо ўрта частотали электромагнит тўлқинлардан фойдаланган ҳолда гуруҳларда сезиларли ўсиш кузатилмоқда. лимфоцитларда, Т-лимфоцитларда ва Т-ёрдамчи/индукторларда бу фарқ тўғри бўлиб чиқади. Бу факт шуни кўрсатадики, ўсимтада Т-лимфоцитлар популяцияси

етишмовчилиги мавжуд бўлиб, бу CD4+ Т-ёрдамчилари/индукторлари сонининг камайиши билан боғлиқ бўлиб, улар тўғридан-тўғри ўсимта хужайраларини йўқ қилувчи қотил хужайраларнинг шаклланишида зарур бўғиндир.

"ТОР" таъсирига учраган ҳайвонлар гуруҳида CD3+, CD8+ Т-лимфоцитлари нисбий сони назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирилганда сезиларли даражада ўсиши кузатилди ($p < 0,05$). Бироқ тадқиқот гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар кузатилмади.

Кейинчалик, CD4+/CD8+ нисбатининг қиймати (иммунорегуляцион индекс - ИРИ) кўриб чиқилди, бу назорат гуруҳининг қийматига нисбатан ўсимтаси бўлган ҳайвонлар гуруҳида сезиларли даражада бостирилди ($p < 0,05$). Бундан ташқари, "ТОР" аппаратидаан фойдаланмасдан ўсимтаси бўлган ҳайвонлар гуруҳида ИРИнинг энг паст кўрсаткичи кузатилади, бу назорат қиймати 1,7 бўлган 0,81 ни ташкил этди. Кўриниб турибдики, ИРИни бостириш назорат қийматидан 2 барабар кўп бўлган. ИРИнинг бостирилиши CD3+ CD4+ Т-лимфоцитлари нисбий сонининг камайиши ва CD3+ CD8+ Т-лимфоцитлари нисбий таркибининг ошиши туфайли юзага келади.

Бундан келиб чиқадикки, пайвандланган ўсимтаси бўлган ҳайвонлар гуруҳида Т-хужайраларининг номуносивлиги аниқланган, бу, эҳтимол, ўсимтаси бўлган ҳайвонларда ўсма жараёни фонидида ҳосил бўлган хужайрали иммунитет танқислиги билан намоён бўлади. Ушбу Т-хужайра иммунитет танқислиги CD3+ CD8+ Т-цитотоксик лимфоцитларининг кўпайиши фонидида CD3+ CD4+ Т-ёрдамчилари/индукторларининг асосий иммунорегуляцион субпопуляцияларини бостириш ва натижада, иммунорегуляцион индекси бостириш билан боғлиқ эди. "ТОР" аппарати томонидан электромагнит тўлқинларнинг таъсири фонидида Т-хужайра иммунитетининг ҳолати яхшиланади. Бу асосий иммунорегуляцион Т-лимфоцитлар таркибининг кўпайиши билан ифодаланади. Бундан ташқари, шуни таъкидлаш керакки, биз "ТОР" электромагнит тўлқинлари таъсирида соғлом ҳайвонлар гуруҳида кўрсатилган аниқ иммуностимуляцияни кўрмаймиз.

Ҳайвонларнинг периферик қонида фаоллашган лимфоцитларда CD95+ нинг кеч фаоллашуви маркерини ифодалаш таҳлили шуни кўрсатдики, ўсимтаси бўлган ҳайвонлар гуруҳларида бу кўрсаткичлар бузилмаган ҳайвонлар маълумотлари билан солиштирилганда сезиларли даражада ошган. Бундан ташқари, электромагнит тўлқинлар таъсирига дучор бўлмаган ҳайвонлар гуруҳида электромагнит тўлқинлар таъсирига учраган ҳайвонларнинг маълумотларига нисбатан CD95+ белгисининг ифодаланиши сезиларли даражада ўсди, бу сезиларли даражада ажралиб турди ($p < 0,05$).

Ҳайвонлар гуруҳидаги лимфоцитларда CD38+ фаоллашуви белгиларининг ифодаланиши шуни кўрсатдики, ТОР таъсирисиз ва ТОР аппарати таъсирида ўсимтаси бўлган ҳайвонлар гуруҳларида ушбу маркернинг қийматлари $24,11 \pm 1,13$ ва $29,4 \pm 0,35$ ни ташкил этди. Кўриниб турибдики, CD38+ нинг сезиларли ўсиши ўсимтаси бўлган барча ҳайвонларда кузатилади ва ЭМРТТ фонидида биз бошқа гуруҳларнинг қийматларини солиштирганда, ушбу қийматнинг сезиларли даражада

пасайишини кузатамиз. Шундай қилиб, кўриниб турибдики, TOP билан ўсмаси бўлган гуруҳда бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан - 1,3 марта, TOP таъсирисиз ўсмалар гуруҳида - 16 марта, соғлом ҳайвонлар гуруҳида TOP қийматлар фарқ қилмади. Бу шуни кўрсатадики, ўсимта жараёнида лимфоцитларнинг фаоллашув маркерлари, хусусан, организмдаги яллиғланиш жараёнининг сақланишига ва яллиғланишга қарши моддаларнинг узок муддатли ишлаб чиқарилишига ҳисса қўшадиган кеч фаоллашув белгилари сезиларли даражада ошади. цитокинлар, заифлаштирувчи, ҳам зарарли таъсирга эга бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «**Ўзгарувчан магнит майдонининг экспериментал ҳайвонлар морфологик кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида экспериментал ҳайвонларда ишлатиладиган электромагнит радиотўлқинлар таъсирининг самарадорлигини баҳолаш мезони сифатида стандарт гистологик усуллар қўлланилди.

Шу мақсадда, оқ насли каламушларга ўзгарувчан магнит майдони таъсир кўрсатди - 7 кун давомида 30 дақиқа давомида портатив "TOP" қурилмаси томонидан яратилган 350 ± 15 кГц ўрта частотали амплитудали модуляция. Соғлом каламушлар назорат сифатида қабул қилинди. "TOP" ва назорат гуруҳига таъсир қилган ҳайвонлар Уокернинг ўсимта штамми билан трансплантация қилинди. Ҳар куни ҳар икки гуруҳ ҳайвонларининг ҳолати текширилди. 5 кун ичида иккала гуруҳда ҳам ўсманинг ўсиши кузатилди. Илгари "TOP" га дучор бўлган ҳайвонлар гуруҳида ўсимтанинг камайиши, ўсимта намоён бўлган жойда қорақўтир шаклланиши кузатилди. Назорат ҳайвонларида ўсимта ўсиши давом этди ва 9 кундан кейин барча ҳайвонлар нобуд бўлди.

Морфометрик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, бизнинг кузатишларимиз асосида экспериментал гуруҳ ҳайвонларида ўсимта ҳосил бўлган жойда чандиқ пайдо бўлган ва соч чизиғи тикланган. Барча ҳайвонлар тирик қолди ва 2 ойдан кейин сўйилди, ҳайвонларнинг ўлими кузатилмади. Сўйиш пайтида иммунологик таҳлиллар учун қон ва ҳайвонларнинг органлари (талоқ ва жигар) морфометрик тадқиқотлар учун олинади. Тажриба гуруҳидаги каламушлар органларининг морфометрик таҳлили оддий ҳайвонлар (0,95 г) билан солиштириганда талоқ массасининг (0,72 г) шубхали пасайиши мавжудлигини кўрсатди. Экспериментал гуруҳдаги каламушлар жигарининг вазни оддий ҳайвонлардаги 7,61 г билан солиштирилганда 5,9 г ни ташкил этди. Аммо бу ҳақиқатни тасдиқлаш учун такрорий тадқиқотлар ўтказилди, бу шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги каламушларнинг 33,3 фоизи ўсимта штамми трансплантациясидан сўнг 7 кундан кейин, 12 кундан кейин қолган 66,7 фоизи вафот этган. 70% нурланишдан олдинги гуруҳдаги каламушлар 12 кундан кейин вафот этди, 30% и юқори ҳарорат шароитида 20 кун, яъни 1,7 баравар кўп яшади. Шундай қилиб, ушбу қурилма ҳеч қандай ҳалокатли ёки шикастловчи хусусиятларга эга эмас, аксинча, биз тузатувчи хусусиятларни аниқладик. Натижалар: ўзгарувчан майдоннинг таъсири - "TOP" портатив қурилмаси томонидан яратилган ўрта частотали

амплитуда модуляцияси имплантация қилинган Уокер ўсимтаси бўлган каламушларнинг ўсимта ҳужайралари ва тўқималарига таъсири шуни кўрсатдики, у соматик ҳужайраларнинг ўлимига олиб келмайди, балки ўзгартирилган ҳужайралар апоптозини қўзғатади ва иммунокомпетент ҳужайраларнинг кўпайиши кузатилади.

Шундай қилиб, имплантация қилинган Уокер ўсимтаси бўлган каламушларнинг экспериментал ва назорат гуруҳлари (ТОР таъсирсиз) солиштирилганда, ҳажми бўйича ўсимта ўсишининг тормозланиши - 45,2%, оғирлиги бўйича - 31,7% ни ташкил этди. Тўқима ҳужайраларининг (жигар ва талок) юқори пролиферацияси бўлган ва ўсимта жараёндан таъсирланмаган каламушлар органларининг гистологик ҳолати нормага мос келади. Шундай қилиб, комплекс қўлланилиши туфайли электромагнит терапиянинг антитумор самарадорлигини кучайтириш морфологик ва функционал ўзгаришлар билан бирга келади. Тимус ҳам ўрганилди, ўрганишлар электромагнит тўлқинлар таъсирида тимусда лимфопротрофили фаолликнинг ошишини кўрсатди, бу стромал-паренхимал коэффициентнинг 1,6 мартага пасайиши ($p < 0,05$) ва ўсиш тенденциясида намоён бўлди, тўлқинларга таъсир қилмасдан, бу ҳайвонларга нисбатан тимус лобулларининг кортикал моддасининг ўлчамида ($p < 0,01$). Тимусдаги лимфопротрофили фаолликнинг юқорилиги тимус тўқимаси кортикал моддаси нисбий майдонининг 1,2 баравар кўпайиши ва стромал-паренхимал коэффициентнинг нормага нисбатан 1,32 баравар камайганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, иммун тизимининг периферик органларида, яъни талокда тимусдан фарқли ўлароқ, лимфопротрофили фаоллик нуқтаи назаридан ўрганилган таъсирлар орасидаги фарқларни аниқлаш мумкин эмас эди. Бинобарин, олиб борилган тадқиқотлар натижасида ўрта зичликдаги электромагнит таъсирларнинг ўсмага қарши таъсири пайтида иммун тизимининг марказий органидаги ўзгаришларнинг бир қанча миқдорий таъсирлари олинган. Шундай қилиб, ўзгарувчан магнит майдоннинг таъсири - "ТОР" терапевтик мосламаси томонидан яратилган ўртача частотанинг амплитудали модуляцияси ўсимта ҳужайралари ва имплантация қилинган Уокер ўсимтаси бўлган каламушлар тўқималарида ҳужайраларнинг оммавий нобуд бўлишига олиб келмайди, балки апоптоз ва ҳужайра пролиферациясини келтириб чиқаради. Имплантация қилинган Уокер ўсимтаси билан каламушларнинг 1 ва 2-гуруҳлари солиштирилганда ўсимта ўсишининг ҳажми 45,2% ни, оғирлиги бўйича - 31,7% ни ташкил этди.

Юқори ҳужайрали пролиферация (жигар ва талок) бўлган ва ўсимта жараёндан таъсирланмаган каламушлар органларининг гистологик расми нормага мос келади. 24.01.2018да 10 дона. оқ насли каламушлар 7 кун давомида (24.01 дан 02.02 гача) 30 дақиқа давомида терапевтик аппарат "ТОР" томонидан яратилган ўзгарувчан магнит майдонга таъсир қилди. Соғлом каламушлар назорат сифатида қабул қилинди. 02/06/2018 "ТОР" ва назорат гуруҳига таъсир қилган ҳайвонлар Уокернинг ўсимта штамми билан трансплантация қилинди. Ҳар куни ҳар икки гуруҳдаги ҳайвонларнинг

аҳволи текширилди. 5 кун ичида иккала гуруҳда ҳам ўсманинг ўсиши кузатилди (06.02 дан 10.02). 2018 йилнинг 10 февралидан аввал "ТОР"га дучор бўлган ҳайвонлар гуруҳида ўсимтанинг кичрайиши, ўсимта яраси пайдо бўлган жойда қорақўтир ҳосил бўлиши кузатилди. Назорат ҳайвонларида ўсимта ўсишда давом этди ва 2018 йил 15 февралда барча ҳайвонлар нобуд бўлди. Экспериментал гуруҳ ҳайвонларида шиш пайдо бўлган жойда чандиқ пайдо бўлди ва соч чизиғи тикланди. Барча ҳайвонлар тирик қолди ва 2018 йил 2 апрелда сўйилган. Сўйиш вақтида иммунологик таҳлиллар учун қон, морфометрик тадқиқотлар учун ҳайвонларнинг органлари (талоқ ва жигар) олинди.

Тажриба гуруҳидаги каламушлар органларининг морфометрик таҳлили оддий ҳайвонлар (0,95 г) билан солиштирилганда талоқ массасининг (0,72 г) ишончсиз пасайишини кўрсатди. Тажриба гуруҳидаги каламушлар жигарининг вазни оддий ҳайвонлардаги 7,61 г га нисбатан 5,9 г ни ташкил этди. Биринчи гуруҳдаги ҳайвонларнинг ўлимига эришилмади. Иккинчи гуруҳдаги каламушлар ўсимта штамми трансплантациясидан 9 кун ўтгач вафот этди.

Ушбу ҳақиқатни тасдиқлаш учун биз "ТОР" терапевтик аппарати ёрдамида яратилган магнит майдоннинг экспериментал ҳайвонларнинг шишларига таъсирини ўрганиш бўйича олиб борилган ишлар бўйича такрорий тадқиқотлар ўтказдик. 2017 йил 30 октябрдаги 5-сонли шартнома асосида тадқиқот олиб боришда 26 та тажриба ҳайвонлари (20 та экспериментал оқ каламуш, 6 та назорат)дан фойдаланилган. 25.06. 2018 20 дона оқ насли каламушлар 7 кун ичида (25.06 дан 05.07 гача) 30 дақиқа давомида терапевтик аппарат "ТОР" томонидан яратилган ўзгарувчан магнит майдонга таъсир қилди. Назорат сифатида "ТОР" таъсири бўлмаган бузилмаган каламушлар қабул қилинди. 2018 йил 11 июлда барча 26 та каламуш Уокер саркомаси билан трансплантация қилинди. Ҳар куни ҳар икки гуруҳ ҳайвонларининг аҳволи текширилди. 5 кун ичида иккала гуруҳда ҳам ўсманинг ўсиши кузатилди. Назорат гуруҳидаги каламушлар ўсимта штамми трансплантациясидан кейин 7 кундан кейин 33,3%и (2/6), 12 кундан кейин - 66,7% (4/6)и вафот этди. 70% (14/20) нурланишдан олдинги гуруҳдаги каламушлар 12 кундан кейин вафот этди, 30% (6/20)и юқори ҳарорат шароитида 20 кун, яъни 1,7 баравар кўп яшади. Шундай қилиб, ушбу қурилма иммуномодуляцион таъсирга эга бўлиб, тананинг адаптив реакцияларини рағбатлантиради. Клиник тадқиқотларни ўтказишда "ТОР" терапевтик аппаратининг ҳимоя антитумор таъсирида иммунитет тизимининг ролини ўрганишнинг тўлиқ спектрини бажариш керак.

Диссертациянинг «**Онколитик терапия жараёнида ЭМРТТ самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида онкологик терапия комплексида электромагнит терапиядан фойдаланиш самарадорлигини баҳолаш натижалари баён этилган. Клиник тадқиқотлар ўтказиш учун янги тиббиёт техникаси қўмитаси Президиуми қарори ва РСНПМЦОиР МЗ РУ филиаллари билан тузилган хўжалик ҳисобидаги шартномалар асос бўлиб хизмат қилди. Тадқиқотнинг устувор

йўналишларини белгилаш учун кўкрак беzi саратони билан касалланган беморларнинг клиник – иммунологик ҳолати баҳоланди ҳамда бундай бемор аёлларнинг иммун тизими хусусиятлари ўрганилди. Сўнгра ЭМРТТ қўлланиши самарадорлиги онколитик терапия билан бирга баҳоланди. Адабиёт маълумотларига кўра, онколитик терапиянинг асосий усуллари ўсимтани тўлиқ ёки қисман йўқ қилишдир. Шу мақсадда: антитумор дори терапияси (барча турдаги); радиация терапияси (барча турлари); жарроҳлик; онколитик вирус терапияси; фотодинамик терапия қўлланилади. Бизнинг ишимиз кўкрак беzi саратони ва юмшоқ тўқималар саратони билан оғриган беморларни онколитик терапия мажмуасида электромагнит терапия ёрдамида даволаш мисолида келтирилган. Кейинчалик, кўкрак беzi саратони ва юмшоқ тўқималар саркомаси бўлган беморларда электромагнит терапиядан фойдаланиш билан биргаликда, онколитик терапия самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган натижалар кўриб чиқилади. Даволаш натижаларини босқичма-босқич тақдим етиш учун комплекс терапия давомида олинган асосий клиник ва иммунологик маълумотларни босқичма-босқич тавсифлаш керак. Шундай қилиб, биринчи навбатда, саратон касаллигига чалинган беморларнинг иммунологик тадқиқотлари натижалари тақдим этилади.

Ишнинг мақсади ТОР билан электромагнит терапияни қўллашдан олдин ва кейин кўкрак беzi саратони билан оғриган аёлларнинг иммун тизимининг хусусиятларини ўрганиш эди. Бу иш иммун тизимининг асосий параметрларини ўрганишдан иборат, яъни онкологик жараён кеч аниқланган, ўсмага қарши терапия олмаган аёлларнинг иммунореактивлигини ўрганиш. Кўкрак беzi саратони билан оғриган аёлларнинг иммунореактивлиги хусусиятларини солиштириш ва аниқлаш учун биз текширув вақтида деярли соғлом бўлган бир хил ёшдаги ва жинсдаги 34 нафар соғлом инсоннинг назорат гуруҳидан олинган маълумотлардан фойдаландик. Биз ўртача ёши $56,7 \pm 6,3$ йил бўлган кўкрак беzi саратони билан касалланган 64 та аёлни текширдик ва кўкрак беzi саратонида Т-хужайрали иммунитет танқислигини аниқладик, бу Т-лимфоцитларнинг асосий иммунорегуляцион субпопуляциялари (CD4+ Т-ёрдамчи/индукторлари ва CD8+ Т-цитотоксик лимфоцитлар) номуносивблиги билан боғлиқ эди. Кўкрак беzi саратони билан оғриган аёллар гуруҳида В-лимфоцитларда CD20+ нинг экспрессияси назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан сезиларли даражада ошди. Шундай қилиб, кўкрак беzi саратони гуруҳидаги CD20+В-лимфоцитларининг нисбий сони назоратга нисбатан 1,2 баробар ошди ($p < 0,05$). В-лимфоцитларнинг мутлақ сони назорат гуруҳининг қийматига нисбатан бостирилган. Шундай қилиб, кўкрак беzi саратонида В-лимфоцитларда CD20+ нинг кўпайиши ва периферик қонда IgG ва IgAнинг кўпайишига маълум бир тенденция мавжуд эди.

Зардоб иммуноглобулинлари концентрациясини ўрганиш кўкрак беzi саратони билан оғриган аёллар гуруҳида IgG ва IgA нинг кўпайиши тенденциясини аниқлади, аммо сезиларли фарқлар топилмади. Бинобарин, кўкрак беzi саратонида иммун тизимининг ҳолати асосий субпопуляцияларда (CD4+ ва CD8+) номуносивблик мавжудлиги ва

иммунитетнинг гуморал алоқаси фаоллашуви билан тавсифланади. Иммуниетнинг гуморал алоқаси IgG ва кичик қийматларнинг ЦИК концентрацияси ортиши билан тавсифланади.

Her-2/neu кўкрак саратонида иммунитет ҳолати кўкрак беzi саратони билан оғриган аёлларга: иммун тизимининг ҳужайрали ва гуморал таркибий қисмлари ҳолатининг кўп йўналишли ўзгариши билан тавсифланади, бу Her-2/neu ҳаддан ташқари кўп бўлган ва бўлмаган. Her-2/neu гиперэкспрессияси бўлган кўкрак беzi саратони билан оғриган аёлларда лимфоцитлар, Т-хелперлар/индукторлар умумий сонининг сезиларли даражада пасайиши, Т-цитотоксик лимфоцитлар сонининг кўпайиши билан ИРИ, CD56+ белгисини олиб юривчи ЕКК ва IgG ва ЦИК концентрациясининг 4% га ошиши характерлидир. Шундай қилиб, таҳлил натижалари барча кўкрак беzi саратони билан касалланган аёлларда ҳужайра иммунитет танқислигини аниқлашга имкон берди ва Her-2/neu гиперэкспрессияси бўлган аёлларда CD4+ ва CD8+ асосий иммунорегуляцион ҳужайраларнинг аниқ номунособлиги туфайли чуқур Т-ҳужайра иммунитет танқислиги кузатилди.

Шундай қилиб, иммунитетнинг гуморал омилларини ўрганаётганда, кўкрак беzi саратони билан оғриган беморларнинг периферик қон зардобиди IgG нинг ҳаддан ташқари кўпайишини аниқладик. ЕКК учун CD56+ маркерлари 93,3% га кўтарилди, бу ЕКК нинг антитумор иммун жавобиди фаол иштирок этишини кўрсатди. Фаоллашув белгиларини таҳлил қилиш кўкрак беzi саратони билан оғриган аёллар гуруҳида фаоллаштирилган лимфоцитларда CD38+ экспрессиясининг кўпайишини аниқлади, бу Her-2/neu ҳаддан ташқари экспрессиясига энг хос бўлган аниқ антигенлик стимуляцияга жавобан лимфоцитларнинг фаоллашишини кўрсатади. Her-2/neu кўкрак саратони кўкрак саратонининг салбий шакли ҳисобланади.

Ушбу бобда кўкрак саратонида CD-маркерларнинг тўқималар ифодасини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган. Ушбу тадқиқотнинг мақсади ўсимта тўқималарининг ўзида пролиферация ва апоптоз белгилари бўлган асосий иммунобиологик CD-лимфоцитар маркерларнинг иммуногистокимёвий (ИГХ) ифодасини баҳолаш эди. ИГХ - ўсимтага инфильтрация қилувчи иммунокомпетент ҳужайраларни ўрганиш худди шундай амалга оширилди; кўкрак тўқималарида Т- ва В-лимфоцитлар (CD3+ , CD4+ , CD8+ , CD20+) маркерлари бўлган лимфоцитлар даражаси аниқланди. Шуниси эътиборга лойикки, CD3+, CD4+ ва CD20+ мембранани, CD8+эса, мембрана ва цитоплазматик бўяшни кўрсатади. Кўкрак саратони тўқималарининг намуналарини иммуногистокимёвий ўрганиш. Шундай қилиб, таҳлил шуни кўрсатдики, асосий CD - Т-лимфоцитлар дифференциациясининг маркерлари - CD3+ ни ўрганиш ҳеч қандай тўқима намунасида аниқланмаган, бу CD3+ белгиси билан етук Т-лимфоцитлар аниқланмаганлигини кўрсатади. Шу билан бирга, етук интратуморал лимфоцитларнинг йўқлиги етук лимфоцитларнинг йўқлигини тушунтирувчи маркерли бошқа лимфоцитлар мавжудлигини кўрсатади, деб тахмин қилиш мумкин. Ўсимта тўқималарида CD20+ ифодасини ўрганиш кўкрак саратони

тўқималарининг намуналарида ҳам юқори, ҳам ўртача ифодани аниқлади. Шундай қилиб, CD20+ нинг юқори ифодаси - 47% ҳолларда, ўртача ифода 27% ва салбий ифода - 27% ҳолларда аниқланган. Кўкрак беги саратони билан оғриган аёллар намуналарида CD20+ (Б-лимфоцитлар) нинг сезиларли лимфоид инфильтрацияси фониди CD3+ (Т-лимфоцитлар) нинг лимфоид инфильтрацияси аниқланмади. CD4+ нинг юқори интратуморал ифодаси 48,2% да кузатилди; ўртача ифода – 33,4% ва салбий ифода - 21% ҳолларда. Шунинг учун CD4+ нинг юқори ва ўртача ифодаси мавжудлиги хужайраларнинг пролифератив фаоллигини кўрсатади, яъни пролиферация медиаторларини ишлаб чиқариш бўйича, бу ўсма жараёнда кўпайишнинг юқори фаоллигини тушунтиради. Ўз навбатида, тўқималар намуналарида CD8+ нинг юқори ифодаси 12% да кузатилди; ўртача ифода 27% ва салбий ифода 61,9%. Шунинг учун CD8+ салбий ифодаси интратуморал тарзда сезиларли даражада аниқланди, бу паст ситотоксик литик функцияни кўрсатади, яъни. атипик хужайраларни таниб олиш ва йўқ қилиш қобилиятида, бу ҳам ўсма жараёнига хосдир. Кўриниб турибдики, CD4+ маркерлари ўсма жараёнда ўсимта тўқималарида интратуморал лимфоцитларнинг устун турига айланди. Ва CD4+ ифодасининг CD8+ ифодасидан устунлиги аниқланди, бу жараён учун ноқулай мезондир. Шундай қилиб, ўсимтада цитотоксик Т-лимфоцитлар бўлган CD8+ Т-хужайраларининг устунлиги янада қулай прогноз билан тавсифлангани кўринади.

Кейинчалик, онколитик терапия фониди кўкрак беги саратони билан оғриган беморлар иммунитетининг асосий параметрлари таҳлил қилинди. Иммунитетнинг асосий кўрсаткичлари терапиядан олдин ва анъанавий кимётерапия курси қўллангандан кейин, шунингдек, анъанавий кимётерапия курсини ТОР электромагнит терапияси билан биргаликда қўллаш билан таққосланади. Шунинг учун КТ ва КТ+ЭМРТТ фониди кўкрак беги саратони иммунитет тизимининг ҳолати иммунитет қийматларининг ўзгариши бўйича гуруҳларда сезиларли фарқ билан тавсифланади. Шундай қилиб, комбинацияланган КТ ЭМРТТ терапияси фониди камайиши фониди лимфоцитлар, Т-хужайра иммунитети, Т-лимфоцитлар, Т-ёрдамчилар/индукторлар, ИРИ умумий сони сезиларли даражада ошгани кўрсатилган. Т-цитотоксик лимфоцитларда. CD20+ кўрсаткичлари аёллар гуруҳида ЭМРТТ КТ дан кейин 1,3 баравар ошди, CD16+ кўрсаткичлари КТдан кейинги маълумотларга нисбатан ЭМРТТ+КТ фониди 1,3 баравар камайди. Даволашдан олдин беморлар гуруҳида CD38+ кўтарилади ва КТ ва КТ+ЭМРТТ дан кейин мос равишда 1,2 ва 1,4 марта сезиларли даражада пасайиш кузатилади. Бундан ташқари, даволанишдан олдин гуруҳдаги CD38+ кўрсаткичлари максимал бўлган ва ЭМРТТ билан комбинацияланган кимётерапиядан кейин беморлар гуруҳида энг паст кўрсаткичлар топилган. КТ ва КТ+ЭМРТТ дан сўнг беморлар гуруҳларида CD95+ қийматлари мос равишда 1,33 ва 1,1 баравар кўпаяди. КТ ва КТ+ЭМРТТдан кейин бу қийматларда сезиларли фарқ аниқланди. Катта ЦИК КТ ва ЭМРТТдан кейинги гуруҳларда, мос равишда, 1,6 ва 1,3 баравар кўпайди;

комбинацияланган терапия фонида катта ЦИК қиймати КТдан кейинги маълумотларга нисбатан сезиларли даражада камайди. КТдан кейинги гуруҳларда ЦИК даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан 1,6 баравар кичикдир. КТ+ЭМРТТ гуруҳида даволашдан олдинги қийматлардан паст бўлган ЦИКнинг сезиларли даражада бостирилиши мавжуд, бу электромагнит терапиянинг хужайра иммунитети омиллари ва иммунитет тизимининг туғма механизмларига фойдали таъсирини кўрсатади.

Кўкрак беги саратонини анъанавий терапия билан даволашда мультимодал оптималлаштирилган ёндашувнинг бевосита натижаларининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, кўкрак беги саратонини эрта аниқлаш ва мавжуд усуллардан фойдаланган ҳолда самарали даволаш комбинацияси билан якуний натижалар ва омон қолиш даражаси яхшиланиши мумкин. Шундай қилиб, анъанавий онколитик терапия фонида электромагнит радиотўлқин терапия усули қўлланилди. Даволаш анъанавий терапия тизимига яхши мос келади ва ўсмани йўқ қилиш жараёнларига аста-секин таъсир кўрсатишга имкон беради. Шу муносабат билан ўзига хос бўлмаган иммунитет механизмларини фаоллаштириш учун электромагнит ўрта частотали терапияни қўллаш билан биргаликда терапия курси ўтказилди. Носпецифик иммунокоррекция учун қурилма сифатида "ТОР" технологияси (оператив реабилитация технологияси) беморнинг танасида ўзгарувчан магнит майдон билан иммунитет тизимига таъсир қилувчи мис спирал ёрдамида маҳаллий бўлмаган таъсир нуқтаси ўрта частота диапазони 350±15 кГц, тўлқин узунлиги 909-857 метр ва зарба энергияси 20В билан ишлатилган. Бу усул иммунотерапиянинг жисмоний усулларига тегишли.

Кимётерапия курси тугашидан олдин (7-10 кун) бемор ўсимта хужайраларининг портловчи ўсишини бостирадиган дори-дармонларни қабул қилишни бошлайди. Бундай дорилар гуруҳига абласт (Ўзбекистон), целекоксиб, аспирин, метформин, селен препаратлари ва бошқалар кириши мумкин. Бу босқич 15-25 кун давом этади. Кейинги, тикланиш босқичида (1-2 ой) бемор адаптогенларни (жень-Шень, элеутерококк, витамин С и D3 ва бошқа препаратлар) олади ва маълум бир схема бўйича ТОР билан терапия курсини давом эттиради. Бу вақтда тугалланган курснинг самарадорлиги аниқланади. Ўсимтани тўлиқ йўқ қилиш билан, тикланиш давридан сўнг, зарурий тузатишларни ҳисобга олган ҳолда юқоридаги курс, айниқса, кимётерапия воситаларида такрорланиши мумкин. Шуни таъкидлаш керакки, ушбу оптималлаштирилган ёндашувнинг мақсади - ўсимта массасининг камида қисман регрессияси ва унинг кейинги ўсишининг кузатилмаслиги.

Тадқиқотнинг мақсади кўкрак беги саратонини анъанавий терапия билан даволашда мультимодал оптималлаштирилган ёндашувнинг бевосита натижалари қиёсий таҳлилинини ўтказишдир. Беморлар икки гуруҳга бўлинган: анъанавий терапияни олган назорат гуруҳи ва асосий гуруҳ, уларда анъанавий терапия ЭМРТТ нинг тизимли таъсири билан биргаликда, иммунокорректив дори терапияси билан тўлдирилган. Муҳим вазифа асосий ва назорат гуруҳларини таққослашни таъминлаш эди, уларсиз даволанишнинг бевосита натижаларини объектив равишда таққослаш

мумкин эмас. Таққосланишга назорат гуруҳидаги беморларни асосий гуруҳдаги беморларнинг параметрлари бўйича танлаш, фақат ёши, жараённинг босқичини, дори терапияси комбинациясини ва халқаро ESOG ва Карновский шкаласи бўйича ҳаёт сифатини баҳолашни ҳисобга олган ҳолда эришилди. Мультимодал ёндашувнинг оптималлаштирилган курси иммун тизимини ўзига хос бўлмаган тузатиш билан бошланади: беморларга ҳар куни, 14 кун давомида, кундузи 909-857 метр узунликдаги ўрта частота диапазонидаги радио тўлқинлари билан ўзгарувчан магнит майдонга таъсир кўрсатади. 350 ± 15 кГц ташқи тебраниш контури ва 12-16 В кучланишли аппарат (ТОР) технологиясининг электромагнит спектри терапиянинг 1-курси учун амплитуда модуляцияси билан 45-60 дақиқа давомида [14 сеанс], кейин шунга ўхшаш таъсирнинг 2 –курси 15 кунлик интервал билан даволаш динамикасида такрорланади [камида 10 та сеанс]. Шу билан бирга, оригинал дизайн генератори томонидан яратилган ўрта частотали диапазонининг радиотўлқинлари соленоид ласанга узатилади ва инсон танаси билан бевосита алоқада бўлиб, тизимли равишда ҳаракат қила бошлайди. Бундай тайёргарлик курсидан сўнг ўсимтани йўқ қилишга қаратилган курс бошланади. Етарлича узоқ вақт давомида амалга оширилиши мумкин бўлган паст дозали кимётерапияга устунлик берилди. Стандарт схема бўйича кимётерапия курси тугашидан олдин (7-10 кун) бемор ўсимта ҳужайраларининг портловчи ўсишини бостирадиган дори-дармонларни қабул қилишни бошлайди. Бундай дорилар гуруҳига абласт, целекоксиб, аспирин, метформин, селен препаратлари ва бошқалар киради (умумий давомийлиги 15-25 кун). Кейинги, тикланиш босқичида (1-2 ой) беморлар адаптогенларни (гинсенг, элеутерококк, витамин С ва D3 ва бошқалар) оладилар ва маълум бир схема бўйича ЭМРВТ курсини давом эттирадилар.

Шуни таъкидлаш керакки, ушбу мультимодал ёндашувнинг мақсади ўсимта массасининг ҳеч бўлмаганда қисман регрессияси (лизис) ва унинг кейин ўсмаслиги. Шундай қилиб, тавсия этилган мультимодал ёндашувнинг самарадорлигини баҳолаш қисман лизиснинг бошланиш вақтига, ўсма шаклланиши ва минтақавий лимфа тугунлари ҳажмининг пасайишига, иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгаришига ва иммунологик кўрсаткичларнинг яхшиланишига, беморларнинг ҳаёт сифатига қараб амалга оширилди.

Баҳолаш мезонларидан бири ўсма лизисининг бошланиши вақти эди. Таклиф этилаётган ЭМРТТ ва унинг комбинациялари давомида анъанавий ($p < 0,05$) билан солиштирганда, статистик жиҳатдан муҳим фарқ кўрсатилди, назорат гуруҳида лизиснинг бошланиши 22 кун, асосий гуруҳда - 5 кун. Визуал диагностикада (МСКТ ва маммографиядан ташқари, ультратовушга устунлик берилди), ўсимта ва минтақавий лимфа тугунларининг ўлчами, перфокал яллиғланиш жараёнининг регрессияси, ўсимта лизисининг экокўриниши аниқланди. Анъанавий даволаш усулларига нисбатан таклиф қилинган мультимодал ёндашувнинг бошланиш вақтида фарқи ва ўсма

шаклланиши ҳажмининг пасайиши, кенгайган минтақавий лимфа тугунлари кичрайиши мавжуд эди ($p < 0,05$).

Кимётерапия билан биргаликда электромагнит радиотўлқинли терапияни қўллаш пайтида яллиғланишга қарши цитокинларнинг спектри ўрганилди, биз қуйидаги цитокинларнинг (ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-гамма) анъанавий терапия фонида кўкрак беи саратони билан оғриган беморларда ўргандик. Таҳлилларга кўра, ЭМРТТ билан КТ фонида кўкрак беи саратони билан оғриган беморлар гуруҳида ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-6 каби яллиғланишга қарши цитокинларнинг ИЛ-10 нинг пасайиши фонида бостирилиши кузатилганлигини кўриш мумкин.

Шундай қилиб, ИЛ-1 бета даволашдан олдин гуруҳларда, кимётерапия ва кимётерапиядан кейин ЭМРТТ назорат маълумотларига нисбатан мос равишда 1,7 марта ва 2,2 марта кўпайди. ФНО-альфа даволашдан олдин гуруҳларда, кимётерапия ва кимётерапиядан кейин ЭМРТТ назорат маълумотларига нисбатан, мос равишда, 3,5 марта, 1,8 марта ва 1,15 марта кўпайган. ИЛ-6 даволашдан олдин гуруҳларда, кимётерапия ва кимётерапиядан кейин ЭМРТТ назорат маълумотларига нисбатан мос равишда 8 марта, 9,5 марта ва 1,15 марта кўпайган. ИЛ-10 даволашдан олдин гуруҳларда, кимётерапия ва кимётерапиядан кейин ЭМРТТ назорат маълумотларига нисбатан, мос равишда, 2,4 марта, 3,4 баравар ва 1,2 баравар кўпайди. ИФН-гамма даволашдан олдин гуруҳларда кўпайди, КТ ва КТ ЭМРТТдан кейин 1,5 марта, назорат маълумотларига нисбатан, мос равишда, 2,4 ва 1,2 баравар камайди. Шундай қилиб, кимётерапия фонида ситокинларни ишлаб чиқаришда сезиларли ўзгаришлар кузатилганлигини кўриш мумкин. Шундай қилиб, жадвалдан кўриниб турибдики, ИЛ-1 бетта, TNF- α ва ИЛ-6 каби яллиғланишга қарши ситокинлар даражаси ЭМРТТ терапияси билан биргаликда ўтказилган кимётерапия фонида сезиларли даражада бостирилади. Бундан ташқари, КТ ЭМРТТ терапиясидан сўнг гуруҳда кўкрак беи саратони билан оғриган аёллар гуруҳлари маълумотлари билан солиштирилганда, нормал қийматларга яқинлик мавжуд. Шунинг учун биз кўкрак беи саратони билан оғриган беморлар гуруҳларида ИЛ-1 бетта ва TNF- α зардобида сезиларли ўсишни аниқладик, бу онкологик жараёнларда иммунитет ҳолатини баҳолаш учун маълум бир мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Асосий гуруҳда самарадорликни баҳолаш шуни кўрсатдики, беморларнинг 77,8%ига тўлиқ таъсир кўрсатди, 14,8%ига қисман таъсир кўрсатди ва 7,4%и ўсимта жараёнида объектив яхшиланди. Ҳеч бир ҳолатда ўсманинг ривожланиши кузатилмади. Назорат гуруҳида 44-68,8%ига тўлиқ таъсир кўрсатди, 21,8%ига қисман таъсир кўрсатди ва 9,4%ида ўсимта жараёнининг прогрессивлашди.

КТ ва КТ ЭМРТТ терапияси фонида иммунитет тизимининг ишини ўрганиш бўйича шунга ўхшаш натижалар юмшоқ тўқималар саркомаси бўлган беморлардан олинган. Ўртача ёши $44,6 \pm 1,6$ йил бўлган юмшоқ тўқималар саркомаси бўлган 34 нафар бемор текширилди, улардан 21 нафари эркак ва 13 нафари аёллар. Беморлар касалликнинг ИИИ ва ИВ босқичларида

бўлган. ЭМРТТ натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 54 бемордан 10 (18%) беморда монотерапия сифатида ЭМРТТ, 18 (34%) беморда ЭМРТТ, кимётерапия билан биргаликда, ЭМРТТ, 13 (24%) беморда ўсимта жараёнини жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш амалга оширилди ва 13 та (24%) беморда иммунокорректив терапия билан ЭМРТТ ўтказилди.

Самарадорликни баҳолаш шуни кўрсатдики, 54 бемордан 2 (4%) тасига тўлиқ таъсир кўрсатди, 42 (78%) тасига қисман таъсир кўрсатди ва 10 тасига (18%) ўсимта жараёни барқарорлашди. Ҳеч бир ҳолатда ўсманинг ривожланиши кузатилмади. Ўтказилган тадқиқот шуни кўрсатдики, электромагнит радиотўлқин терапияси хавфли ўсмаларни даволашда яхши истиқболга эга.

Иммунологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, молекуляр даражада электромагнит майдон таъсири иммунитет хужайраларидан асосий ситокинлар ва интерлейкинлар ишлаб чиқаришни ўзгартиради ва шу билан яллиғланишга қарши фаолликни келтириб чиқаради, бу яллиғланишга қарши фаоллик кўрсатади, масалан, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-а ва ИЛ-10 каби яллиғланишга қарши ситокинларни ишлаб чиқаришни кўпайтирди. Яллиғланиш саратон билан чамбарчас боғлиқлиги ва сурункали яллиғланиш саратон ривожланиши хавфини ошириши сабабли, электромагнит майдон таъсири аниқ яллиғланишга қарши потенциалга эга бўлган ситокинларни ишлаб чиқариш имконияти туфайли саратон касаллигини даволашда потенциал ёндашув бўлиши мумкин. Хужайра иммунитет даражасида иммун тизимининг Т-хужайра алоқасини фаоллаштириш, Т-цитотоксик лимфоцитларни рағбатлантириш содир бўлади, бу нурланишнинг иммунокомпетент хужайраларга зарарли таъсирини камайтиришга ёрдам беради. Т-лимфоцитларнинг ёрдамчи/супрессор субпопуляциялари нисбати Т-ёрдамчилар/индукторлар фойдасига ошади, бу иммунорегуляцион индекснинг (ИРИ) ошишига ва CD16 киллер хужайраларининг кўпайишига таъсир қилади, бу ижобий мезондир

Диссертациянинг «**Онколитик терапия жараёнида дори-дармон воситалари орқали оптималлаштирилган иммунокоррекцияни ўрганиш**» деб номланган олтинчи боби саратон касаллигига чалинган беморларга қўлланиладиган иммунотерапияга бағишланади. Шундай қилиб, даволанишнинг бевосита клиник натижалари шуни кўрсатдики, самарадорликни клиник баҳолаш 4% ҳолларда тўлиқ таъсирга эга, 78%ида - қисман ва 18%ида - ўсимта жараёнининг барқарорлашуви аниқланган. Ҳеч бир ҳолатда ўсманинг ривожланиши кузатилмади. Тадқиқот шуни кўрсатдики, электромагнит радиотўлқин терапияси хавфли ўсмаларни даволашда муносиб ўринга эга.

Дори терапиясининг бевосита иммунологик натижалари шуни кўрсатдики, АБЛАСТ кимёвий терапияси билан комплекс терапия фониде Т-цитотоксик лимфоцитларнинг камайиши фониде лимфоцитлар, Т-хужайра иммунитет, Т-лимфоцитлар, Т-хелперлар/индукторлар, ИРИ умумий сонининг сезиларли ўсиши аниқланди. CD20+ нинг В-лимфоцитларда ифодаланиши КТдан кейин аёллар гуруҳига нисбатан КТ+АБЛАСТ бўлган

аёллар гуруҳида сезиларли даражада ошди. Шундай қилиб, кимётерапиядан сўнг беморлар гуруҳига нисбатан В-лимфоцитлар сони 1,5 баробар ошди ($p < 0,05$). CD16+ КТ дан кейинги маълумотларга нисбатан КТ+АБЛАСТ фониди 1,4 марта камайди ($p < 0,05$). Даволанишдан олдин беморлар гуруҳида CD38+ қийматлари кўтарилди. КТ ва КТ+АБЛАСТ фониди, мос равишда, 1,2 ва 1,7 марта сезиларли пасайиш кузатилади. Бундан ташқари, даволанишдан олдин гуруҳдаги CD38+ кўрсаткичлари максимал бўлган ва энг паст кўрсаткичлар комбинацияланган КТ+АБЛАСТдан кейин беморлар гуруҳида аниқланган. КТ ва КТ+АБЛАСТдан сўнг беморлар гуруҳида CD95+кўрсаткичлари, мос равишда, 1,3 ва 1,1 мартага ошди. КТ ва КТ+АБЛАСТдан кейин бу қийматларда сезиларли фарқ аниқланди ($p < 0,05$).

Периферик қон зардобиди айланма иммун комплекслари (русчада ЦИК) таҳлили натижасиди КТ ва КТ+ АБЛАСТ дан кейин гуруҳларда 3% ЦИК нинг, мос равишда, 1,3 ва 1,8 марта сезиларли даражада ошиши аниқланди. Бу препаратнинг ўсимтага онколитик таъсирини кўрсатади, бу катта эҳтимоллик билан ўсма лизисиди, яллиғланишга қарши потенциалнинг ошиши ва периферик қонда айланиб юривчи катта размердаги иммун комплексларининг ортишида намоён бўлади. Кўриниб турибдики, комбинацияланган терапия фониди КТдан кейинги маълумотларга нисбатан катта МСК қиймати сезиларли даражада пасаяди.

Периферик қон зардобиди айланма иммун комплексларини (ЦИК) таҳлил қилиш даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан КТ дан кейин гуруҳларда 4% ЦИК нинг 1,6 бараварга сезиларли ўсишини аниқлади. КТ+ АБЛАСТ гуруҳида даволашдан олдинги қийматлардан паст бўлган ЦИК нинг сезиларли даражада бостирилиши мавжуд, бу терапиянинг иммунитет тизимига ижобий таъсирини кўрсатади.

Шу сабабли, КТ ва КТ+АБЛАСТ фониди кўкрак беши саратониди иммунитет тизимининг ҳолати иммунитет қийматларининг ўзгариши нуқтаи назаридан гуруҳларда сезиларли фарқ билан тавсифланади. Шундай қилиб, комбинацияланган КТ+АБЛАСТ терапияси фониди камайиши фониди лимфоцитлар: Т-хужайра иммунитети, Т-лимфоцитлар, Т-ёрдамчилар / индукторлар, ИРИ умумий сонининг сезиларли даражада ошиши кўрсатилган. Т-цитотоксик лимфоцитларда, В-лимфоцитларнинг кўпайиши, CD16+ЕКК нинг пасайиши кузатилди. Даволашдан олдин беморлар гуруҳида CD38+ кўтарилади ва КТ ва КТ+ЭМРТТ дан кейин, мос равишда, 1,2 ва 1,4 марта сезиларли даражада пасайиш кузатилади. Биз аниқлаган ўзгаришлар АБЛАСТнинг организмга онколитик таъсирини кўрсатади. Шундай қилиб, ўтказилган дори терапияси курси жуда яхши, ижобий динамикани кўрсатди ва бемор томонидан жуда енгил қабул қилинди.

Кейинчалик, онколитик терапия таъсири остида онколитик таъсир жараёнида иштирок этиши мумкин бўлган асосий яллиғланиш воситачилари таҳлил қилинди. Шундай қилиб, жадвал периферик қон зардобиди ТНФ-альфа, ИЛ-6 ва қон томир ўсиш омилини ишлаб чиқаришни ўрганганлигини кўрсатади. КТ ва КТ+АБЛАСТ билан оғриган беморлар гуруҳларида ТНФ-альфа таркиби даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан 1,86 ва 1,3

мартага камайди. Кўриниб турибдики, дори терапияси фонида ўсимта хужайраларининг лизисини таъминлайдиган муҳим яллиғланишга қарши ситокин бўлган ТНФ-альфа сезиларли даражада ошади.

КТ билан оғриган беморлар гуруҳида ИЛ-6 даражаси даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан 1,3 баробар ошди. КТ+АБЛАСТ гуруҳида эса 2,9 мартага қисқарди. Бундан ташқари, гуруҳлар ўртасида таққослаганда, АБЛАСТни қўллаш фонида ИЛ-6 ни бостиришда 3,4 марта сезиларли фарқ бор. Бу факт бизга ёмон прогноз ва касалликнинг кечишининг муҳим белгиси бўлган ИЛ-6 ни бостиришда намоён бўладиган аниқ яллиғланишга қарши гуморал таъсирни кўрсатади.

Шунингдек, тадқиқотнинг яна бир мақсади кўкрак беши саратони билан оғриган аёлларнинг периферик қон зардобидаги VEGF-A миқдорини ўрганиш эди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, остеосаркома билан оғриган беморларнинг қон зардобида VEGF-A миқдори нормага нисбатан 15 баравар кўпайган. Кўкрак беши саратони билан оғриган беморларда бу кўрсаткич $152,7 \pm 9,67$ нг/мл га тенг эди. Натижалар шуни кўрсатдики, VEGF-A нинг ифодаланиши ва ўсимтанинг хавfli даражаси, шунингдек, метастаз жараёнлари ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик мавжуд. Метастазлари бўлган беморлар маълумотлари метастазсиз беморларнинг маълумотлари билан солиштирилганда қон томир ўсиш омилининг сезиларли ўсиши кузатилди. Шундай қилиб, метастазлар мавжуд бўлган кўкрак беши саратони билан оғриган беморлар гуруҳида қон зардобидаги VEGF-A даражаси 200 нг / мл дан юқори, метастазлари бўлмаган беморларда эса, 200 нг / мл дан паст бўлган. Кўриниб турибдики, бу белгида сезиларли ўсиш бор. АБЛАСТ онколитик терапиясини қўллашда VEGF-A ишлаб чиқаришнинг пасайиши кузатилади, бу АБЛАСТ+кимётерапияси бўлган аёлларда кимётерапия олдиан аёлларнинг маълумотларига нисбатан 1,8 баравар камайди ва кимётерапия олган гуруҳ билан солиштирилганда, VEGF-A даражаси 3,5 марта фарқ қилган, яъни кимётерапия олган гуруҳда 3,5 марта ошган. Олинган маълумотлар VEGF-A нинг касалликнинг тарқалиши ва ривожланишидаги ролини яна бир бор тасдиқлайди. Шунинг учун VEGF-A белгиси эрта ва узок метастазларнинг мавжудлиги учун муҳим диагностик ва прогностик мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин. Иммунокоррекциянинг тиббий усуллари нафақат иммун тизимининг турли омиллари функцияларини фаоллаштирди, балки тананинг умумий қаршилигини оширди.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, Ўзбекистон Республикасида рўйхатга олинган дори воситалари ва технологияларини ҳисобга олган ҳолда, энг кўп учрайдиган онкологик касалликларни даволашнинг қуйидаги схемасини таклиф этамиз терапия курси анъанавий терапия фонида комбинацияланган ҳолда ўтказила бошлайди. Ўзига хос бўлмаган иммунокоррекция учун қурилма сифатида инсон танасининг иммун хужайраларига тизимли таъсир кўрсатадиган TOP технологияси қўлланилади. Кейин комплексга РСВ препарати қўшилади, бу макрофагларнинг цитотоксик функцияларини фаоллаштиради ва фаол CD4+ ва CD8+ Т-лимфоцитлар сонини оширади. Ўсимтани йўқ қилиш учун кимётерапия, радиация терапияси, фотодинамик

терапия ва ўсимта ҳужайраларини интенсив равишда йўқ қилишга қаратилган даволашнинг ҳар қандай вариантлари қўлланилиши мумкин. Уларга жарроҳлик усуллари ҳам киради. Буларнинг барчаси фақат ўсмага қарши иммунитетнинг ошишига олиб келади. Асосийси - вақти-вақти билан беморнинг аҳволини клиник ва лаборатория мониторингини ўтказиш, унинг аҳволи ёмонлашишига йўл қўймаслик. Кимётерапия курси тугашидан олдин бемор ўсимта ҳужайраларининг портловчи ўсишини бостирадиган дори-дармонларни қабул қилишни бошлайди. Бундай дорилар гуруҳига: Абласт, Целекоксиб, Аспирин, Метформин, Селен препаратлари ва бошқалар киради. Бу босқич 15-25 кун давом этади. Ўсимтани тўлиқ йўқ қилиш билан, тикланиш давридан кейин, зарурий тузатишларни ҳисобга олган ҳолда, юқоридаги курсни, айниқса, кимётерапияда такрорлаш мумкин. Шуни таъкидлаш керакки, ушбу терапевтик курснинг мақсади - ўсимта массасининг, ҳеч бўлмаганда, қисман регрессияси (лизис) ва унинг кейинги ўсишининг йўқлиги. Тез ва ҳеч қандай тарзда бутун ўсимтани охириги ҳужайрагача йўқ қилишга интилмастик керак, чунки бу тананинг заҳарланиши ва иммуносупрессиянинг аллақачон аниқ таъсирини кучайтириши мумкин. Умуман олганда, ушбу клиник тажрибанинг тавсифи саратон касаллигига чалинган беморларни бошқаришда баъзи янги ёндашувлар нуқтаи назаридан қизиқарли бўлиши мумкин.

ХУЛОСА

1. ЭМРТТ нинг тизимли таъсирида экспериментда паренхимал органларга, гематологик ва иммунологик жиҳатга эга салбий таъсир кузатилмади. Соматик ҳужайралар нобуд бўлмади, трансформацияланган ўсимта ҳужайраларининг апоптози кўзғатилади.

2. Пайвандланган ўсимта гуруҳида ЭМРТТ нинг тизимли таъсири билан гемоглобин даражаси, лимфоцитларнинг умумий сони кўтарилди; экспериментал ҳайвонларда периферик қонда лейкоцитлар, базофиллар ва моноцитлар камайиши кузатилди. Иммунологик тадқиқот экспериментал ҳайвонларда периферик қонда цитотоксик CD8+, CD20+ ва CD56+ нинг кўпайиши фонида CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ ва CD38+ нинг бостирилиши натижасида Т-ҳужайралари мувозанати бузилишини кўрсатди.

3. Экспериментда антропометрик маълумотларни ўрганиш натижасида ЭМРТТ билан ҳайвонларнинг пайвандланган ўсимта моделида талоқ оғирлиги 1,5 марта, жигар оғирлиги 1,3 марта камайганлиги аниқланди. ЭМРТТ билан ҳайвонларнинг пайвандланган ўсимта моделида ҳажми бўйича 45,2% ва оғирлиги бўйича 31,7% га ўсишнинг тормозланиши кузатилади.

4. Ўзбекистон шароитида кўкрак беши саратони клиник жиҳатдан ўсма ҳосил бўлиш синдроми намоён бўлгандан кейин аниқланади. Кўкрак беши саратонида ҳужайрали иммунитет реакцияси CD8+ ҳужайраларининг кўпайиши фонида CD4+, ИРИ етишмовчилиги билан намоён бўладиган аниқ Т-ҳужайрали иммунитет танқислиги билан тавсифланади. Бундан ташқари,

лимфоцитлар, IgG ва ЦИК кичик қийматларида CD38+ ва CD95+ ифодасининг ортиши кузатилди.

5. Ўзбекистон шароитида ИГХ усули ёрдамида Her-2/neu мусбат кўкрак беzi саратонининг сезиларли қисми аниқланди. Her-2/neuнинг ҳаддан ташқари экспрессияси лимфоцитлар, Т-ёрдамчилар/индукторлар, ИРИ умумий сонининг сезиларли даражада камайиши билан Т - цитотоксик лимфоцитлар сонининг кўпайиши билан тавсифланди.

6. КТ + ЭМРТТ билан комплекс терапия фониди кўкрак беzi саратонини даволашнинг терапевтик самарадорлигини баҳолаш бир қатор ижобий самараларни аниқлади. Клиник самарадорликни баҳолаш шуни кўрсатдики, кўкрак беzi саратони билан оғриган ва КТ + ЭМРТТ билан комплекс терапия қўлланилган беморларнинг 77,8 фоизиди ўсма регрессиясининг тўлиқ таъсири, 14,8 фоизиди - қисман ва 7,4 фоизиди - онкологик жараёнининг объектив яхшиланиши аниқланган. Ҳеч бир ҳолатда ўсманиннг ривожланиши кузатилмади. Хужайра иммун жавоби Т-хужайра алоқасининг кучайиши билан намоён бўлди: Т-цитотоксик лимфоцитлар камайиши фониди Т-лимфоцитлар, Т-ёрдамчилар / индукторлар, ИРИ сонининг кўпайиши. Цитокин баланси ИЛ-1б, ИЛ-6, ИЛ-10 ва ТНФ-а концентрациясининг пасайиши йўналишида ўзини намоён қилади.

7. Онколитик терапия жараёнида ҳамроҳ бўлган иммунокоррекцияни ўрганишда, КТ циклининг охирида қўлланиладиган КТ + АБЛАСТ комплекс терапияси кўпчилик беморларда клиник жиҳатдан намоён бўлган КТ нинг салбий таъсирини кескин камайтиришга имкон берганлиги аниқланди. . Натижада, Т-цитотоксик лимфоцитлар, CD38+, CD95+ ва ЦИКнинг камайиши фониди Т-лимфоцитлар, Т-ёрдамчилар/индукторлар, ИРИ умумий сонининг кўпайиши кузатилади. ТНФ-альфа, ИЛ-6 ва VEGF-A махсулотлари сезиларли даражада камайган.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

САБИРОВ ДЖАХОНГИР РУЗИЕВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**14.00.36–Аллергология и иммунология
14.00.14 – Онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2023

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.DSc/Tib727

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz)

Научные консультанты:

Игнатов Петр Евгеньевич
доктор биологических наук, профессор

Гафур-Ахунов Мирза Алиёрович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Гариб Феруз Юсунович
доктор медицинских наук, профессор

Нуралдиев Неккадам Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Полатова Джамиля Шогайратовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «25» 08 2023 года в 14⁰⁰ часов на заседании разового научного совета при Научном совете DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №38 Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «7» 08 2023 года
(реестр протокола рассылки №4 от «7» 08 2023 года.)



Т.У.Арипова
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, академик

У.П. Набиева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

А.А. Исмаилова
Председатель научного семинара при Научном
Совете по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы в мире, несмотря на достижения и развития медицинской науки, решения приоритетных задач, направленных на дальнейшее совершенствование мер профилактики онкологических заболеваний, внедрения передовых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, ее встречаемость остаются на очень высоком уровне. Сегодня, по данным ВОЗ, «...злокачественные новообразования являются распространенными заболеваниями с высокой смертностью во всем мире. В 2020 году у 2,3 млн женщин во всем мире был диагностирован рак молочной железы и 685 000 женщин умерли от данного заболевания, что свидетельствует о том, что этот вид рака является самым распространенным злокачественным новообразованием в мире. Следует отметить, что высокая смертность, регистрируемая при онкологических заболеваниях, сложность механизмов развития опухоли, в свою очередь, требуют ранней диагностики, прогнозирования последствий и разработки лечебных и организационных мероприятий, а также их применения в практической медицине.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям по совершенствованию лечебных мероприятий, направленных на определение клинко-иммунологических аспектов возникновения и развития злокачественных новообразований у человека. В связи с этим, приоритетным направлением научных исследований остаются исследование механизмов развития опухоли, разработка эффективных патогенетических методов ранней диагностики и лечения, определение особенностей патогенеза опухоли на основе генотипирования и гистохимических исследований, эффективное лечение путем преодоления резистентности опухолевых клеток на фоне полихимиотерапии, выявление важных иммуногенетических маркеров различных злокачественных опухолевых заболеваний, выявление механизмов патологических изменений под действием химиотерапии и радиации. Кроме того, одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области являются ранняя диагностика риска развития онкологического заболевания, разработка тактики, а также определение необходимых лечебных мероприятий

В рамках комплексных мер по совершенствованию системы здравоохранения в нашей стране, раннего выявления онкологических заболеваний и снижения их осложнений среди населения определены такие задачи, как «...совершенствования мер профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний, поэтапного внедрения современных методов активного выявления онкологических заболеваний на ранних стадиях путем поэтапной реализации эффективных программ скрининговых обследований населения...». Поэтому важно увеличение продолжительности и улучшение качества жизни населения за счет снижения смертности от онкологических заболеваний, повышение качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, создание здоровой среды, особенно необходимо выявить

клинико-иммунологические и иммуногенетические прогностические маркеры развития злокачественных опухолевых заболеваний, а также разработать современные высокотехнологичные методы лечения.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени для реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и УП-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», УП-2866 от 4 апреля 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы», ПП-5130 от 27 мая 2021 г. «О дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг» и других нормативно-правовых документах, определяющих данную деятельность.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹. Научные исследования, направленные на изучение основных иммунных противоопухолевых механизмов, а также их активации с помощью различных вариантов иммунотерапии с применением современных фармацевтических препаратов, неинвазивных методов, осуществляются в ведущих научных центрах и в высших образовательных учреждениях зарубежных стран, таких как: National Institute for Physiological Sciences (Япония), KU Leuven (Белгия), Max-Planck-Institute fur Molecular Physiologies и Leibniz Institute fur Molecular Pharmacology (Германия), University of Copenhagen (Дания), Albany Medical College (США), The national cancer Institutiien Milan (Италия), Surgical Clinics of North America, Munster multidisciplinary cancer center (Германия), West German cancer center, MDAnderson Cancer Center (США), German Cancer Research Center (Германия), Department of Pathology and Molecular Medicine, Queens University (Канада), University of Alabama at Birimingham and the Birimingham Veterans Affaris Medical Center (США), РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (Россия); Институт иммунологии и геномики человека АН РУз и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗ РУз.

¹ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.cmm.zju.edu.cn, www.ubc.ca, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.en.jbnu.ac.kr, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru других источников

В настоящее время в мире получен ряд научных результатов по оптимизации онколитической терапии у онкологических больных методами иммунокоррекции, в том числе следующие научные результаты: была определена эффективность комбинированного применения лучевой терапии в сочетании с хирургическим вмешательством и химиотерапией при лечении онкологических заболеваний (Max-Planck-Institute fur Molecular Physiologies и Leibniz Institute fur Molecular Pharmacology, Германия); Выявлено, что применение химиотерапии в сочетании с лучевой терапией сами по себе вызывают иммуносупрессию, следствием которой являются подавление костномозгового кроветворения и инфекционные осложнения. В итоге, ослабленная в результате развития опухоли иммунная система, подвергается еще одному, дополнительному удару, подавляющему ее активность (M.Munster multidisciplinary cancer center, Германия); установлено, что успешное излечение от опухоли может зависеть от баланса между противоопухолевой эффективностью химиотерапевтических комплексов и потенциалом иммунной системы, достаточным (или недостаточным) для того, чтобы справиться с оставшимися после лечения опухолевыми клетками (National Institute for Physiological Sciences, Япония); было обнаружено, что ЭМП также использовались для повышения эффективности лекарственных средств и систем доставки лекарств для возможного лечения рака. Они оказывает выраженное влияние на биодоступность химиотерапевтических препаратов, что может минимизировать дозировку лекарственного средства и снизить его побочные эффекты (University of Alabama at Birimingham and the Birimingham Veterans Affaris Medical Center, США); Настоящему времени накоплен достаточно богатый опыт клинического применения пептидных препаратов тимического и иного происхождения, (тималин, тактивин, тимоптин, имунофан, полиоксидоний и др.), которые широко используются в комплексной терапии онкологических больных (НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина, Россия; Республиканский научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Узбекистан).

В настоящий период в мире продолжают исследования по улучшению результатов лечения онкологических заболеваний, оптимизации процесса онколитического лечения методами иммунокоррекции. Многие из них посвящены изучению клинического течения и прогноза онкологических заболеваний в зависимости от объема хирургического вмешательства, размеров остаточной опухоли после циторедуктивных операций и выбора химиотерапевтических препаратов. Несмотря на это, в настоящее время нет единой точки зрения о стратегии лечения и возможности коррекции иммунитета, а также побочных эффектов. Это требует поиска новых эффективных подходов к лечению с выбором оптимальных тактик, разработкой, изучением и внедрением в клиническую практику новых методов иммунотерапии. Применение данных методов способно расширить терапевтические возможности традиционных методов онколитической терапии, а также снизить их побочные эффекты и тем самым улучшить качество жизни онкологических больных.

Степень изученности проблемы. Сложность механизма канцерогенеза и часто неудовлетворительные отдаленные результаты лечения онкологических заболеваний ставят актуальную задачу - выбор индивидуального подхода к терапии рака с использованием различных методов комплексного и комбинированного лечения, так как в настоящее время это заболевание рассматривается как системная патология. Одним из основных патогенетических звеньев развития опухолевого процесса является снижение иммунологической реактивности организма, причем состояние иммунодепрессии возникает задолго до развития заболевания (Балдуева И.А., 1997; Берштейн и соавт., 1997; Xiao R.G.Y. et al, 2017).

В течение многих лет лечение рака фокусировалось на хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. По мнению Wright SE, «иммунотерапия злокачественных опухолей – относительно новое научное направление, а полученные в течение последнего десятилетия результаты позволяют рассчитывать на особую ее роль, имеющую твердую доказательную базу иммунотерапевтических подходов в лечении онкологических заболеваний». Как показывают данные многих исследователей в области онкоиммунологии, у большинства больных наблюдается иммунодепрессия смешанного генеза. Во-первых, сам факт развития онкологического процесса позволяет говорить о наличии исходного дефекта функции иммунного надзора, позволяющего беспрепятственно размножаться опухолевыми клеткам. Во-вторых, сами опухолевые клетки оказывают локальное иммуносупрессивное влияние за счёт выработки различных активных субстанций. В-третьих, современное комплексное противоопухолевое лечение (хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия) являются мощным фактором, индуцирующим генерализованную иммуносупрессию. В связи с этим, онкологические больные составляют особую группу пациентов, которым показано проведение иммунологической коррекции в процессе онколитической терапии.

В Узбекистане выполнен ряд работ по изучению клинко-иммунологических и некоторых генетических аспектов у различной категории больных ЗНО. Так определены особенности проведения экстракорпоральной иммунофармакотерапии у онкогинекологических больных с учётом объёма, степени дифференцировки и пролиферативной активности опухоли, уровня экспрессии маркеров p53, VEGF и Ki-67. Изучены особенности иммунологических сдвигов с верификацией подавления ИРИ за счёт снижения количества Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических и активационных лимфоцитов, а также сывороточных концентраций IgG, IgA и ЦИК (Камышов С.В., 2018). Разработаны методы селективного воздействия на отдельные субпопуляции лимфоцитов и пути коррекции иммунологических нарушений у больных с ЗНО (Арипова Т.У., 1990; Камалов З.С., 1992), цитогенетические изменения в лимфоцитах периферической крови в оценке эффективности лечения больных с остеогенной саркомой (Полатова Д.Ш., 2015)

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что иммунная система находится в центре всех предпринимаемых в настоящее время попыток улучшить эффективность онколитической терапии, а задача активировать противоопухолевый адаптивный иммунитет является наиболее важной в современной клинической онкологии. Онкоиммунотерапия - это наиболее физиологически адекватный подход, который разоблачает уловки, снимает маску с неопластического процесса и возобновляет сражение с помощью собственного врожденного и адаптивного иммунитета.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно – исследовательских работ Республиканского специализированного научно–практического медицинского центра онкологии и радиологии и в рамках прикладных научных проектов по темам: ITD – 1109-11/3-10849 «Разработка новых технологий в изучении формирования множественной лекарственной устойчивости при злокачественных опухолях различной локализации и путей ее преодоления» (2009-2011); Ф-4.3.7. «Изучение молекулярных факторов иммунитета у онкологических больных» (2009-2014гг.).

Цель исследования: оптимизация методов иммунологической коррекции в процессе онкологической терапии у больных со злокачественными новообразованиями.

Задачи исследования:

изучить системное влияние ЭМРВТ (электромагнитной радиоволновой терапию) в эксперименте на соматические клетки, гематологические и иммунологические показатели;

изучить морфометрические данные и морфологическую картину привитой опухоли и гематологических органов в эксперименте при воздействии ЭМРВТ;

оценить клинико-иммунологическое состояние первичных больных РМЖ для выявления особенностей иммунореактивности;

определить неблагоприятные критерии клинического течения РМЖ (HER2/+, интратуморальная пролиферативная активность);

оценить эффективность проводимой ЭМРВТ у больных РМЖ;

провести сравнительный анализ непосредственных результатов мультимодального оптимизированного подхода в лечении РМЖ с традиционной терапией;

оптимизировать метод иммунологической коррекции в процессе онколитической терапии.

Объект исследования. За период с 2017-2022 гг. были взяты 196 онкологических больных с различными локализациями опухолей, находившихся стационарно в филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, и 100 лабораторных белых крыс.

Предмет исследования: периферическая кровь человека и экспериментальных животных, которая использовалась для проведения гематологических, биохимических, морфологических, гистологических и

иммунологических анализов. Также были проведены иммуногистохимические и морфологические исследования опухолевой ткани и некоторых органов.

Методы исследования: использовались экспериментальные методы, общеклинические, гематологические, биохимические, морфологические, иммуногистохимические, иммунологические, инструментальные, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

впервые в эксперименте у привитой опухоли животных при системном воздействии ЭМРВТ доказано снижение роста, массы за счёт активации апоптоза трансформированных опухолевых клеток и выявлено отрицательное влияние на паренхиматозные органы (печень, селезенка), гематологические, иммунологические показатели и соматические клетки;

впервые в эксперименте с привитой опухолевой модели животных при системном воздействии ЭМРВТ выявлено повышение уровня гемоглобина, общее число лимфоцитов и снижение лейкоцитов, базофилов и моноцитов крови. Иммунологическое исследование показало Т-клеточный дисбаланс, обусловленный подавлением CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ и CD38+ на фоне повышения цитотоксических CD8+, CD20+ и CD56+ маркеров в крови.

впервые у больных РМЖ доказаны положительные сдвиги Т-клеточного иммунодефицита (дефицит CD4+, ИРИ на фоне повышения уровня клеток CD8+, CD38+ и CD95+) и повышение уровня IgG и ЦИК в сыворотке крови при комбинированном лечении ХТ+ЭМРТТ при сравнении с традиционной химиотерапией и ряд положительных изменений (нарастание регресса опухоли и отсутствие метастазов);

впервые выявлен клеточный иммунодефицит при Her-2/neu-положительном раке молочной железы и значительное увеличение количества цитокинов в гуморальном звене (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и VEGF-A) по сравнению с химиотерапией, выражающейся на относительно достоверном уменьшении и прекращении развития опухолевого процесса, а также объективном улучшении течения онкологического заболевания;

впервые установлено, что комплексное применение ХТ + АБЛАСТ в качестве иммунорегуляторного средства в онколитической терапии при различных злокачественных опухолевых состояниях достоверно снижает негативные эффекты химиотерапии и количество сывороточных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и VEGF-A) и нормализуют состояние клеточного иммунодефицита.

Практические результаты исследования:

впервые показана клиническая и иммуномодулирующая эффективность системного воздействия ЭМРВТ аппаратом TOP на организм больных с ЗНО;

оценена клиническая эффективность комплексного подхода ЭМРВТ в сочетании с традиционной терапией в лечении РМЖ с неблагоприятным прогнозом;

выявлено иммунокорректирующее влияние на пациентов с различными формами злокачественных новообразований пероральных иммуномодуляторов RCV и Абласт производства республики Узбекистан; разработан оптимизированный подход иммунологической коррекции в процессе онколитической терапии.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных теоретических, практических подходов и корректным подбором методик исследования, достаточным количеством экспериментальных животных, достаточным объемом выборки больных, контрольной группы, а также примененными в исследованиях взаимодополняющими клинико-лабораторными, иммунологическими, морфологическими и статистическими методами, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что оптимизированный подход иммунологической коррекции в процессе онколитической терапии объясняется тем, что позволяет выявить новые стороны патогенеза заболевания, нормализации состояния клеточного иммунодефицита, проявляющегося усиления апоптоза трансформированных опухолевых клеток, не оказывая отрицательного влияния на паренхиматозные органы (печень, селезенку), гематологические, иммунологические показатели и соматические клетки, на количество гемоглобина в периферической крови, общее количество лимфоцитов, на фоне повышения клеток CD8+, CD20+ и CD56 снижения базофилов, моноцитов количества CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ и CD38+ клеток, клеточный иммунодефицит при Ner-2/neu РМЖ и резкое снижение количества цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и VEGF-A) гуморального звена, резкое снижение количества цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и VEGF-A).

Практическая значимость исследования заключается в том, что установлена клинико-иммунологическая эффективность системного воздействия ЭМРВТ аппаратом TOP при онкологических заболеваниях, эффективность интеграции ЭМРВТ с традиционной комплексной терапией у больных РМЖ с неблагоприятным прогнозом, обосновано применение местных иммуномодуляторов RCV и АБЛАСТ при различных формах злокачественных новообразованиях, а также разработанный оптимизированный иммунокорректирующий подход в процессе онколитической терапии позволяет предотвратить прогрессирование онкологического процесса.

Внедрение результатов исследования.

1. Значение научной новизны: впервые в эксперименте у привитой опухоли животных при системном воздействии ЭМРВТ доказано снижение роста, массы за счёт активации апоптоза трансформированных

опухолевых клеток и не выявлено отрицательное влияние на паренхиматозные органы (печень, селезенка), гематологические, иммунологические показатели и соматические клетки.

Значимость научной новизны: системное использование ЭМРВТ при злокачественных новообразованиях ускоряет процесс апоптоза трансформированных опухолевых клеток без негативного влияния на соматические клетки, паренхиматозные органы (печень, селезенку), гематологические и иммунологические показатели.

Внедрение научной новизны в практику: полученные экспериментально научно-практические сведения стали основой для проведения клинических испытаний в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его региональных филиалах (филиалы в г.Ташкенте и Бухаре) (решение Президиума Государственного центра экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники № 25 от 22.08.2019 г.)

Социальная эффективность научной новизны состоит из следующих: •системное влияние переменными электромагнитными радиоволнами технологией ТОР при злокачественных новообразованиях резко минимизирует количество гематологических и иммунологических осложнений; •происходит регрессия злокачественного процесса через активации апоптоза.

Экономическая эффективность научной новизны состоит из следующих: экономический показатель за период госпитализации больного с онкологическим заболеванием: по преискуранту Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра, на курс лечения в больнице раком молочной железы больного расходуется лекарство на химиотерапию на сумму 2 597 762 сум. Если учитывать сокращение курса лечения на 25% (2 курса), то общая экономическая эффективность разработанного подхода на одного больного составит 5 195 524 сум. За счет уменьшения всех расходов по наблюдаемым 82 больным количество сэкономленного фонда составило 426 032 968 сум.

Вывод: внедрение на практику нового разработанного подхода дает возможность сэкономить бюджетные и внебюджетные средства на 5 195 524 сум за счет 1 больного раком молочной железы.

Расширенное применение научной новизны: результаты научных инноваций внедрены в лечебные учреждения здравоохранения и издано методические рекомендации «Мультимодальная терапия злокачественных новообразований с применением радиоволн средней частоты» (справка №8 н-з/355 от 06.07.2022 года, выданная департаментом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.)

2. Значение научной новизны: впервые в эксперименте с привитой опухолевой модели животных при системном воздействии ЭМРВТ выявлено повышение уровня гемоглобина, общее число лимфоцитов и снижение лейкоцитов, базофилов и моноцитов крови. Иммунологическое исследование

показало Т-клеточный дисбаланс, обусловленный подавлением CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ и CD38+ на фоне повышения цитотоксических CD8+, CD20+ и CD56+ маркеров в крови.

Значимость научной новизны: впервые определена клиническая и иммунологическая эффективность системного влияния ЭМРВТ с помощью технологии TOP на организм при злокачественных новообразованиях.

Внедрение научной новизны в практику: полученные экспериментально научно-практические сведения стали основой для проведения клинических испытаний в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его (г.Ташкент, Бухара и Ташкентская область) региональных филиалах (решение Президиума Государственного центра экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники № 25 от 22.08.2019 г.).

Социальная эффективность научной новизны состоит в следующем: использование электромагнитных радиоволн средней частоты в лечении злокачественной опухоли послужило регрессии и уменьшению процесса развития. Влияние технологией TOP электромагнитными радиоволнами при злокачественных новообразованиях обеспечивает регрессию процесса путем усиления апоптоза и нормализации показателей иммунологического статуса организма.

Экономическая эффективность научной новизны: экономический показатель за период госпитализации больного с онкологическим заболеванием: по преискуранту Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра, на курс лечения в больнице раком молочной железы больного расходуется лекарство на медикаментозную химиотерапию на сумму 2 597 762 сум. Если учесть случаи, когда курс лечения сокращается на 25% (2 курса), то общая экономическая эффективность разработанного оптимизированного подхода составило 5 195 524 сум на одного пациента. Под нашим наблюдением находился 82 пациента, за счет сокращения общих расходов на курс лечения сумма сэкономленных средств составила 426 032 968 сум.

Вывод: внедрение на практику нового разработанного оптимизированного иммунокорректирующего подхода при раке молочной железы на 1 больного дает возможность сэкономить бюджетные и внебюджетные средства на 5 195 524 сум.

Расширенное применение научной новизны: результаты научных разработок внедрены в лечебные учреждения здравоохранения и издано методические рекомендации «Мультимодальная терапия злокачественных новообразований с применением радиоволн средней частоты» (справка №8 н-з/355 от 06.07.2022 года, выданная департаментом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан).

3. Значение научной новизны: впервые у больных РМЖ доказаны положительные сдвиги Т-клеточного иммунодефицита (дефицит CD4+, ИРИ на фоне повышения уровня клеток CD8+, CD38+ и CD95+) и повышение уровня IgG и ЦИК в сыворотке крови при комбинированном лечении ХТ+ЭМРТТ при сравнении с традиционной химиотерапией и ряд положительных изменений (активации регресса опухоли и отсутствие метастазов).

Значимость научной новизны: заключается в определении клинической и иммунологической эффективности системного влияния ЭМРВТ технологией TOP при злокачественных новообразованиях, разработке комплексного подхода ЭМРВТ, наряду с традиционной терапией в лечении рака молочной железы с неблагоприятным прогнозом и возможностью предупреждения прогрессии болезни.

Внедрение научной новизны в практику: полученные научно-практические результаты внедрены в практическую деятельность клинических отделений Бухарского и Ташкентского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Социальная эффективность научной новизны состоит в следующем: путем применения комплексного ЭМРВТ при раке молочной железы ощутимо улучшаются результаты лечения больных, наблюдаемые осложнения при химиотерапии проходят в легкой степени, развитие метастазы не наблюдается и улучшается качество жизни больных.

Экономическая эффективность научной новизны: экономический показатель за период госпитализации больного с онкологическим заболеванием: по преискуранту Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра, на курс лечения в больнице раком молочной железы больного расходуется лекарство на медикаментозную химиотерапию на сумму 2 597 762 сум. Если учесть случаи, когда курс лечения сокращается на 25% (2 курса), то общая экономическая эффективность разработанного оптимизированного подхода составило 5 195 524 сум на одного пациента. Под нашим наблюдением находился 82 пациента, за счет сокращения общих расходов на курс лечения сумма сэкономленных средств составила 426 032 968 сум.

Вывод: внедрение на практику нового разработанного оптимизированного иммунокорректирующего подхода при раке молочной железы на 1 больного дает возможность сэкономить бюджетные и внебюджетные средства на 5 195 524 сум.

Расширенное применение научной новизны: результаты научных инноваций внедрены в лечебные учреждения здравоохранения и издано методические рекомендации «Мультимодальная терапия злокачественных новообразований с применением радиоволн средней частоты» (справка №8 н-з/355 от 06.07.2022 года, выданная департаментом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан).

4. Значение научной новизны: впервые выявлен клеточный иммунодефицит при Her-2/neu-положительном раке молочной железы и значительное увеличение количества цитокинов в гуморальном звене (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и VEGF-A) по сравнению с химиотерапией, выражающейся на относительно достоверном уменьшении и прекращении развития опухолевого процесса, а также объективном улучшении течения онкологического заболевания.

Значимость научной новизны: клеточный иммунодефицит при Her-2/neu-положительном раке молочной железы и значительное уменьшение количества цитокинов в гуморальном звене (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и VEGF-A), а также определение нормализации клеточного иммунодефицита комментируется возможностью раскрытия новых сторон патогенеза болезни.

Внедрение научной новизны в практику: полученные научно-практические результаты внедрены в практическую деятельность клинических отделений Бухарского и Ташкентского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: за счёт применения иммуномодуляторов местного производства в процессе онколитической терапии ЗНО происходит значительное улучшение общих результатов лечения и качества жизни пациентов, процесс онколитической терапии протекает мягко с меньшим количеством осложнений.

Экономическая эффективность научной новизны: экономический показатель за период госпитализации больного с онкологическим заболеванием: по прейскуранту Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра, на курс лечения в больнице раком молочной железы больного расходуется лекарство на медикаментозную химиотерапию на сумму 2 597 762 сум. Если учесть случаи, когда курс лечения сокращается на 25% (2 курса), то общая экономическая эффективность разработанного оптимизированного подхода составило 5 195 524 сум на одного пациента. Под нашим наблюдением находился 82 пациента, за счет сокращения общих расходов на курс лечения сумма сэкономленных средств составила 426 032 968 сум.

Вывод: внедрение на практику нового разработанного оптимизированного иммунокорректирующего подхода при раке молочной железы на 1 больного дает возможность сэкономить бюджетные и внебюджетные средства на 5 195 524 сум.

Расширенное применение научной новизны: по внедрению научных инноваций в учреждении Министерства здравоохранения по теме: «Оптимизированный иммунокорректирующий подход к терапии злокачественных новообразований» имеется документ №8 н-з/355 от

06.07.2022 года, выданный департаментом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

5. Значение научной новизны: впервые установлено, что комплексное применение ХТ + АБЛАСТ в качестве иммунорегуляторного средства в онколитической терапии при различных злокачественных опухолевых состояниях достоверно снижает негативные эффекты химиотерапии и количество сывороточных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и VEGF-A) и нормализует состояние клеточного иммунодефицита.

Значимость научной новизны: заключается в снижении прогрессирования путем использования в лечебных мероприятиях оптимизированного иммунокорректирующего подхода, уменьшения онколитических осложнений у больных злокачественными новообразованиями и повышения экономических показателей.

Внедрение научной новизны в практику: полученные научно-практические результаты внедрены в практическую деятельность клинических отделений Бухарского и Ташкентского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: за счёт применения иммуномодуляторов местного производства в процессе онколитической терапии ЗНО происходит значительное улучшение общих результатов лечения и качества жизни пациентов, процесс онколитической терапии протекает мягко с меньшим количеством осложнений.

Экономическая эффективность научной новизны: экономический показатель на период нахождения 1 больного на стационаре: согласно прейскуранту Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии 1 курс лечения в стационаре показал, что на медикаментозную химиотерапию больному, находящегося на лечении с диагнозом саркома мягких тканей, израсходовано 11 958 400 сум. Если учесть случаи, когда курс лечения сокращается на 25%, то общая экономическая эффективность разработанного оптимизированного подхода составила 3 907 400 сум на одного пациента. Под нашим наблюдением находились 55 пациентов, за счет сокращения общих расходов на курс лечения сумма сэкономленных средств составила 214 907 000 сум.

На курс медикаментозной химиотерапии на 1 больного с диагнозом рак легкого, находящегося на лечении в стационаре, согласно прейскуранту Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии затрачено 8 миллионов 293 тысячи сумов. Если учесть случаи, при которых стандартный курс лечения сокращается на 25%, тогда общая экономическая эффективность разработанного подхода составляет 16 млн 586 тыс. сум. За время нашего наблюдения за 59 пациентами общая сумма сэкономленных средств составила 978 млн 574 тыс. сум за счет снижения общих затрат.

Вывод: согласно полученным результатам внедрение разработанного оптимизированного подхода при лечении 1 больного саркомой мягких тканей дало экономический эффект в размере 3 907 400 сум, а также за счёт 1 больного, проходящего лечение рака легкого, экономия общих затрат составила 16 586 000 сумов.

Расширенное применение научной новизны: по внедрению научных инноваций в учреждении Министерства здравоохранения по теме: «Оптимизированный иммунокорректирующий подход к терапии злокачественных новообразований» имеется документ №8 н-з/355 от 06.07.2022 года, выданный департаментом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, из которых 11 журнальных статей - в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 8 - республиканских и 3 -зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, включающих обзор литературы, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 198 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, 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 «**Современный взгляд на вопросы иммунотерапии в онкологии. Проблемы онколитической терапии в медицине (обзор литературы)**» диссертации приводится обзор литературы, в котором проанализированы представления о современном состоянии вопроса по изучаемой проблеме. Проанализирована современная картина проблем, касающихся клинико-лабораторных и иммунологических основ противоопухолевого иммунитета. В этой главе данные литературы обобщены и отражают актуальность проблемы. Представлены основы механизмов физических и медикаментозных иммуностропных методов усиления противоопухолевого иммунитета.

Во второй главе «**Материалы и методы исследований**» диссертации представлены описания методик и используемого материала для проведения собственных исследований, которые легли в основу диссертации.

Дизайн исследования. Первый этап: проведение экспериментальных исследований. Второй этап: проведение клинико-лабораторных характеристик онкологических пациентов. Третий этап: сравнительный анализ результатов у пациентов до и после ЭМРВТ

Характеристика экспериментальных наблюдений. В данном разделе представлены материалы о количестве экспериментальных животных, методах их обработки и описание лабораторных методик их исследований.

Характеристика клинических наблюдений. В этом разделе приведены результаты обследования онкологических пациентов, которые оценивалось с применением клинических, лабораторных, инструментальных и иммунологических методов. Нами проведено комплексное исследование и лечение пациентов с различной локализацией опухолевого процесса (рак молочной железы, рак легкого, саркома мягких тканей) (Таблица 1)

Таблица 1

Распределение пациентов по нозологии и стадии TNM

Нозологическая форма	Количество больных	Стадия TNM			
		T1N0M0	T2N1M0	T3N2M0	T4N2M1
Рак молочной железы	82	12	43	12	15
Рак легкого	59	11	26	9	13
Саркома мягких тканей	55	9	18	11	17
Всего	196	32	87	32	45

Характеристика контроля. Контрольную группу составили 36 лиц аналогичного возраста и пола, практически здоровые на момент обследования.

Методы экспериментальных исследований. В данном разделе приведены конкретные описания гематологических, гистологических и иммунологических методик, которые использовались при проведении экспериментов.

Методы клинических исследований. Здесь был использован комплекс клинико-лабораторных, инструментальных и иммуногистохимических методов исследования.

Электромагнитная радиоволновая терапия. ЭМРВТ осуществлялась с помощью аппарата «ТОР» (технология оперативной реабилитации). Принцип его работы основан на воздействии переменным электромагнитным полем средней частоты 350 ± 15 кГц, длиной волны 909-857 метров, напряжением 12-16V.

Используемые медикаментозные препараты: «RCV». Иммуномодулирующее средство. Является мощным активатором клеточного звена иммунитета, а также фагоцитоза. Усиливает выработку интерферона гамма. «АБЛАСТ». Иммуномодулирующее противовоспалительное

средство. Биологически активная добавка к пище. Сертифицирован: Ts-25519364-007:2022.

В третьей главе **«Результаты изучения эффектов воздействия переменного магнитного поля на гематологические и иммунологические значения экспериментальных животных»** диссертации представлены результаты проделанной работы по изучению эффектов воздействия переменного магнитного поля, генерируемого терапевтическим аппаратом «ТОР» на гематологические и иммунологические показатели периферической крови у экспериментальных животных при лечении злокачественных опухолей. Целью исследования являлось изучение эффектов системного воздействия переменного магнитного поля, генерируемого терапевтическим аппаратом «ТОР» на соматические клетки, динамическая характеристика опухоли, гематологические и основные иммунологические показатели у экспериментальных животных привитые опухолевой моделью. Для реализации поставленных целей и задач использованы 100 экспериментальных белых беспородных крыс. Нами поставлена цель исследовать антропометрические, гематологические, цитологические изменения, которые мы можем наблюдать в течение системного воздействия электромагнитных полей. Для этого экспериментальных животных разделили на 4 группы, некоторым из беспородистых крыс привили опухолевый штамм «саркома Уокера».

Первая группа - это экспериментальные животные с развившимся опухолевым процессом которых подвергли системному воздействию технологией «ТОР» в течение 5 дней, опытная группа. Вторую группу составили экспериментальные животные с развившимся опухолевым процессом без воздействия технологии «ТОР». Третью группу составили экспериментальные животные, интактные на фоне системного воздействия технологией «ТОР» в течение 5 суток и четвертую группу составили экспериментальные животные интактные, без какого-либо воздействия.

Для определения противоопухолевой активности анализ крови забирали до и после системного воздействия ЭМРВТ в ходе эксперимента после воздействия технологией «ТОР» в течение 5 дней. Проводили общий анализ крови и подсчет клеточных элементов периферической крови. А также давали оценку экспрессии CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD20+, CD38+, CD95+ в периферической крови экспериментальных животных до и после забоя на фоне системного воздействия ЭМРВТ.

Так, анализ показал, что не вызывается массовая гибель нормальных клеток, но индуцируется апоптоз трансформированных клеток и пролиферация иммунокомпетентных клеток. Так, торможение роста опухоли по объему составило 45,2%, по массе - 31,7% при сравнении опытной и интактной (без воздействия ТОР) групп крыс с имплантированной опухолью Уокера.

Далее проведен анализ гематологических значений крыс до и после проведения воздействия электромагнитных радиоволн на опухолевые ткани экспериментальных животных. Вначале был изучен гематологический спектр

крыс с привитой опухолью до воздействия переменного магнитного поля. Анализ гематологических значений до проведения переменного магнитного поля показал, что в опытной группе наблюдается базофилия, эозинофилия, нейтропения и лимфопения. При этом все значения были достоверными. После воздействия переменного магнитного поля наблюдается незначительный моноцитоз, нейтрофилез и лимфоциты в пределах нормативных значений. Если провести сравнение, то в группе без воздействия технологией «ТОР» с опухолевым процессом наблюдается базофилия, эозинофилия, миелоцитоз, нейтрофилез и лимфопения, данные все достоверные.

Представлен анализ массы внутренних органов и гематологических показателей по исследованным группам. Установлено, что изученная масса крыс во всех 4-х группах была практически одинаковой. Изучение массы селезенки в контрольной группе составила $0,29 \pm 0,01$ г, тогда как в опытной группе - $0,52 \pm 0,07$ г, в группе опухоли, без воздействия ТОР - $0,77 \pm 0,04$ г, и в группе интактной+ТОР - $0,32 \pm 0,04$ г. Следует отметить, что между исследуемыми группами крыс опытной группы и группы с опухолью без воздействия ТОР наблюдается достоверная разница в массе селезенки. Видно, что масса селезенки в опытной группе была снижена в 1,5 раза по отношению к группе опухоли без применения технологии ТОР.

Изучение массы печени в контрольной группе составило $3,55 \pm 0,52$ г, тогда как в опытной группе - $4,58 \pm 0,56$ г, в группе опухоли, без воздействия технологии ТОР - $5,25 \pm 0,61$ г, и в группе интактной + ТОР - $3,33 \pm 0,48$ г. Следует отметить, что достоверная разница между значениями исследуемых групп крыс выявлена в сравнении между группами контрольной и группы опухоли без ТОР.

Анализ гематологических исследований показал, что в опытной группе уровень гемоглобина в крови крыс не имел достоверной разницы со значениями контрольной группы, и был практически одинаковым. Достоверное снижение уровня гемоглобина наблюдается в группе экспериментальных животных с опухолью без терапии ТОР. Видно, что уровень гемоглобина был снижен по сравнению с контролем в 1,23 раза. В третьей группе видно, что уровень гемоглобина оставался в пределах нормы, то есть никаких нежелательных последствий не выявлено. Также имеются достоверные различия между группами опытной и второй группы с опухолью без применения ТОР. Так, в опытной группе наблюдается достоверное повышение уровня гемоглобина в 1,2 раза по сравнению со значением группы без применения ТОР. Следовательно, применение ТОР на экспериментальных животных с опухолью показывает отсутствие нежелательных эффектов и повышение уровня гемоглобина до уровня контрольных значений.

Изучение количества эритроцитов показало, что в опытной группе и второй группе с опухолью без применения ТОР число эритроцитов в крови крыс было достоверно снижено по сравнению со значениями контрольной группы. Видно, что число эритроцитов было снижено по сравнению

с контролем в 1,2 раза. Следовательно, в группах с опухолью наблюдается достоверное снижение числа эритроцитов в периферической крови, причем в группе с системным воздействием ТОР наблюдается недостоверное повышение числа эритроцитов по сравнению с группой с опухолью без применения ТОР.

Изучение количества тромбоцитов показало, что во второй группе животных с опухолью без применения ТОР число тромбоцитов в крови крыс было достоверно снижено по сравнению со значениями контрольной группы в 1,9 раза. Следовательно, в группе с опухолью с применением и без применения ТОР наблюдается снижение числа тромбоцитов в периферической крови, причем, в группе крыс с опухолью без применения ТОР - самое низкое значение тромбоцитов.

После воздействия переменного магнитного поля наблюдается незначительный моноцитоз, нейтрофилез и лимфоциты в норме. Число иммунокомпетентных клеток увеличилось и наблюдается повышение активности нейтрофилов в 2 раза по сравнению с данными до и без воздействия переменного магнитного поля, также увеличение фагоцитарного потенциала и функциональной гетерогенности гранулоцитов. Эффекторные лейкоциты также были увеличены в 2,1 раз. После электромагнитных воздействий показатели, характеризующие активность и/или функциональный потенциал лейкоцитов в периферической крови, становятся выше, чем при опыте без воздействия ЭМРВТ ($p < 0,05$).

В 1 группе – базофилия, эозинофилия, нейтрофилез, лимфопения. Во 2 группе – базофилия, эозинофилия, миелоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, моноцитоз. В 3 группе - базофилия, незначительный моноцитоз.

Проведены иммунологические исследования, которые включали возможность изучения рецепторного молекулярного аппарата клеточного звена иммунитета, то есть Т- и В-лимфоцитов с применением специфических Моноклональных антител, предназначенных для экспериментальных животных. Так анализ клеток первичного звена иммунитета показал, что наблюдается повышение активности нейтрофилов в 2 раза по сравнению с данными до и без воздействия переменного магнитного поля. Также нам удалось увидеть увеличение фагоцитарного потенциала нейтрофилов в повышении захватывающей функции, то есть в поглощении убитых стафилококков, что показывает усиление фагоцитарной активности нейтрофилов.

Иммунологические исследования проводились в следующих группах крыс: 1 гр. – крысы с опухолью, которым провели системное воздействие технологией «ТОР» в течение 5 дней; 2 гр. – крысы с развившимся опухолевым процессом без воздействия технологии «ТОР»; 3 гр. – крысы, интактные с системным воздействием технологии «ТОР» в течение 5 дней; 4 гр. – крысы, интактные без какого-либо воздействия. В данной главе представлены иммунологические параметры экспериментальных животных, в частности крыс с развившейся злокачественной опухолью. Изучены особенности иммунореактивности крыс на фоне воздействия аппарата

«ТОР». В зависимости от воздействия или без были исследованы экспрессия основных маркеров Т- и В-клеточного иммунитета у животных. Разделение на группы животных представлено выше. Относительное число лимфоцитов были достоверно подавлено в 1 и 2 группах животных с опухолью по сравнению с данными группы контроля ($p < 0,05$). Причем, в первой группе с применением «ТОР» наблюдается достоверное повышение числа лимфоцитов при сравнении со значением 2-й группы в 1,5 раза, где не применяли технологию «ТОР» и число лимфоцитов было достоверно снижено. Далее, анализ экспрессии маркеров Т - клеточного звена иммунитета показал, что относительное содержание CD3+Т-лимфоцитов было достоверно снижено в первой и второй группах животных с опухолевым процессом по сравнению с данными контрольной группы. Причем, в первой группе животных экспрессия CD3+ была повышена по отношению ко 2-й группе без применения электромагнитной терапии. Полученные нами результаты были достоверно различимы и представлены в таблице ($p < 0,05$). Так, относительное число CD3+Т-лимфоцитов в 1-й группе животных было повышено в 1,3 раза по сравнению со значением второй группы крыс без применения «ТОР» ($p < 0,05$).

При анализе Т-клеточного звена иммунитета, включающего характеристику субпопуляций CD4+Т-хелперов и CD8+Т-лимфоцитов выявлено подавление субпопуляции CD4+ Т-хелперов/индукторов у животных относительно контрольной группы. Так, экспрессия CD3+CD4+ на лимфоцитах животных была подавлена в группах с опухолью по сравнению с интактными животными ($p < 0,001$). Экспрессия CD4+ на Т-хелперах/индукторах в группе крыс с опухолью была подавлена в 1,4 раза по сравнению с контрольными данными. Причем, в 1-й группе животных наблюдается повышение экспрессии в 1,2 раза по сравнению со значением 2-й группы животных. Следует отметить, что показатели лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-хелперов/индукторов в группах животных с опухолью были подавлены, однако в группах с применением электромагнитных волн средней частоты наблюдается достоверное повышение лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-хелперов/индукторов, и эта разница оказывается достоверной. Данный факт говорит о том, что наблюдается дефицит в популяции Т-лимфоцитов при развитии опухоли, который обусловлен преимущественным подавлением числа CD4+Т-хелперов/индукторов, являющимися необходимым звеном в образовании клеток – киллеров, осуществляющих непосредственную элиминацию опухолевых клеток.

В группе животных с системным воздействием «ТОР» наблюдалось существенное достоверное повышение относительного числа CD3+CD8+ Т-лимфоцитов по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Однако между исследуемыми группами достоверных различий не наблюдалось.

Далее было рассмотрено соотношение CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс – ИРИ), который был достоверно подавлен в группе животных с опухолью в сравнении со значением контрольной группы

($p < 0,05$). Причем, в группе животных с опухолью без применения технологии «ТОР» наблюдается самое низкое значение ИРИ, которое составило 0,81 при контрольном значении 1,7. То есть, подавление ИРИ было в 2 раза ниже значения контроля. Видимо, подавление ИРИ происходит за счет снижения относительного числа CD3+CD4+Т-лимфоцитов и повышения относительного содержания CD3+CD8+Т-лимфоцитов.

Следует, что в группе животных с привитой опухолью выявлен Т - клеточный дисбаланс, который скорее всего проявляется клеточным иммунодефицитом, сформированным на фоне опухолевого процесса. Данный Т-клеточный иммунодефицит был сопряжен с подавлением основных иммунорегуляторных субпопуляций CD3+CD4+Т-хелперов/индукторов на фоне повышения CD3+CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, и вследствие этого, подавлением Иммунорегуляторного индекса. На фоне воздействия электромагнитных волн аппаратом «ТОР» наблюдается улучшение состояния Т-клеточного иммунитета. Причем, это выражается в повышении содержания основных иммунорегуляторных Т-лимфоцитов. Более того, следует отметить, что мы не видим выраженной иммуностимуляции, что показано в группе здоровых животных с воздействием «ТОР»

Анализ экспрессии маркера поздней активации CD95+ на активированных лимфоцитах в периферической крови у животных показало, что в группах животных с опухолью эти показатели были достоверно повышены при сравнении с данными интактных животных. Причем, в группе животных без воздействия ЭМРВТ наблюдается достоверное повышение экспрессии данного маркера CD95+ по сравнению с данными животных с системным воздействием ЭМРВТ, что было достоверно различимо ($p < 0,05$).

Экспрессия активационных маркеров CD38+ на лимфоцитах показала, что в группах животных с опухолью без воздействия ТОР и с системным воздействием ТОР аппарата значения данного маркера были $24,11 \pm 1,13$ и $29,4 \pm 0,35$. Видно, что наблюдается достоверное повышение CD38+ у всех животных с опухолью, причем, на фоне применения ЭМРВТ мы наблюдаем достоверное снижение данного значения при сравнении значений групп между собой и с данными контрольной группы. Так видно, что в группе с опухолью с ТОР данное значение повышено по отношению к группе контроля в 1,3 раза, в группе опухоли без ТОР воздействия – в 16 раз, в группе здоровых животных с системным воздействием ТОР – значения не различались. Так, наблюдается достоверное повышение активационных маркеров лимфоцитов, в частности маркеров поздней активации, которые способствуют поддержанию воспалительного процесса и продукции про- и противовоспалительных цитокинов, которые могут оказывать как истощающее, так и повреждающее действие.

В четвертой главе **«Результаты изучения эффективности воздействия переменного магнитного поля на морфологические показатели экспериментальных животных»** диссертации представлены экспериментальные морфологические данные как критерии оценки эффективности противоопухолевой терапии. Так, были использованы

стандартные гистологические методы для оценки эффективности воздействия используемых электромагнитных радиоволн у экспериментальных животных.

С этой целью белых беспородных крыс подвергли воздействию переменного магнитного поля - модуляции амплитуды 350 ± 15 кГц средней частоты, генерируемых портативным устройством «ТОР» по 30 минут в течение 7 дней. В качестве контроля были взяты интактные крысы. Животным, которым было проведено воздействие «ТОР» и контрольной группе, трансплантировали опухолевый штамм Уокера. Каждый день проводился осмотр состояния животных обеих групп. В течение 5 дней в обеих группах наблюдался рост опухоли. В группе животных, которым предварительно было проведено воздействие «ТОР», наблюдалось уменьшение опухоли, образование струпа на месте изъятия опухоли. У контрольных животных рост опухоли продолжался и через 9 дней все животные погибли.

Морфометрические исследования показали, что, на основании наших наблюдений, у животных опытной группы на месте образования опухоли появился рубец и восстановился волосяной покров. Все животные выжили и были забиты через 2 месяца, гибели животных не наблюдалось. При забое были взяты кровь на иммунологические анализы и органы (селезенка и печень) животных для морфометрических исследований. Морфометрический анализ органов крыс опытной группы показал наличие недостоверного снижения массы селезенки (0,72г) по сравнению с нормальными животными (0,95г). Масса печени крыс опытной группы составила 5,9г по сравнению с 7,61г у нормальных животных. Но для подтверждения этого факта были проведены повторные исследования, которые показали, что 33,3% крыс из контрольной группы после трансплантации опухолевого штамма погибли через 7 дней, через 12 дней погибли остальные 66,7%. Крысы из группы с предварительным облучением 70% погибли через 12 дней, 30% прожили 20 дней, что на 1,7 раз дольше, при условии высокой температуры. Таким образом, данное устройство ТОР не обладает какими-то губительными или повреждающими свойствами, а, напротив, нами выявлены репаративные свойства. Результаты: воздействие переменного поля - модуляции амплитуды средней частоты, генерируемых технологией «ТОР» на опухолевые клетки и ткани крыс с имплантированной опухолью Уокера показало, что оно не вызывает массовой гибели клеток, но индуцирует апоптоз трансформированных клеток и пролиферацию иммунокомпетентных клеток.

Так, торможение роста опухоли по объему составило 45,2%, по массе - 31,7% при сравнении опытной и контрольной (без воздействия ТОР) групп крыс с имплантированной опухолью Уокера. Гистологическая картина органов крыс с высокой пролиферацией клеток тканей (печень и селезенка) и не затронутых опухолевым процессом соответствует норме. Так, усиление противоопухолевой эффективности ЭМРВТ вследствие комплексного применения сопровождается морфофункциональными изменениями. Также

был исследован тимус, который показал повышение лимфопрولیферативной активности в тимусе на фоне системного воздействия электромагнитных волн, что выразилось в снижении стромально-паренхиматозного коэффициента в 1,6 раза ($p < 0,05$) и тенденции к увеличению размеров коркового вещества долек тимуса ($p < 0,01$) относительно данных животных без воздействия волн. Более высокая лимфопрولیферативная активность в тимусе коррелировала с достоверным увеличением относительной площади коркового вещества долек тимуса в 1,2 раза и снижением стромально-паренхиматозного коэффициента в 1,32 раза по сравнению с данными нормы. Так, в периферических органах иммунной системы, то есть в селезенке, в отличие от тимуса, не удалось выявить различий между исследованными воздействиями по показателям лимфопрولیферативной активности. Следовательно, в результате проведенных исследований были получены несколько количественных характеристик в центральном органе иммунной системы при противоопухолевых эффектах среднеинтенсивных электромагнитных воздействий. Таким образом, воздействие переменного магнитного поля- модуляции амплитуды средней частоты, генерируемых терапевтическим аппаратом «ТОР», на опухолевые клетки и ткани крыс с имплантированной опухолью Уокера не вызывает массовой гибели клеток, но индуцирует апоптоз и пролиферацию клеток. Торможение роста опухоли по объему составило 45,2%, по массе – 31,7% при сравнении 1 и 2 групп крыс с имплантированной опухолью Уокера.

Гистологическая картина органов крыс с высокой пролиферацией клеток (печень и селезенка) и не затронутых опухолевым процессом соответствует норме. 24.01.2018г. 10шт. белых беспородных крыс подвергли воздействию переменного магнитного поля, генерируемого терапевтическим аппаратом «ТОР», по 30 минут в течение 7 дней (с 24.01 по 02.02). В качестве контроля были взяты интактные крысы. 06.02.2018 г. Животным, которым было проведено воздействие «ТОР» и в контрольной группе, трансплантировали опухолевый штамм Уокера. Каждый день проводился осмотр состояния животных обеих групп. В течение 5 дней в обеих группах наблюдался рост опухоли (06.02 по 10.02). С 10.02.2018 г. в группе животных, которым предварительно было проведено системное воздействие «ТОР», наблюдалось уменьшение опухоли, образование струпа на месте изъязвления опухоли. У контрольных животных рост опухоли продолжался и 15.02 2018 г. все животные погибли. У животных опытной группы на месте образования опухоли появился рубец и восстановился волосяной покров. Все животные выжили и были забиты 02.04.2018 г. При забое были взяты кровь на иммунологические анализы и органы (селезенка и печень) животных для морфометрических исследований.

Морфометрический анализ органов крыс опытной группы показал недостоверное снижение массы селезенки (0,72г) по сравнению с нормальными животными (0,95г). Масса печени крыс опытной группы составила 5,9 г по сравнению с 7,61г у нормальных животных. Гибель

животных из первой группы не достигнута. Крысы из второй группы погибли через 9 дней после трансплантации опухолевого штамма.

Для подтверждения этого факта мы провели повторные исследования по изучению эффектов воздействия магнитного поля генерируемых терапевтическим аппаратом «ТОР» на опухоли экспериментальных животных. При проведении исследований согласно договору №5 от 30.10.2017 г. было использовано 26 штук экспериментальных животных (20 шт. крысы белые беспородные опытные, 6 контрольные). 25.06. 2018г. 20шт. белых беспородных крыс подвергли воздействию переменного магнитного поля, генерируемого терапевтическим аппаратом «ТОР», по 30 минут в течение 7 дней (с 25.06 по 05.07). В качестве контроля были взяты интактные крысы без воздействия «ТОР». 11.07.2018 г. всем 26 крысам перевели саркому Уоккера. Каждый день проводился осмотр состояния животных обеих групп. В течение 5 дней в обеих группах наблюдался рост опухоли. Крысы из контрольной группы после трансплантации опухолевого штамма погибли через 7 дней - 33,3% (2/6), через 12 дней – 66,7% (4/6). Крысы из группы с предварительным облучением - 70% (14/20) погибли через 12 дней, 30% (6/20) прожили 20 дней, что в 1,7 раз дольше, при условии высокой температуры. Таким образом, данное устройство ТОР, обладает иммуномодулирующим воздействием, стимулируя адаптационные реакции организма. При проведении клинических исследований необходимо выполнить полный комплекс изучения роли иммунной системы в протекторном противоопухолевом действии терапевтического аппарата «ТОР».

В пятой главе **«Оценка эффективности электромагнитной радиоволновой терапии в процессе онколитической терапии»** диссертации описаны результаты собственных клинических исследований, которые является логическим продолжением представленной в предыдущих главах эффективности экспериментальных исследований. Основанием для проведения клинических исследований явилось решение Президиума комитета новой медицинской техники и хозрасчётные договора с филиалами РСНПМЦОиР МЗ РУ. Для определения приоритетов исследования оценено клинко-иммунологические состояния первичных больных РМЖ (рак молочной железы) и изучение особенности иммунной системы женщин РМЖ. Далее оценена эффективность применения ЭМРВТ в комплексе онколитической терапии. Согласно литературным данным основными методами онколитической терапии является полная или частичная декструкция опухоли. С этой целью применяют: противоопухолевую лекарственную терапию (все виды); лучевую терапию (все виды); хирургическое лечение; онколитическую виротерапию; фотодинамическую терапию и др. Из-за масштабности и сложности материала наша работа представлена на примере лечения пациентов раком молочной железы и раком мягких тканей с применением в комплексе онколитической терапии электромагнитной радиоволновой терапией. Далее будут рассмотрены результаты по оценке эффективности онколитической терапии в комплексе с

применением электромагнитной терапии пациентам РМЖ. Чтобы представить поэтапные результаты лечения, необходимо поэтапно описать основные клинические и иммунологические данные, полученные на фоне комплексной терапии. Так, вначале будут представлены результаты иммунологических исследований пациентов с онкологическими заболеваниями.

Целью работы явилось изучение особенностей иммунной системы женщин РМЖ до и после применения ЭМРВТ. Данная работа заключается в изучении основных параметров иммунной системы, то есть в исследовании иммунореактивности женщин с поздним выявлением онкологического процесса, которые не подверглись противоопухолевой терапии. Для сравнения и выявления особенностей иммунореактивности женщин РМЖ были использованы данные контрольной группы из 34 здоровых лиц аналогичного возраста и пола, практически здоровых на момент обследования. Нами обследованы 64 женщины РМЖ со средним возрастом $56,7 \pm 6,3$ лет. Нами выявлен Т - клеточный иммунодефицит при РМЖ, который был сопряжен с дисбалансом основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов). Экспрессия CD20+ на В-лимфоцитах была достоверно повышена в группе женщин РМЖ по сравнению с данными контрольной группы. Так, относительное число CD20+ В-лимфоцитов в группе РМЖ было повышено в 1,2 раза относительно контроля ($p < 0,05$). Абсолютное число В-лимфоцитов было снижено в сравнении со значением контрольной группы. Таким образом, при РМЖ наблюдалась повышенная экспрессия CD20+ на В-лимфоцитах и некоторая тенденция к повышению сывороточных IgG и IgA в периферической крови.

Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов позволило выявить тенденцию к повышению IgG и IgA в группе женщин РМЖ, однако достоверных отличий не выявлено. Следовательно, состояние иммунной системы при РМЖ характеризуется наличием дисбаланса основных субпопуляций (CD4+ и CD8+) и активацией гуморального звена иммунитета. Гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением концентрации IgG и ЦИК мелких величин.

Состояние иммунитета для HER2-позитивного РМЖ характеризовалось разнонаправленными изменениями в состоянии клеточного и гуморального звеньев иммунной системы женщин РМЖ с и без гиперэкспрессии Her-2/neu. Для женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu оказались характерными выраженное снижение общего числа лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, иммунорегуляторного индекса при повышении числа Т - цитотоксических лимфоцитов, ЕКК, несущих маркер CD56+ и повышение концентрации IgG и ЦИК 4%. Следовательно, результаты анализа позволили выявить клеточный иммунодефицит у всех женщин РМЖ, причем у женщин с гиперэкспрессией Her-2/neu наблюдался глубокий Т – клеточный иммунодефицит за счет выраженного дисбаланса основных иммунорегуляторных клеток CD4+ и CD8+.

Исследуя гуморальные факторы иммунитета, нами выявлено повышение IgG в сыворотке периферической крови пациентов РМЖ с гиперэкспрессией. CD56+ маркеры на ЕКК были повышены у 93,3%, что свидетельствовало об активном участии ЕКК в противоопухолевом иммунном ответе. Анализ активационных маркеров выявил повышение экспрессии CD38+ на активированных лимфоцитах в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией, что свидетельствует об активации лимфоцитов в ответ на выраженную антигенную стимуляцию, которая наиболее характерна при гиперэкспрессии Her-2/neu. Неблагоприятной формой РМЖ считается HER2-положительный рак молочной железы.

В данной главе представлены результаты исследований по изучению интратуморальной экспрессии CD – маркеров при РМЖ. Целью настоящего исследования была иммуногистохимическая оценка (ИГХ) экспрессии основных иммунобиологических CD – лимфоцитарных маркеров, также являющихся интратуморальными маркерами пролиферации и апоптоза в самой ткани опухоли. Исследование иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоль, проводили аналогично; определяли уровни экспрессии лимфоцитов с маркерами Т- и В-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) в ткани молочной железы. Иммуногистохимическое исследование образцов ткани РМЖ интратуморально выявило, что изучение основных CD - маркеров дифференцировки Т-лимфоцитов - CD3+ не было выявлено ни в одном образце ткани, что свидетельствует о том, что зрелых Т-лимфоцитов с маркером CD3+ не идентифицировано. Однако отсутствие зрелых интратуморальных лимфоцитов свидетельствует о наличии других лимфоцитов с маркерами, объясняющими отсутствие зрелых лимфоцитов. При изучении экспрессии CD20+ в ткани опухоли выявлена как высокая, так и умеренная экспрессии в образцах ткани РМЖ. Так, высокая экспрессия CD20+ идентифицирована в 47% случаях, умеренная экспрессия - в 27% и отрицательная экспрессия - в 27% случаев. Следовательно, не выявлено лимфоидной инфильтрации CD3+ (Т-лимфоцитов) на фоне значительной лимфоидной инфильтрации CD20+ (В-лимфоцитами) в образцах женщин с РМЖ, что характерно именно для злокачественных новообразований в тканях. Высокая интратуморальная экспрессия CD4+ наблюдалась у 48,2%; умеренная экспрессия – в 33,4% и отрицательная экспрессия – в 21% случаев. Следовательно, наличие высокой и умеренной экспрессии CD4+ свидетельствует о пролиферативной активности клеток, т.е. о выработке медиаторов пролиферации, чем и объясняется высокая активность пролиферации при злокачественном процессе. В свою очередь, высокая экспрессия CD8+ в образцах тканей наблюдалась в 12%, умеренная экспрессия – в 27% и отрицательная экспрессия – в 61,9%. Следовательно, значительно выражена отрицательная экспрессия CD8+ интратуморально, что свидетельствует о низкой цитотоксической литической функции, т.е. в способности распознавать и уничтожать атипичные клетки, что также характерно для злокачественного процесса. Как видно, преобладающим типом интратуморальных лимфоцитов в опухолевой ткани при

злокачественном процессе стали маркеры CD4+. Также выявлено преобладание экспрессии CD4+ над экспрессией CD8+, что является неблагоприятным критерием.

Далее, нами проанализированы основные параметры иммунитета пациентов РМЖ на фоне онколитической терапии. Представлены основные параметры иммунитета, в сравнении, до терапии и после применения курса традиционной химиотерапии, а также применения курса традиционной химиотерапии в комплексе с ЭМРВТ. В работу вошли пациенты РМЖ с неблагоприятным течением онкологического процесса которые нуждались в оптимизации методов традиционной онколитической терапии. Так, состояние иммунной системы при РМЖ на фоне ХТ и ХТ+ЭМРВТ характеризуется достоверным различием. Показано, что на фоне комбинированной ХТ+ЭМРВТ терапии наблюдается достоверное повышение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, ИРИ на фоне снижения Т-цитотоксических лимфоцитов. Значения CD20+ достоверно повышены в группе женщин после ХТ+ЭМРВТ в 1,3 раза, CD16+ снижены в 1,3 раза на фоне ХТ+ЭМРВТ по сравнению с данными после ХТ. CD38+ повышены в группе больных до лечения, причем, после ХТ и ХТ+ЭМРВТ наблюдается достоверное снижение в 1,2 и 1,4 раза, соответственно. Причем значения CD38+ в группе до лечения были максимальными, и самые низкие выявлены в группе пациентов после комбинированной ХТ+ЭМРВТ. Значения CD95+ повышены в группах больных после ХТ и ХТ+ЭМРВТ в 1,33 и 1,1 раза соответственно. Достоверная разница выявлена в данных значениях после ХТ и ХТ+ЭМРВТ. ЦИК крупный был достоверно повышен в группах после ХТ и ХТ+ЭМРВТ в 1,6 и 1,3 раза, соответственно. На фоне комбинированной терапии значение ЦИК крупный достоверно снижается по сравнению с данными после ХТ. ЦИК мелкий в группах после ХТ в 1,6 раза ниже по сравнению с данными до лечения. А в группе ХТ+ЭМРВТ наблюдается достоверное подавление ЦИК ниже значений до лечения, что свидетельствует о благоприятном воздействии электромагнитной терапии на клеточные факторы иммунитета и врожденные механизмы иммунной системы.

Сравнительный анализ непосредственных результатов мультимодального оптимизированного подхода в лечении РМЖ с традиционной терапией показал, что улучшение итоговых показателей и выживаемости при РМЖ возможно в случае сочетания раннего выявления и последующего эффективного лечения с использованием комплекса существующих методов онколитической терапии. Поэтому, на фоне традиционной противоопухолевой терапии был использован метод ЭМРВ. Лечение хорошо вписывается в систему традиционной терапии и позволяют поэтапно воздействовать на процессы ликвидации опухоли. В связи с этим был проведен курс терапии в комплексе с применением ЭМРВТ. В качестве аппарата для неспецифической иммунокоррекции использована технология «ТОР» с нелокализованной точкой воздействия с помощью медной катушки на тело больного, который воздействует на иммунную систему переменным

магнитным полем в диапазоне средних частот 350 ± 15 кГц, при длине волны 909-857 метров и с энергией воздействия в 20V. Данный метод относится к физическим методам иммунокорректирующей терапии.

Перед окончанием курса химиотерапии (за 7-10 дней) пациент начинает принимать препараты, подавляющие взрывной рост опухолевых клеток. В группу таких препаратов могут входить Абласт (Узбекистан), Целекоксиб, Аспирин, Метформин, препараты селена и другие. Эта стадия продолжается в течение 15-25 дней. Во время следующей, восстановительной стадии (1 - 2 месяца), больной принимает адаптогены (препараты Жень-Шеня, Элеутерококка, витамина С и D3 и другие препараты) и продолжает курс терапии с ТОР по определенной схеме. В это время определяется эффективность пройденного курса. При неполном разрушении опухоли, после восстановительного периода, вышеизложенный курс с учетом необходимых корректировок, особенно в средствах химиотерапии, может быть повторен. Следует отметить, что целью проведения данного оптимизированного подхода является хотя бы частичная регрессия опухолевой массы и отсутствие дальнейшего ее роста.

Цель исследования: провести сравнительный анализ непосредственных результатов мультимодального оптимизированного подхода в лечении РМЖ с традиционной терапией. Больные разделены на две группы: контрольная, получивших традиционную терапию, и основная группа в которой к традиционной терапии добавлена сопроводительная иммунокорректирующая медикаментозная терапия с системным воздействием ЭМРВ. Важной задачей было обеспечение сопоставимости основной и контрольной групп, без которых невозможно объективное сравнение непосредственных результатов лечения. Сопоставимость была достигнута путем подбора пациентов контрольной группы по параметрам пациентов основной группы, при этом учитывались только возраст, стадия процесса, комбинация медикаментозной терапии и оценка качества жизни по международной шкале ECOG и Карновского.

Оптимизированный курс мультимодального подхода начинается с неспецифической коррекции системы иммунитета: больным ежедневно в течение 14 суток в дневное время осуществляют системное воздействие ЭМРВТ длиной 909-857 метров с диапазоном средней частоты электромагнитного спектра технологией ТОР внешнего колебательного контура 350 ± 15 кГц и напряжением 12-16 V в течение 30 минут с амплитудной модуляцией для 1 курса терапии [14 сеансов], затем повторяют 2 курс аналогичного воздействия [минимально 10 сеансов] в динамике лечения с 15 дневным интервалом. При этом радиоволны диапазона средней частоты передаются в катушку соленоид и непосредственно при соприкосновении с телом человека начинают системно воздействовать. После проведения такого подготовительного курса начинается курс, направленный на деструкцию опухоли согласно Guideline. Перед окончанием курса химиотерапии (за 7-10 дней) по стандартной схеме пациент начинает принимать препараты, подавляющие взрывной рост

опухолевых клеток. В группу таких препаратов могут входить Абласт, Целекоксиб, Аспирин, Метформин, препараты селена и другие (общая продолжительность 15-25 дней). Во время следующей, восстановительной стадии (1-2 месяца), больные принимают адаптогены (препараты Жень-Шеня, элеутерококка, витамина С и D3 и др.) и продолжают курс ЭМРВ по определенной схеме.

Следует отметить, что целью проведения данного мультимодального подхода является хотя бы частичная регрессия (лизис) опухолевой массы и отсутствие дальнейшего ее роста. Так, оценка эффективности предлагаемой методики мультимодального подхода проводилась в зависимости от времени наступления частичного лизиса, уменьшения объема опухолевого образования и региональных лимфоузлов с применением визуальной диагностики изменения иммунологических показателей, улучшения качества жизни пациентов.

Одним из критериев оценки явилось время начала наступления лизиса опухоли. Показана статически значимая разница при проведении предлагаемой ЭМРВТ и его комбинациях по сравнению с традиционной ($p < 0,05$), в контрольной группе время начало наступления лизиса составил 22 сутки, в основной – 5 суток. При визуальной диагностике (предпочтение давали УЗИ, кроме использования МСКТ и маммографии) определялись размеры опухоли и региональных лимфатических узлов, регресс перифокального воспалительного процесса, эхокартина лизирования опухоли. Выявлена разница времени наступления и уменьшения объема опухолевого образования, увеличенных регионарных лимфатических узлов предлагаемой мультимодального подхода по сравнению с традиционной ($p < 0,05$).

Нами был изучен спектр про- и противовоспалительных цитокинов на фоне применения электромагнитной радиоволновой терапии в комплексе с химиотерапией. Изучены сывороточные концентрации следующих цитокинов (IL-1 β , TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-гамма) у больных РМЖ на фоне ХТ и ХТ+ЭМРВ. По данным анализа видно, что в группе пациентов РМЖ на фоне ХТ с ЭМРВ наблюдается подавление провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1бетта, ФНО-альфа, ИЛ-6, на фоне снижения ИЛ-10.

Так, ИЛ-1 бетта был повышен в группах до лечения. Однако после ХТ и ХТ+ЭМРВ наблюдалось снижение ИЛ-1 бетта в 1,7 раза и в 2,2 раза соответственно. ФНО-альфа был повышен в группах до лечения, после ХТ и ХТ+ЭМРВ наблюдалось снижение в группе с применением ТОР в 3,5 раза и просто ХТ - в 1,8 раза. ИЛ-6 был повышен в группах до лечения, после ХТ и ХТ+ЭМРВ - в 8 раз, в 9,5 раз и в 1,15 раз, соответственно, относительно контрольных данных. ИЛ-10 был повышен в группах до лечения, после ХТ и ХТ+ЭМРВ - в 2,4 раза, в 3,4 раза и в 1,2 раза, соответственно, относительно контрольных данных. ИФН-гамма повышена в группах до лечения, после ХТ и ХТ+ЭМРВ - в 1,5 раз, снижен 2,4 раза и в 1,2 раза, соответственно, относительно контрольных данных. Так, видно, что на фоне химиотерапии наблюдаются выраженные изменения в продукции цитокинов. Так, уровни

провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 бета, ФНО-альфа и ИЛ-6, значительно подавляются на фоне ХТ, проведенной в комплексе с ЭМРВ терапией. Причем, именно в группе после ХТ+ЭМРВ терапии наблюдается приближение к значениям нормы по сравнению с данными групп женщин с РМЖ. Следовательно, обнаружено значительное повышение сывороточного ИЛ-1 бета и ФНО- α в группах пациентов с РМЖ, что может служить определенным критерием для оценки состояния иммунитета при онкологических процессах.

Оценка эффективности воздействия ЭМРВ в основной группе показала, что у 77,8% больных выявлен полный регрессирующий эффект, у 14,8% - частичный и у 7,4% - объективное улучшение опухолевого процесса. Ни в одном случае прогрессирование опухоли не выявлено. В контрольной группе у 44 68,8% выявлен полный эффект, у 21,8% - частичный и у 9,4% - прогрессирование опухолевого процесса.

Аналогичные результаты по изучению работы иммунной системы на фоне ХТ и ХТ+ЭМРВ терапии получены у больных с саркомой мягких тканей. Обследованы 34 пациента с саркомой мягких тканей со средним возрастом $44,6 \pm 1,6$ года, из них мужчин было 21 и женщин - 13. Анализ результатов ЭМРВТ показал, что из 54 больных у 10 (18%) проведена ЭМРВТ в виде монотерапии, ЭМРВТ в сочетании с химиотерапией - у 18 (34%) больных, ЭМРВТ с последующим хирургическим удалением опухолевого процесса проведена у 13 (24%) больных и ЭМРВТ с иммунокорректирующей терапией также у 13 (24%) больных. Оценка эффективности показала, что из 54 больных у 2 (4%) выявлен полный эффект, у 42 (78%) - частичный и у 10 (18%) - стабилизация опухолевого процесса. Ни в одном случае прогрессирование опухоли не выявлено. Проведенное исследование показало, что электромагнитная радиоволновая терапия может иметь хорошие перспективы в лечении злокачественных опухолей.

Проведение иммунологических исследований показало, что воздействие электромагнитного поля изменяет продукцию основных цитокинов, тем самым оказывая противовоспалительную активность, которая была продемонстрирована посредством секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и усиленной продукции противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10. Поскольку воспаление тесно связано с раком и, вероятно, увеличивает риск прогрессирования онкопроцесса из-за хронического воспаления, системное воздействие ЭМРВТ может быть потенциальным подходом к лечению рака из-за возможности продукции цитокинов, обладающих выраженным противовоспалительным потенциалом. На клеточном иммунном уровне происходит активация Т-клеточного звена иммунной системы, стимуляции Т-цитотоксических лимфоцитов, что способствует снижению повреждающего действия радиоволн среднего диапазона на иммунокомпетентные клетки.

В шестой главе «Исследование сопроводительной медикаментозной оптимизированной иммуннокоррекции в процессе онколитической терапии» диссертации говорится об иммунотерапии, которая была применена пациентам ЗНО. Так, непосредственные клинические результаты лечения показали, что клиническая эффективность выявлена у 4% случаев с полным эффектом регресса опухоли, у 78% - частичной и у 18% наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Ни в одном случае прогрессирование опухоли не выявлено. Проведенное исследование показало, что электромагнитная радиоволновая терапия может иметь достойное место в лечении злокачественных опухолей.

Непосредственные иммунологические результаты медикаментозной терапии показали, что на фоне комплексной терапии ХТ+АБЛАСТ наблюдается достоверное повышение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, ИРИ на фоне снижения Т-цитотоксических лимфоцитов. Экспрессия CD20+ на В-лимфоцитах была достоверно повышена в группе женщин ХТ+АБЛАСТ по отношению группы женщин после ХТ. Так, число В-лимфоцитов было повышено в 1,5 раза по отношению к группе больных после ХТ ($p < 0,05$). CD16+ были снижены в 1,4 раза на фоне ХТ+АБЛАСТ по сравнению с данными после ХТ ($p < 0,05$). Значения CD38+ были повышены в группе больных до лечения. На фоне ХТ и ХТ+АБЛАСТ наблюдается достоверное снижение в 1,2 и 1,7 раза, соответственно. Причем значения CD38+ в группе до лечения были максимальными, и самые низкие выявлены в группе пациентов после комбинированной ХТ+АБЛАСТ. Значения CD95+ были повышены в группе больных после ХТ и ХТ+АБЛАСТ в 1,3 и 1,1 раз соответственно. Достоверная разница выявлена в данных значениях после ХТ и ХТ+АБЛАСТ ($p < 0,05$).

Анализ циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови позволил выявить достоверное повышение 3% ЦИК в группах после ХТ и ХТ+АБЛАСТ в 1,3 и 1,8 раза, соответственно. Это свидетельствует об онколитическом воздействии препаратов на опухоль, что выражается скорее всего в лизисе опухоли, повышении провоспалительного потенциала и повышении крупных циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови. Видно, что на фоне комбинированной терапии значение ЦИК крупного размера достоверно снижается по сравнению с данными после ХТ. Анализ циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови позволил выявить достоверное повышение 4% ЦИК в группах после ХТ в 1,6 раза по сравнению с данными до лечения.

А в группе ХТ+АБЛАСТ наблюдается достоверное подавление ЦИК ниже первоначальных значений, что свидетельствует о благоприятном воздействии терапии на иммунную систему. Следовательно, состояние иммунной системы при РМЖ на фоне ХТ и ХТ+АБЛАСТ характеризуется достоверным различием в группах по изменению показателей иммунитета. Так, показано, что на фоне комбинированной ХТ+АБЛАСТ терапии наблюдается достоверное повышение общего числа лимфоцитов,

T – клеточного иммунитета, T-лимфоцитов, T-хелперов/индукторов, ИРИ на фоне снижения T-цитотоксических лимфоцитов, повышения В-лимфоцитов, снижения CD16+ ЕКК. CD38+ повышены в группе больных до лечения, причем, после ХТ и ХТ+ЭМРВ наблюдается достоверное снижение в 1,2 и 1,4 раза соответственно. Выявленные нами изменения свидетельствуют об противоопухолевом эффекте препарата АБЛАСТ. Так, проведенный курс сопроводительной медикаментозной терапии продемонстрировал весьма хорошую, положительную динамику и был довольно легко перенесен пациентом.

Далее, нами проанализированы основные медиаторы воспаления, которые могут участвовать в противоопухолевом процессе под воздействием онколитической терапии. Так, была изучена продукция ФНО-альфа, ИЛ-6 и фактора роста сосудов в сыворотке периферической крови. Содержание ФНО-альфа в группах больных с ХТ и ХТ+АБЛАСТ было снижено по сравнению с данными до лечения в 1,86 и 1,3 раза. Видно, что на фоне медикаментозной терапии наблюдается достоверное повышение ФНО-альфа, который является важным провоспалительным цитокином, обеспечивающим лизис опухолевых клеток.

Уровень ИЛ-6 в группе больных с ХТ был повышен в 1,3 раза по сравнению с данными до лечения. А в группе ХТ+АБЛАСТ был снижен в 2,9 раз. Причем, при сравнении между группами наблюдается достоверная разница в подавлении ИЛ-6 на фоне применения АБЛАСТ в 3,4 раза. Этот факт показывает нам выраженный противовоспалительный гуморальный эффект, который проявляется в подавлении ИЛ-6, являющегося важным маркером неблагоприятного прогноза и течения заболевания.

Также целью исследования явилось изучение содержания VEGF в сыворотке периферической крови женщин с РМЖ. Содержание VEGF-A в сыворотке крови больных остеосаркомой было повышено в сравнении с нормой в 15 раз. У больных РМЖ этот показатель оказался равен $152,7 \pm 9,67$ нг/мл. Результаты показали, что существует прямая зависимость между экспрессией VEGF-A и степенью злокачественности опухоли, а также процессами метастазирования. При применении медикаментозной онколитической терапии с АБЛАСТ наблюдается снижение продукции VEGF-A, который был снижен в 1,8 раз у женщин ХТ+АБЛАСТ по сравнению с данными женщин до ХТ. А при сравнении с группой с ХТ уровень VEGF-A был понижен в 3,5 раза. Полученные данные еще раз доказывают роль VEGF-A в распространенности и прогрессировании заболевания. Следовательно, маркер VEGF-A может служить важным диагностическим и прогностическим критерием в лечении. Таким образом используемые медикаментозные методы иммунокоррекции не только предварительно активировали функции различных факторов системы иммунитета, но и повышали общую резистентность организма, снижая синтез факторов агрессивности опухоли. Главное в предлагаемом подходе - восстановить и поддерживать на должном уровне системы

иммунологического контроля, которые бы оставались активными в условиях, разрушающих опухоль, онколитической терапии.

Нами предложена следующая схема терапии наиболее часто встречаемых онкозаболеваний с учётом препаратов и технологий, зарегистрированных в Республике Узбекистан: курс терапии начинается в комплексе на фоне традиционной терапии. В качестве аппарата для неспецифической иммунокоррекции используют технологию «ТОР», которая системно воздействует на иммунные клетки человеческого организма. Затем в комплекс добавляется препарат RCV, который активизирует цитотоксические функции макрофагов и увеличивает количество активных CD-4+ и CD8+ Т- лимфоцитов. Для деструкции опухоли могут быть использованы любые варианты химиотерапии, лучевой терапии, фотодинамической терапии и другие виды лечения, направленные на интенсивное разрушение клеток опухоли. Сюда же можно отнести и хирургические методы. Все это приводит только к усилению противоопухолевого иммунитета. Главное периодически осуществлять клинический и лабораторный контроль за состоянием пациента, не допуская ухудшения его состояния. Перед окончанием курса химиотерапии, пациент начинает принимать препараты, подавляющие взрывной рост опухолевых клеток. В группу таких препаратов входят Абласт, Целекоксиб, Аспирин, Метформин, препараты селена и другие. Это стадия продолжается в течение 15-25 дней. При неполном разрушении опухоли, после восстановительного периода, вышеизложенный курс, с учетом необходимых корректировок, особенно в средствах химиотерапии, может быть повторен. Следует заметить, что целью проведения данного терапевтического курса является хотя бы частичная регрессия (лизис) опухолевой массы и отсутствие дальнейшего ее роста. Не следует стремиться быстро и любыми способами уничтожить всю опухоль до последней клетки, так как это может усилить и без того выраженные эффекты интоксикации организма и иммуносупрессии. В целом, описание данного клинического опыта может быть интересно в плане некоторых новых подходов к ведению пациентов с онкологическими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Системное воздействие ЭМРВТ в эксперименте показало, что не наблюдается отрицательное влияние на паренхиматозные органы, гематологические и иммунологические значения. Отсутствует гибель соматических клеток, индуцируется апоптоз трансформированных опухолевых клеток.

2. Мониторинг системном воздействии ЭМРВТ в группе привитой опухоли наблюдалось повышение уровня гемоглобина, общее число лимфоцитов; показало снижение лейкоцитов, базофилов и моноцитов в периферической крови у экспериментальных животных. Иммунологические исследование показало Т-клеточный дисбаланс, обусловленный подавлением CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ и CD38+ на фоне повышения цитотоксических

CD8+, CD20+ и CD56+ в периферической крови у экспериментальных животных.

3. Изучение морфометрических данных в эксперименте выявило снижение массы селезенки в 1,5 раза, массы печени - в 1,3 раза у привитых опухолевой модели животных с ЭМРВТ. Наблюдается торможение роста по объему на 45, 2%, а по массе - на 31,7% у привитых опухолевой модели животных с ЭМРВТ.

4. В условиях Узбекистана РМЖ клинически выявляется после проявления синдрома опухолевидного образования. Клеточный иммунный ответ при РМЖ характеризовался выраженным Т-клеточным иммунодефицитом, который проявляется дефицитом CD4+, ИРИ на фоне повышения CD8+ клеток. Также наблюдалось повышение экспрессии CD38+ и CD95+ на лимфоцитах, IgG и ЦИК мелких величин.

5. В условиях Узбекистана методом ИГХ выявлена значительная доля Her-2/neu позитивного РМЖ. При гиперэкспрессии Her-2/neu характеризовалась выраженным снижением общего числа лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, ИРИ при повышении числа Т - цитотоксических лимфоцитов.

6. Оценка терапевтической эффективности лечения РМЖ на фоне комплексной терапии ХТ+ЭМРВ позволила выявить целый ряд положительных эффектов. Оценка клинической эффективности показала, что у 77, 8% больных РМЖ и подвергнутых комплексной терапии ХТ+ЭМРВТ выявлен полный эффект регресса опухоли, у 14, 8% - частичный и у 7, 4% - объективно стабилизация онкологического процесса. Ни в одном случае прогрессирования опухоли не выявлено. Клеточный иммунный ответ проявился усилением Т – клеточного звена: увеличение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, ИРИ на фоне снижения Т-цитотоксических лимфоцитов. Цитокинный баланс проявляется в сторону снижения концентрации IL-1 β , ИЛ-6, IL-10, и ФНО.

7. Применение сопроводительной медикаментозной иммунокоррекции в процессе противоопухолевой терапии установлено, что комплексная терапия по схеме ХТ+АБЛАСТ, позволяла резко снизить негативные эффекты ХТ, клинически проявляющейся у большинства пациентов. В результате этого отмечается повышение общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, ИРИ на фоне снижения Т-цитотоксических лимфоцитов, CD38+, CD95+ и ЦИК. Продукция ФНО-альфа, ИЛ-6 и VEGF-A была значительно снижена.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL
ON THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY
AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SABIROV DJAKHONGIR RUZIEVICH

**OPTIMIZING IMMUNOLOGICAL CORRECTION METHODS IN
ONCOLOGIC THERAPY**

**14.00.36– Allergology and immunology
14.00.14 – Oncology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT–2023

The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan in B2019.2.DSc/Tib366.

Dissertation has been done at Tashkent Medical Academy.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) has been posted on the website of Scientific Council (www.immunology.uz) information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific consultants:

Ignatov Peter Evgenovich

Doctor of Science in Biology, Professor

Gafur-Akhunov Mirza Aliyrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Garib Feruz Yusupovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Polatova Djamilya Shogayratovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical University

Protection will be held "25" 08 2023 at 14⁰⁰ o'clock at the meeting of the scientific council DSc. 02/30, 12.2019, Tib.50.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of Immunology and Human Genomics (registered for the number 38) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on « 1 » 08 2023 y.
(Mailing report number 4 on « 1 » 08 2023 y.)



T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

N.P. Nabieva

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor,

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research work To improve the results of combined treatment and optimize the methods of immunological correction in the course of oncolytic therapy in patients with malignant neoplasms.

The object of the research. For the period from 2017-2022. 196 oncological patients with various localizations of tumors were taken permanently in the branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and 100 laboratory white rats.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time in an experiment in an accustomed tumor of animals with systemic exposure to EMRVT, a decrease in growth and weight was proved due to the activation of apoptosis of transformed tumor cells and no negative effect on parenchymal organs (liver, spleen), hematological, immunological parameters and somatic cells was detected;

for the first time in an experiment with a grafted tumor model of animals with systemic exposure to EMRVT, an increase in the level of hemoglobin, the total number of lymphocytes and a decrease in leukocytes, basophils and blood monocytes were revealed. An immunological study showed a T-cell imbalance caused by the suppression of CD3+, CD4+, IRI, CD95+ and CD38+ against the background of an increase in cytotoxic CD8+, CD20+ and CD56+ in the blood.

for the first time in patients with breast cancer, positive changes in T-cell immunodeficiency (CD4+ deficiency, IRI against the background of an increase in the level of CD8+, CD38+ and CD95+ cells) and an increase in the level of IgG and CIC in blood serum were proven in the combined treatment of CT + EMRTT compared with traditional chemotherapy and a number of positive changes (increase in tumor regression and absence of metastases);

for the first time revealed cellular immunodeficiency in Ner-2/neu-positive breast cancer and a significant increase in the number of cytokines in the humoral link (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α va VEGF-A) compared with chemotherapy expressed in relatively significant reduction and cessation of the development of the tumor process, as well as an objective improvement in the course of cancer;

for the first time it was established that the complex use of CT + ABLAST as an immunoregulatory agent in oncolytic therapy in various malignant tumor conditions significantly reduces the negative effects of chemotherapy and the amount of serum cytokines (TNF- α , IL-6 and VEGF-A) and normalizes the state of cellular immunodeficiency.

Implementation of research results. Based on the results of a scientific study on the optimization of immunological correction methods in the process of oncological therapy:

approved methodological recommendations "Optimized immunocorrective approach to the treatment of malignant neoplasms" (certificate of the Ministry of Health No. 8 n-z / 355 of 07/06/2022). The introduction of scientific results has led to the timely use of an optimized immunocorrective approach in the prevention of relapses and progression of the tumor process;

approved methodological recommendations "Multimodal therapy of malignant neoplasms using a radio wave of the medium frequency range" (certificate of the Ministry of Health No. 8 n-z / 355 dated 06.07.2022). The introduction of scientific results with the use of medium frequency radio waves during oncolytic therapy has served to reduce relapses and progression of the oncological process;

The obtained scientific results on optimizing the methods of immunological correction in the process of oncological therapy have been introduced into the practice of healthcare. In particular, in the practical activities of the Tashkent and Bukhara branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (certificate DSc 5a-2/001 dated 14 February 2023 of the Institute of Immunology and Human Genomics). The introduction of the results of the optimized immunocorrective approach into clinical practice has improved the quality of treatment, reduced complications in cancer patients, and increased economic efficiency.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, including a review of the literature and chapters of their own research, conclusions, conclusions and practical recommendations, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 198 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Сабилов Д.Р., Эрматов Н.Ж., Рузиев К.И. Радиоволны диапазона средней частоты для лечения онкологических заболеваний на ранних стадиях (обзор литературы) // Журнал биомедицины и практики. – Ташкент. – 2020. - №2 – С. 698-710. (14.00.00; № 24).

3. Sabirov D.R., Ignatov P.Y., Yusupova O.J. Clinical experience of triple-negative breast cancer treatment // Central Asian Journal of Medicine 2-1-2022. -P 60-66 (14.00.00; <https://uzjournals.edu.uz/tma>).

3. Сабилов Д.Р., Игнатов П.Е., Юсупова О.Ж. Оптимизированный подход к иммунологической коррекции у больных со злокачественными новообразованиями. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2022. - №1. – С. 225-233. (14.00.00; №15).

4. Сабилов Д.Р. Наш мультимодальный оптимизированный подход к проблеме терапии рака с применением радиоволны диапазона средней частоты // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. -2022.- №3-С.123-129. (14.00.00; №3).

5. Sabirov D.R. Study of the influence of the effects of an alternating magnetic field on the morphological parameters of a tumor model of experimental animals // European journal of pharmaceutical and medical research. 2022. №9(8), -P.593-543. (23) SJIF – 6.222.www.ejpmr.com.

6.Sabirov D.R. Some results of experimental researches devoted to the study of alternating magnetic field exposure effects on tumor models // European journal of pharmaceutical and medical research. 2022. №9(7)., -P.74-77 ((23) SJIF – 6.222) .www.ejpmr.com

7.Сабилов Д.Р., Юсупова О.Ж. Особенности иммунореактивности женщин раком молочной железы до начала противоопухолевой терапии // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. -2022.-№4-С.126-131. (14.00.00; №3).

8. Сабилов Д.Р., Юсупова О.Ж. Изучение особенностей иммунной системы у молодых женщин раком молочной железы в зависимости от экспрессии белка Her-2/neu // Журнал теоретической и клинической медицины.Ташкент. -2022.-№4. -С.132-136. (14.00.00; №3).

9. Сабилов Д.Р., Гафур-Ахунув М.А. Сравнительный анализ непосредственных результатов мультимодального оптимизированного подхода в лечении рака молочной железы с традиционной терапией // Клиническая и экспериментальная онкология. -2022.-№3-С.12-21. (14.00.00; №21).

10. Sabirov D.R.,Gafur-Axunov M.A., Yusupova O.J. Analysis of the immediate results of the multimodal method of breast cancer therapy in

comparison with the results of conventional therapy // Central Asian Journal of Medicine № 4/2022.-P 9-21. (14.00.00; <https://uzjournals.edu.uz/tma>).

11. Sabirov Jahongir Ruzievich, Gafur-Akhunov M.A. Description of the Immediate Results of a Multimodal Optimized Approach in the Treatment of Breast Cancer in Combination with Conventional Therapy // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2022, 12(9): 975-982 (14.00.00; № 2).

II бўлим (II часть; part II)

12. Sabirov D.R., Krotov N.F., Rasulov A.E., Ruzieva O.J. Multidisciplinary Approach and Modern Tendency of Surgical Treatment of Esophageal and Cardioesophageal Cancer // INTERNATIONAL CONGRESS ON ANTI-CANCER TREATMENT - 2017 - Eurosites George. – Paris, 2018. P. 123-124.

13. Сабилов Д.Р., Рузиев К.И. Инновационный неинвазивный метод в лечении онкологических заболеваний с применением технологии оперативного лечения // Материалы International Week of innovative ideas "INNOWEEK.UZ-2020" // Наука и инновационное развитие. – Ташкент. – 2020. - № 5 – С. 68-72.

14. Игнатов П.Е., Сабилов Д.Р. Обоснование новых подходов к терапии онкологических заболеваний // Госпитальная медицина: наука и практика. – Москва. – 2021. Том:4, - № 3 – С. 45-47. (РИНЦ-0,247).

15. Сабилов Д.Р., Игнатов П.Е., Гафур-Ахунув М.А., Юсупова О.Ж. Обоснование новых подходов к терапии онкологических заболеваний // Тезисы XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал. – Казахстан. – 2022. Том:10, - № 2 – С. 933.

16. Сабилов Д.Р., Юсупова О.Ж. Обоснованный патогенетический подход к терапии злокачественных новообразований // Илм–Фан инновация ва тараққиёти. Халқаро илмий конференцияси материаллари тўплами – Ташкент. 27.02. 2022. – С. 382-385.

17. Сабилов Д.Р., Игнатов П.Е., Гафур-Ахунув М.А., Юсупова О.Ж. Обоснование новых подходов к терапии онкологических заболеваний // Госпитальная медицина: наука и практика. – Москва. – 2022. Том:5, - № 3 – С. 37-40. (РИНЦ-0,247).

18. Сабилов Д.Р. Перспективы обоснованной медикаментозной иммунокоррекции онколитической терапии // Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии. Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции – Бухара. – 2022. – С. 116.

19. Сабилов Д.Р., Гафур-Ахунув М.А., Юсупова О.Ж. Мультимодальная терапия злокачественных новообразований с применением радиоволны диапазона средней частоты // Сборник тезисов IV Конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан: Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии–Нукус. Клиническая и экспериментальная онкология. Ташкент.–2022.– С. 208.

20. Сабилов Д.Р. Оптимизированный иммунокорректирующий подход к терапии злокачественных новообразований // Методические рекомендации. Ташкент.- 2022. - 27с.

21. Сабилов Д.Р. Мультиодальная терапия злокачественных новообразований с применением радиоволны диапазона средней частоты // Методические рекомендации. Ташкент.- 2022. -28с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 28 .07.2023 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4,8. Адади 100. Буюртма № 085

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**