

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ХОДЖАЕВА НОЗИМА ХАЙРУЛЛАЕВНА**

**ОНКОЛОГИК КАСАЛЛИККА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА  
РЕПРОДУКТИВ САЛОМАТЛИКНИ САҚЛАШ ВА ТИКЛАШ  
СТРАТЕГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШГА МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАР  
ЁНДАШУВ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of Doctor of Science (DSc)**

**Ходжаева Нозима Хайруллаевна**

Онкологик касалликка чалинган беморларда  
репродуктив саломатликни сақлаш ва тиклаш  
стратегияларини ишлаб чиқишга  
мультидисциплинар ёндашув .....3

**Ходжаева Нозима Хайруллаевна**

Мультидисциплинарный подход к разработке  
стратегий сохранения и восстановления  
репродуктивного здоровья у онкологических пациенток .....33

**Khodjaeva Nozima Khayrullayevna**

Multidisciplinary approach to strategy  
development for preserving and restoring  
reproductive health in cancer patients.....62

**Список опубликованных работ**

**Нашр қилинган ишлар рўйхати**

**List of published works.....68**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ХОДЖАЕВА НОЗИМА ХАЙРУЛЛАЕВНА**

**ОНКОЛОГИК КАСАЛЛИККА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА  
РЕПРОДУКТИВ САЛОМАТЛИКНИ САҚЛАШ ВА ТИКЛАШ  
СТРАТЕГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШГА МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАР  
ЁНДАШУВ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.4.DSc/Tib1053-сон рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-сайтида ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий консультант:** **Каххаров Алишер Жамолиддинович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:** **Захирова Наргиза Неъматовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Мамадалиева Яшнар Солиевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Зуфарова Шахноза Алимжановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Мемориал Слоан Кеттеринг Онкология маркази (АҚШ)**

Диссертация ҳимояси 2025 й. «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да соат \_\_\_\_ да Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий даражалар бериш бўйича DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_-сон билан рўйхатдан ўтказилган). манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Диссертация автореферати тарқатилди «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 йилда.

(2025 йил “\_\_\_” \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_-сонли юбориш протоколи реестри).

**М.Н. Тилляшайхов**

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш раис  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А.А. Адилходжаев**

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**М.Х. Ходжибеков**

Илмий даражалар бериш бўйича  
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Сўнгги ўн йилликларда онкологик патологияни ташхислаш ва даволашга ёндашувларнинг такомиллашуви натижасида саломатлик кўрсаткичларининг сезиларли даражада яхшиланиши кузатилмоқда, шунингдек, саратоннинг «ёшариш»га мойиллиги фертилликни сақлаш усулларини клиник амалиётга киритиш зарурлигини тақозо этмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...15 ёшдан 44 ёшгача бўлган беморлар энг юқори яшовчанлик кўрсаткичларига эга бўлиб, беш йиллик кўрсаткичлар ёшга боғлиқ ҳолда ўсманинг жойлашуви ва даволаниш жойига қараб 60 дан 82% гача ўзгариб туради»<sup>1</sup>. Адабиёт маълумотлари онкологик касалликларга чалинган беморларда репродуктив саломатликни сақлашнинг инновацион усулларини ишлаб чиқишдаги динамик тараққиётдан далолат беради. Эришилган ютуқларга қарамай, кейинги тадқиқотларни талаб қиладиган муҳим муаммолар бор бўлиб, уларга Ёрдамчи репродуктив технологияларнинг (ЁРТ) онкологик хавфсизлиги, даволашга фанлараро ёндашувни бирлаштириш зарурати ва барча беморлар учун юқори технологияларнинг мавжудлиги каби масалалар тегишлидир.

Дунёда фертилликни сақлаш соҳасида фаол тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан саратоннинг ҳар хил турлари, уларнинг гистологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, шунингдек, касаллик босқичларининг тухумдон захиралари ҳолатига таъсири, тухумдон тўқималари намуналарини криоконсервация усулларини яхшилаш бўйича ишлар ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш, онкологик хавфсизлик нуқтаи назаридан тухумдон тўқималарини баҳолаш учун иммуногистокимёвий панелни такомиллаштириш, шунингдек, фертилликни сақлаш дастурлари саратондан даволанаётган аёлларнинг ҳаёт сифатига қандай таъсир қилиши ўрганилмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, хавфли ўсмалар билан касалланиш даражасини пасайтириш мақсадида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва улардан фойдаланиш қулайлигини ошириш, диагностика ва даволаш стандартларини ишлаб чиқиш, диспансер ва уйда тиббий хизмат кўрсатишнинг самарали моделларини ишлаб чиқиш, соғлом турмуш қуришни қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> олиш каби вазифалар белгилаб олинди. Бу вазифалар саратон касаллигига чалинган беморларда фертилликни хавфсиз сақлашнинг замонавий усулларини жорий этиш, тиббий ёрдам сифатини янги босқичга кўтариш, ушбу касалликдан ногиронлик ва ўлимни камайтириш имконини беради.

<sup>1</sup> Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги № УП-60-сон «2022–2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «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 республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги.** Диссертация тадқиқоти VI «Тиббиёт ва фармакология» республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.<sup>3</sup>**

Онкофертилик дастурларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг бир қатор тадқиқот марказлари ва олий таълим муассасаларида ўтказилди, жумладан: MD Anderson Cancer Center (АҚШ), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (АҚШ), Mayo Clinic (США), Dana-Farber Cancer Institute (АҚШ), Cleveland Clinic (АҚШ), The University of Texas Southwestern Medical Center (АҚШ), Johns Hopkins Hospital (АҚШ), University of California, Los Angeles (UCLA) (АҚШ), National Cancer Center (Япония), Gustave Roussy Cancer Campus (Франция), The Christie NHS Foundation Trust (Буюк Британия), Princess Margaret Cancer Centre (Канада), Peter MacCallum Cancer Centre (Австралия), Vall d'Hebron University Hospital (Испания), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (Германия), Н.Н. Александров номидаги Республика онкология ва тиббий радиология илмий-амалий маркази (Беларус Республикаси), Н.Н. Петров номидаги илмий тиббий тадқиқот маркази (Россия Федерацияси), Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон).

Онкофертилик концепциясини ишлаб чиқиш соҳасида бир қатор йирик тадқиқотлар ўтказилган, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: болалар онкологиясида ўсмирларда онкофертилик дастурларини танлаш алгоритми ишлаб чиқилган (University of Basel, Базель, Швейцария), автономия ва келажакдаги фертилик муаммолари ўрганилган (Vrije Universiteit Brussel,

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org), [www.mdanderson.org](http://www.mdanderson.org), [www.hopkinsmedicine.org](http://www.hopkinsmedicine.org), [www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org), [www.clevelandclinic.org](http://www.clevelandclinic.org), [www.charite.de](http://www.charite.de), [www.ncc.go.jp](http://www.ncc.go.jp), [www.snuh.org](http://www.snuh.org), [www.petermac.org](http://www.petermac.org), [www.pumch.cn](http://www.pumch.cn), [www.pkucancer.com](http://www.pkucancer.com), [www.samsunghospital.com](http://www.samsunghospital.com), [medicine.cu.edu.eg](http://medicine.cu.edu.eg), [www.regionh.dk/righospitalet](http://www.regionh.dk/righospitalet), [www.ncis.com.sg](http://www.ncis.com.sg), [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru), [new.nmicr.ru](http://new.nmicr.ru), [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru), [www.cancercenter.uz/ru](http://www.cancercenter.uz/ru).

Брюссель, Бельгия), ёрдамчи репродуктив технологиялар ёрдамида аёллар фертиллигини сақлаб қолишни такомиллаштириш (University of Szeged, Albert Szent-Gyorgyi Medical School, Венгрия), овариэктомияда олинган ооцитларни *in vitro* етилтириш технологияларидан фойдаланган ҳолда репродуктив тизим органларида онкологик касалликлари бўлган беморларда фертилликни сақлаб қолиш масалалари (Россия Федерацияси).

Бугунги кунда дунёда онкофертилликка янги ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича бир қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: онкологик амалиётда фертилликни сақлаб қолишни асослаш, тухумдон тўқимасини криоконсервация концепциясини ишлаб чиқиш, фертилликни сақлаб қолиш дастурларига киритиш мезонларини ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Мавжуд адабиётлар таҳлили онкологик ва бошқа касалликлардан даволанаётган аёлларда фертилликни сақлаш муаммоларини тушунишда сезиларли ютуқларга эришилганлигини кўрсатади (M. Lambertini, 2020). Кўпгина тадқиқотлар турли хил кимётерапия ва нур терапиясининг репродуктив тизимга таъсирини таҳлил қилишга бағишланган бўлиб, бу хавфларни башорат қилиш ва фертилликни сақлаб қолишни ҳисобга олган ҳолда оптимал даволаш стратегияларини танлаш имконини беради (F. Cardoso 2019).

Бироқ, эришилган ютуқларга қарамай, муаммонинг айрим жиҳатлари етарлича ўрганилмаган бўлиб, буларга фертилликни пасайтиришга индивидуал мойиллик механизмлари, авлод саломатлиги учун криоконсервация усулларини қўллашнинг узок муддатли оқибатлари, шунингдек, репродуктив фаолиятини сақлашнинг янги, янада самарали ва хавфсиз усулларини ишлаб чиқиш зарурати тегишлидир (H. Irene Su et al. 2025).

Тадқиқотнинг долзарб йўналишлари криоконсервациянинг янги усулларини излаш, тухумдонларни шикастланишдан ҳимоя қилувчи фармакологик омилларни, шунингдек, турли хил ўсмаларнинг фертилликка ўзига хос таъсирини ва бепуштликнинг беморлар учун руҳий-ижтимоий оқибатларини чуқурроқ ўрганишдан иборат (Jensen A.K. 2015). Хулоса қилиб айтганда, сезиларли даражадаги ютуқларга қарамай, мавжуд усулларни такомиллаштириш ва ҳар бир беморнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда даволашга янги шахсий ёндашувларни ишлаб чиқиш мақсадида фертилликни сақлаш соҳасидаги тадқиқотлар давом этмоқда.

Бугунги кунда Ўзбекистонда хавфли ўсмаларнинг эпидемиологияси, ташхислаш ва даволаш соҳасида қуйидаги илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилган: радикал цистэктомиядан кейин сийдик деривацияси усулини танлашнинг жарроҳлик ва физиологик жиҳатлари (Тилляшайхов М.Н. 2009), маҳаллий тарқалган сут беши саратонини даволашни такомиллаштириш йўллари (Алимходжаева Л.Т. 2011); кичик чанок аъзолари экзентерациясидан кейин маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратонида чанок тубини жарроҳлик йўли билан қайта тиклашга янги ёндашувлар (Захирова Н.Н. 2019), сут беши саратонини ташхислаш, даволаш ва прогнозлашда ўсма микромухитининг роли (Каххаров А.Ж. 2023). Бироқ онкологик беморларда фертилликни сақлаб қолиш имкониятлари ўрганилмаган.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация тугалланган олий ўқув юртининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Онкологик патологияни ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини такомиллаштириш, оптималлаштириш ва жорий этиш» мавзуси доирасида бажарилган (давлат рўйхатдан ўтказиш рақами ККРНТ 011900250-сонли).

**Тадқиқот мақсади:** онкологик патологиянинг тухумдонлар резервига таъсирини комплекс баҳолаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган фертилликни сақлашнинг самарали усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

онкологик жараён ва унинг хусусиятларининг тухумдон захираси кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш;

гистологик ва молекуляр-биологик варианты ва онкологик жараён босқичи ҳамда тухумдон захираси кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш;

тухумдон тўқималарини криоконсервация усулини ўзгартириш ва унинг самарадорлигини ўрганиш;

тухумдон тўқималарининг онкологик хавфсизлигини баҳолаш учун ИГК панелини такомиллаштириш;

беморларнинг ҳаёт сифатига фертилликни сақлаш дастурларини қўллаш таъсирини баҳолаш.

**Тадқиқот объекти.** Диссертация иши 467 та кузатувлар таҳлилини ўз ичига олган кенг қамровли тадқиқотга асосланган. Онкологик жараённинг тухумдон захираси кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш учун Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалига (РИОваРИАТМ ТШФ) ташхис қўйиш, даволаш ва диспансер назоратидан ўтиш учун мурожаат қилган сут беги саратони (СБС) ва Ходжкин лимфомаси (ХЛ) билан касалланган 18–45 ёшдаги 123 нафар беморнинг маълумотлари ўрганилди. Назорат гуруҳини худди шу ёшдаги 61 нафар соғлом аёллар ташкил этди. Диссертация ишининг ушбу қисмида даволашдан олдин аёлларнинг антрал фолликулалари ва гормонал ҳолатини (ФСГ, ЛГ, АМГ) баҳолаш амалга оширилди. Тухумдон тўқимасини криоконсервация усулларини қиёсий таҳлил қилиш учун 19 нафар беморнинг 48 та намунаси учта усул: стандарт криоконсервация, модификацияланган криоконсервация ва янги тухумдон тўқимасида IVF-М усули ёрдамида ўрганилди.

ИГК маркерлари панелини такомиллаштириш учун Республика патологик анатомия маркази, РИОваРИАТМ ТШФ ва «Premium diagnostic» хусусий клиникасидан олинган тухумдон метастазлари бўлган 104 нафар беморнинг гистологик намуналари 30 нафар беморнинг нормал тухумдон тўқимаси билан таққосланган.

Фертилликни сақлаб қолиш дастурларининг ҳаёт сифатига таъсирини баҳолаш учун асосий гуруҳлар шакллантирилди: бундай фертилликни сақлаб

қолиш дастурларидан ўтган 75 нафар аёл ва дастурларда иштирок этмаган назорат гуруҳидан 65 нафар аёл.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида лаборатория, нур, патоморфологик ва молекуляр-биологик тадқиқотлар маълумотлари ҳисобланади.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертация ишида лаборатория, нур, патогистологик, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

фертил ёшдаги онкологик касалликларга чалинган беморларда ёшига боғлиқ бўлмаган ҳолда ўсманинг тухумдонларга тизимли таъсири сабабли, антрал фолликулалар сонининг камайиши ҳисобига тухумдон захирасининг муддатидан олдин камайиши кузатилганлиги исботланган;

онкологик жараённинг кечки босқичида ўсманинг паранеопластик фаоллиги ва тухумдонларнинг метастазлар билан бевосита тўғридан-тўғри зарарланиши туфайли ФСГ ва АМГ даражасининг пасайиши билан кечиши исботланган;

HER2neu мусбат ва уч қарра манфий сут беги саратонининг субтурлари биологик хусусиятлари ва тухумдон фаолиятига таъсир қилувчи омилларнинг ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ равишда тухумдон захираси кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатиши исботланган;

Ходжкин лимфомасида умумий симптомларнинг (А тоифа) мавжудлиги ўсма жараёнининг гонадал фаолиятига таъсири, цитокинлар орқали билвосита таъсирлар ва тухумдон фолликуляр аппаратига токсик таъсир кўрсатиши билан боғлиқ равишда антрал фолликулалар даражасини пасайиши исботланган;

Ходжкин лимфомасида ўсма микро муҳитида цитокинлар ишлаб чиқарилиши ва нодуляр склероз билан боғлиқ равишда тухумдон захираси ва фолликулогенез кўрсаткичларининг пасайиши исботланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

онкологик жараённинг тухумдонлар захираси кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш фертиллигининг пасайиш хавфи бўйича беморларни аниқроқ табақалаштиришни таъминлайди ва фертилликни сақлаб қолиш дастурларини танлашда муҳим аҳамиятга эга;

ўсма турлари, уларнинг гистологик ва молекуляр-биологик вариантлари, шунингдек касаллик босқичлари ва тухумдон захираси кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни таҳлил қилиш беморларда репродуктив натижаларни яхшилашга қаратилган индивидуал терапевтик ёндашувларни яратиш учун асос бўлиб хизмат қилади;

тухумдон тўқимасини криоконсервация усулини такомиллаштириш муолажа самарадорлигини ошириш имконини беради;

тухумдон тўқималарининг онкологик хавфсизлигини баҳолаш учун иммуногистокимёвий панелни такомиллаштириш тухумдонларнинг кейинги трансплантацияси билан боғлиқ потенциал хавфларни янада ишончли мониторинг қилиш ва баҳолашни таъминлайди;

фертилликни сақлаш дастурларининг беморлар ҳаёт сифатига таъсирини баҳолаш тиббий ёрдам кўрсатишни оптималлаштириш ва беморларни қўллаб-

қувватлашни яхшилаш бўйича клиник амалиёт учун тавсиялар ишлаб чиқиш имконини беради, бу эса уларнинг руҳий-ҳиссий ҳолатига ва даволанишдан умумий қониқишига ижобий таъсир кўрсатади.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** услубий ёндашув ва объектив клиник-функционал, лаборатория, нур, морфологик, иммунологик, молекуляр-биологик ва статистик тадқиқот усуллари натижалари билан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Ушбу диссертация иши юқори илмий аҳамиятга эга, чунки у онкологик касалликларнинг тухумдон захирасига таъсирини чуқурроқ тушунишга қаратилган бўлиб, бу репродуктив онкология соҳасида янги назарияни ривожлантиришга ёрдам бериши мумкин. Шу билан бирга, тухумдон тўқималарининг криоконсервациялашни модификациялаш ва онкологик хавфсизликни баҳолаш билан ташхислашни такомиллаштириш ҳамда ушбу соҳадаги кейинги илмий ишланмалар учун янги ёндашувларни тақдим этади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти онкологик беморларда фертилликни сақлаб қолишнинг самарали усуллари ишлаб чиқишдан иборат бўлиб, бу даволанишдан кейин ҳаёт сифатини ва репродуктив натижаларни яхшилаш имконини беради. Криоконсервациянинг такомиллаштирилган усуллари ва фертилликни сақлаб қолиш дастурини жорий этиш беморлар учун репродуктив технологияларнинг қулайлиги ва хавфсизлигини оширишга ёрдам беради. Тухумдон захирасини баҳолашга комплекс ёндашув ва клиник амалиётга янги протоколларни жорий этиш тиббиёт мутахассисларига фертилликни сақлаш бўйича янада асосли қарорлар қабул қилишга ёрдам беради, бу эса, ўз навбатида, беморларнинг руҳий зўриқишини камайтириши ва уларнинг умумий саломатлигини яхшилаши мумкин.

**Тадқиқот натижаларини амалга ошириш.** Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 октябрдаги 09/15 -сон қарорига кўра:

*биринчи илмий янгилик:* фертил ёшдаги онкологик касалликларга чалинган беморларда ёшига боғлиқ бўлмаган ҳолда ўсманинг тухумдонларга тизимли таъсири сабабли, антрал фолликулалар сонининг камайиши ҳисобига тухумдон захирасининг муддатидан олдин камайиши кузатилганлиги исботланган. Мазкур илмий янгилик 2025-йил 14-январдаги 3/1-сонли буйруқ асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Жиззах филиалидаги онкомамология бўлимида, шунингдек, 2025-йил 15-январдаги 9-Т- ва 10-Т-сонли буйруқлар асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Қашқадарё филиалидаги онкомамология бўлимида амалиётга татбиқ этилди. Ижтимоий самарадорлиги: тақлиф этилган онкофертилликни баҳолаш усули онкологик касалликка чалинган аёлларда тухумдон захирасининг муддатидан олдин камайишини аниқлаш беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради, шунингдек, у репродуктив саломатликни сақлаш имкониятлари ва мавжуд хавфлар ҳақида хабардорлик даражасини оширади. Иқтисодий самарадорлиги: онкологик беморларда фертилликни сақлаб қолиш ва тиклаш стратегияларини жорий этиш

онкологияга чалинган беморларда профилактик чора-тадбирларни ўз вақтида ўтказиш ва фертиллиқни қўллаб-қувватлаш орқали келажакда бепуштлиқни даволаш ва репродуктив технологияларга давлат бюджети харажатларини 25% га камайтириш имконини беради. Хулоса: онкологияга чалинган аёлларда тухумдонлар захирасининг эрта тугашини аниқлаш эрта аралашув стратегияларини ишлаб чиқиш, беморларнинг психоемоционал саломатлигини қўллаб-қувватлаш имконини беради, бу эса даволашни оптималлаштириш, беморларнинг касалхонада қолиш вақтини қисқартириш, узоқ муддатли тиббий харажатларни камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш орқали 1 нафар бемор учун бюджет маблағларини 25% тежаш имконини беради, бу соғлиқни сақлаш тизимининг иқтисодий кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади.

*иккинчи илмий янгилик:* онкологик жараённинг кечки босқичида ўсманинг паранеопластик фаоллиги ва тухумдонларнинг метастазлар билан бевосита тўғридан-тўғри зарарланиши туфайли ФСГ ва АМГ даражасининг пасайиши билан кечиши исботланган. Мазкур илмий янгилик 2025-йил 14-январдаги 3/1-сонли буйруқ асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Жиззах филиалидаги онкомамология бўлимида, шунингдек, 2025-йил 15-январдаги 9-Т- ва 10-Т-сонли буйруқлар асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Қашқадарё филиалидаги онкомамология бўлимида амалиётга татбиқ этилди. Ижтимоий самарадорлиги: таклиф этилган онкофертиллиқни баҳолаш усули онкологик касаллиги бўлган аёлларда тухумдон захирасининг муддатидан олдин камайишини аниқлаш беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради, шунингдек, у репродуктив саломатлиқни сақлаш имкониятлари ва мавжуд хавфлар ҳақида хабардорлик даражасини оширади. Иқтисодий самарадорлиги: онкологик беморларда фертиллиқни сақлаб қолиш ва тиклаш стратегияларини жорий этиш онкологик беморларда профилактик чора-тадбирларни ўз вақтида ўтказиш ва фертиллиқни қўллаб-қувватлаш орқали келажакда бепуштлиқни даволаш ва репродуктив технологияларга давлат бюджети харажатларини 25% га камайтириш имконини беради. Хулоса: онкологияга чалинган аёлларда тухумдонлар захирасининг эрта тугашини аниқлаш эрта аралашув стратегияларини ишлаб чиқиш, беморларнинг психоемоционал саломатлигини қўллаб-қувватлаш имконини беради, бу эса даволашни таққомиллаштириш, беморларнинг касалхонада қолиш вақтини қисқартириш, узоқ муддатли тиббий харажатларни камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш орқали 1 нафар бемор учун бюджет маблағларини 25% тежаш имконини беради, бу соғлиқни сақлаш тизимининг иқтисодий кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади.

*учинчи илмий янгилик:* HER2neu мусбат ва уч карра манфий сут беги саратонининг субтурлари биологик хусусиятлари ва тухумдон фаолиятига таъсир қилувчи омилларнинг ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ равишда тухумдон захираси кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатиши исботланган. Мазкур илмий янгилик 2025-йил 14-январдаги 3/1-сонли буйруқ асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Жиззах филиалидаги онкомамология бўлимида,

шунингдек, 2025-йил 15-январдаги 9-Т- ва 10-Т-сонли буйруқлар асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Қашқадарё филиалидаги онкомамология бўлимида амалиётга татбиқ этилди. Ижтимоий самарадорлиги: сут беzi саратонининг HER2neu мусбат ва уч қарра манфий кичик турларининг тухумдон захираси кўрсаткичларига салбий таъсирини аниқлаш саратоннинг ушбу тури билан касалланган аёлларнинг репродуктив саломатлигини қўллаб-қувватлашнинг янада мақсадга йўналтирилган стратегияларини ишлаб чиқишга имкон беради, бу эса беморларнинг хавфлар тўғрисида хабардорлигини оширишга, уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва оналик имкониятини сақлаб қолиш учун шароит яратишга ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлиги: ушбу кашфиётнинг жорий этилиши бепуштликни даволаш ва ёрдамчи репродуктив технологиялар учун молиявий харажатларни камайтириш, соғлиқни сақлаш тизимида ресурсларни тақсимлашни оптималлаштириш имконини беради. Ўз вақтида ташхис қўйиш ва фертиллиқни қўллаб-қувватлаш онкологияга чалинган беморларда бепуштликни даволаш билан боғлиқ узок муддатли харажатларни 30 фоизга сезиларли даражада камайтириши мумкин. Хулоса: сут беzi саратонининг HER2neu мусбат ва уч қарра манфий кичик турларининг тухумдон захираси кўрсаткичларига таъсирини аниқлашга асосланган усулларни жорий этиш нафақат саратоннинг ушбу шакллари билан касалланган аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилади, балки бепуштликни даволаш учун иқтисодий харажатларни камайтиришга ёрдам беради, бу эса соғлиқни сақлаш тизимининг самарадорлигини оширади ва даволанишни таққомиллаштириш, беморларнинг касалхонада қолиш вақтини қисқартириш, узок муддатли тиббий харажатларни камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш орқали 1 нафар бемор учун бюджет маблағларини 25% тежаш имконини беради, бу эса соғлиқни сақлаш тизимининг иқтисодий кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади.

*тўртинчи илмий янгилик:* Ходжкин лимфомасида умумий симптомларнинг (А тоифа) мавжудлиги ўсма жараёнининг гонадал фаолиятига таъсири, цитокинлар орқали билвосита таъсирлар ва тухумдон фолликуляр аппаратига токсик таъсир кўрсатиши билан боғлиқ равишда антрал фолликулалар даражасини пасайиши исботланган. Мазкур илмий янгилик 2025-йил 14-январдаги 3/1-сонли буйруқ асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Жиззах филиалидаги онкомамология бўлимида, шунингдек, 2025-йил 15-январдаги 9-Т- ва 10-Т-сонли буйруқлар асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Қашқадарё филиалидаги онкомамология бўлимида амалиётга татбиқ этилди. Ижтимоий самарадорлиги: Ходжкин лимфомасида умумий аломатларнинг мавжудлиги ва антрал фолликулалар даражасининг пасайиши ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш тиббиёт мутахассисларига беморларнинг репродуктив саломатлигини янада самарали мониторинг қилиш имконини беради, бу эса аёлларни уларнинг фертиллиги учун потенциал хавфлар ҳақида яхшироқ хабардор қилишга ёрдам беради ва уларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш бўйича чоратадбирларни ўз вақтида амалга ошириш имконини беради. Иқтисодий

самарадорлиги: Ходжкин лимфомаси бўлган аёлларда гонадал фаолиятини эрта аниқлаш ва тузатиш бепуштликни кеч даволаш учун юқори харажатларни олдини олади, бу эса соғлиқни сақлаш тизимида ресурслардан фойдаланишни сезиларли даражада оптималлаштиради ва давлат бюджетини 20% га тежайди. Хулоса: Ходжкин лимфомасининг умумий белгилари ва антрал фолликулалар даражасининг пасайиши ўртасидаги исботланган боғлиқлик онкологияда аёлларнинг репродуктив саломатлигини қўллаб-қувватлашга комплекс ёндашувни жорий этиш зарурлигини таъкидлайди, бу нафақат беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади, балки соғлиқни сақлашга бўлган иқтисодий юкламаларни камайтиради, даволашни оптималлаштириш, беморларнинг касалхонада қолиш вақтини қисқартириш орқали ҳар бир бемор учун бюджет маблағларини 25% тежаш имконини беради.

*бешинчи илмий янгилик:* Ходжкин лимфомасида ўсма микро муҳитида цитокинлар ишлаб чиқарилиши ва нодуляр склероз билан боғлиқ равишда тухумдон захираси ва фолликулогенез кўрсаткичларининг пасайиши исботланган. Мазкур илмий янгилик 2025- йил 14-январдаги 3/1-сонли буйруқ асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Жиззах филиалидаги онкомамология бўлимида, шунингдек, 2025-йил 15-январдаги 9-Т- ва 10-Т-сонли буйруқлар асосида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт марказининг Қашқадарё филиалидаги онкомамология бўлимида амалиётга татбиқ этилди. Ижтимоий самарадорлиги: Ходжкин лимфомасида нодуляр склерознинг тухумдон захираси кўрсаткичларига таъсирини исботлаш тиббиёт мутахассисларига аёлларнинг репродуктив саломатлиги учун хавфларни ўз вақтида аниқлаш ва баҳолаш имконини беради, уларга оилани режалаштириш ва фертиллиқни сақлаш имкониятларига янада хабардорлик ёндашувини таъминлайди. Иқтисодий самарадорлиги: ушбу илмий янгиликнинг жорий этилиши бепуштликни даволаш харажатларини камайтиришга олиб келиши мумкин, чунки эрта ташхис қўйиш ва тухумдон захирасини сақлаш жараёнига аралашув келажақда ёрдамчи репродуктив технологияларга 25% юқори харажатларни олдини олишга ёрдам беради. Хулоса: Ходжкин лимфомасида нодуляр склероз ва тухумдонлар захирасининг пасайиши ўртасидаги аниқланган боғлиқлик онкологиянинг ушбу шаклига чалинган аёлларнинг репродуктив саломатлигини бошқаришга комплекс ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди, бу уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва соғлиқни сақлаш тизимида молиявий юкламаларни камайтиришга ёрдам беради, даволашни оптималлаштириш, беморларнинг касалхонада қолиш вақтини қисқартириш ҳисобига ҳар бир бемор учун бюджет маблағларини 25% тежаш имконини яратади.

**Н.Х. Ходжаеванинг «Онкологик беморларда репродуктив саломатликни сақлаш ва тиклаш стратегиясини ишлаб чиқишда мултидисциплинар ёндашув»** мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 6 та илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Тошкент давлат стоматология институтининг 2025 йил 18 мартдаги 01-938-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 8 та, жумладан 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 2 та методик тавсияномалар, 13 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, олти боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Материалнинг матн ҳажми 200 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Онкологик беморларда репродуктив саломатликни сақлашнинг замонавий муаммолари**» деб номланган биринчи бобида хавфли ўсмаларнинг замонавий эпидемиологик ҳолати, фертилликни сақлаш ва тиклашнинг замонавий турлари, уларни умумлаштириш ва тизимлаштириш бўйича илмий маълумотлар чуқур таҳлил қилинган. Репродуктив тиббиёт соҳасидаги муаммолар ва ютуқлар муҳокама қилиниб, онкологик беморлар дуч келаётган муаммолар тасдиқланди. Бобда криоконсервация ва ооцитларнинг *in vitro* етилиши каби турли ёндашувлар, шунингдек, хавфсизлик масалалари ва тухумдон тўқималарини криоконсервация қилишнинг ахлоқий жиҳатлари кўриб чиқилган.

Диссертациянинг «**Клиник материал ва тадқиқот усуллари**нинг тавсифи» деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва қўлланилган тадқиқот усуллари умумий тавсифи берилган. Бу ерда клиник материалнинг тавсифи, шу жумладан 467 та кузатув таҳлили келтирилган. Бобда ультратовуш текшируви ва гормонал таҳлил каби тухумдон захирасини баҳолаш учун қўлланилган усуллар тавсифланган. Тадқиқот объекти ва предмети, риоя қилинган ахлоқий меъёрлар аниқланади. Маълумотларни статистик таҳлил қилиш усуллари ҳам муҳокама қилинади.

Қўйилган вазифаларни амалга ошириш учун диссертация тадқиқоти бир неча босқичларга бўлинган. Онкологик жараённинг тухумдон захираси кўрсаткичларига таъсири масаласини ҳал қилиш учун РИОваРИАТМ ТШФ даволанаётган СБС ва ХЛ билан касалланган 18–45 ёшдаги 123 нафар бемор

иштирок этди. Назорат гуруҳини худди шу ёшдаги 61 нафар соғлом аёллар ташкил этди. Тухумдон захирасини баҳолаш антрал фолликулалар сонини аниқлаш учун УТТ ёрдамида, шунингдек, онкологик даволанишни бошлашдан олдин гормонал профилни (ФСГ, ЛГ, АМГ) таҳлил қилиш орқали амалга оширилди. Тухумдон тўқималарини криоконсервация қилишнинг турли усуллари самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш учун 19 нафар бемордан олинган намуналарда (жами 48 та намуна) тадқиқот ўтказилди. Учта усулдан фойдаланилди: стандарт криоконсервация (n=19), модификацияланган криоконсервация (n=19) ва янги тўқима учун (n=19) IVF-M усули.

Самарадорликни баҳолаш олинган ооцитлар сифатини таҳлил қилиш йўли билан амалга оширилди. ИГК маркерлари панелини такомиллаштириш учун Республика патологик анатомия маркази (2000–2024 йй.) ва «Premium diagnostic» хусусий клиникасидан олинган тухумдон метастазалари бўлган 104 нафар беморнинг гистологик намуналаридан, назорат сифатида 30 нафар беморнинг нормал тухумдон тўқимасидан фойдаланилди.

Фертилликни сақлаш дастурларининг ҳаёт сифатига таъсирини баҳолаш учун иккита гуруҳ шакллантирилди: асосий гуруҳ (фертилликни сақлаш ва тиклаш дастурларидан ўтган 75 нафар аёл) ва назорат гуруҳи (бундай дастурларда иштирок этмаган 65 нафар аёл).

Ушбу тадқиқотда тавсифланган барча муолажалар Хельсинки декларациясига мувофиқ амалга оширилди. Барча тадқиқот иштирокчиларидан тадқиқот мақсадлари, тартиби ва эҳтимолий хавфлар ҳақидаги тушунчаларини, шунингдек, уларнинг ихтиёрий иштирокини тасдиқловчи ёзма шаклда розиликлари олинган. Тадқиқот иштирокчилари маълумотларининг махфийлиги маълумотларни анонимлаштириш ва уларни шахсий маълумотларни ҳимоя қилиш қоидаларига мувофиқ сақлаш орқали таъминланди.

Тухумдон тўқималарини криоконсервация учун олиш тухумдонлар қобиғи биопсияси, баъзи ҳолларда «Mediofarm ЕКО» клиникаси шароитида тухумдон резекцияси ёки овариэктомиядан иборат бўлган. Тухумдон тўқималарини ташиш 2–8°C ҳароратни сақлайдиган махсус контейнерлардан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Лапароскопик тарзда криоконсервация учун олинган тухумдон тўқимаси онкохавфсизлик бўйича баҳоланди. Сут беши саратони (СБС) ташхисини қўйиш учун 2017 йилдаги 8 таҳрирдаги TNM таснифидан фойдаланилди. Ўсмаларнинг морфологик таснифи ЖССТнинг 2017 йилдаги таснифига мувофиқ амалга оширилди.

TNM таснифига қўшимча равишда ўсманинг биологик хатти-ҳаракатларини тавсифлаш учун эстрогенлар (ER), прогестерон (PR) ва HER2neu рецепторларидан фойдаланилган, уларнинг ифодаланишига қараб СБС люминал А, люминал В, HER2neu ижобий ва уч қарра салбий кичик турларга бўлинган. ХЛнинг таснифи касалликнинг гистологик тури ва клиник босқичига асосланган ЖССТнинг 2017 йилдаги таснифига мувофиқ амалга оширилди. Гистологик тури ЖССТ мезонларига мувофиқ ўсма хужайраларининг морфологик ва иммунофенотипик хусусиятлари асосида аниқланди. Клиник босқич Ann Arbor босқичлаштириш тизимига мувофиқ белгиланди. Онкологик

патологияни ташхислаш ва даволаш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги стандартларига мувофиқ амалга оширилди.

ЭКО муолажаси «Mediofarm ЕКО» клиникаси шароитида ESHRE ва ASRM тавсияларига мувофиқ амалга оширилди. Тадқиқотимизда Kitazato компанияси томонидан ишлаб чиқилган SK-IVMC муҳити асосида овоцитларнинг in vitro етилиши (IVF-M) усулидан фойдаланилди. Тухумдон тўқималарини витрификациялаш ва иситишнинг стандарт усулида очик тизим ва Ova Cryo Device Type M қурилмасидан фойдаланилди. Тухумдон тўқималарини витрификациялаш ва иситишнинг модификацияланган усулида ёпиқ тизим ва махсус Ova Cryo Sheetsдан фойдаланилди. Ооцитларнинг сифати ва етуклик босқичини баҳолаш учун морфологик хусусиятларни таҳлил қилиш асосида автоматик таснифлаш усули қўлланди. Ооцитларни ўрганиш ва кейинги таснифлаш ёруғ майдон ва фаза контрасти учун (Nikon Corporation, Япония) тадқиқот синфидаги Nikon Ts2R тескари тасвирли микроскоп воситасида олинган микроскопик тасвирларда амалга оширилди.

Беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш учун FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General), 4-версия ва фертиликни сақлаш дастурларининг беморларнинг ҳаёт сифатига таъсирини баҳолаш учун FertiQOL (2008) валидация қилинган сўровномадан фойдаланилди. Маълумотларнинг статистик таҳлили SPSS 23-версияси дастурий таъминоти ёрдамида амалга оширилди, бу эса натижаларнинг юқори даражадаги аниқлиги ва ишончлилигини таъминлади.

Диссертациянинг «Онкологик жараённинг беморларнинг тухумдон захираси кўрсаткичларига таъсири» деб номланган учинчи бобида СБС ва ХЛ каби онкологик касалликларнинг тухумдон захирасига таъсири таҳлил қилинган. Ушбу бобда антрал фолликулалар сони, ФСГ, ЛГ ва АМГ даражаси ўрганилган, шунингдек, тухумдон захираси кўрсаткичлари ва ёш ўртасидаги корреляциялар, молекуляр-биологик кичик турларнинг репродуктив саломатлик ҳолатига таъсири таҳлил қилинган. Натижалар ва уларни даволашни режалаштиришдаги аҳамияти муҳокама қилинган.

## 1-жадвал

### Тадқиқот гуруҳига қараб тухумдон захираси кўрсаткичлари таҳлили

Кўрсаткичлар	Тоифалар	Тадқиқот гуруҳи			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Антрал фолликулалар сони	Асосий гуруҳ	6,00	4,00 – 8,00	123	< 0,001*
	Назорат гуруҳи	9,00	5,00 – 11,00	61	
ФСГ (mIU/ml)	Асосий гуруҳ	6,90	5,70 – 13,95	123	0,001*
	Назорат гуруҳи	6,40	3,80 – 8,40	61	
ЛГ ((mIU/ml)	Асосий гуруҳ	5,40	4,30 – 10,05	123	0,661
	Назорат гуруҳи	5,40	4,60 – 6,30	61	
АМГ (ng/ml)	Асосий гуруҳ	2,40	0,70 – 3,10	123	0,017*
	Назорат гуруҳи	2,70	1,30 – 3,90	61	

\*–Кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга (p < 0,05)

1-жадвалда келтирилган тадқиқот гуруҳига қараб тухумдон захираси кўрсаткичини таҳлил қилиш натижасида қизиқарли ва аҳамиятли натижалар аниқланди.

Антрал фолликулалар сонини таққослаш шуни кўрсатадики, асосий гуруҳда ўртача қиймат 6,00ни ташкил этди, квантиллараро оралиқ 4,00 дан 8,00 гача. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич юқори бўлиб, 9,00 ( $Q_1-Q_3$ : 5,00–11,00) ни ташкил этди, бу статистик жиҳатдан аҳамиятли фарққа олиб келди ( $p < 0,001$ ). Бундан шу нарса маълум бўладики, онкологик касалликнинг мавжудлиги антрал фолликулаларнинг пайдо бўлиши ва сонига салбий таъсир кўрсатади, бу эса фертилик учун ҳам салбий оқибатларга олиб келиши мумкин.

ФСГ кўрсаткичи бўйича ўртача қийматлар ҳам гуруҳлар ўртасидаги фарқларни кўрсатди. Асосий гуруҳда ФСГ даражаси 6,90 mIU/ml ( $Q_1-Q_3$ : 5,70–13,95) ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса у пастроқ эди — 6,40 mIU/ml ( $Q_1-Q_3$ : 3,80–8,40), с  $p=0,001$ . Асосий гуруҳда АМГ миқдори таҳлил қилинганда, 2,40 ng/ml ( $Q_1-Q_3$ : 0,70–3,10) кўрсаткичи аниқланган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 2,70 ng/ml ( $Q_1-Q_3$ : 1,30–3,90)ни ташкил этди. Ушбу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ( $p=0,017$ ), бу ҳам онкологик касалликларнинг тухумдон захирасига таъсирини тасдиқлайди. Шу билан бирга, иккала гуруҳдаги ЛГ қийматлари бир хил эди – 5,40 mIU/ml, бу статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлигига олиб келди ( $p=0,661$ ). Шундай қилиб, ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатадики, онкологик касалликларнинг мавжудлиги антрал фолликулалар сони, ФСГ ва АМГ даражаси каби тухумдон захираси кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатади. СБС ва ХЛга чалинган аёлларда репродуктив фаолиятини қўллаб-қувватлаш ва даволашни режалаштиришда ушбу фарқларни ҳисобга олиш муҳимдир.

Тухумдон захираси кўрсаткичи ва ёш ўртасидаги ўзаро боғлиқликнинг корреляцион таҳлили амалга оширилди.

## 2-жадвал

### Иккала гуруҳ ўртасида тухумдон захираси кўрсаткичи ва ёш ўртасидаги боғлиқликнинг корреляцион таҳлили натижалари

Кўрсаткичлар	Корреляцион алоқалар тавсифи		
	$\rho$	Чеддок шкаласи бўйича алоқалар зичлиги	p
Антрал фолликулалар сони – ёши	-0,126	Заиф	0,134
ФСГ (mIU/ml)– ёши	0,308	Ўртача	< 0,001*
ЛГ (mIU/ml)– ёши	0,566	Сезиларли	< 0,001*
АМГ (ng/ml)– ёши	-0,340	Ўртача	< 0,001*

\*–Кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ )

Иккала гуруҳ ўртасида тухумдон захираси кўрсаткичлари ва ёш ўртасидаги боғлиқликни корреляцион таҳлил қилиш жараёнида 2-жадвалда келтирилган натижалар олинди.

Тадқиқотдан маълум бўлишича, касаллик босқичи тухумдон захирасининг турли параметрларига сезиларли таъсир кўрсатади.

Шундай қилиб, аниқланган маълумотларга кўра, СБСнинг ривожланиши тухумдон захирасининг барча ўрганилган кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатади. Касалликнинг кейинги босқичларида антрал фолликулалар сони ва АМГ миқдорининг камайиши, ФСГ ва ЛГ миқдорининг ортиши онкологик касалликлар муҳитида аёлларда репродуктив функция ҳолатига алоҳида эътибор қаратиш зарурлигини кўрсатади.

Ушбу натижалар клиник мониторинг ва даволашни режалаштиришда, шунингдек, беморлар билан фертилик масалаларини муҳокама қилишда фойдали бўлиши мумкин.

Молекуляр-биологик кичик турга қараб тухумдон захираси кўрсаткичи таҳлили ўтказилди (3-жадвалга қаранг).

### 3-жадвал

#### Молекуляр-биологик кичик турга қараб тухумдон захираси кўрсаткичи таҳлили

Кўрсаткичлар	Тоифалар	Молекуляр-биологик кичик тур			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Антрал фолликулалар сони	HER2neu ижобий	5,00	3,25 – 6,75	18	< 0,001* p <sub>N-HER2neu ижобий</sub> = 0,004 p <sub>N/A-N</sub> = 0,006 p <sub>Люминал А-N</sub> = 0,015 p <sub>уч қарра салбий-N</sub> < 0,001
	N	9,00	5,00 – 11,00	61	
	Люминал А	6,00	1,00 – 7,50	15	
	Люминал В	7,50	5,25 – 9,00	26	
	Уч қарра салбий	4,00	2,00 – 6,00	21	
ФСГ (mIU/ml)	HER2neu ижобий	10,75	6,20 – 15,25	18	0,002* p <sub>уч қарра салбий-N</sub> = 0,006
	N	6,40	3,80 – 8,40	61	
	Люминал А	6,70	5,45 – 20,00	15	
	Люминал В	5,85	5,53 – 9,18	26	
	Уч қарра салбий	12,50	6,30 – 15,00	21	
ЛГ (mIU/ml)	HER2neu ижобий	5,70	4,65 – 12,25	18	0,089
	N	5,40	4,60 – 6,30	61	
	Люминал А	5,50	4,15 – 13,90	15	
	Люминал В	4,65	4,10 – 5,90	26	
	Уч қарра салбий	7,10	5,00 – 12,00	21	
АМГ (ng/ml)	HER2neu ижобий	1,35	0,72 – 2,62	18	0,014*
	N	2,70	1,30 – 3,90	61	
	Люминал А	2,50	0,30 – 3,30	15	
	Люминал В	3,00	2,08 – 3,38	26	
	Уч қарра салбий	0,90	0,50 – 2,80	21	

\*–Кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга (p < 0,05)

Умуман олганда, кўрсатилган таҳлил натижалари шуни тасдиқлайдики, СБСнинг молекуляр-биологик кичик турлари антрал фолликулалар сони, ФСГ ва АМГ даражаси каби тухумдон захираси кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатади. Ушбу ўзгаришлар саратоннинг турли кичик турларига чалинган

аёлларда кейинги клиник мониторинг ва репродуктив фаолиятини баҳолаш учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

ХЛ билан оғриган иштирокчиларнинг ўртача ёши 32,50 ёшни ташкил этди, квартиллараро диапазон 28,75 дан 35,00 ёшгача. Танлаб олинганлар жами 43 нафар бемор бўлиб, улар орасидаги минимал 18 ёшни, максимал эса 41 ёшни ташкил этади.

Ўсма турига кўра қуйидаги тақсимот кузатилади: 43 нафар беморда (41,3%) ХЛ ташхиси қўйилган бўлса, 61 нафар иштирокчи (58,7%) нормал кўрсаткичлар (N) бўлган гуруҳни ташкил этди.

ХЛ босқичига қараб тухумдон захираси кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, касалликнинг ривожланиши аёлларда репродуктив функция ҳолатига сезиларли таъсир этади. Антрал фолликулалар сони, ФСГ, ЛГ ва АМГ бўйича касаллик босқичи билан аниқ боғлиқлик кузатилади.

Ушбу босқичлар ўртасидаги фарқларнинг аҳамияти ( $p=0,003$ ) таъкидланади, бунда лимфома ривожланиши билан тухумдон захирасининг сезиларли даражада камайиши кузатилади.

Таҳлил натижаларига кўра, ХЛнинг ҳар бир босқичи тухумдон захираси ҳолатига сезиларли таъсир кўрсатади. Антрал фолликулалар сонининг камайиши, ФСГ ва ЛГ миқдорининг ортиши, АМГ миқдорининг сезиларли даражада камайиши онкологик жараён натижасида юзага келган салбий ўзгаришлардан далолат беради. Бу билан касалликнинг барча босқичларида аёлларда репродуктив функцияни диққат билан кузатиш ва клиник амалиётнинг бир қисми сифатида фертилик масалаларини муҳокама қилиш зарурлиги таъкидланади.

Лимфоманинг умумий белгилари мавжудлигига қараб тухумдон захираси кўрсаткичларини таҳлил қилишда муҳим натижалар олинди. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, ХЛ билан оғриган беморларда умумий аломатларнинг мавжудлиги аёлларда тухумдон захирасининг ҳолатига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. Фарқлар ҳам сезиларли бўлди ( $p=0,005$ ), интоксикация ва беморлар саломатлигининг умумий ҳолати тухумдонлар функциясига салбий таъсир кўрсатиб, ФСГ даражасининг ошишига олиб келиши мумкин.

Биз ХЛнинг гистологик кичик турига қараб тухумдон захираси кўрсаткичини таҳлил қилдик.

ХЛнинг гистологик кичик турига қараб тухумдон захираси кўрсаткичларини таҳлил қилиш натижасида аёлларнинг репродуктив саломатлигига гистологик турнинг таъсирини таъкидлайдиган сезиларли фарқлар аниқланди.

Шундай қилиб, таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, ХЛнинг гистологик кичик тури антрал фолликулалар сонига сезиларли таъсир этишидан далолат беради, бу эса, ўз навбатида, беморларда тухумдон захирасининг ҳолатини кўрсатиши мумкин.

Лимфоид етишмовчилиги бўлган аёлларда антрал фолликулалар сонининг камайиши лимфоманинг турли гистологик кичик турлари мавжуд бўлган аёлларнинг репродуктив саломатлигини кузатиш зарурлигини таъкидлайди, бу

эса даволашни режалаштириш ва келажакдаги фертилликни баҳолаш учун жуда муҳим бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «Тухумдон тўқималарининг криоконсервация усулларини ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида ушбу тадқиқотда тухумдон тўқималарини криоконсервациялаш усулини модификация қилиш амалга оширилди. Шунингдек, турли хил усуллар, масалан, IVF-M, тухумдон тўқималарини криоконсервациялашнинг стандарт ва модификацияланган усуллари самарадорлигининг қиёсий таҳлили натижалари келтирилган. Баҳолаш ҳар бир усул ооцитларнинг ҳаётийлик ва етуқлик кўрсаткичларига, шунингдек атрезия даражасига қандай таъсир этишини кўрсатади. Мазкур иш репродуктив фаолиятини сақлаб қолиш учун мос келадиган усулларни танлаш муҳимлигини қайд этади (4-жадвалга қаранг).

#### 4-жадвал

#### Стандарт ва модификацияланган усулларни қиёсий таҳлил қилиш

Тавсиф	1-усул: Очик тизим (Ova Cryo Device Type M) Стандарт	2-усул: Ёпиқ тизим (Ova Cryo Sheets) Модифицирлашган
Тизим	Очик	Ёпиқ
Криоташувчи	Ova Cryo Device Type M (металл платформа)	Ova Cryo Sheets (махсус герметик лист)
Тўқималарни тайёрлаш	Ювиш, суюқликни аспирация қилиш, ~1 см x 1см бўлақларга кесиш	Ova Cryo Sheet доирасида ювиш, ортиқча намликни олиб ташлаш, бўлақларни жойлаштириш
Эквилибрация	Сryo1, Сryo2, Сryo3 (5 мин, 5 мин, 15 мин) да кетма-кет ботиши	Криопротекторни тўғридан-тўғри тўқимага суриш
Витрификация	Қурилмани суюқ азотга тез ботириш	Герметик пакетнинг суюқ азотга тезда ботиши
Герметизация	Суюқ азотда совитилгандан сўнг	Иссиқлик зичлагичи ёрдамида листни герметизациялаш, сўнг пакетни герметизациялаш
Муздан тушириш	Thaw1 (37°C, 1 мин), Thaw2 (хона ҳарор., 3 мин), Thaw3 (хона. ҳарор., 5 мин) да босқичма-босқич иситиш	Thaw1 (37°C, 1 мин), Thaw2 (хона ҳарор. темп., 3 мин), Thaw3 (хона ҳарор., 5 мин) босқичма-боқич иситиш
Ўстириш	Ova Culture с HEPES (30 мин)	Ova Culture с HEPES (30 мин)
Ифлосланиш хавфи	Юқори	Паст
Тўқималарнинг зарарланиш хавфи	Ўртача (чўкиш пайтида механик шикастланишлар бўлиши мумкин)	Паст (механик зарарланишлардан яхши ҳимоялаш ва ҳароратнинг тебраниши)
Мураккаблик	Паст	Ўртача (иссиқлик зичлагичи билан ишлаш тажрибаси талаб қилинади)
Тикланганлик	Ўртача	Юқори (стандартлашган муолажа)
Тайёрлаш вақти	Узоқ	Имкони борича тезроқ

Олинган тухум хужайралари сони гуруҳларга қараб таҳлил қилинди.

## Гуруҳга қараб олинган тухум ҳужайралари сонини таҳлил қилиш

Кўрсаткич	Тоифалар	Олинган тухум ҳужайралар сони			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Гуруҳ	IVF-M	7,47 ± 1,84	6,59 – 8,36	19	0,233
	Криоконсервациялашнинг стандарт усули	6,47 ± 1,84	5,59 – 7,36	19	
	Криоконсервациялашнинг модификацияланган усули	7,00 ± 1,67	6,20 – 7,80	19	

Олинган тухум ҳужайралар сонини (N) қўлланилган криоконсервация гуруҳига боғлиқ ҳолда таҳлил қилишга бағишланган 5-жадвал натижалари шуни кўрсатадики, турли усуллар ёрдамида олинган тухум ҳужайралар сонини статистик аҳамиятли фарқлар кузатилмади. Олинган тухум ҳужайраларнинг ўртача қиймати IVF-M гуруҳи учун  $7,47 \pm 1,84$ , стандарт криоконсервация усули учун  $6,47 \pm 1,84$  ва модификацияланган криоконсервация усули учун  $7,00 \pm 1,67$  ни ташкил этди. Олинган маълумотларга асосланиб, p-қиймат 0,233 га тенг бўлиб, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар йўқлигини кўрсатади.

Бу натижалар таклиф этилаётган криоконсервация усуллари (ҳам стандарт, ҳам модификацияланган усуллар) IVF-M усулига солиштирилганда олинган тухум ҳужайралар сонини таъсир қилмайди деган хулосага келиш имконини беради. Бу ижобий жиҳат бўлиб, криоконсервациядан фойдаланганда олинган тухум ҳужайралар сони янги тўқимадан олинган натижадан фарқ қилмайди.

Ҳар бир гуруҳ учун GVнинг ўртача қийматлари қуйидагича: IVF-M гуруҳи учун ўртача қиймат 1,00 (медиана: 0,00-3,00), стандарт криоконсервация усули учун – 0,00 (медиана: 0,00-2,00), модифицирланган криоконсервация усули учун –2,00 (медиана: 1,00–2,50).

GV гуруҳлар ўртасида таққосланганда, p-қиймати 0,219 га тенг бўлиб, қўлланилган криоконсервация усуллари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатади, чунки p қиймати 0,05 аҳамиятлилик даражасидан ошади. Таҳлил учун Краскел-Уоллис мезонидан фойдаланилди, бу эса, ушбу усулни бир нечта гуруҳларни нопараметрик таққослаш учун қўллаш тўғрилигини тасдиқлайди.

Ҳар бир гуруҳ учун M II нинг ўртача қийматлари қуйидагича: IVF-M гуруҳи учун ўртача қиймат 2,00 (медиана: 1,00–2,00), стандарт криоконсервация усули учун – 1,00 (медиана: 1,00–2,00) ва модификацияланган криоконсервация усули учун –2,00 (медиана: 1,00–2,00).

Ҳар бир гуруҳ учун M I нинг ўртача қийматлари қуйидагича: IVF-M гуруҳи учун ўртача қиймат 4,00 (медиана: 3,50-5,00), стандарт криоконсервация усули учун –2,00 (медиана: 2,00–3,50) ва модификацияланган криоконсервация усули учун – 4,00 (медиана: 3,50 – 5,00).

Биз томонимиздан IVF-M да M I дан M II гача ооцитларнинг етилиш сони таҳлил қилинди.

## Гуруҳга боғлиқ ҳолда IVF-M таҳлили

Кўрсаткич	Тоифалар	IVF-M да M I дан M II гача етилиш сони			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Гуруҳ	IVF-M	2,00	1,00 – 3,00	19	0,049
	криоконсервациянинг стандарт усули	1,00	0,00 – 2,00	19	
	криоконсервациянинг модификацияланган усули	2,00	1,00 – 2,50	19	

IVF-M усули қўлланилганда тухум хужайраларнинг етилиш сонини M I дан M II гача таҳлил қилиш натижалари 6-жадвалда келтирилган. Ҳар бир гуруҳ учун ўртача қийматлар қуйидагича: IVF-M гуруҳи учун ўртача қиймат 2,00 (медиана: 1,00–3,00), стандарт криоконсервация усули учун – 1,00 (медиана: 0,00–00) ва модификацияланган криоконсервация усули учун – 2,00 (медиана: 1,00 – 2,50).

M I дан M II гача етилиш кўрсаткичларини таққослаганда, олинган p-қиймат 0,049 ни ташкил қилади, бу гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжудлигини кўрсатади, чунки у 0,05 аҳамиятлилик даражасидан паст. Бу натижа шуни тасдиқлайдики, IVF-M усули ва модификацияланган криоконсервация усули стандарт усулга нисбатан сезиларли даражада кўпроқ етилишни таъминлайди.

Ҳар бир гуруҳ учун атрезив ооцитнинг ўртача қийматлари қуйидагича: IVF-M гуруҳи учун ўртача қиймат 2,00 (медиана: 1,50–3,00), стандарт криоконсервация усули учун – 3,00 (медиана: 2,00–00) ва модификацияланган криоконсервация усули учун – 2,00 (медиана: 1,50–3,00).

Гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмаган бўлса-да, ўртача қийматлар шуни кўрсатадики, IVF-M гуруҳлари ва модификацияланган усул атрезив ооцитлар кўрсаткичига нисбатан устунликка эга. Ушбу усуллардан фойдаланганда атрезия кўрсаткичлари 2,00 даражасида қолади, бу эса ооцитларнинг барқарор ҳолатини англатади, стандарт криоконсервация усули эса бироз юқорироқ кўрсаткичга эга – 3,00.

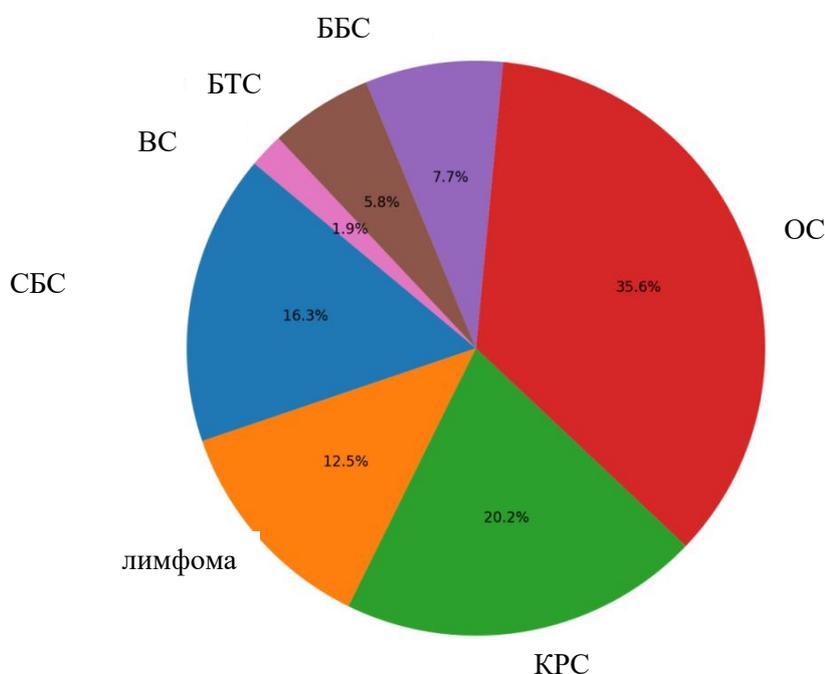
Шундай қилиб, ҳозирги натижалар сезиларли фарқларни кўрсатмаса-да, IVF-M ва модификацияланган усул учун қийматларда кузатилган устунлик шундан далолат берадики, бу усуллар стандарт усулга нисбатан ооцитларнинг кўпроқ сақланиши ва сифатини таъминлаши мумкин. Бу уларнинг ооцитларнинг атрезия ҳолатига таъсирини янада чуқурроқ ўрганиш имконини беради ва замонавий криоконсервация усулларида фойдаланиш хужайраларнинг ҳаётчанлигини яхшироқ сақлаб қолишга ёрдам беради деган ғояни мустаҳкамлайди.

Бу уларнинг ооцитларнинг атрезия ҳолатига таъсирини янада чуқурроқ ўрганишга имкон яратади ва криоконсервациянинг замонавий усулларида

фойдаланиш хужайраларнинг ҳаётийлигини яхшироқ сақлаб қолишга ёрдам беради деган ғояни мустаҳкамлайди.

Диссертациянинг «Тухумдон тўқимасининг онкохавфсизлигини текшириш учун иммуногистокимёвий панелни ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи боби криоконсервацияланган тухумдон тўқимасининг онкохавфсизлигини баҳолаш учун иммуногистокимёвий панелни яратишга бағишланган. ER, PR, HER2neu, VEGF ва Ki-67 каби асосий маркерлар ва уларнинг микрометазаларни ташхислашдаги аҳамияти муҳокама қилинади. Криоконсервация шароитида ўсма хужайраларини эрта аниқлаш учун ИГКдан фойдаланиш муҳимлиги таъкидланган. Маркерлар ва метастазалар мавжудлиги ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинган.

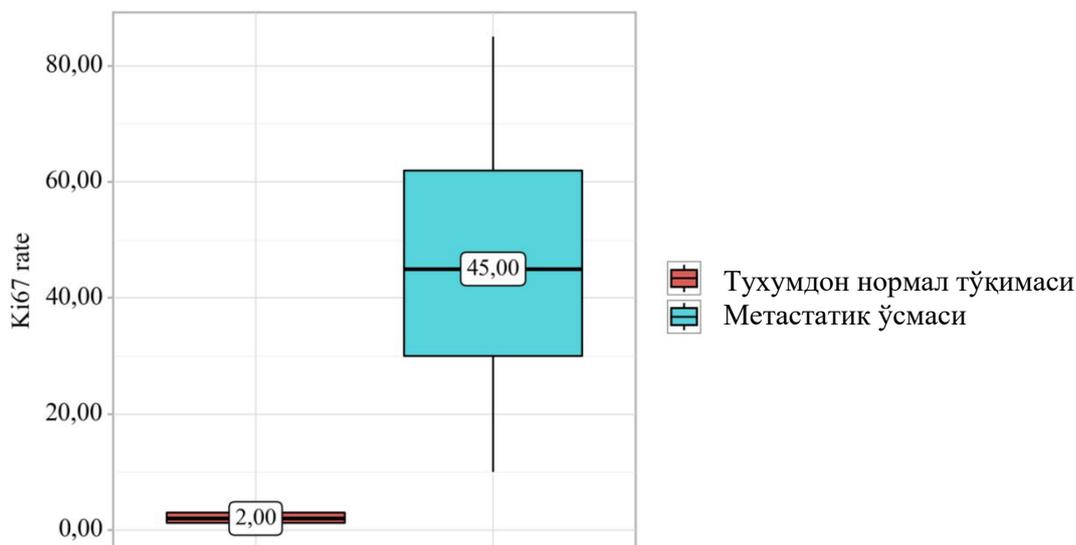
Ушбу вазифани ҳал этиш мақсадида 2000 йилдан 2024 йилгача бўлган давр мобайнида Республика патологик анатомия маркази ҳамда «Premium Diagnostic» хусусий клиникасида метастатик тухумдон шикастланиши ташхиси қўйилган 104 нафар бемор аёлнинг гистологик блоклари тўпланди. Назорат учун 30 нафар беморда тухумдонларнинг нормал тўқимаси таҳлил қилинди.



**1-расм. Тухумдонларда метастазалар тарқалишининг асосий ўчоққа боғлиқ тақсимооти (ВС - вульва саратони, СБС- сут беши саратони, БТС - бачадон тана саратони, ББС - бачадон бўйин саратони, ОС - ошқозон саратони, КРС - колоректал саратони)**

Бизнинг тадқиқотимизда тухумдонларга метастаза берувчи энг кўп учрайдиган биринчи даражали ўсма ошқозон саратони (ОС) бўлиб, у ҳолатларнинг 35,6% ини ташкил этади, кейинги ўринни колоректал саратон (КРС) эгаллайди (20,2%). Бу маълумотлар ушбу беморлар популяциясида ошқозон саратони ва КРСнинг тухумдонлардаги метастатик саратони билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. СБС 16,3% ни, лимфома эса 12,5% ни ташкил этди. Вульва саратони диаграммада кўрсатилганлар орасида энг кам учрайди ва атиги 1,9% ни ташкил қилади (1-расмга қаранг).

Метастаз бор/йўқлигига қараб Ki-67 даражаси таҳлили ўтказилди.



## 2-расм. Метастаз бор/йўқлигига қараб Кi-67 даражаси таҳлили

Кi-67 даражаси таҳлили натижалари метастаз мавжудлиги ёки йўқлигига қараб тухумдон тўқимасининг криоконсервацияси вақтида онкохавфсизликни баҳолаш учун ушбу маркернинг аҳамиятини исботлайди. Тухумдонларнинг нормал тўқимасида Кi-67 кўрсаткичи 2,00 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1,25-3,00), метастатик ўсмаларда эса бу кўрсаткич кескин ортиб, 45,00 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 30,00-62,00) ни ташкил этади. Манна-Уитни U-критерий усули билан тасдиқланган статистик аҳамиятли фарқлар (p<0,001) нормал тўқималарга нисбатан метастатик жараёнда хужайраларнинг юқори пролифератив фаоллигини кўрсатади (2-расмга қаранг).

Кi-67 даражасидаги бу кескин фарқ ўсма жараёнининг агрессивлиги ва метастазланиш хавфининг индикатори бўлиб хизмат қилиши мумкин, бу эса клиник қарорлар қабул қилиш учун жуда муҳим ҳисобланади. Ушбу панелдаги Кi-67 даражасини ҳисобга олиш ўсма жараёнларини эрта ташхислаш стратегияси сифатида қаралиши мумкин. Кi-67нинг юқори даражаси метастатик хужайралар мавжудлигининг юқори эҳтимолини кўрсатади, бу эса кейинги даволаш тактикасини танлашда ва бемор ҳолатини кузатишда хатоларга йўл қўймаслик имконини беради.

Криоконсерваланган тўқима контекстида, Кi-67ни ўз ичига олган ушбу ИГК панелини қўллаш тўқималар репродуктив мақсадларда фойдаланилишидан олдин намуналарда хавфли хужайралар мавжудлигини аниқлашга ёрдам бериши мумкин. Бу ушбу жараёнларнинг хавфсизлигини таъминлашга имкон беради, касалликнинг қайта пайдо бўлиши ва трансплантация ёки бошқа аралашувлардан кейинги асоратлар хавфини минималлаштиради.

Жадвал маълумотлари таҳлили шуни кўрсатадики, турли ўсмалар ва нормал тухумдон тўқималари ўртасида ИГК маркерлари экспрессиясида сезиларли фарқлар мавжуд. Тухумдон тўқимасининг онкохавфсизлигини баҳолаш учун панелга ER, PR, HER2neu, VEGF, Кi-67 ва CD<sub>3</sub> каби маркерларни

киритиш микрометастазлар мавжудлигини аниқлашга ёрдам беради. Ушбу маълумотлар тўқима намуналаридан фойдаланиш имконияти тўғрисида қарор қабул қилиш учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиб, келажақда криоконсерваланган тўқималардан фойдаланишни кўриб чиқаётган беморлар учун хавфсизлик ва кафолатларни таъминлайди.

Ўсмалар ва тухумдонларнинг нормал тўқималари ўртасидаги маркерлар экспрессиясидаги фарқларни таҳлил қилиш СК20 ва Ki-67 каби ўзига хос ИГК маркерларининг аҳамиятини, шунингдек уларнинг криоконсервациясида онкохавфсизликни баҳолаш учун панель яратишда потенциал ролини таъкидлайди.

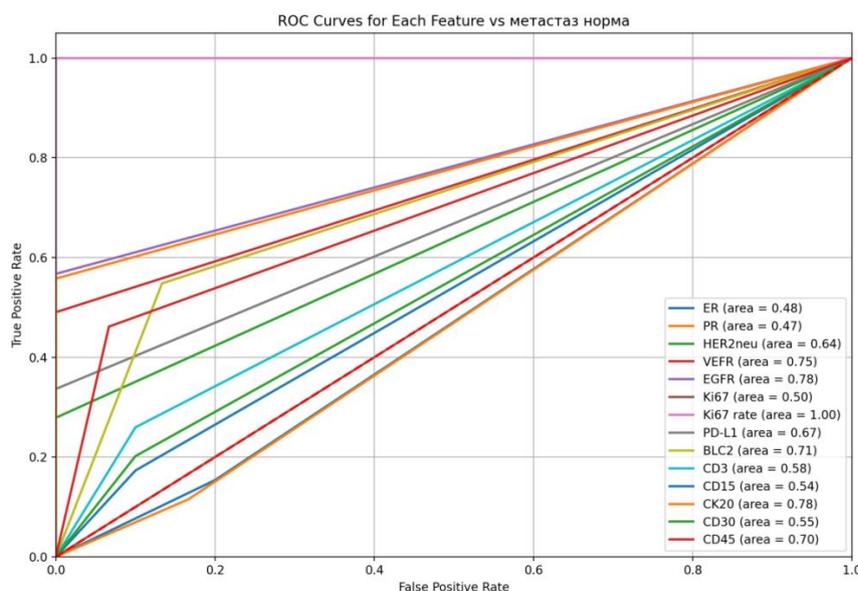
СК20 (цитокератин 20) тухумдонларнинг нормал тўқимасида топилмайди, ammo унинг экспрессияси ошқозон саратони ва колоректал саратонда кузатилади. ОСда 54,1% ҳолларда СК20 мавжудлигини кўрсатади, КРСда эса, бу кўрсаткич 76,2%га тенг. Бу фарқ муҳим аҳамиятга эга, чунки СК20 мавжудлиги ўсманинг метастатик табиатини кўрсатиши мумкин, бу тухумдон тўқималарида микрометастазлар мавжудлигини баҳолашда ҳисобга олиниши керак. Тухумдонларнинг нормал тўқималарида СК20нинг мавжуд эмаслиги уни потенциал хавфли ҳужайраларни аниқлаш учун муҳим маркерга айлантиради, бу эса ушбу маркерни онкохавфсизликни баҳолаш панелини ишлаб чиқишда қўллаш имконини беради.

Ki-67 пролифератив фаолликнинг универсал маркери ҳисобланиши ва ўсма туридан қатъи назар барча намуналарда (100%) кузатилади. Бу унинг фаол ҳужайра, шу жумладан метастатик жараёнлар мавжудлигини аниқлаш учун муҳимлигини таъкидлайди. Ki-67нинг юқори даражаси ўсманинг тез ўсиши ва агрессивлигидан далолат бериши мумкин. Ki-67нинг онкохавфсизликни баҳолаш панелига киритилиши нафақат потенциал метастазларни идентификациялаш, балки ўсманинг биологик хатти-ҳаракатларини баҳолаш имконини беради.

СК20, CD-ҳужайралар ва Ki-67 экспрессиясининг биргаликдаги таҳлили ушбу маркерларнинг тухумдон тўқималарининг онкохавфсизлигини ташхислаш ва баҳолашда муҳимлиги қайд этилади. СК20 ошқозон-ичак тракти шикастланишининг ўзига хос кўрсаткичи бўлиб хизмат қилиши мумкин, CD ҳужайралари эса лимфомада иммунитет жавобини баҳолашга ёрдам беради. Ki-67нинг юқори даражаси юқори пролифератив фаолликдан далолат беради, бу микрометастазлар мавжуд бўлганда жуда муҳим бўлиши мумкин. Ушбу маркерларни тухумдон тўқималарининг онкохавфсизлигини баҳолаш учун ИГК панелини ишлаб чиқишга киритиш криоконсерваланган тўқимадан фойдаланувчи беморларнинг хавфсизлигини таъминлаш ва хавфларни тўғри аниқлашга ёрдам беради.

Ўсма турига қараб Ki-67 даражасини таҳлил қилиш турли хил хавфли ўсмаларнинг пролифератив фаоллиги ва уларнинг нормал тухумдон тўқималарига нисбатан фарқлари ҳақида муҳим маълумот беради. Турли хил ўсмалар ва тухумдонларнинг нормал тўқималари ўртасидаги Ki-67 даражасининг қиёсий таҳлили ривожланаётган ўсмаларнинг тажовузкорлик даражаси билан сезиларли даражада боғлиқлигини кўрсатади.

КРС ва ОС каби саратоннинг ҳар хил турларида Ki-67 кўрсаткичларининг юқори бўлиши, уни меъёр билан солиштирилганда, ушбу маркерни онкохавфсизликни баҳолаш панелига киритиш муҳимлигини таъкидлайди. Шунингдек, кўкрак беши саратони ва лимфома тажовузкорлик билан боғлиқ муаммоларга эга эканлиги кузатилган. Бачадон танаси саратонида Ki-67нинг паст кўрсаткичлари касалликнинг секинроқ кечишини кўрсатади ва бу микрометастазалар мавжудлигининг паст эҳтимоллиги учун яхши кўрсаткич бўлиб хизмат қилиши мумкин. Ушбу маълумотлардан фойдаланиш тухумдон тўқималарини криоконсервалашда хавфсизликни баҳолаш ва ташхислашни янада ривожлантириш учун муҳим аҳамиятга эга.



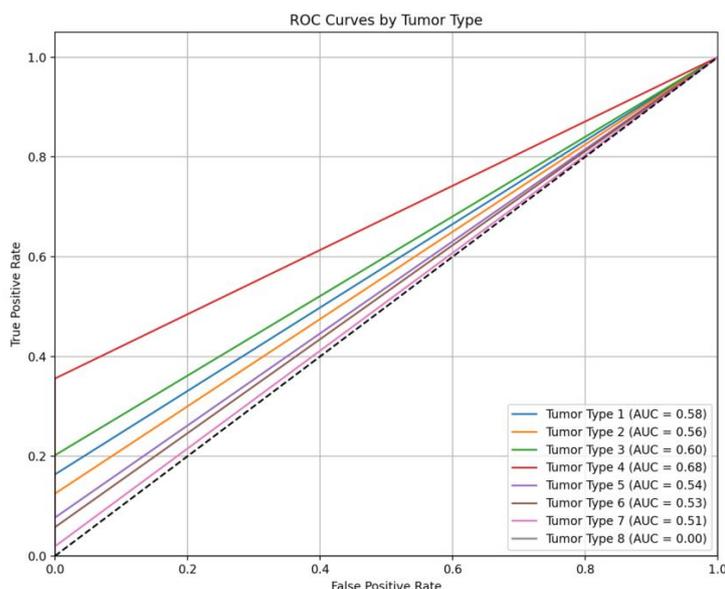
### 3-расм. Метастазалар ва тухумдонларнинг нормал тўқималарини фарқлаш учун индивидуал ИГК маркерларига ROC эгри чизиқлари

3-расмда ROC эгри чизиқлари тўплами келтирилган бўлиб, уларнинг ҳар бири метастазали ва нормал тўқима намуналарини фарқлашда алоҳида иммуногистохимёвий маркернинг диагностик қобилиятини акс эттиради. Ҳар бир маркер учун ROC эгри чизиғи остидаги майдон унинг диагностик самарадорлигини миқдорий жиҳатдан баҳолайди: 1,0 га яқин AUC, юқори аниқликни, 0,5 га яқин AUC, эса, диагностик қийматнинг йўқлигини кўрсатади.

Чизмадан кўриниб турибдики, Ki-67 маркери дааражаси идеал дискриминацион қобилиятни кўрсатади ( $AUC=1,00$ ), ER, PR ва CD15 каби бошқа маркерлар эса, сезиларли даражада паст диагностик самарадорликка эга ( $AUC < 0,6$ ). VEGF, EGFR, PD-L1, BLC2, CK20 ва CD45 маркерлари ўртача дискриминацион қобилиятни кўрсатади ( $AUC$  0,6дан 0,8 гача).

4-расмда саккиз хил турдаги ўсмалар учун ROC эгри чизиқлари келтирилган. Ҳар бир эгри чизик муайян ўсма тури учун метастазалар мавжудлигини аниқлашда моделнинг фарқлаш қобилиятини кўрсатади. AUC ҳар бир ўсма тури учун ҳам чизмада кўрсатилган бўлиб, ҳар бир ўсма тури учун моделнинг диагностик самарадорлигини миқдорий баҳолашни таъминлайди.

Чизмадан кўриниб турибдики, модель турли хил ўсмалар учун турли хил самарадорликни кўрсатади. КРС ва ОС нисбатан яхшироқ фарқлаш қобилиятини намоён этади ( $AUC > 0,6$ ), ҳолбуки бошқа ўсма турлари (СБС, лимфома, бачадон бўйни саратони, бачадон тана саратони, вульва саратони) учун модель самарадорлиги пастроқ бўлиб, тасодифий тахминга яқин ( $AUC \approx 0,5$ ) натижаларни кўрсатади. Нормал тўқима учун  $AUC$  0га тенг бўлиб, бу ушбу турдаги ўсма учун маълумотларда диагностик ахборотнинг йўқлигини кўрсатиши мумкин (4-расмга қаранг).



**4-расм. Тухумдонларда метастазаларни аниқлашда турли хил ўсма турларига қараб модель самарадорлигини таҳлил қилиш учун ROC эгри чизиқлари**

Умуман олганда, иккала расм ҳам метастазаларнинг самарали прогностик моделини яратиш учун ИГК маркерлари ва ўсма турларини танлаш муҳимлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «Фертиликни сақлаш ва тиклаш дастурларининг онкологик беморлар ҳаёт сифатига таъсири» деб номланган олтинчи бобида FACT-G ва FertiQOL шкалалари ёрдамида фертиликни сақлаш дастурларининг беморлар ҳаёт сифатига таъсири ўрганилган.

**7-жадвал**

**Гуруҳга қараб беморнинг касаллик хусусиятлари таҳлили**

Кўрсаткичлар	Тоифалар	Гуруҳ		p
		Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	
Ўсманинг жойлшуви	СБС	22 (29,3)	20 (30,8)	0,591
	Лимфома	26 (34,7)	17 (26,2)	
	Гастроинтестинал ўсмалар	20 (26,7)	18 (27,7)	
	Аёллар жинсий соҳаси саратони	7 (9,3)	10 (15,4)	
Жараён босқичи	I	36 (48,0)	29 (44,6)	0,166
	II	28 (37,3)	32 (49,2)	
	III	11 (14,7)	4 (6,2)	

Статус	Турмушга чиққан	51 (68,0)	40 (61,5)	0,424
	Турмушга чиқмаган	24 (32,0)	25 (38,5)	

Натижалар бундай дастурларда иштирок этиш жисмоний, ҳиссий ва ижтимоий саломатликни қандай яхшилашини кўрсатади (7-жадвалга қаранг). Сақлаш дастуридан ўтган гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасидаги таққослаш ҳаёт сифатининг сезиларли даражада яхшиланганини кўрсатади. Бундай дастурларда стандарт онкологик ёрдамга интеграция қилиш бўйича амалий тавсиялар муҳокама қилинади.

### 8-жадвал

#### Ўсманинг жойлашувига қараб ҳаёт сифатини FACT-G шкаласи бўйича таҳлил қилиш

Кўрсаткичлар	Тоифалар	Ўсманинг жойлашуви			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Жисмоний ҳолати	СБС	13,00	12,00 – 19,00	42	0,152
	Лимфома	14,00	12,00 – 20,00	43	
	Гастроинтестинал ўсмалар	14,00	11,00 – 18,75	38	
	Аёллар жинсий соҳаси саратони	12,00	11,00 – 14,00	17	
Ижтимоий/оилавий ўзаро муносабатлар	СБС	12,50	10,25 – 18,75	42	0,074
	Лимфома	15,00	11,50 – 20,50	43	
	Гастроинтестинал ўсмалар	12,00	10,00 – 15,75	38	
	Аёллар жинсий соҳаси саратони	12,00	10,00 – 14,00	17	
Ҳиссий хотиржамлик	СБС	12,00	10,25 – 17,75	42	0,091
	Лимфома	14,00	10,00 – 20,00	43	
	Гастроинтестинал ўсмалар	12,00	10,25 – 18,00	38	
	Аёллар жинсий соҳаси саратони	10,00	9,00 – 14,00	17	
Кундалик ҳаётдаги саломатлик	СБС	18,00	15,00 – 20,75	42	0,125
	Лимфома	18,00	16,00 – 24,00	43	
	Гастроинтестинал ўсмалар	18,00	16,00 – 21,75	38	
	Аёллар жинсий соҳаси саратони	15,00	15,00 – 19,00	17	
Умумий балл	СБС	58,50	50,00 – 73,00	42	0,027* p Аёллар жинсий соҳаси саратони – Лимфома = 0,016
	Лимфома	64,00	51,00 – 83,50	43	
	Гастроинтестинал ўсмалар	60,50	50,00 – 73,75	38	
	Аёллар жинсий соҳаси саратони	49,00	47,00 – 62,00	17	

\*–Кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ )

Биз беморга хос хусусиятларни тадқиқот гуруҳига қараб таҳлил қилдик. 8-жадвалда беморларнинг қайси гуруҳга мансублигига қараб касалликлари хусусиятларининг таҳлили келтирилган бўлиб, у учта асосий ўзгарувчига эътибор қаратилган: ўсманинг жойлашуви, касалликнинг босқичи ва статуси.

Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида ўсма жойлашувида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқ, бу  $p=0,591$  қиймати билан тасдиқланади.

8-жадвалда ўсманинг жойлашувига қараб беморларнинг ҳаёт сифатини FACT-G шкаласи бўйича таҳлил қилиш кўрсатилган. Тадқиқот локализациянинг тўртта асосий турини қамраб олади: СБС, лимфома, гастроинтестинал ўсмалар ва аёллар жинсий соҳаси саратони. Шундай қилиб, таъкидлаш мумкинки, ўрганилган параметрлар орасида беморларнинг ҳаёт сифати ўсманинг жойлашувига қараб фарқ қилади, энг аниқ фарқлар умумий балл бўйича қайд этилган, бошқа кўрсаткичлар эса статистик аҳамиятга эга эмас. Баҳолаш учун Краскел-Уоллис мезонидан фойдаланилди, бу баъзи тоифаларда сезиларли фарқлар мавжудлигини тасдиқлади. Ушбу натижалар касаллик локализациясининг беморлар ҳаёт сифатига таъсирини янада чуқурроқ ўрганишда фойдали бўлиши мумкин.

Гуруҳга қараб беморларнинг ҳаёт сифатини FACT-G шкаласи бўйича таҳлил қилинди (9-жадвалга қаранг).

### 9-жадвал

#### Гуруҳга қараб беморларнинг ҳаёт сифатини FertiQOL шкаласи бўйича таҳлил қилиш

Кўрсаткичлар	Тоифалар	Гуруҳ			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Асосий қийматлар	Асосий гуруҳ	74,08 ± 5,06	72,91 – 75,25	75	< 0,001*
	Назорат гуруҳи	34,46 ± 3,92	33,49 – 35,43	65	
Ҳиссий соҳа	Асосий гуруҳ	65,48 ± 6,05	64,09 – 66,87	75	< 0,001*
	Назорат гуруҳи	27,85 ± 3,51	26,98 – 28,71	65	
Ментал/жисмоний соҳа	Асосий гуруҳ	69,63 ± 5,32	68,40 – 70,85	75	< 0,001*
	Назорат гуруҳи	30,06 ± 3,69	29,15 – 30,98	65	
Муносабатлар доираси (жинсий муносабатлар)	Асосий гуруҳ	79,33 ± 3,30	78,57 – 80,09	75	< 0,001*
	Назорат гуруҳи	44,88 ± 4,71	43,71 – 46,04	65	
Ижтимоий соҳа	Асосий гуруҳ	75,25 ± 2,75	74,62 – 75,89	75	< 0,001*
	Назорат гуруҳи	40,28 ± 4,24	39,23 – 41,33	65	

\*–Кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ )

FertiQOL шкаласи ёрдамида ҳаёт сифатини таҳлил қилиш натижалари фертиллиқни сақлаб қолиш муолажалари ўтказилган ва ўтказилмаган беморларнинг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида сезиларли ва чуқур фарқларни кўрсатди. Фертиллиқни сақлаш ва тиклаш дастурларида иштирок этган беморлардан иборат асосий гуруҳ барча асосий кўрсаткичлар бўйича назорат гуруҳидан сезиларли даражада устунлик қилади.

Шундай қилиб, фертиллиқни сақлаб қолиш онкологик беморларни нафақат келажак учун ишончли истиқбол билан таъминлайди, балки барча соҳаларда уларнинг ҳозирги ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилади. Бу репродуктив соғлиқни сақлаш бўйича дастурларни онкологик беморларни парвариш қилишнинг умумий тизимига бирлаштириш муҳимлигини таъкидлайди, чунки уларнинг жисмоний, ҳиссий ва ижтимоий фаровонлигига ҳисса қўшади.

## ХУЛОСА

**«Онкологик беморларда репродуктив саломатлиқни сақлаш ва тиклаш стратегиясини ишлаб чиқишга мултидисциплинар ёндашув»** мавзусидаги тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, СБС билан оғриган беморларда антрал фолликулалар сони 6,00 ( $Q_1 - Q_3$ : 4,00 – 8,00)ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада паст, бу кўрсаткич  $p < 0,001$  бўлганда 9,00 (5,00-11,00) дан иборат. ФСГ даражаси асосий гуруҳда 6,90 ( $Q_1 - Q_3$ : 5,70–13,95) mIU/ml, назорат гуруҳида эса пастроқ – 6,40 (3,80–8,40) mIU/ml ( $p = 0,001$ ) ни ташкил этди. СБС билан оғриган беморларда АМГ даражаси 2,40 (0,70–3,10) ng/ml, назорат гуруҳидан фарқли ўлароқ, бу ерда медиана 2,70 (1,30–3,90) ng/ml ( $p = 0,017$ ) ни ташкил этди. Бу шуни тасдиқлайдики, онкологик касаллиқнинг мавжудлиги антрал фолликулаларнинг шаклланиши ва сонига ёмон таъсир кўрсатади. Бу эса фертиллиқка салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

2. Касаллиқнинг зўрайиб бориши, СБС ва ХЛ босқичларининг ортиши ва умумий интоксикация белгилари (А тоифаси) ҳам репродуктив саломатлиқка салбий таъсир кўрсатиб, тухумдон захирасининг янада камайишига олиб келади ( $p < 0,001$ ). Тадқиқот шуни кўрсатадики, СБС билан оғриган беморларда антрал фолликулалар сони ва АМГ даражасининг сезиларли даражада пасайиши кузатилади, айниқса HER2neu мусбат ва уч қарра манфий СБС каби тажовузкор ўсма турлари мавжуд бўлган аёлларда. Лимфоид ҳолсизланиш билан кечувчи ХЛнинг гистологик кичик турида бошқа кичик турларига нисбатан тухумдонлар захирасининг яққолроқ пасайиши кузатилади ( $p < 0,001$ ).

3. IVF-M ва модификацияланган тухумдон тўқимасини криоконсервация усули стандарт усулга нисбатан I мейоз (MI) – 4,00 (медиана)нинг сезиларли даражада юқори кўрсаткичларини таъминлайди, бу ерда медиана 2,00 ( $p < 0,001$ ) ни ташкил этди. Ооцитларнинг M I дан M II гача етилишини таҳлил қилишда ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p = 0,049$ ). Олинган тухум хужайралар сони статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатмаган бўлса-да (IVF-M:  $7,47 \pm 1,84$ , стандарт:  $6,47 \pm 1,84$ , модификацияланган:  $7,00 \pm 1,67$ ,  $p = 0,233$ ), натижалар замонавий криоконсервалаш усуллари ооцитларнинг функционаллигини сақлаб қолишга қодирлигини тасдиқлайди.

4. ROC эгри чизиқлари таҳлили шуни кўрсатадики, Ki-67 маркери метастатик ва нормал тўқимали намуналарни фарқлаш учун идеал дискриминацион қобилиятга эга бўлиб, 1,00га тенг AUCни олди. Шу билан бирга, ER, PR ва CD15 каби бошқа маркерлар AUC 0,6дан кам бўлганда паст диагностик самарадорлиқни кўрсатди, бу уларнинг диагностик воситалар

сифатида чекланган имкониятларини кўрсатади. VEGF, EGFR, PD-L1, BCL2, CK20 ва CD45 маркерлари ўртача дискриминацион қобилиятни кўрсатади, AUC 0,6 дан 0,8гача оралиқда. Саккиз турдаги ўсмалар учун метастазалар мавжудлигини фарқлашда турлича самарадорлик аниқланган, КРС ва ОС энг яхши кўрсаткичларга эга (AUC>0,6), нормал тўқима эса диагностик маълумотларнинг йўқлигини кўрсатди (AUC=0).

5. Олиб борилган тадқиқот шуни кўрсатдики, фертиллиқни сақлашга қаратилган дастурлар онкологик бемор аёлларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилайдди, жисмоний ҳолат кўрсаткичлари 18,00 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 14,00–22,00) медиана ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 12,00 (10,00–13,00) ни ташкил этган (p<0,001). Асосий гуруҳнинг ҳиссий саломатлиги 18,00 (14,50-20,00) ни ташкил этди, назорат гуруҳида 10,00 (9,00-11,00) (p<0,001), бу эса шундай дастурларни стандарт даволаш схемаларига киритиш муҳимлигини таъкидлайди. FertiQOL шкаласи бўйича ҳаёт сифатини таҳлил қилиш натижаларига кўра, фертиллиқни сақлаш ва тиклаш дастурлари иштирокчилари барча асосий кўрсаткичлар, шу жумладан асосий қийматлар (74,08га нисбатан 34,46, p<0,001) ва ҳиссий соҳа (65,48га нисбатан 27,85, p<0,001) бўйича назорат гуруҳидан сезиларли даражада устун бўлиб, бу дастурлар онкологик беморларнинг умумий хотиржамлиги ва ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04.12.2019.Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ  
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**ХОДЖАЕВА НОЗИМА ХАЙРУЛЛАЕВНА**

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ СТРАТЕГИЙ  
СОХРАНЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО  
ЗДОРОВЬЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОК**

**14.00.14 – Онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за № B2024.4.DSc/Tib1053**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) и информационно-образовательном портале Ziyonet ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный консультант:** **Каххаров Алишер Жамолиддинович**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Захирова Наргиза Нетьматовна**  
доктор медицинских наук

**Мамадалиева Яшнар Солиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Зуфарова Шахноза Алимжановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Онкологический центр «Мемориал Слоун-Кеттеринг» (США)**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (зарегистрирован под номером \_\_\_\_\_). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.)

**М.Н.Тиллашайхов**  
Председатель научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.А. Адилходжаев**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**М.Х. Ходжибеков**  
Председатель Научного семинара при научном  
совете по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние десятилетия наблюдается значительное улучшение показателей выживаемости, обусловленное усовершенствованием подходов к диагностике и лечению онкологической патологии, а также тенденция к «омоложению» рака делает необходимым включение методов сохранения фертильности в клиническую практику. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...пациентки в возрасте от 15 до 44 лет демонстрируют наивысшие показатели выживаемости, при пятилетних показателях колеблющихся от 60 до 82% в зависимости от возраста, локализации опухоли и страны лечения»<sup>1</sup>. Литературные данные свидетельствуют о динамичном прогрессе в разработке инновационных методов сохранения репродуктивного здоровья у пациенток с онкологическими заболеваниями. Несмотря на достигнутые успехи, существуют значительные вызовы, требующие дальнейших исследований, к которым относятся вопросы онкобезопасности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), необходимость интеграции междисциплинарного подхода к лечению и доступность высоких технологий для всех пациенток.

В мире активно проводятся исследования в области сохранения фертильности такие как изучение влияния различных типов рака, их гистологические и молекулярно-биологические характеристики, а также стадии болезни на состояние овариального резерва, работы по улучшению методов криоконсервации тканевых образцов яичников и оценке их эффективности, исследуется возможность усовершенствования иммуногистохимической панели для оценки яичниковой ткани с точки зрения онкобезопасности, а также как программы сохранения фертильности влияют на качество жизни женщин, проходящих лечение от рака.

В нашей стране поставлены следующие задачи: по развитию медицинской отрасли, адаптации медицинской системы к мировым стандартам, в том числе по снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями, повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению, разработке стандартов диагностики и лечения, разработке эффективных моделей амбулаторного и домашнего медицинского обслуживания, поддержке здорового образа жизни и профилактике заболеваний, «...повышению качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи...»<sup>2</sup>. Реализация поставленных задач позволит внедрить современные методы безопасного сохранения фертильности у онкологических больных, вывести качество оказания медицинской помощи на новый уровень, снизить инвалидность и смертность от этого заболевания.

---

<sup>1</sup>Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы»

Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», от 4 апреля 2017 года № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы в Республике Узбекистан и совершенствованию онкологической помощи населению в 2017-2021 годах» и от 27 мая 2021 года № ПП-5130 «О дальнейшем совершенствовании системы оказания гематологической и онкологической помощи населению», и данное диссертационное исследование в определенной степени служат реализация задач, определенных иными нормативными правовыми документами по данной деятельности.

**Соответствие исследования 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 международных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Научные исследования, направленные на разработку программ онкофертильности проводились в ряде научных центров и высших учебных заведений по всему миру, в том числе: MD Anderson Cancer Center (США), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США), Mayo Clinic (США), Dana-Farber Cancer Institute (США), Cleveland Clinic (США), The University of Texas Southwestern Medical Center (США), Johns Hopkins Hospital (США), University of California, Los Angeles (UCLA) (США), National Cancer Center (Япония), Gustave Roussy Cancer Campus (Франция), The Christie NHS Foundation Trust (Великобритания), Princess Margaret Cancer Centre (Канада), Peter MacCallum Cancer Centre (Австралия), Vall d'Hebron University Hospital (Испания), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (Германия), Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Республика Беларусь), Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская Федерация), Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Узбекистан).

Был проведен ряд крупных исследований в области разработки концепции онкофертильности, включая следующие научные результаты: разработан алгоритм выбора программ онкофертильности у подростков в детской онкологии (University of Basel, Базель, Швейцария), изучены проблемы с автономией и будущей фертильностью (Vrije Universiteit Brussel, Брюссель,

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании: . [www.cancer.gov/](http://www.cancer.gov/), [www.abdn.ac.uk/](http://www.abdn.ac.uk/), <https://www.jhu.edu/>, <https://www.yonsei.ac.kr/>, [en.sjtu.edu.cn/](http://en.sjtu.edu.cn/), <https://www5.usp.br/>, <https://global.ulsan.ac.kr/en/Main.do> /english/ва и других источников.

Бельгия), усовершенствование сохранения женской фертильности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (University of Szeged, Albert Szent-Györgyi Medical School, Венгрия), вопросы сохранения фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы путем использования технологий *in vitro* дозревания ооцитов, полученных при овариэктомии (Российская Федерация).

Сегодня в мире проводится ряд исследовательских проектов по разработке новых подходов к онкофертильности, в том числе по следующим приоритетным направлениям: обоснование применения сохранения фертильности в онкологической практике, разработка концепции криоконсервации ткани яичников, разработка критериев включения в программы сохранения фертильности.

### **Степень изученности проблемы**

Анализ существующей литературы демонстрирует значительный прогресс в понимании проблем сохранения фертильности у женщин, подвергающихся лечению онкологических и других заболеваний (M.Lambertini, 2020). Множество исследований было посвящено анализу влияния различных видов химиотерапии и лучевой терапии на репродуктивную систему, что позволяет прогнозировать риски и выбирать оптимальные стратегии лечения с учетом сохранения фертильности (F. Cardoso 2019). Однако, несмотря на достижения, некоторые аспекты проблемы остаются недостаточно изученными, к которым относятся механизмы индивидуальной предрасположенности к снижению фертильности, долгосрочные последствия применения методов криоконсервации для здоровья потомства, а также необходимость разработки новых, более эффективных и безопасных методов сохранения репродуктивной функции (H. Irene Su et al. 2025). Актуальными направлениями исследований являются поиск новых способов криоконсервации, изучение фармакологических агентов, защищающих яичники от повреждения, а также более глубокое изучение специфического влияния различных типов опухолей на фертильность и психосоциальных последствий бесплодия для пациенток (Jensen A.K. 2015). В заключение, несмотря на значительные достижения, исследования в области сохранения фертильности продолжаются, с целью улучшения существующих методов и разработки новых персонализированных подходов к лечению, учитывающих индивидуальные особенности каждой пациентки.

На сегодняшний день в Узбекистане в области эпидемиологии, диагностики и лечения злокачественных опухолей были выполнены научно-исследовательские работы, такие как: хирургические и физиологические аспекты выбора метода деривации мочи после радикальной цистэктомии (Тилляшайхов М.Н. 2009), пути улучшения лечения местнораспространенного рака молочной железы (Алимходжаева Л.Т. 2011); новые подходы к хирургической реконструкции тазового дна при местнораспространенном раке шейки матки после экзентераций органов малого таза (Захирова Н.Н. 2019), роль микроокружения опухоли в диагностике, лечении и прогнозировании рака

молочной железы (Каххаров А.Ж. 2023), однако не были изучены возможности сохранения фертильности у онкологических пациенток.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа внесена в план научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института «Совершенствование, оптимизация и внедрение современных методов диагностики и лечения онкологической патологии» (номер государственной регистрации ККРНТ № 011900250).

**Цель исследования:** комплексная оценка влияния онкологической патологии на овариальный резерв и разработка эффективных методов сохранения фертильности, направленных на повышение качества жизни пациенток

**Задачи исследования:**

оценить влияние онкологического процесса и его характеристики на показатели овариального резерва;

исследовать взаимосвязь между типом, гистологическим и молекулярно-биологическим вариантом и стадией онкологического процесса, и показателями овариального резерва;

модифицировать методику криоконсервации ткани яичников и изучить её эффективность;

усовершенствовать ИГХ панель для оценки ткани яичников на онкобезопасность;

оценить влияние применения программ сохранения фертильности на качество жизни пациенток.

**Объектом исследования.** В основу диссертационной работы легло всестороннее исследование, включающее анализ 467 наблюдений. Для оценки влияния онкологического процесса на показатели овариального резерва были изучены данные 123 пациентки в возрасте 18–45 лет с раком молочной железы (РМЖ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ), обратившихся для прохождения диагностики, лечения и диспансерного наблюдения в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР). Контрольную группу составили 61 здоровая женщина аналогичного возраста. В данном фрагменте диссертационной работы проводилась оценка состояния антральных фолликул и гормонального статуса женщин (ФСГ, ЛГ, АМГ) до начала лечения.

Для сравнительного анализа методов криоконсервации ткани яичников было исследовано 48 образцов от 19 пациенток, с применением трёх методик: стандартной криоконсервации, модифицированной криоконсервации и методики IVF-M на свежей ткани яичников.

Для усовершенствования панели ИГХ маркеров использовались гистологические образцы от 104 пациенток с метастазами в яичниках, полученные из Республиканского центра патологической анатомии, ТГФ

РСНПМЦОиР и частной клиники Premium Diagnostic, в сравнении с нормальной тканью яичников от 30 пациенток.

Для оценки влияния программ сохранения фертильности на качество жизни были сформированы основные группы: 75 женщин, прошедших такие программы сохранения фертильности, и 65 женщин из контрольной группы, не участвовавших в программах.

**Предмет исследования** являются данные лабораторных, лучевых, патоморфологических и молекулярно-биологических исследований.

**Методы исследования.** В диссертационной работе использовались лабораторные, лучевые, патогистологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

### **Научная новизна исследования**

доказано, что у больных онкологическими заболеваниями фертильного возраста, независимо от возраста, наблюдается преждевременное истощение овариального резерва за счет уменьшения количества антральных фолликулов вследствие системного воздействия опухоли на яичники;

доказано, что поздняя стадия онкологического процесса сопровождается снижением уровня ФСГ и АМГ, в связи с паранеопластической активностью опухоли и прямым поражением яичников метастазами;

доказано, что HER2neu позитивный и трижды негативный подтипы рака молочной железы негативно влияют на показатели овариального резерва, из-за их биологических характеристик и продукции факторов, влияющих на функцию яичников;

доказано, что наличие общих симптомов (категория А) при лимфоме Ходжкина, снижает уровень антральных фолликул за счет опосредованного влияния опухолевого процесса на гонадальную функцию, включая цитокино-опосредованные эффекты и токсическое воздействие на фолликулярный аппарат яичников;

доказано, что при лимфоме Ходжкина, характеризующейся нодулярным склерозе, наблюдается снижение показателей овариального резерва, что обусловлено микроокружением опухоли, продуцирующим цитокины, негативно влияющие на фолликулогенез;

### **Практическая значимость исследования** заключаются в следующем:

оценка влияния онкологического процесса на показатели овариального резерва обеспечивает более точную стратификацию пациентов по рискам снижения фертильности и важна в выборе программ сохранения фертильности;

анализ взаимосвязи между типами опухолей, их гистологическими и молекулярно-биологическими вариантами, а также стадиями заболевания и показателями овариального резерва служит основой для создания индивидуализированных терапевтических подходов, нацеленных на улучшение репродуктивных исходов у пациенток;

усовершенствование метода криоконсервации ткани яичников позволяет повысить эффективность процедуры;

усовершенствование иммуногистохимической панели для оценки ткани яичников на онкобезопасность обеспечивает более надежный мониторинг и

оценку потенциальных рисков, связанных с последующей трансплантацией яичников;

оценка воздействия программ сохранения фертильности на качество жизни пациенток позволяет разработать рекомендации для клинической практики, касающиеся оптимизации оказания медицинской помощи и улучшения поддержки пациенток, что окажет положительное влияние на их психоэмоциональное состояние и общую удовлетворенность лечением.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается методологическим подходом и результатами объективных клинико-функциональных, лабораторных, лучевых, морфологических, иммунологических, молекулярно-биологических и статистических методов исследования.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования**

Научная значимость работы заключается в направлении на углубленное понимание влияния онкологических заболеваний на овариальный резерв, что может способствовать развитию новой теории в области репродуктивной онкологии. При этом, модификация криоконсервации ткани яичников и усовершенствование диагностики с оценкой онкобезопасности также предоставит новые подходы для дальнейших научных разработок в этой области.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов сохранения фертильности у онкологических пациенток, что позволит улучшить качество жизни и репродуктивные результаты после лечения. Внедрение усовершенствованных методик криоконсервации и программы по сохранению фертильности будет способствовать повышению доступности и безопасности репродуктивных технологий для пациентов. Комплексный подход к оценке овариального резерва и внедрение новых протоколов в клиническую практику помогут медицинским специалистам принимать более обоснованные решения по вопросам сохранения фертильности, что в свою очередь может снизить психологическое напряжение пациенток и улучшить их общее состояние здоровья.

### **Внедрение результатов исследования**

Согласно постановлению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 26 октября 2024 года № 09/15:

*Первая научная новизна:* доказано, что у больных онкологическими заболеваниями фертильного возраста, независимо от возраста, наблюдается преждевременное истощение овариального резерва за счет уменьшения количества антральных фолликулов вследствие системного воздействия опухоли на яичники. Данная научная новизна внедрена в практику в отделении онкомамологии Джизакского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказа №3/1 от 14 января 2025 года, а также в отделении онкомамологии Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказов №9-Т и 10-Т от 15 января 2025 года.

Социальная эффективность: предлагаемый метод оценки онкофертильности, выявляющий преждевременное снижение овариального резерва у женщин с онкологическими заболеваниями, способствует улучшению качества жизни пациенток, а также повышает осведомленность о возможностях и рисках сохранения репродуктивного здоровья. Экономическая эффективность: реализация стратегий сохранения и восстановления фертильности у онкологических больных позволила в перспективе сократить расходы государственного бюджета на лечение бесплодия и репродуктивные технологии на 25% за счет своевременного проведения профилактических мероприятий и поддержки фертильности у онкологических больных. Заключение: раннее выявление истощения овариального резерва у женщин с онкологией позволяет разрабатывать стратегии раннего вмешательства, поддерживающие психоэмоциональное здоровье пациенток, что позволяет оптимизировать лечение, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре, снизить долгосрочные медицинские расходы, улучшить качество жизни, экономя 25% бюджетных средств на одного пациента, что положительно сказывается на экономических показателях системы здравоохранения.

*Вторая научная новизна:* доказано, что поздняя стадия онкологического процесса сопровождается снижением уровня ФСГ и АМГ, в связи с паранеопластической активностью опухоли и прямым поражением яичников метастазами; Данная научная новизна внедрена в практику в отделении онкомамологии Джизакского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказа №3/1 от 14 января 2025 года, а также в отделении онкомамологии Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказов №9-Т и 10-Т от 15 января 2025 года. Социальная эффективность: предлагаемый метод оценки онкофертильности, выявляющий преждевременное снижение овариального резерва у женщин с онкологическими заболеваниями, способствует улучшению качества жизни пациенток, а также повышает осведомленность о возможностях и рисках сохранения репродуктивного здоровья. Экономическая эффективность: реализация стратегий сохранения и восстановления фертильности у онкологических больных позволяет в перспективе сократить расходы государственного бюджета на лечение бесплодия и репродуктивные технологии на 25% за счет своевременного проведения профилактических мероприятий и поддержки фертильности у онкологических больных. Заключение: раннее выявление истощения овариального резерва у женщин с онкологией позволяет разрабатывать стратегии раннего вмешательства, поддерживающие психоэмоциональное здоровье пациенток, что позволяет экономить до 25% бюджета на одного пациента за счет оптимизации лечения, сокращения сроков пребывания в стационаре, снижения долгосрочных медицинских расходов и улучшения качества жизни, что положительно сказывается на экономических показателях системы здравоохранения.

*Третья научная новизна:* доказано, что HER2neu позитивный и трижды негативный подтипы рака молочной железы негативно влияют на показатели овариального резерва, из-за их биологических характеристик и продукции факторов, влияющих на функцию яичников; Данная научная новизна внедрена в практику в отделении онкомамологии Джизакского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказа №3/1 от 14 января 2025 года, а также в отделении онкомамологии Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказов №9-Т и 10-Т от 15 января 2025 года. Социальная эффективность: выявление негативного влияния HER2neu-позитивных и трижды негативных подтипов рака молочной железы на показатели овариального резерва позволит разработать более адресные стратегии поддержки репродуктивного здоровья женщин с данным видом рака, что повысит осведомленность пациенток о рисках, улучшит качество их жизни, а также позволит помогает создать условия для сохранения возможности материнства. Экономическая эффективность: внедрение данного открытия позволяет сократить финансовые затраты на лечение бесплодия и вспомогательные репродуктивные технологии, а также оптимизировать распределение ресурсов в системе здравоохранения. Своевременная диагностика и поддержка фертильности могут значительно сократить долгосрочные расходы, связанные с лечением бесплодия у онкологических больных, на 30 процентов. Заключение: внедрение методов, основанных на определении влияния HER2neu-позитивных и трижды негативных подтипов рака молочной железы на показатели овариального резерва, позволит не только улучшить качество жизни женщин с данными формами рака, но и будет способствовать снижению экономических затрат на лечение бесплодия, что повысит эффективность работы системы здравоохранения и позволит сэкономить 25% бюджетных средств на одного пациента за счет оптимизации лечения, сокращения сроков пребывания больных в стационаре, снижения долгосрочных медицинских расходов и повышения качества жизни, что окажет положительное влияние на экономические показатели системы здравоохранения.

*Четвертая научная новизна:* доказано, что наличие общих симптомов (категория А) при лимфоме Ходжкина, снижает уровень антральных фолликул за счет опосредованного влияния опухолевого процесса на гонадальную функцию, включая цитокино-опосредованные эффекты и токсическое воздействие на фолликулярный аппарат яичников; Данная научная новизна внедрена в практику в отделении онкомамологии Джизакского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказа №3/1 от 14 января 2025 года, а также в отделении онкомамологии Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказов №9-Т и 10-Т от 15 января 2025 года. Социальная эффективность: выявление взаимосвязи между

наличием общих симптомов при лимфоме Ходжкина и снижением количества антральных фолликулов позволит медицинским работникам более эффективно контролировать репродуктивное здоровье пациенток, что поможет женщинам быть более информированными о потенциальных рисках для их фертильности и позволит своевременно проводить мероприятия по сохранению их репродуктивного здоровья. Экономическая эффективность: раннее выявление и коррекция функции половых желез у женщин с лимфомой Ходжкина позволяет избежать высоких затрат на позднее лечение бесплодия, что существенно оптимизирует использование ресурсов в системе здравоохранения и экономит государственный бюджет на 20%. Заключение: доказанная взаимосвязь между распространенными признаками лимфомы Ходжкина и снижением уровня антральных фолликулов подчеркивает необходимость внедрения комплексного подхода к поддержке репродуктивного здоровья женщин в онкологии, что позволит не только улучшить качество жизни пациенток, но и снизить экономическую нагрузку на здравоохранение, что позволит сэкономить 25% бюджета на одного пациента за счет оптимизации лечения и сокращения сроков пребывания в стационаре.

*Пятая научная новизна:* доказано, что при лимфоме Ходжкина, характеризующейся нодулярным склерозом, наблюдается снижение показателей овариального резерва, что обусловлено микроокружением опухоли, продуцирующим цитокины, негативно влияющие на фолликулогенез. Данная научная новизна внедрена в практику в отделении онкомамологии Джизакского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказа №3/1 от 14 января 2025 года, а также в отделении онкомамологии Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии на основании приказов №9-Т и 10-Т от 15 января 2025 года. Социальная эффективность: доказательство влияния нодулярного склероза на показатели овариального резерва при лимфоме Ходжкина позволит медицинским работникам своевременно выявлять и оценивать риски для репродуктивного здоровья женщин, предоставляя им более обоснованный подход к вопросам планирования семьи и сохранения фертильности. Экономическая эффективность: внедрение данной научной инновации может привести к снижению стоимости лечения бесплодия, поскольку ранняя диагностика и вмешательство в процесс сохранения овариального резерва позволят предотвратить рост расходов на вспомогательные репродуктивные технологии на 25% в будущем. Заключение: выявленная ассоциация между нодулярным склерозом и снижением овариального резерва при лимфоме Ходжкина подчеркивает важность комплексного подхода к управлению репродуктивным здоровьем женщин с данной формой онкологии, что будет способствовать улучшению качества их жизни и снижению финансовой нагрузки на систему здравоохранения, экономя бюджетные средства на одного пациента до 25% за счет оптимизации лечения, сокращения сроков пребывания больных в стационаре.

Представлено в Министерство здравоохранения письмо Ташкентского государственного стоматологического института № 01-938 от 18 марта 2025 года по внедрению в другие учреждения здравоохранения вышеизложенных 6 научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Н.Х. Ходжаевой **«Мультидисциплинарный подход к разработке стратегии сохранения и восстановления репродуктивного здоровья у онкологических пациенток»**.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе, на 5 международных и 3 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 20 научных работ, из них: 13 журнальных статей, в том числе, 10 Республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов DSc диссертаций, 2 методических рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 200 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные проблемы сохранения репродуктивного здоровья у онкологических пациенток»**, проведен глубокий анализ научных данных о современном эпидемиологическом состоянии злокачественных новообразований, современных видах сохранения и восстановления фертильности, их обобщение и систематизация. Обсуждаются вызовы и достижения в области репродуктивной медицины, подтверждены проблемы, с которыми сталкиваются онкологические пациентки. Глава рассматривает различные подходы, такие как криоконсервация и созревание ооцитов *in vitro*, а также вопросы безопасности и этические аспекты криоконсервации ткани яичников.

Во второй главе диссертации **«Описание клинического материала и методов исследования»** дана общая характеристика клинического материала и использованных методов исследования. Здесь представлена характеристика клинического материала, включая анализ 467 наблюдений. Глава описывает методы, использованные для оценки овариального резерва, такие как ультразвуковое исследование и гормональный анализ. Уточняется объект и

предмет исследования, а также соблюденные этические нормы. Также обсуждаются методы статистического анализа данных.

Для достижения поставленных задач диссертационное исследование было разделено на нескольких этапов. Для решения вопроса влияния онкологического процесса на показатели овариального резерва приняли участие 123 пациентки в возрасте 18–45 лет с РМЖ и ЛХ, получавшие лечение в ТГФ РСНПМЦОиР. Контрольную группу составили 61 здоровая женщина соответствующего возраста. Оценка овариального резерва проводилась с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) для определения количества антральных фолликулов, а также путем анализа гормонального профиля (ФСГ, ЛГ, АМГ) до начала онкологического лечения. Для сравнительного анализа эффективности различных методик криоконсервации ткани яичников было проведено исследование на образцах от 19 пациенток (всего 48 образцов). Использовались три методики: стандартная криоконсервация (n=19), модифицированная криоконсервация (n=19) и методика IVF-M для свежей ткани (n=19). Оценка эффективности проводилась путем анализа качества полученных ооцитов. Для усовершенствования панели ИГХ маркеров были использованы гистологические образцы от 104 пациенток с метастатическим поражением яичников, полученные из Республиканского центра патологической анатомии (2000-2024 гг.) и частной клиники Premium Diagnostic. В качестве контроля использовалась нормальная ткань яичников от 30 пациенток. Для оценки влияния программ сохранения фертильности на качество жизни были сформированы две группы: основная группа (75 женщин, прошедших программы сохранения и восстановления фертильности) и контрольная группа (65 женщин, не участвовавших в таких программах).

Все процедуры, описанные в данном исследовании, проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией. От всех участников исследования было получено информированное согласие в письменной форме, подтверждающее их понимание целей, процедур и потенциальных рисков исследования, а также их добровольное участие. Конфиденциальность данных участников исследования была обеспечена путем анонимизации данных и их хранения в соответствии с правилами защиты персональных данных.

Забор ткани яичников для криоконсервации заключался в биопсии коры яичников, в некоторых случаях резекции яичника или овариэктомии в условиях клиники Mediofarm ЕКО. Транспортировка ткани яичников осуществлялась с использованием специализированных контейнеров, поддерживающих температуру 2-8°C. Данные с температурного регистратора регистрировались и заносились в медицинскую карту пациентки. оценка онкобезопасности ткани яичников, полученной лапароскопически, перед криоконсервацией с целью последующей трансплантации. оценка онкобезопасности ткани яичников, полученной лапароскопически, перед криоконсервацией с целью последующей трансплантации. для классификации рака молочной железы использовалась 8-я редакция TNM-классификации, 2017 год. Морфологическая классификация опухолей проводилась согласно классификации ВОЗ от 2017 года. В дополнение к TNM-классификации, для характеристики биологического

поведения опухоли использовались рецепторы к эстрогенам (ER), прогестерону (PR) и HER2, в зависимости экспрессии которых РМЖ делился на люминальный А, люминальный В, HER2neu позитивный и трижды негативный подтипы. Классификация лимфомы Ходжкина проводилась в соответствии с классификацией ВОЗ 2017 года, основанной на гистологическом типе и клинической стадии заболевания. Гистологический тип определялся на основе морфологических и иммунофенотипических характеристик опухолевых клеток, согласно критериям ВОЗ. Клиническая стадия устанавливалась в соответствии с системой стадирования Ann Arbor. Диагностика и лечения онкологической патологии проводились согласно стандартам Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Процедура ЭКО проводилась согласно рекомендациям ESHRE и ASRM в условиях клиники Mediofarm ЕКО. В нашем исследовании была использована методика *in vitro* созревания (IVF-M) ооцитов на основе среды SK-IVMC, разработанной компанией Kitazato. Стандартный метод витрификации и согревания ткани яичников использовалась открытая система и устройство Ova Cryo Device Type M. Модифицированный метод витрификации и согревания ткани яичников использовалась закрытая система и специальные Ova Cryo Sheets. Для оценки качества и стадии зрелости ооцитов использовался метод автоматической классификации на основе анализа морфологических характеристик. Изучение и последующая классификация ооцитов проводилась на микроскопических изображениях, полученных посредством использования инвертированного микроскопа исследовательского класса Nikon Ts2R для светлого поля и фазового контраста (Nikon Corporation, Япония). для оценки качества жизни пациентов использовался валидированный опросник FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General), версия 4 и FertiQOL(2008), для оценки влияния программ сохранения фертильности на качество жизни пациенток. Статистический анализ данных осуществлялся с применением программного обеспечения SPSS версии 23, что обеспечивало высокий уровень точности и надежности результатов.

В третьей главе диссертации «**Влияние онкологического процесса на показатели овариального резерва пациенток**» проведен анализ влияния онкологических заболеваний, таких как РМЖ и ЛГ, на овариальный резерв. В главе исследуется количество антральных фолликулов, уровень ФСГ, ЛГ и АМГ, а также анализируются корреляции между показателями овариального резерва и возрастом, а также влияние молекулярно-биологических подтипов на состояние репродуктивного здоровья. Обсуждаются результаты и их значение для планирования лечения.

В результате проведенного анализа показателя овариального резерва в зависимости от группы исследования, представленного в таблице 1, были выявлены интересные и значимые результаты.

Сравнение количества антральных фолликулов показало, что среднее значение в основной группе составило 6,00, с межквартильным размахом от 4,00 до 8,00. В контрольной группе это значение было выше и составило 9,00 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 5,00–11,00), что привело к статистически значимому различию

( $p < 0,001$ ). Это позволяет предположить, что наличие онкологического заболевания негативно сказывается на зарождении и количестве антральных фолликулов, что может иметь последствия для фертильности.

По показателю ФСГ, средние значения также указали на различия между группами (смотрите таблицу 1).

Таблица 1

Анализ показателя овариального резерва в зависимости от группы исследования

Показатели	Категории	Группа исследования			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Количество антральных фолликулов	основная группа	6,00	4,00 – 8,00	123	< 0,001*
	группа контроля	9,00	5,00 – 11,00	61	
ФСГ (mIU/ml)	основная группа	6,90	5,70 – 13,95	123	0,001*
	группа контроля	6,40	3,80 – 8,40	61	
ЛГ (mIU/ml)	основная группа	5,40	4,30 – 10,05	123	0,661
	группа контроля	5,40	4,60 – 6,30	61	
АМГ (ng/ml)	основная группа	2,40	0,70 – 3,10	123	0,017*
	группа контроля	2,70	1,30 – 3,90	61	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В основной группе уровень ФСГ составил 6,90 mIU/ml (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 5,70–13,95), в то время как в контрольной группе он был ниже — 6,40 mIU/ml (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 3,80–8,40), с  $p=0,001$ .

При анализе уровня АМГ в основной группе был установлен показатель 2,40 ng/ml (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 0,70–3,10), в то время как в контрольной группе данный показатель составил 2,70 ng/ml (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 1,30–3,90). Данное различие оказалось статистически значимым ( $p=0,017$ ), что также подтверждает влияние онкологических заболеваний на овариальный резерв. В то же время значения ЛГ в обеих группах были идентичными — 5,40 mIU/ml, что привело к отсутствию статистически значимых различий ( $p=0,661$ ). Таким образом, проведенный анализ показывает, что наличие онкологических заболеваний значительно влияет на такие показатели овариального резерва, как количество антральных фолликулов, уровень ФСГ и АМГ. Важно учитывать эти различия при планировании лечения и поддержания репродуктивной функции у женщин, страдающих от рака молочной железы и ЛХ.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя овариального резерва и возраста среди обеих групп

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Количество	-0,126	Слабая	0,134

антральных фолликулов – Возраст			
ФСГ (mIU/ml) – Возраст	0,308	Умеренная	< 0,001*
ЛГ (mIU/ml) – Возраст	0,566	Заметная	< 0,001*
АМГ (ng/ml) – Возраст	-0,340	Умеренная	< 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя овариального резерва и возраста.

В результате проведенного корреляционного анализа взаимосвязи между показателями овариального резерва и возрастом среди обеих групп были получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

Исследование показало, что стадия заболевания существенно влияет на различные параметры овариального резерва. Таким образом, данные показывают, что прогрессия рака молочной железы негативно влияет на все исследованные показатели овариального резерва.

Уменьшение количества антральных фолликулов и уровня АМГ, а также повышение уровней ФСГ и ЛГ на более поздних стадиях болезни подчеркивают необходимость особого внимания к состоянию репродуктивной функции у женщин на фоне онкологических заболеваний. Эти результаты могут быть полезны для клинического мониторинга и планирования лечения, а также для обсуждения вопросов фертильности с пациентками.

Был проведен анализ показателя овариального резерва в зависимости от молекулярно-биологического подтипа (смотрите таблицу 3).

Таблица 3

Анализ показателя овариального резерва в зависимости от молекулярно-биологического подтипа

Показатели	Категории	молекулярно-биологический подтип			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Количество антральных фолликулов	HER2neu позитивный	5,00	3,25 – 6,75	18	$p_{N-HER2neu\ позитивный} = 0,004$ $p_{N/A-N} = 0,006$ $p_{Люминальный\ A-N} = 0,015$ $p_{Трижды\ негативный-N} < 0,001$
	N	9,00	5,00 – 11,00	61	
	Люминальный A	6,00	1,00 – 7,50	15	
	Люминальный B	7,50	5,25 – 9,00	26	
	Трижды негативный	4,00	2,00 – 6,00	21	
ФСГ (mIU/ml)	HER2neu позитивный	10,75	6,20 – 15,25	18	$p_{Трижды\ негативный-N} = 0,002^*$ $p_{N} = 0,006$
	N	6,40	3,80 – 8,40	61	
	Люминальный A	6,70	5,45 – 20,00	15	
	Люминальный B	5,85	5,53 – 9,18	26	
	Трижды негативный	12,50	6,30 – 15,00	21	
ЛГ (mIU/ml)	HER2neu позитивный	5,70	4,65 – 12,25	18	0,089
	N	5,40	4,60 – 6,30	61	
	Люминальный	5,50	4,15 – 13,90	15	

	А				
	Люминальный В	4,65	4,10 – 5,90	26	
	Трижды негативный	7,10	5,00 – 12,00	21	
АМГ (ng/ml)	HER2neu позитивный	1,35	0,72 – 2,62	18	0,014*
	N	2,70	1,30 – 3,90	61	
	Люминальный А	2,50	0,30 – 3,30	15	
	Люминальный В	3,00	2,08 – 3,38	26	
	Трижды негативный	0,90	0,50 – 2,80	21	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В целом, результаты показанного анализа подтверждают, что молекулярно-биологические подтипы РМЖ оказывают значительное влияние на показатели овариального резерва, такие как количество антральных фолликулов, уровень ФСГ и АМГ. Данные изменения могут служить основой для дальнейшего клинического мониторинга и оценки репродуктивной функции у женщин с различными подтипами рака.

Средний возраст участниц с ЛХ составил 32,50 года, с межквартильным диапазоном от 28,75 до 35,00 лет. В выборке всего 43 пациентки, при этом минимальный возраст среди них равен 18 лет, а максимальный — 41 год.

По типу опухоли наблюдается следующее распределение: 43 пациентки (41,3%) имели диагностированную ЛХ, тогда как 61 участница (58,7%) представляли собой группу с нормальными показателями (N).

При анализе показателей овариального резерва в зависимости от стадии ЛХ было показано, что прогрессирование заболевания оказывает значительное влияние на состояние репродуктивной функции у женщин. Согласно данным, по количеству антральных фолликулов, ФСГ, ЛГ и АМГ наблюдается четкая взаимосвязь с стадией заболевания.

Значимости различий между этими стадиями ( $p=0,003$ ) подчеркивают, что по мере прогрессирования лимфомы наблюдается заметное истощение овариального резерва.

Таким образом, результаты анализа показывают, что каждая стадия ЛХ существенно влияет на состояние овариального резерва. Снижение количества антральных фолликулов, повышение уровней ФСГ и ЛГ, а также значительное снижение АМГ указывают на негативные изменения, вызванные онкологическим процессом. Это подчеркивает необходимость тщательного мониторинга репродуктивной функции у женщин на всех стадиях заболевания и обсуждения вопросов фертильности как части клинической практики.

Нами был проведен анализ показателя овариального резерва в зависимости от общих симптомов ЛХ.

В проведенном анализе показателей овариального резерва в зависимости от наличия общих симптомов лимфомы были получены значимые результаты. Эти данные указывают на то, что наличие общих симптомов у пациенток с ЛХ может оказывать существенное влияние на состояние овариального резерва у

женщин. Различия также оказались значительными ( $p=0,005$ ), что может свидетельствовать о том, что интоксикация и общее состояние здоровья пациенток негативно влияют на функцию яичников, приводя к повышенным уровням ФСГ.

Нами был проведен анализ показателя овариального резерва в зависимости от гистологического подтипа ЛХ.

В результате проведенного анализа показателей овариального резерва в зависимости от гистологического подтипа ЛХ были выявлены значимые различия, которые подчеркивают влияние гистологического типа на репродуктивное здоровье женщин.

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о том, что гистологический подтип ЛХ существенно влияет на количество антральных фолликулов, что в свою очередь может указывать на состояние овариального резерва у пациенток. Снижение количества антральных фолликулов у женщин с лимфоидным истощением подчеркивает необходимость мониторинга репродуктивного здоровья женщин с различными гистологическими подтипами лимфомы, что может быть критически важно для планирования лечения и оценки будущей фертильности.

В четвертой главе диссертации «**Разработка и оценка эффективности методик криоконсервации ткани яичников**» в данном исследовании была проведена модификация метода криоконсервации ткани яичников. В ней также представлены результаты сравнительного анализа эффективности различных методов, таких как IVF-M, стандартная и модифицированная методики криоконсервации ткани яичников. Оценка показывает, как каждый метод влияет на показатели жизнеспособности и дозревания ооцитов, а также на уровень атрезии. Работа подчеркивает важность выбора подходящей методики для сохранения репродуктивной функции (смотреть таблицу 5).

**Таблица 5**

**Сравнительная таблица стандартной и модифицированной методики**

Характеристика	Метод 1: Открытая система (Ova Cryo Device Type M)	Метод 2: Закрытая система (Ova Cryo Sheets)
Система	Открытая	Закрытая
Крионоситель	Ova Cryo Device Type M (металлическая платформа)	Ova Cryo Sheets (специальный герметичный лист)
Подготовка ткани	Промывание, аспирация жидкости, рассечение на фрагменты ~1 см x 1 см	Промывание, удаление избытка влаги, размещение фрагментов в рамке Ova Cryo Sheet
Эквилибрация	Последовательное погружение в Cryo1, Cryo2, Cryo3 (5 мин, 5 мин, 15 мин)	Прямое нанесение криопротектора на ткань
Витрификация	Быстрое погружение устройства в жидкий азот	Быстрое погружение герметичного пакета в жидкий азот
Герметизация	После охлаждения в жидком азоте	Герметизация листа с помощью теплового уплотнителя, затем герметизация пакета
Разморозка	Поэтапное согревание в Thaw1	Поэтапное согревание в Thaw1

	(37°C, 1 мин), Thaw2 (комн. темп., 3 мин), Thaw3 (комн. темп., 5 мин)	(37°C, 1 мин), Thaw2 (комн. темп., 3 мин), Thaw3 (комн. темп., 5 мин)
Культивирование	Ova Culture с HEPES (30 мин)	Ova Culture с HEPES (30 мин)
Риск контаминации	Высокий	Низкий
Риск повреждения ткани	Средний (возможны механические повреждения при погружении)	Низкий (лучшая защита от механических повреждений и колебаний температуры)
Сложность	Низкая	Средняя (требуется опыт работы с тепловым уплотнителем)
Воспроизводимость	Средняя	Высокая (стандартизованная процедура)
Время подготовки	Дольше	Возможно быстрее

Был проведен анализ количества полученных яйцеклеток в зависимости от группы.

Таблица 6

Анализ количества полученных яйцеклеток в зависимости от группы

Показатель	Категории	количество полученных яйцеклеток			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Группа	IVF-M	7,47 ± 1,84	6,59 – 8,36	19	0,233
	стандартная методика криоконсервации	6,47 ± 1,84	5,59 – 7,36	19	
	модифицированная методика криоконсервации	7,00 ± 1,67	6,20 – 7,80	19	

Результаты таблицы 6, посвященной анализу количества полученных яйцеклеток (N) в зависимости от применяемой группы криоконсервации, показывают, что статистически значимых различий в количестве яйцеклеток, полученных с использованием различных методов, не наблюдается. Среднее значение полученных яйцеклеток для группы IVF-M составило  $7,47 \pm 1,84$ , для стандартной методики криоконсервации —  $6,47 \pm 1,84$ , и для модифицированной методики криоконсервации —  $7,00 \pm 1,67$ . На основании полученных данных, р-значение равно 0,233, что указывает на отсутствие статистически значимых различий.

Эти результаты позволяют сделать вывод, что предложенные методы криоконсервации (как стандартная, так и модифицированная методики) не влияют на количество полученных яйцеклеток по сравнению с методом IVF-M. Это является позитивным аспектом, так как количество получаемых яйцеклеток при использовании криоконсервации не отличается от результата, получаемого из свежей ткани.

Средние значения GV для каждой группы следуют следующим образом: для группы IVF-M среднее значение составляет 1,00 (медиана: 0,00–3,00), для стандартной методики криоконсервации - 0,00 (медиана: 0,00–2,00), и для модифицированной методики криоконсервации - 2,00 (медиана: 1,00– 2,50).

При сравнении GV между группами, р-значение равно 0,219, что указывает на отсутствие статистически значимых различий между применяемыми

методами криоконсервации, так как значение  $p$  превышает уровень значимости 0,05. Для анализа был использован критерий Краскела–Уоллиса, что подтверждает корректность применения этого метода для не параметрического сравнения нескольких групп.

Средние значения М II для каждой группы следующие: для группы IVF-M среднее значение составляет 2,00 (медиана: 1,00–2,00), для стандартной методики криоконсервации — 1,00 (медиана: 1,00–2,00), и для модифицированной методики криоконсервации — 2,00 (медиана: 1,00–2,00).

Средние значения М I для каждой группы следующие: для группы IVF-M среднее значение составляет 4,00 (медиана: 3,50–5,00), для стандартной методики криоконсервации — 2,00 (медиана: 2,00–3,50), и для модифицированной методики криоконсервации — 4,00 (медиана: 3,50 – 5,00).

Нами был проведен анализ количество дозревания ооцитов из МI до МII при IVF-M.

Таблица 7

Анализ IVF-M в зависимости от группы

Показатель	Категории	Количество дозревания из МI до МII при IVF-M			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Группа	IVF-M	2,00	1,00 – 3,00	19	0,049
	стандартная методика криоконсервации	1,00	0,00 – 2,00	19	
	модифицированная методика криоконсервации	2,00	1,00 – 2,50	19	

Результаты анализа количества дозревания яйцеклеток из МI до МII при применении метода IVF-M представлены в таблице 7. Средние значения для каждой группы следующие: для группы IVF-M среднее значение составляет 2,00 (медиана: 1,00–3,00), для стандартной методики криоконсервации — 1,00 (медиана: 0,00–2,00), и для модифицированной методики криоконсервации — 2,00 (медиана: 1,00 – 2,50).

При сравнении показателей дозревания из МI до МII, полученное  $p$ -значение составляет 0,049, что указывает на наличие статистически значимых различий между группами, так как оно меньше уровня значимости 0,05. Этот результат подтверждает, что метод IVF-M и модифицированная методика криоконсервации обеспечивают значительно большее количество дозреваний по сравнению со стандартной методикой.

Средние значения атрезивного ооцита для каждой группы следующие: для группы IVF-M среднее значение составляет 2,00 (медиана: 1,50–3,00), для стандартной методики криоконсервации — 3,00 (медиана: 2,00–3,00), и для модифицированной методики криоконсервации — 2,00 (медиана: 1,50–3,00).

Несмотря на то, что статистически значимых различий между группами не выявлено, тем не менее, средние значения свидетельствуют о том, что группы IVF-M и модифицированная методика имеют преимущества в отношении показателя атрезивных ооцитов. Показатели атрезии остаются на уровне 2,00

при использовании этих методов, что подразумевает стабильное состояние ооцитов, в то время как стандартная методика криоконсервации имеет несколько более высокий показатель — 3,00.

Таким образом, хотя текущие результаты не демонстрируют значительных различий, наблюдаемое преимущество в значениях для IVF-М и модифицированной методики свидетельствует о том, что эти методы могут обеспечивать большую сохранность и качество ооцитов по сравнению со стандартной методикой. Это открывает возможность для дальнейшего изучения их влияния на атрезийный статус ооцитов и укореняет идею о том, что использование современных методик криоконсервации способствует лучшему сохранению жизнеспособности клеток.

Пятая глава диссертации «Разработка иммуногистохимической панели для проверки ткани яичников на онкобезопасность» посвящена созданию иммуногистохимической панели для оценки онкобезопасности криоконсервированной ткани яичников. Обсуждаются ключевые маркеры, такие как ER, PR, HER2neu, VEGF и Ki-67, и их значимость для диагностики микрометастазов. Подчеркнуто важность использования ИГХ для раннего обнаружения опухолевых клеток в условиях криоконсервации. Проведен анализ связи между маркерами и наличием метастазов.

Для решения данной задачи нами были собраны гистологические блоки 104 пациенток с метастатическим поражением яичников. Республиканского центра паталогической анатомии с 2000 по 2024 годы, а также частной клиники Premium Diagnostic. Для контроля были проанализирована нормальная ткань яичников 30 пациенток.

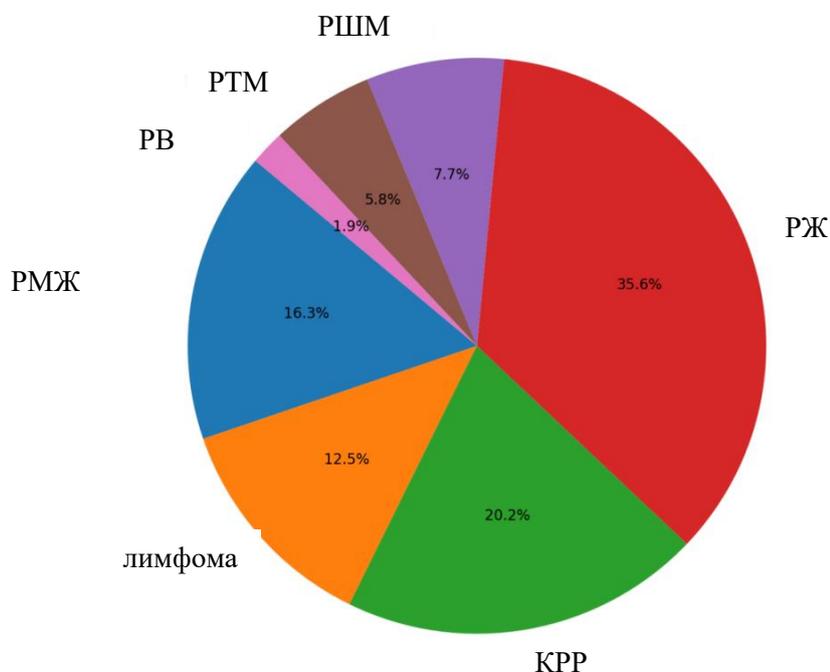


Рисунок 1. Распределение метастазов в яичники в зависимости от первичного очага

Наиболее распространенным первичным раком метастазирующим в яичники в нашем исследовании является рак желудка, на долю которого приходилось 35,6% случаев, за которым следовал колоректальный рак (20,2%).

Это говорит о значительной связи между раком желудка и КРР и метастатическим раком яичников в этой популяции пациенток. РМЖ составил 16,3%, а лимфома— 12,5% случаев. Рак вульвы является наименее частым среди представленных на диаграмме, составляя всего 1,9% (смотрите рисунок 1).

Был выполнен анализ уровня Ki-67 в зависимости от наличия/отсутствия метастаза (смотрите рисунок 2).

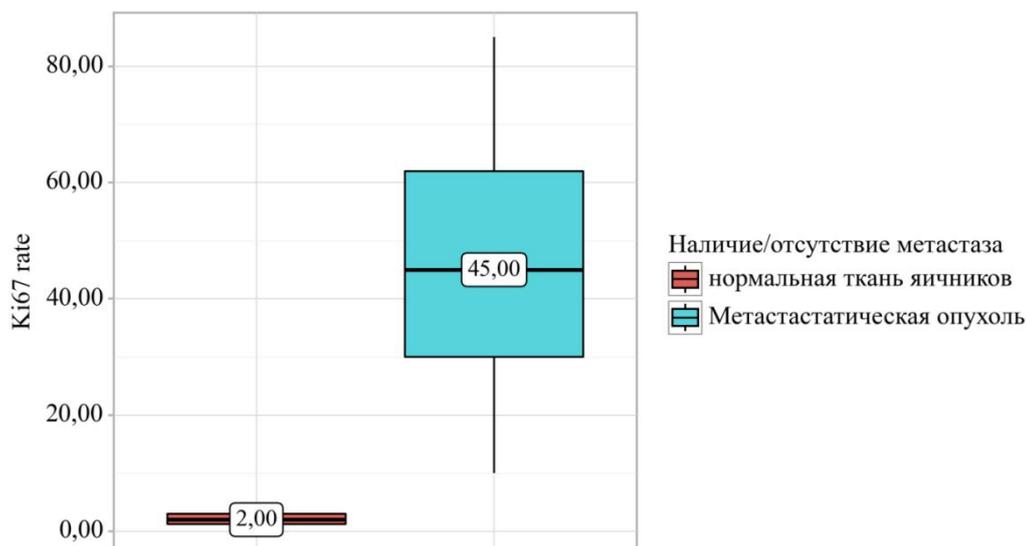


Рисунок 2. Анализ уровня Ki-67 в зависимости от наличия/отсутствия метастаза

Результаты анализа уровня Ki-67 в зависимости от наличия и отсутствия метастаза подчеркивают важность данного маркера для оценки онкологической безопасности ткани яичников при ее криоконсервации. В нормальной ткани яичников показатель Ki-67 составляет 2,00 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 1,25–3,00), в то время как в метастатических опухолях этот показатель резко увеличивается до 45,00 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 30,00–62,00). Статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), подтвержденные методом U-критерия Манна-Уитни, свидетельствуют о высокой пролиферативной активности клеток в метастатическом процессе по сравнению с нормальными тканями.

Это резкое различие уровня Ki-67 может служить индикатором агрессивности опухолевого процесса и потенциального риска метастазирования, что является критически важным для принятия клинических решений. Учёт уровня Ki-67 в данной панели можно рассматривать как стратегию ранней диагностики опухолевых процессов. Высокий уровень Ki-67 свидетельствует о высокой вероятности наличия метастатических клеток, что потенциально позволяет избежать ошибок при выборе тактики дальнейшего лечения и мониторинга состояния пациента.

В контексте криоконсервированной ткани, применение данной панели ИГХ, включая Ki-67, может помочь исследовать образцы на предмет наличия злокачественных клеток перед их использованием для репродуктивных целей. Это позволит обеспечить безопасность таких процедур, минимизируя риски

рецидива болезни и сопутствующих осложнений после трансплантации или другого вмешательства.

Анализ данных таблицы демонстрирует значительные различия в экспрессии ИГХ маркеров между различными опухолями и нормальной тканью яичников. Включение таких маркеров, как ER, PR, HER2neu, VEGF, Ki-67 и CD3 в панель для оценки онкобезопасности ткани яичников может помочь в выявлении наличия микрометастазов. Эти данные будут иметь критическое значение для принятия решений о возможности использования тканевых образцов, что обеспечит безопасность и гарантии для пациентов, которые рассматривают использование криоконсервированной ткани в будущем.

Анализ различий в экспрессии маркеров между опухолями и нормальной тканью яичников подчеркивает значимость конкретных ИГХ маркеров, таких как CK20 и Ki-67, а также их потенциальную роль в создании панели для оценки онкобезопасности при криоконсервации.

CK20 (цитокератин 20) не обнаруживается в нормальной ткани яичников, но его экспрессия наблюдается при раке желудка и колоректальном раке. В раке желудка 54,1% случаев демонстрируют наличие CK20, тогда как в колоректальном раке данный показатель равен 76,2%. Это различие имеет ключевое значение, поскольку присутствие CK20 может указывать на метастатическую природу опухоли, что должно быть учтено при оценке тканей яичников на предмет наличия микрометастазов. Отсутствие CK20 в нормальной ткани яичников делает его значимым маркером для обнаружения потенциально злокачественных клеток, что позволяет использовать этот маркер в разработке панели для оценки онкобезопасности.

Ki-67 является универсальным маркером пролиферативной активности и наблюдается во всех образцах (100%), независимо от типа опухоли. Это подчеркивает его важность для определения наличия активных клеточных процессов, в том числе метастатических. Высокий уровень Ki-67 может свидетельствовать о быстром росте и агрессивности опухоли. Включение Ki-67 в панель для оценки онкобезопасности позволяет не только идентифицировать потенциальные метастазы, но и оценить биологическое поведение опухоли.

Совокупный анализ экспрессии CK20, CD-клеток и Ki-67 подчеркивает важность этих маркеров в диагностике и оценке онкобезопасности ткани яичников. CK20 может служить специфичным индикатором поражения желудочно-кишечного тракта, в то время как CD-клетки помогают оценить иммунный ответ при лимфоме. Высокий уровень Ki-67 сигнализирует о высокой пролиферативной активности, что может быть критически важным при наличии микрометастазов. Включение этих маркеров в разработку панели ИГХ для оценки онкобезопасности тканей яичников будет способствовать более точному выявлению рисков и обеспечению безопасности пациентов, использующих криоконсервированную ткань.

Анализ уровня Ki-67 в зависимости от типа опухоли предоставляет важные сведения о пролиферативной активности различных злокачественных новообразований и их различиях по сравнению с нормальной тканью яичников. Сравнительный анализ уровня Ki-67 между различными типами опухолей и

нормальной тканью яичников указывает на значительную согласованность со степенью агрессивности развивающихся опухолей. Высокие значения Ki-67 у различных типов рака, таких как колоректальный и желудочный рак, по сравнению с нормой подчеркивают важность включения данного маркера в панель для оценки онкобезопасности. Также наблюдается, что РМЖ и лимфома имеют проблемы с агрессивностью. Низкие значения Ki-67 при раке тела матки указывают на более медленное течение, и это может служить хорошим индикатором низкой вероятности наличия микрометастазов. Использование данной информации имеет важное значение для дальнейшего развития диагностики и оценки безопасности при криоконсервации тканей яичников.

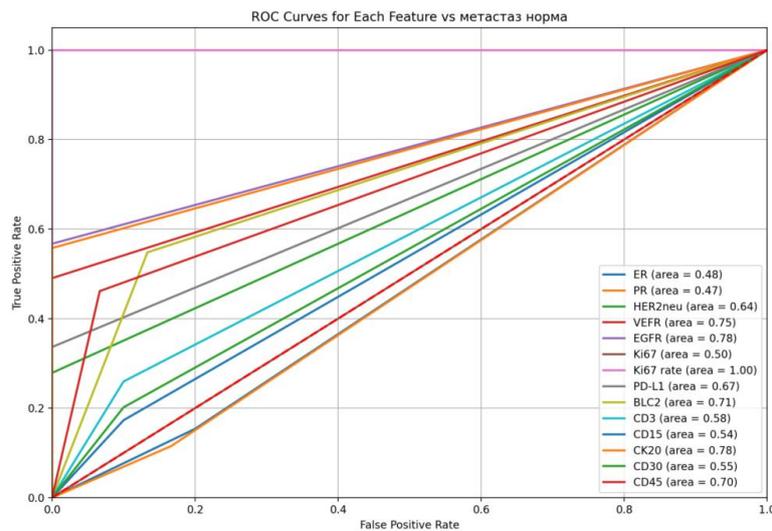


Рисунок 3. Кривые ROC для отдельных ИГХ-маркеров для дифференциации метастазов и нормальной ткани яичников

Рисунок 3 представляет собой набор кривых ROC, каждая из которых отображает диагностическую способность отдельного иммуногистохимического маркера в различении образцов с метастазами и образцов нормальной ткани. Площадь под кривой ROC для каждого маркера количественно оценивает его диагностическую эффективность: AUC, близкая к 1,0, указывает на высокую точность, тогда как AUC, близкая к 0,5, указывает на отсутствие диагностической ценности.

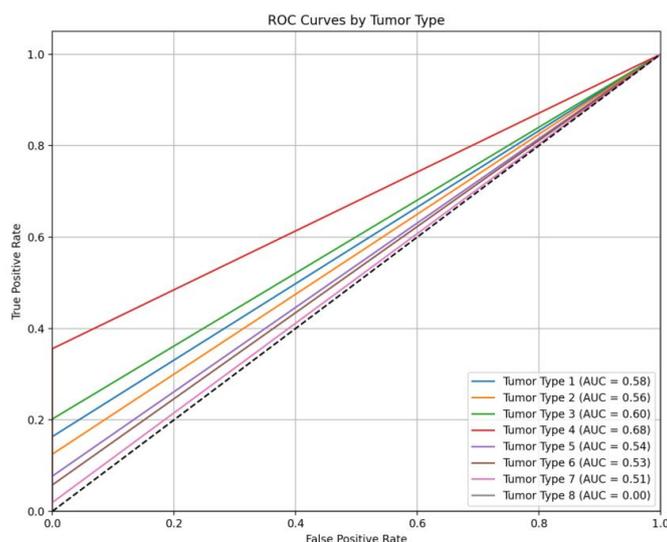


Рисунок 4. Кривые ROC для анализа эффективности модели в зависимости от различных типов опухолей для определения метастазов в яичники

На графике показано, что уровень маркера Ki-67 демонстрирует идеальную дискриминационную способность ( $AUC=1,00$ ), в то время как другие маркеры, такие как ER, PR, и CD15, имеют значительно более низкую диагностическую эффективность ( $AUC < 0,6$ ). Маркеры VEGF, EGFR, PD-L1, BLC2, CK20 и CD45 показывают умеренную дискриминационную способность ( $AUC$  от 0,6 до 0,8).

На рисунке 4 представлены кривые ROC для восьми различных типов опухолей. Каждая кривая показывает способность модели различать наличие метастазов для конкретного типа опухоли. AUC для каждого типа опухоли также указана на графике, предоставляя количественную оценку диагностической эффективности модели для каждого из типов опухолей.

По графику видно, что модель демонстрирует различную эффективность для разных типов опухолей. Колоректальный рак (КРР) и рак желудка (РЖ) демонстрируют относительно лучшую дискриминационную способность ( $AUC > 0,6$ ), в то время как для других типов опухолей (РМЖ, лимфома, рак шейки матки, рак тела матки, рак вульвы) эффективность модели ниже, близка к случайному угадыванию ( $AUC \approx 0,5$ ). Для нормальной ткани AUC равна 0, что может указывать на отсутствие диагностической информации в данных для этого конкретного типа.

В целом, оба рисунка демонстрируют важность выбора ИГХ-маркеров и типов опухолей для создания эффективной прогностической модели метастазирования.

В шестой главе «Влияние программ сохранения и восстановления фертильности на качество жизни онкологических пациенток» исследуется влияние программ сохранения фертильности на качество жизни пациентов с помощью шкал FACT-G и FertiQOL. Результаты показывают, как участие в таких программах улучшает физическое, эмоциональное и социальное благополучие. Сравнение между группой, прошедшей программы сохранения,

и контрольной группой демонстрирует значительное улучшение в качестве жизни. Обсуждаются практические рекомендации для интеграции таких программ в стандартную онкологическую помощь.

Таблица 8

Анализ характеристики пациента в зависимости от группы

Показатели	Категории	Группа		р
		Основная группа	Контрольная группа	
Локализация опухоли	РМЖ	22 (29,3)	20 (30,8)	0,591
	Лимфома	26 (34,7)	17 (26,2)	
	Гастроинтестинальные опухоли	20 (26,7)	18 (27,7)	
	Рак женской половой сферы	7 (9,3)	10 (15,4)	
Стадия процесса	I	36 (48,0)	29 (44,6)	0,166
	II	28 (37,3)	32 (49,2)	
	III	11 (14,7)	4 (6,2)	
Статус	Замужем	51 (68,0)	40 (61,5)	0,424
	Не замужем	24 (32,0)	25 (38,5)	

Нами был проведен анализ характеристики пациента в зависимости от группы исследования.

В таблице 8 представлен анализ характеристик пациентов в зависимости от их групповой принадлежности, с акцентом на три ключевые переменные: локализацию опухоли, стадию заболевания и статус.

Анализ данных показал отсутствие статистически значимых различий в локализации опухоли между основной и контрольной группами, что подтверждается значением  $p = 0,591$ .

Таблица 9

Анализ качества жизни по шкале FACT-G в зависимости от локализации опухоли

Показатели	Категории	Локализация опухоли			р
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
физическое состояние	РМЖ	13,00	12,00 – 19,00	42	0,152
	Лимфома	14,00	12,00 – 20,00	43	
	Гастроинтестинальные опухоли	14,00	11,00 – 18,75	38	
	Рак женской половой сферы	12,00	11,00 – 14,00	17	
Социальные/семейные взаимоотношения	РМЖ	12,50	10,25 – 18,75	42	0,074
	Лимфома	15,00	11,50 – 20,50	43	
	Гастроинтестинальные опухоли	12,00	10,00 – 15,75	38	
	Рак женской половой сферы	12,00	10,00 – 14,00	17	
Эмоциональное благополучие	РМЖ	12,00	10,25 – 17,75	42	0,091
	Лимфома	14,00	10,00 – 20,00	43	
	Гастроинтестинальные опухоли	12,00	10,25 – 18,00	38	
	Рак женской половой сферы	10,00	9,00 – 14,00	17	
Благополучие в повседневной жизни	РМЖ	18,00	15,00 – 20,75	42	0,125
	Лимфома	18,00	16,00 – 24,00	43	

	Гастроинтестинальные опухоли	18,00	16,00 – 21,75	38	
	Рак женской половой сферы	15,00	15,00 – 19,00	17	
Общий балл	РМЖ	58,50	50,00 – 73,00	42	0,027* p <sub>Рак женской половой сферы – Лимфома</sub> = 0,016
	Лимфома	64,00	51,00 – 83,50	43	
	Гастроинтестинальные опухоли	60,50	50,00 – 73,75	38	
	Рак женской половой сферы	49,00	47,00 – 62,00	17	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В таблице 9 представлен анализ качества жизни пациентов по шкале FACT-G в зависимости от локализации опухоли. Исследование охватывает четыре основных типа локализации: РМЖ, лимфома, гастроинтестинальные опухоли и рак женской половой сферы. Таким образом, можно констатировать, что среди исследованных параметров качество жизни пациентов различается в зависимости от локализации опухоли, причем наиболее выраженные различия зафиксированы по общему баллу, в то время как прочие показатели не продемонстрировали статистической значимости. Для оценки использовался критерий Краскела–Уоллиса, который подтвердил существование значимых различий в некоторых категориях. Данные результаты могут быть полезны при дальнейшем исследовании влияния локализации заболеваний на качество жизни пациентов.

Был проведен анализ качества жизни по шкале FertiQOL в зависимости от группы.

Таблица 10

Анализ качества жизни по шкале FertiQOL в зависимости от группы

Показатели	Категории	Группа			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
основные ценности	Основная группа	74,08 ± 5,06	72,91 – 75,25	75	< 0,001*
	Контрольная группа	34,46 ± 3,92	33,49 – 35,43	65	
эмоциональная сфера	Основная группа	65,48 ± 6,05	64,09 – 66,87	75	< 0,001*
	Контрольная группа	27,85 ± 3,51	26,98 – 28,71	65	
Ментальная/физическая сфера	Основная группа	69,63 ± 5,32	68,40 – 70,85	75	< 0,001*
	Контрольная группа	30,06 ± 3,69	29,15 – 30,98	65	
отношенческая сфера (сексуальные отношения)	Основная группа	79,33 ± 3,30	78,57 – 80,09	75	< 0,001*
	Контрольная группа	44,88 ± 4,71	43,71 – 46,04	65	
социальная сфера	Основная группа	75,25 ± 2,75	74,62 – 75,89	75	< 0,001*
	Контрольная группа	40,28 ± 4,24	39,23 – 41,33	65	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Результаты анализа качества жизни с использованием шкалы FertiQOL демонстрируют значимые и глубокие различия между основной и контрольной группами пациентов, подвергшихся и не подвергшихся процедурам сохранения фертильности (смотрите таблицу 10). Основная группа, состоящая из пациентов, которые участвовали в программах сохранения и восстановления фертильности, существенно превосходит контрольную группу по всем ключевым показателям.

Таким образом, сохранение фертильности не только обеспечивает онкологических пациентов надежной перспективой на будущее, но и значительно улучшает их текущее качество жизни во всех измеренных сферах. Это подчеркивает важность интеграции программ по сохранению репродуктивного здоровья в общую систему ухода за онкологическими пациентами, способствуя их физическому, эмоциональному и социальному благополучию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов исследования диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам по теме: **«Мультидисциплинарный подход к разработке стратегии сохранения и восстановления репродуктивного здоровья у онкологических пациенток»** сформулированы следующие выводы:

1. Результаты исследования показывают, что количество антральных фолликулов у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) составило 6,00 ( $Q_1 - Q_3$ : 4,00 – 8,00), что значительно ниже, чем в контрольной группе, где этот показатель составил 9,00 (5,00–11,00) при  $p < 0,001$ . Уровень ФСГ в основной группе составил 6,90 ( $Q_1 - Q_3$ : 5,70–13,95) мIU/ml, в то время как в контрольной группе он был ниже — 6,40 (3,80–8,40) мIU/ml ( $p = 0,001$ ). Уровень АМГ у пациенток с РМЖ составил 2,40 (0,70–3,10) ng/ml, в отличие от контрольной группы, где медиана была 2,70 (1,30–3,90) ng/ml ( $p = 0,017$ ). Это подтверждает, что наличие онкологического заболевания негативно сказывается на формировании и количестве антральных фолликулов, что может оказать отрицательное влияние на фертильность.

2. Прогрессирование болезни, сопровождающееся увеличением стадии РМЖ и ЛХ, и симптомы общей интоксикации (категория А) также негативно сказывается на репродуктивном здоровье, приводя к дальнейшему истощению овариального резерва ( $p < 0,001$ ). Исследование показывает, что у пациенток с РМЖ наблюдается значительное снижение количества антральных фолликулов и уровня АМГ, особенно у женщин с агрессивными подтипами опухоли, такими как HER2neu позитивным и трижды негативным РМЖ. При гистологическом подтипе ЛХ с лимфоидным истощением отмечается более выраженное снижение овариального резерва по сравнению с другими подтипами ( $p < 0,001$ ).

3. IVF-М и модифицированная методика КЯТ обеспечивают значительно более высокие показатели мейоза I (MI) — 4,00 (медиана) по сравнению со стандартной методикой, где медиана составила 2,00 ( $p < 0,001$ ). При анализе созревания ооцитов из M I до M II также выявлены статистически значимые

различия ( $p=0,049$ ). Хотя количество полученных яйцеклеток не показало статистически значительных различий (IVF-M:  $7,47\pm 1,84$ , стандартная:  $6,47\pm 1,84$ , модифицированная:  $7,00\pm 1,67$ ,  $p=0,233$ ), результаты подтверждают, что современные методики криоконсервации способны сохранить функциональность ооцитов.

4. Анализ кривых ROC продемонстрировал, что маркер Ki-67 обладает идеальной дискриминационной способностью для различения образцов с метастазами и нормальной тканью, получив AUC, равное 1,00. В то же время, другие маркеры, такие как ER, PR и CD15, продемонстрировали низкую диагностическую эффективность с AUC менее 0,6, что указывает на их ограниченные возможности в качестве диагностических инструментов. Маркеры VEGFR, EGFR, PD-L1, BCL2, CK20 и CD45 показывают умеренную дискриминационную способность, с AUC в пределах от 0,6 до 0,8. Для восьми типов опухолей была выявлена разная эффективность в различии наличия метастазов, с типами КРР и РЖ, имеющими лучшие показатели ( $AUC > 0,6$ ), в то время как нормальная ткань показала отсутствие диагностической информации ( $AUC=0$ ).

5. Проведенное исследование показало, что программы сохранения фертильности значительно улучшают качество жизни онкологических пациенток, чьи показатели физического состояния составили медиану 18,00 ( $Q_1-Q_3$ : 14,00–22,00), против 12,00 (10,00–13,00) в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Эмоциональное благополучие основной группы составило 18,00 (14,50–20,00) по сравнению с 10,00 (9,00–11,00) в контрольной ( $p < 0,001$ ), что подчеркивает важность включения таких программ в стандартные схемы лечения. Результаты анализа качества жизни по шкале FertiQOL показали, что участницы программ сохранения и восстановления фертильности значительно превосходят контрольную группу по всем ключевым показателям, включая основные ценности (74,08 против 34,46,  $p < 0,001$ ) и эмоциональную сферу (65,48 против 27,85,  $p < 0,001$ ), что демонстрирует положительное влияние этих программ на общее благополучие и качество жизни онкологических пациенток.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 AT THE REPUBLICAN  
SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF  
ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE**  

---

**TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

**KHODJAEVA NOZIMA KHAYRULLAEVNA**

**MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO STRATEGY DEVELOPMENT  
FOR PRESERVING AND RESTORING REPRODUCTIVE HEALTH IN  
CANCER PATIENTS**

**14.00.14 – Oncology**

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

**TASHKENT – 2025**

**The topic of doctor of science (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.2.DSc/Tib1053**

The dissertation was completed at the Tashkent state dental institute

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) and on the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:** **Kahharov Alisher Jamoliddinovich**  
Doctor of Medical Sciences, associate professor

**Official opponents:** **Zakhirova Nargiza Nematovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Mamadaliyeva Yashnar Mamasoliyevna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Zufarova Shakhnoza Alimjanovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Lead organization:** **Memorial Sloan Kettering cancer center (USA)**

The defense of the dissertation will take place "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 at \_\_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. (Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz) , Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (registered under No. \_\_\_\_). Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383, Tel.: (+99871) 246-05-13; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025.  
(mailing protocol register No. \_\_\_\_ dated "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025).

**M.N. Tillyashaykhov**  
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**A.A. Adilkhodjaev**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific  
Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**M.Kh. Khodjibekov**  
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Award  
of Academic Degrees, Doctor of  
Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The purpose of the study:** is to comprehensively assess the impact of oncological pathology on ovarian reserve and develop effective methods of fertility preservation aimed at improving the quality of life of patients.

**The object of the study.** The dissertation is based on a comprehensive study, including an analysis of 467 observations. To assess the impact of the oncological process on ovarian reserve indices, data from 123 patients aged 18–45 years with breast cancer (BC) and Hodgkin's lymphoma (HL) who were treated at the Tashkent city branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology were studied. The control group consisted of 61 healthy women of the same age.

For a comparative analysis of ovarian tissue cryopreservation methods, 48 samples from 19 patients were studied using three methods: standard cryopreservation, modified cryopreservation and IVF-M on fresh ovarian tissue. To improve the panel of IHC markers, histological samples from 104 patients with ovarian metastases obtained from the Republican Center for Pathological Anatomy, the Tashkent city branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology and the private clinic Premium Diagnostic were used in comparison with normal ovarian tissue from 30 patients. To assess the impact of fertility preservation programs on quality of life, the main groups were formed: 75 women who underwent such fertility preservation programs and 65 women from the control group who did not participate in the programs.

### **The scientific novelty of the study:**

It has been proven that in patients with oncological diseases of fertile age, regardless of age, a premature decrease in the ovarian reserve is observed due to a decrease in the number of antral follicles due to the systemic effect of the tumor on the ovaries;

It has been proven that in the late stages of the oncological process, the paraneoplastic activity of the tumor and direct damage to the ovaries by metastases are accompanied by a decrease in the level of FSH and AMH;

It has been proven that HER2neu-positive and triple-negative breast cancer subtypes have a negative effect on ovarian reserve indicators due to their biological characteristics and the production of factors that affect ovarian function;

The presence of general symptoms (category A) in Hodgkin lymphoma has been proven to be associated with the effect of the tumor process on gonadal function, indirect effects through cytokines, and a decrease in the level of antral follicles; In Hodgkin lymphoma, a decrease in ovarian reserve and folliculogenesis has been proven to be associated with the production of cytokines in the tumor microenvironment and nodular sclerosis;

### **Implementation of the research results**

According to the resolution of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 26, 2024 No. 09/15:

The first scientific novelty: it has been proven that in patients with oncological diseases of fertile age, regardless of age, a premature decrease in the ovarian reserve

is observed due to a decrease in the number of antral follicles due to the systemic effect of the tumor on the ovaries. This scientific novelty was put into practice in the oncomammology department of the Jizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on order No. 3/1 dated January 14, 2025, as well as in the oncomammology department of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on orders No. 9-T and 10-T dated January 15, 2025. Social effectiveness: the proposed method of assessing oncofertility helps to improve the quality of life of patients by detecting premature decline in ovarian reserve in women with oncological diseases, and it also increases awareness of the possibilities of preserving reproductive health and the existing risks. Economic effectiveness: the introduction of strategies for preserving and restoring fertility in oncological patients made it possible to reduce state budget spending on infertility treatment and reproductive technologies by 25% in the future, through timely preventive measures and fertility support in oncological patients. Conclusion: early detection of ovarian reserve depletion in women with oncology allows developing early intervention strategies, supporting the psychoemotional health of patients, which allows optimizing treatment, reducing the length of stay of patients in the hospital, reducing long-term medical costs and improving the quality of life, saving 25% of budget funds per patient, which has a positive impact on the economic indicators of the healthcare system.

The second scientific novelty: it has been proven that the late stage of the oncological process is accompanied by a decrease in the level of FSH and AMH due to the paraneoplastic activity of the tumor and direct damage to the ovaries by metastases. This scientific novelty was put into practice in the oncomammology department of the Jizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on order No. 3/1 dated January 14, 2025, as well as in the oncomammology department of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on orders No. 9-T and 10-T dated January 15, 2025. Social effectiveness: the proposed method for assessing oncofertility helps to improve the quality of life of patients by detecting premature decline in the ovarian reserve in women with oncological diseases, and it also increases awareness of the opportunities for preserving reproductive health and existing risks. Economic efficiency: the implementation of strategies for preserving and restoring fertility in oncological patients, through timely preventive measures and fertility support in oncological patients, will allow to reduce state budget expenditures on infertility treatment and reproductive technologies by 25%. Conclusion: early detection of ovarian reserve depletion in women with oncology allows to develop early intervention strategies, support the psycho-emotional health of patients, which will allow to save 25% of budget funds per patient by optimizing treatment, reducing the length of stay of patients in the hospital, reducing long-term medical costs and improving the quality of life, which will have a positive impact on the economic indicators of the healthcare system.

The third scientific novelty: It has been proven that HER2neu positive and triple negative breast cancer subtypes have a negative impact on ovarian reserve indicators due to their biological characteristics and the production of factors that affect ovarian function. This scientific novelty was put into practice in the oncomammology department of the Jizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on order No. 3/1 dated January 14, 2025, as well as in the oncomammology department of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on orders No. 9-T and 10-T dated January 15, 2025. Social effectiveness: identifying the negative impact of HER2neu-positive and triple-negative breast cancer subtypes on ovarian reserve indicators will allow the development of more targeted strategies to support the reproductive health of women with this type of cancer, which will increase patient awareness of the risks, improve their quality of life, and helps to create conditions for the preservation of motherhood. Economic efficiency: the introduction of this invention will reduce financial costs for infertility treatment and assisted reproductive technologies, optimize the allocation of resources in the healthcare system. Timely diagnosis and fertility support can significantly reduce the long-term costs associated with infertility treatment in oncology patients by 30 percent. Conclusion: the introduction of methods based on determining the impact of HER2neu positive and triple negative subtypes of breast cancer on ovarian reserve indicators will not only improve the quality of life of women with these forms of cancer, but also help reduce the economic costs of infertility treatment, which will increase the efficiency of the healthcare system and allow saving 25% of budget funds per patient by streamlining treatment, reducing the length of stay of patients in the hospital, reducing long-term medical costs and improving the quality of life, which will have a positive impact on the economic indicators of the healthcare system.

Fourth scientific news: The presence of general symptoms (category A) in Hodgkin lymphoma has been proven to be associated with a decrease in the level of antral follicles, which is associated with the effect of the tumor process on gonadal function, indirect effects through cytokines and toxic effects on the ovarian follicular apparatus. This scientific novelty was put into practice in the oncomammology department of the Jizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on order No. 3/1 dated January 14, 2025, as well as in the oncomammology department of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on orders No. 9-T and 10-T dated January 15, 2025. Social effectiveness: Identifying the relationship between the presence of common symptoms in Hodgkin lymphoma and a decrease in the level of antral follicles will allow medical professionals to more effectively monitor the reproductive health of patients, which will help to better inform women about potential risks to their fertility and allow them to take timely measures to preserve their reproductive health. Economic efficiency: Early detection and correction of gonadal function in women with Hodgkin lymphoma prevents high costs for late treatment of infertility, which significantly optimizes the use of resources in the healthcare system and saves the

state budget by 20%. Conclusion: The proven correlation between common signs of Hodgkin lymphoma and a decrease in the level of antral follicles emphasizes the need to implement an integrated approach to supporting women's reproductive health in oncology, which will not only improve the quality of life of patients, but also reduce the economic burden on healthcare, allowing to save 25% of budget funds for each patient by optimizing treatment, reducing the length of stay of patients in the hospital. Fifth scientific novelty: In Hodgkin lymphoma, a decrease in ovarian reserve and folliculogenesis indicators associated with the production of cytokines in the tumor microenvironment and nodular sclerosis has been proven. This scientific novelty was put into practice in the oncomammology department of the Jizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on order No. 3/1 dated January 14, 2025, as well as in the oncomammology department of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Oncology and Radiology Medical Center based on orders No. 9-T and 10-T dated January 15, 2025. Social effectiveness: The demonstration of the effect of nodular sclerosis on ovarian reserve indicators in Hodgkin lymphoma will allow medical professionals to timely identify and assess risks to women's reproductive health, providing them with a more informed approach to family planning and fertility preservation options. Economic effectiveness: the introduction of this scientific innovation can lead to a reduction in the cost of infertility treatment, since early diagnosis and intervention in the process of preserving ovarian reserve will help prevent 25% higher costs for assisted reproductive technologies in the future. Conclusion: The identified association between nodular sclerosis and decreased ovarian reserve in Hodgkin lymphoma emphasizes the importance of a comprehensive approach to managing the reproductive health of women with this form of oncology, which will help improve their quality of life and reduce the financial burden on the healthcare system, saving budget funds per patient by 25% by optimizing treatment, reducing the length of stay of patients in the hospital.

The letter from the Tashkent State Dental Institute No. 01-938 dated March 18, 2025 was submitted to the Ministry of Health on the implementation of the above 5 scientific innovations obtained in the dissertation research of N.Kh. Khodjaeva «Multidisciplinary approach to strategy development for preserving and restoring reproductive health in cancer patients» in other healthcare institutions.

**Structure and Volume of the Dissertation:** The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, findings, practical recommendations, and a list of cited literature. The text comprises 200 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Роль гистологического исследования в проверке яичниковой ткани на онкобезопасность при её криоконсервации // Клиническая и экспериментальная онкология №3-4, (2024) с.90-97 (14.00.00, №21).

2. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Персонализированный подход к ведению пациенток с раком молочной железы: от прогнозирования клинического исхода к сохранению фертильности // Клиническая и экспериментальная онкология №3-4, (2024), с.82-90 (14.00.00, №21).

3. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Иммуногистохимическое исследование - ключ к обнаружению раковой диссеминации при криоконсервации ткани яичников у онкологических пациенток // Клиническая и экспериментальная онкология №3-4, (2024), с.66-73 (14.00.00, №21).

4. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Оценка качества жизни посредством опросника FACT-G у онкологических пациенток, участвующих в программах сохранения фертильности // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья - Ташкент, № 1, (2025), с.69-71 (14.00.00, №14) .

5. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Влияние типа онкологической патологии на качество жизни пациенток, участвующих в программах сохранения фертильности: анализ данных по опроснику FACT-G // Journal of medicine and innovations, - Ташкент, № 1, (2025), с.74-80 (14.00.00).

6. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Влияние программ сохранения фертильности на качество жизни женщин с онкологическими заболеваниями // Журнал Биомедицины и Практики №1, (2025), с.318-322 (14.00.00, №24).

7. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Сохранение фертильности у онкологических пациенток: роль криоконсервации ткани яичников в обеспечении репродуктивного здоровья // Journal of medicine and innovations, - Ташкент, № 1, (2025), с.32-38 (14.00.00).

8. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Криоконсервация яичниковой ткани: путь к сохранению фертильности у женщин с онкологическими заболеваниями // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья - Ташкент, №1, (2025), с.17-21 (14.00.00, №14).

9. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Влияние онкологического процесса на овариальный резерв // Медицинский журнал Узбекистана №1, (2025), с.82-88 (14.00.00, №8).

10. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х., Шарахмедова М.М. Первый опыт криоконсервации ткани яичников у онкологической пациентки в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана №1, (2025) с.427-433 (14.00.00, №8).

11. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Изучение влияния онкологического процесса на овариальный резерв // «Онкология и Радиология Казахстана» №1, (2025), с.34-38 (14.00.00, Crossref).

12. Kahharov A.J., Khodjaeva N.Kh. Fertility preservation and quality of life: a comparative study of young women facing cancer treatment The European Journal of Technical and Natural Sciences № 1, (2025), p.14-17 (14.00.00, Crossref, Index Copernicus-1,7).

13. Kahharov A.J., Khodjaeva N.Kh. Enhancing life satisfaction: the importance of fertility preservation in young women with cancer // The European Journal of Technical and Natural Sciences № 1, (2025), p.18-21 (14.00.00, Crossref, Index Copernicus-1,7).

## **II бўлим (II часть; part II)**

14. Khodjaeva N.Kh. Evaluating the impact of fertility preservation programs on quality of life among oncology patients: insights from the FACT-G questionnaire // «International Educators Conference», Toronto, Canada, 7<sup>th</sup> February 2025, p.188-189.

15. Khodjaeva N.Kh. The impact of fertility preservation programs on the quality of life of oncology patients: a comparative analysis of research results // «Scientific Conference on Multidisciplinary Studies», Bursa, Turkey, 11<sup>th</sup> February 2025, p.29-30

16. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Сут беги раки ва Ходжкин лимфомаси билан касалланган беморларда тухумдон тўқимасининг криоконсерватсия сифатини баҳолаш: фолликулаларнинг ҳаётлийлиги ва морфологиясини таҳлил қилиш // Ilm fan taraqqiyotida raqamli iqtisodiyot va zamonaviy ta'limning o'rni hamda rivojlanish omillari, 5 март 2025, Vol.3 №1 (2025), б.263-264

17. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Сут беги саратони билан касалланган аёлларда криоконсерватсиядан кейин тухумдон тўқимасини криоконсерватсиялашнинг онкологик хавфсизлигини тадқиқ этиш // Ta'limning zamonaviy transformatsiyasi, 6 март 2025, Vol.17, №1 (2025), б.191-192.

18. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Анализ влияния неопластического процесса на показатели фертильности // «Современные достижения и перспективы развития охраны здоровья населения», 11 апреля 2025, Ташкент, с.118-119

19. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Методика оценки яичниковой ткани на онкобезопасность при процедуре криоконсервации // Услубий тавсиянома, 2024 йил, - Ташкент, с.24

20. Каххаров А.Ж., Ходжаева Н.Х. Методика отбора онкологических пациенток и процедура криоконсервации ткани яичников // Услубий тавсиянома, 2024 йил, - Ташкент, с.20