БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЭСАНКУЛОВА БУСТОНОЙ СОБИРОВНА

ТУХУМДОН РАКИ МИКРОМУҲИТИДА ИММУН СИСТЕМА ВА ҚОН-ТОМИР АНГИОГЕНЕЗИ ФАКТОРЛАРИ ЎСМА ПРОГРЕССИЯСИДАГИ РОЛИНИ ЎРГАНИШ

14.00.14-Онкология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2026

УЎК:618.11-006.6-036.1:577.2:615.277.3

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Эсанкулова Бустоной Собировна
Тухумдон раки микромуҳитида иммун система ва қон-томир ангиогенези факторлари ўсма прогрессиясидаги ролини ўрганиш 3

Эсанкулова Бустоной Собировна
Исследование роли факторов иммунной системы и сосудистого ангиогенеза в микроокружении опухоли на прогрессию рака яичников.....21

Esankulova Bustonoy Sobirovna
Investigation of the role of immune system factors and vascular angiogenesis in the tumor microenvironment in the progression of ovarian cancer……...40

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works….....……43

БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЭСАНКУЛОВА БУСТОНОЙ СОБИРОВНА

ТУХУМДОН РАКИ МИКРОМУҲИТИДА ИММУН СИСТЕМА ВА ҚОН-ТОМИР АНГИОГЕНЕЗИ ФАКТОРЛАРИ ЎСМА ПРОГРЕССИЯСИДАГИ РОЛИНИ ЎРГАНИШ

14.00.14-Онкология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.4.PhD/Tib5165 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида (www.bgokim.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар	**Улмасов Фирдавс Гайратович** тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	**Алимходжаева Лола Тельмановна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 рақамли Илмий кенгашининг 2026 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Чилонзор тумани, Арнасой кўчаси, 17А-уй. Тел.: (+99871) 203-11-03, факс: (+99871) 203-11-03; e–mail: info@bgokim.uz).

Диссертация билан Болалар онкология, гематология ва иммунология маркази Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Чилонзор тумани, Арнасой кўчаси 17А-уй. Тел./факс: (+998 71) 203-11-03).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____»_____ да тарқатилди.

(2025 йил «_____»_____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.Ш. Полатова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлар доктори, профессор

Г.Б. Мамедова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлар номзоди

Г.А.Юсупалиева
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори PhD диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Йирик тадқиқот марказларининг маълумотларига кўра, «...тухумдон саратони дунё бўйича аёлларда онкологик ўлимнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланиб, ўсма микромуҳитида иммун тизими фаолияти ва қон-томир ангиогенези жараёнларининг ўзаро таъсири ўсманинг прогрессияси, метастазланиши ҳамда давога чидамлилигини белгилайди» шу боис ушбу механизмларни чуқур ўрганиш замонавий биомаркерлар ва мақсадли терапия усулларини ишлаб чиқишда долзарб илмий ва амалий аҳамиятга эга[1].

Жаҳон миқёсида иммун тизими омиллари ва ангиогенезнинг ўсма микромуҳитидаги роли тушунчасини кенгайтириш, даволаш стратегияларини янгича йўналишда ишлаб чиқиш учун янги имкониятлар яратади. Иммун жавобни модуляция қилиш ва ангиогенезни ингибирлашга қаратилган таргетланган терапия тухумдон ракини даволаш самарадорлигини сезиларли даражада ошириши мумкин. Масалан, VEGF ингибиторлари ёки иммун жавоб назорати нуқталарини (масалан, PD-1/PD-L1) блокловчи препаратлардан фойдаланиш клиник тадқиқотларда умидбахш натижаларни кўрсатмоқда. Бу ёндашув ракка қарши иммунотерапияда истиқболли стратегиялардан бири сифатида қаралмоқда. Бундан ташқари, ангиогенез жараёнларига катта эътибор қаратилмоқда. Яъни, янги қон томирлари ҳосил бўлиши жараёни ўсмалар ўсиши ва метастаз беришида ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Ўсма томирлари учта турли манбадан шаклланади: ангиогенез — «мавжуд томирлар тармоғидан янги томирлар ўсиши», васкулогенез ва бошқалар. Бу жараён гипоксия, ўтказувчанликнинг ошиши ва ўсма тўқимасидаги босимнинг ортишига хизмат қилиб, ўз навбатида, янада кучлироқ ангиогенез ва ўсманинг ривожланишига туртки беради[2].

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиётни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолининг ижтимоий ҳимоялашга қаратилган қатор вазифалар белгиланган «...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...» каби вазифалар белгиланган[3]. Ушбу вазифалар тухумдон саратони билан касалланган аёлларда ўсма микромуҳитидаги иммун тизими ва қон-томир ангиогенези омилларининг ўзаро таъсирини чуқур ўрганиш орқали

---

[1] World Health Organization. (2023). Ovary cancer. WHO Mortality Database.

[2] International Agency for Research on Cancer. (2020). Global Cancer Observatory: Ovary fact sheet. Lyon: World Health Organization.

[3] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

саратоннинг кечиши ва даволаш самарадорлигини яхшилашга қаратилган. Бу йўналишдаги илмий изланишлар Ўзбекистонда онкология соҳасини жаҳон андозалари даражасига олиб чиқиш, индивидуал терапия усулларини жорий этиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини беради.

Ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 22 ноябр «Аёллар орасида онкологик касалликларни назорат қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-402-сонли Фармони, 2022 йил 28 январдаги "2022 – 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида"ги ПФ-60-сонли Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги ПФ-5590-сонли Фармони, 2020 йил 12 ноябрдаги "Тиббий профилактика ишларининг самарадорлигини ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида"ги ПҚ-4891-сонли Қарорида белгиланган вазифаларни амалга оширишга хизмат қилади, шунингдек, ушбу соҳадаги фаолиятга доир бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар билан ҳам боғлиқдир[4].

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи[5]. Дунё бўйлаб йирик илмий ва олий ўқув марказларида, тухумдон саратони микромуҳитида иммун тизим ва қон-томир ангиогенези факторларининг ўрни бўйича лаборатория ва клиник тадқиқотлар олиб борилмоқда, хусусан University of Sydney(Австралия), King's College Hospital, (Буюк Британия), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (АҚШ), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), ГОУ ВПО И. М. Сеченов Москва тиббиёт Академияси (Россия), Самарқанд давлат тиббиёт университетида (Ўзбекистон).

Бу тадқиқотлар асосан ўсма микромуҳити ва иммун ҳужайралари, цитокинлар ўртасидаги ўзаро таъсирни ҳамда қон-томир ангиогенезининг ўсма прогрессиясига таъсирини таҳлил қилишга қаратилган. Бир қатор хорижий марказларда (Johns Hopkins University) иммун тизими компонентлари ва ўсма ҳужайралари ўртасидаги ўзаро таъсир ҳамда унинг клиник натижаларга таъсири тадқиқ қилинган. VEGF-A ва TGF-β оиласига мансуб ангиогенез сигнал йўлларининг фаолияти ва уларнинг ўсма

---

[4] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 22 ноябр «Аёллар орасида онкологик касалликларни назорат қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-402-сонли Фармони

[5] Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.sydney.edu.au, www.cdhb.health.nz, www.kch.nhs.uk, www.ub.edu, www.mad.nyu.edu, www.stanford.edu, www.columbia.edu, www.illinois.edu, www.wcm-3.unipv.it, www.unipi.it, u-paris.fr, www.bg.ac.rs, www.ncagp.ru ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

прогрессияси билан боғлиқлиги таҳлил қилинган (King’s College Hospital, (Буюк Британия)).

Шунингдек, турли фармакологик ва биологик ингибиторлар орқали иммун ва ангиогенез механизмларини нишонга олган тадқиқотлар ҳам амалга оширилмоқда, бу эса тухумдон саратони билан касалланган беморлар учун прогнози яхшилаш ва индивидуал терапевтик стратегияларни ривожлантириш имконини беради (University of Tokyo, Paris Descartes University).

Самарқанд давлат тиббиёт университетида олиб борилаётган тадқиқотлар эса Ўзбекистон аҳолисининг аёллари орасида тухумдон саратони билан боғлиқ иммун ва ангиогенез механизмларини таҳлил қилиш, уларнинг генетик, биохимик ва цитокин профилларини клиник натижалар билан боғлашга қаратилган. Бу тадқиқотлар Ўзбекистонда аёлларда тухумдон саратони самарали даволаш ва профилактика қилиш стратегияларини ишлаб чиқишда алоҳида аҳамиятга эга.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Иммун тизими омиллари ва қон-томир ангиогенези тухумдон саратони микромуҳитида муҳим роль ўйнайди ва уларнинг ўсманинг прогрессиясига таъсири жаҳон олимлари томонидан фаол ўрганилмоқда. Сўнгги тадқиқотлар кўрсатадики, PD-1/PD-L1 иммун назорат нуқталари ва Т-ҳужайра фаолиятсизланиши ўсманинг иммундан қочишига сабаб бўлади (Zhang et al., 2021; Hamanishi et al., 2015). Ассоциирланган макрофаглар VEGF-A ва TGF-β орқали ангиогенезни ва ўсма инвазиясини рағбатлантирса, табиий киллер-ҳужайралар фаолияти иммунодепрессив молекулалар таъсирида пасаяди (Yin et al., 2019; Liu et al., 2020). VEGF юқори экспрессияси касалликнинг тез ривожланиши ва паст ҳаёт сифатлари билан боғлиқ бўлиб, уни ингибитори бевацизумаб самарали терапевтик таъсир кўрсатади (Ferrara et al., 2014). Шунингдек, патологияли капиллярлар гипоксия ва ангиогенезни фаоллаштириб, метастазлар ривожланишини рағбатлантиради (McDonald & Baluk, 2002). Мавжуд илмий маълумотлар иммунологик ва ангиогеник механизмларни тушуниш ва тухумдон саратони диагностика ва даволаш стратегияларини такомиллаштириш имконини беради.

Гипоксия ўсма микромуҳитида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, HIF-1α орқали VEGF ва бошқа молекулалар экспрессиясини фаоллаштириб, ангиогенез ва ҳужайра миграциясини кучайтиради (Semenza, 2012). VEGF ва бошқа сигнал йўллари ангиогенез ва иммуносупрессия ўртасидаги боғлиқликни таъминлайди (Gabrilovich et al., 2012), шунингдек PD-L1 ва VEGF экспрессияси тухумдон ракида мустақил прогностик омил ҳисобланади (Xu et al., 2017). BRCA1/2 ва TP53 генлари мутациялари ҳам ўсма микромуҳити ва ангиогенезга таъсир қилади (Patch et al., 2015). Ўсма микромуҳитида Т-лимфоцитлар фаоллигини пасайтирадиган иммуносупрессив муҳит шаклланади, бу ҳолат ингибирловчи рецепторлар ва цитокинлар орқали намоён бўлади. Т-ҳужайралар функциясини тиклаш учун ингибирловчи рецепторларни блоклайдиган антитаначалар самаралидир. Ангиогенез ўсма ўсиши, инвазия ва метастазланишда ҳал қилувчи роль ўйнайди, унда стромал ва иммун ҳужайралар ҳамда матрикс компонентлари

фаол иштирок этади. Россия ва жаҳондаги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, иммун микромуҳити ва ангиогенез ўзаро боғлиқ жараёнлар бўлиб, уларни мақсадли терапевтик усуллар орқали ўзгартириш тухумдон ракини даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилади. Иммунокомпетент ҳужайралар билан инфильтрацияланган ўсмалар химиотерапияга жавоб ва баъзи молекуляр тоифали ракида яшовчанликни белгилайди.

Ўзбекистонда тухумдон раки патогенези ва унинг микромуҳитидаги иммун тизими ҳамда ангиогенез жараёнларининг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш бўйича муҳим тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, Мамадалиева Я. С. ва Бабажанова Н. З. 2021 йил ўз ишларида апоптоз, пролиферация ва ангиогенез маркерлари (Ki-67, CD34, VEGFR, p53)нинг ўсма агрессивлиги ва касаллик прогнозига таъсирини таҳлил қилганлар. Шунингдек, Аҳмедов А. С. ва Орипов Ф. С. 2020 йй тухумдоннинг ёмон сифатли ўсмаларида васкуляризация ва молекуляр-генетик диагностика усулларининг аҳамиятини кўрсатиб, ушбу жараёнларнинг даволаш самарадорлиги ва прогноз билан боғлиқлигини таъкидлаганлар. Ушбу тадқиқотлар тухумдон раки бўйича шахсийлаштирилган диагностика ва терапия стратегияларини ривожлантиришда муҳим илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, ўтказиладиган тадқиқот шуни кўрсатадики, тухумдон саратони билан касалланган беморларда иммун ва ангиогенез маркерларини прогнози ва терапевтик индикатор сифатида рационал қўллаш нафақат халқаро ва кўпмарказли тадқиқотлар натижаларини жорий этиш орқали, балки уларнинг экспрессияси ва ўсма микро-муҳитидаги ўзаро боғлиқлигини иммуногистохимик ва молекуляр таҳлил орқали ҳам амалга оширилади. Шу муносабат билан мазкур иш диссеминациялашган тухумдон саратони билан беморларни индивидуал терапия самарадорлигини оширишга қаратилган бўлиб, унда VEGF, HIF-1α ва PD-L1 маркерларини комплекс таҳлил қилиш ҳамда уларнинг ўсма ривожланиши ва иммун тизим жавобига таъсири баҳоланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Ушбу диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетида 2021–2024 йиллар давомида амалга оширилган режали илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган. Тадқиқот институтининг № 0012400287-сонли илмий мавзуси «Тухумдон раки микромуҳитида иммун система ва қон-томир ангиогенези факторлари ўсма прогрессиясидаги ролини ўрганиш» билан тўлиқ мос келади.

Тадқиқот мақсади: тухумдон ракининг диссеминацияланган шаклларида ўсма микромуҳитининг шаклланишида иммун тизими омиллари ва қон томир ангиогенези ролини ҳамда уларнинг касаллик прогрессиясига таъсирини баҳолаш, шу орқали патогенетик механизмларнинг асосий боғинларини ва ташхис ҳамда терапияни такомиллаштириш учун истиқболли мўлжалларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

диссеминацияланган тухумдон саратони шаклларида ўсма микромуҳитидаги ҳужайра компонентларини (Т-лимфоцитлар, макрофаглар, NK-ҳужайралар) ва уларнинг функционал ҳолатини ўрганиш;

ўсма-ассоцияланган макрофаглар (ОАМ) роли ҳамда ўсма тўқималари ва метастазларда ангиогенез омиллари (VEGF, CD31, HIF-1α) экспрессиясининг касаллик прогрессиясига таъсирини аниқлаш;

ўсма микромуҳитида янгидан шаклланган қон-томирларининг морфологик ва функционал хусусиятлари ҳамда иммун ҳужайра фаолияти билан ангиогенез омиллари даражаси ўртасидаги корреляцияни тасвирлаш;

жараён оғирлигини ва беморлар яшаш давомийлигини баҳолаш учун асосий прогностик маркерларни аниқлаш;

микромуҳитнинг хусусиятларини инобатга олган ҳолда, иммунотерапия ва антиангиоген терапияни ўз ичига олган комбиниралган терапия бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти. Р Самарқанд филиали онкогинекология бўлимида стационар даволанган, морфологик тасдиқланган диссеминацияланган тухумдон саратони (III A–IV босқич) билан касалланган 135 бемор қамраб олинди.

Тадқиқотнинг предмети. Иммун ҳужайралар: Т-лимфоцитлар: $CD4^+$ (хелперлар) ва $CD8^+$ (цитотоксик ҳужайралар), ўсмага қарши иммун жавобда асосий роль ўйнайди. Ўсма-ассоцияланган макрофаглар (TAM): M1-подтиплари ўсмага қарши фаолият юритса, M2-подтиплари иммуносупрессия ва ангиогенезни қўллаб-қувватлайди. NK-ҳужайралар: табиий киллерлар, рак ҳужайраларини йўқ қилади. Ангиогенез омиллари: VEGF: янги қон-томирларини шакллантиришни рағбатлантирувчи асосий регулятор. CD31: микротомирлар зичлигини акс эттирадиган маркер. HIF-1α: гипоксия шароитида фаоллашадиган оқсил, ангиогенез омиллари экспрессиясини назорат қилади. Иммун жавобни блокловчи маркерлар: PD-L1: Т-лимфоцитларнинг фаоллашувини тўсади ва иммунодепрессив муҳит яратади. Ангиогенез билан боғлиқ бошқа маркерлар: VEGF ва гипоксияга жавобан фаоллашадиган оқсиллар (HIF-1α) ўсмада қон-томирларини ўсиши ва адаптациясида муҳим. Ўсма тўқимаси ва метастазлар тармоғидаги қон-томирлари. Ўсма ва атроф тўқималарда иммун ҳужайралар инфильтрацияси даражаси. Асцит суюқлиги: унинг ҳужайра таркиби, ўсиш омиллари ва цитокинлар концентрацияси. Клиник параметрлар: касаллик босқичи, канцероматоз тарқалиши, ўсма гистологик шакли. Беморларнинг яшаш давомийлиги ва касаллик прогрессияси кўрсаткичлари.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда лаборатория ва клинико-статистик баҳолашнинг замонавий усуллар тўплами қўлланилди. Морфологик тасдиқланган диссеминацияланган тухумдон саратони (III A–IV босқич) билан оғриган, қатъий киритиш/чиқариш мезонларига мувофиқ танланган 135 нафари бемор проспектив равишда текширилди. Касаллик босқичини аниқлаш учун стандарт клиник ва инструментал текширувлар ўтказилди: ультратовуш

текшируви, КТ (компьютер томография), МРТ ҳамда диагностик лапароскопия.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

диссеминацияланган тухумдон саратонида ўсма микромуҳитидаги иммун ҳужайралар — Т-лимфоцитлар, макрофаглар ва NK-ҳужайралар популяция таркиби касалликнинг клиник босқичлари ҳамда карценоматоз тарқалиш даражаси асосланганўсма-ассоцияланган макрофагларнинг тарқалиш хусусиятлари ва уларнинг VEGF орқали ангиогенезни фаоллаштириши ҳамда гипоксик иммуносупрессив муҳит шаклланиши билан боғлиқ экани ўрганилиб, бу жараёнлар ўсмага қарши иммун жавобни сусайтириш механизми билан чамбарчас боғлиқлиги аниқланди;

ўсма-ассоцияланган макрофагларнинг тарқалиш хусусиятлари ва уларнинг VEGF орқали ангиогенезни фаоллаштириши ҳамда гипоксик иммуносупрессив муҳит шаклланиши билан боғлиқ экани ўрганилиб, бу жараёнлар ўсмага қарши иммун жавобни сусайтириш механизми билан чамбарчас боғлиқлиги аниқланди;

гипоксия ва ангиогенез ўртасидаги ўзаро боғлиқлик илк марта аниқланиб, VEGF, CD31 ва HIF-1α омиллари экспрессияси орқали бирламчи ва метастатик ўчоқларда тавсифланди ҳамда диссеминацияланган тухумдон саратонида қон томирларининг морфологик ва функционал хусусиятлари ўсма инвазияси ва метастаз жараёнларини рағбатлантирувчи асосий омиллар сифатида асосланган;

диссеминацияланган тухумдон саратонида PD-L1 ва CTLA-4 иммун маркерлари ҳамда VEGF ва HIF-1α ангиогенез омилларининг биргаликдаги юқори экспрессияси илк маротаба касаллик оғирлигини ва беморларнинг умумий яшаш давомийлигини башорат қилиш учун ишончли прогностик мезон сифатида исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

таъкидланган маркерларни клиник амалиётга жорий қилиш диссеминацияланган тухумдон саратонини ташҳис қилиш, прогнозини баҳолаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришда ёрдам берган;

ўрганилган прогностик маркерлар (VEGF, HIF-1α, PD-L1 ва бошқалар) клиник амалиётда беморларни хавф даражаси бўйича стратификация қилиш, касаллик динамикасини кузатиш ва умумий яшаш давомийлигини баҳолашда самарадорлигини оширган;

иммун кўрсаткичлар (Т-лимфоцитлар инфильтрацияси, PD-L1 экспрессияси) ва ангиогенез омиллари (VEGF даражаси, ўсма васкуляризацияси) ни ҳамкорликда баҳолаш ўсма жараёнининг агрессивлиги ва терапия самарадорлигини аниқроқ прогноз қилишнинг зарурлиги асосланган;

ушбу натижалар онкология ва соғлиқни сақлаш тизимида катта амалий аҳамиятга эга бўлиб, шахсийлаштирилган терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш ва ўсма микромуҳитини модуляция қилишга қаратилган ёндашувларни такомиллаштириш учун асос бўлган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда гистологик,

иммуногистохимик, молекуляр-биологик (ПЦР, ИФА), микроскопик ва статистик ёндашувларни ўз ичига олган замонавий диагностика ва таҳлил усуллари мажмуи қўлланилди. Оқим цитометрияси ва биомаркерларни таҳлил қилиш қўлланилиши объектив ва қайта тикланадиган натижаларни олиш имконини берди. Ҳажми 135 нафар диссеминацияланган тухумдон саратони билан оғриган беморни қамраб олган намуна тадқиқотнинг статистик кучини таъминлайди. Беморлар қатъий кириш/чиқариш мезонларига асосан танланган бўлиб, бу қўшма касаллик омилларининг натижаларга таъсирини минималлаштиради. Барча текширувлар халқаро стандартлар ва лаборатория диагностика протоколларига мувофиқ бажарилган, натижалар ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Т-лимфоцитлар, ўсма билан боғлиқ макрофаглар ҳамда VEGF, HIF-1α ва CD31 каби ангиогенез маркерлари иштирокида тухумдон раки микромуҳити шаклланиши ва касаллик прогрессиясидаги роли илмий равишда аниқланди; иммун фаоллик, гипоксия ва ангиогенез ўртасидаги ўзаро боғлиқлик илк бор диссеминацияланган шаклларда тадқиқ этилди, бу касаллик патогенезини чуқурроқ тушуниш ва янги терапевтик мишенларни аниқлаш имконини берди, шунингдек, VEGF, CD4+, CD8+ ва CD68+ каби юқори прогностик аҳамиятга эга молекуляр ва ҳужайравий маркерлар беморларни стратификация қилиш ва касаллик натижаларини аниқ прогноз қилишда муҳим роль ўйнаши тасдиқланди.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, диссеминацияланган тухумдон ракини ташҳис қилиш, прогнозлаш ва даволаш тактикасида самарадорликни оширишга қаратилган. Ўрганилган маркерларни клиник амалиётга жорий қилиш ташҳисни такомиллаштириш ва ўсма микромуҳитини модуляция қилишга йўналтирилган шахсийлаштирилган терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун асос яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июньдаги 21/64-сон хулосасига кўра:

Илмий янгилиги: Ўзбекистон Республикасида илк бор тухумдон ракининг микромуҳитида иммун тизими ва ангиогенез омилларининг ўзаро таъсири ҳамда уларнинг ўсма прогрессияси ва прогноз кўрсаткичларига таъсири кенг қамровли илмий-амалий асосда ўрганилди:

Биринчи илмий янгилиги илк бор диссеминацияланган тухумдон саратони кескин шакллари микромуҳитидаги иммун ҳужайралар популяцияси (Т-лимфоцитлар, макрофаглар, NK-ҳужайралар) таркибини босқич ва канцероматоз тарқалиш даражаси бўйича ишлаб чиқилиши бўйича таклифлар Самарқанд Давлат Тиббиёт университети мувафақлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 24-март 3-сон билан тасдиқланган «Иммун тизими ва қон-томир ангиогенези омилларининг ўсма микромуҳитидаги ўрни: тухумдонлар диссеминацияланган саратонида диагностик ва терапевтик жиҳатлар»; «Диссеминацияланган тухумдонлар саратонини даволашда комплекс ёндашувлар: иммунотерапия ва антиангиоген стратегиялар» номли

услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро вилоят филиали 2025 йил 23 апрелдаги 33-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят филиали 2024 йил 24 апрелдаги 38-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июньдаги 21/64-сон хулосаси). Тадқиқот натижаларига кўра, HIF-1αнинг юқори экспрессияси ўсмадаги гипоксик ҳолатни кучайтириши, шу билан бирга $CD8^+$ ва $CD4^+$ лимфоцитлар фаоллигининг пасайиши билан боғлиқлиги илк бор аниқланди. Бу ҳолат тухумдон саратонининг иммун қочиш механизмлари ва гипоксик иммуносупрессия жараёнларини илмий жиҳатдан изоҳлаш имконини берди. *Ижтимоий самарадорлиги:* ушбу маълумотлар тухумдон саратонини эрта босқичда аниқлаш, прогнозини баҳолаш ва шахсийлаштирилган терапевтик тактикани ишлаб чиқишда муҳим илмий асос бўлиб хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* аниқланган маркерлар асосида касаллик оғирлигини башорат қилиш имкони кеч босқичдаги беморларга ажратиладиган ортиқча даволаш харажатларини тахминан 5–6% га қисқартириш имконини беради.

Иккинчи илмий янгилиги ўсма-ассоциялашган макрофаглар (ОАМ) тарқалиш хусусиятлари ва уларнинг иммуносупрессив микромуҳит шаклланишида функционал роли аниқланган хамда VEGF ангиогенез омиллари секрецияси ва гипоксик иммуносупрессив муҳит шаклланиши ўртасидаги тўғридан-тўғри корреляцияси исботланганлиги бўйича ишлаб чиқилиши бўйича таклифлар Самарқанд Давлат Тиббиёт университети мувафақлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 24-март 3-сон билан тасдиқланган «Иммун тизими ва қон-томир ангиогенези омилларининг ўсма микромуҳитидаги ўрни: тухумдонлар диссеминациялашган саратонида диагностик ва терапевтик жиҳатлар»; «Диссеминациялашган тухумдонлар саратонини даволашда комплекс ёндашувлар: иммунотерапия ва антиангиоген стратегиялар» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро вилоят филиали 2025 йил 23 апрелдаги 33-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят филиали 2024 йил 24 апрелдаги 38-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июньдаги 21/64-сон хулосаси). Макрофаглар фаоллиги ўсмадаги гипоксия ва ангиоген жараёнлар билан чамбарчас боғлиқ эканлиги, улар ўсма тўқимасининг микроциркуляциясини таъминлаш ва ўсиш потенциалини кучайтиришда асосий роль ўйнаши аниқланди. *Ижтимоий самарадорлиги:* бу натижа иммун микромуҳитни модуляция қилувчи янги иммунотерапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун илмий асос бўлиб хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* макрофаг фаоллигини баҳоловчи тестларни жорий этиш орқали антиангиоген терапияни фақат юқори хавфли беморларда

қўллаш имкони яратилади, бу эса умумий даво харажатларини 8–10% га қисқартириш имконини беради.

Учинчи илмий янгилиги гипоксия ва ангиогенез ўртасидаги ўзаро боғлиқлик илк бор VEGF, CD31 ва HIF-1α омиллари экспрессияси орқали бирламчи ва метастатик ўчоқларда тавсифланиб уларнинг ўсма инвазияси ва метастаз жараёнлари асосланганлиги ишлаб чиқилиши бўйича таклифлар Самарқанд Давлат Тиббиёт университети мувафақлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 24-март 3-сон билан тасдиқланган «Иммун тизими ва қон-томир ангиогенези омилларининг ўсма микромуҳитидаги ўрни: тухумдонлар диссеминацияланган саратонида диагностик ва терапевтик жиҳатлар»; «Диссеминацияланган тухумдонлар саратонини даволашда комплекс ёндашувлар: иммунотерапия ва антиангиоген стратегиялар» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро вилоят филиали 2025 йил 23 апрелдаги 33-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят филиали 2024 йил 24 апрелдаги 38-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июньдаги 21/64-сон хулосаси. Олинган натижалар PD-L1 ва HIF-1α юқори экспрессиясида беморларда яшовчанлик кўрсаткичининг пасайиши, VEGF ва CTLA-4 даражаси юқори бўлганда эса ўсма рецидив эҳтимолининг ортадигани билан боғлиқ эканлигини кўрсатди. *Ижтимоий самарадорлиги:* ушбу маркерлар орқали касаллик ривожланиш хавфини аниқ стратификация қилиш имкони туғилди, бу эса беморларни индивидуал назорат остида даволашга йўналтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* иммунотерапияга номзодларни тўғри танлаш орқали дори сарфини 12–15% га қисқартириш имкони яратилди.

Тўртинчи илмий янгилиги диссеминацияланган тухумдон саратонида PD-L1 ва CTLA-4 иммун маркерлари ҳамда VEGF ва HIF-1α ангиогенез омилларининг биргаликдаги юқори экспрессияси илк маротаба касаллик оғирлигини ва беморларнинг умумий яшаш давомийлигини башорат қилиш учун ишончли прогностик мезон сифатида исботланган ва ушбу алгоритм клиник амалиётда синовдан ўтказилиб, таклифлар Самарқанд Давлат Тиббиёт университети мувафақлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 24-март 3-сон билан тасдиқланган «Иммун тизими ва қон-томир ангиогенези омилларининг ўсма микромуҳитидаги ўрни: тухумдонлар диссеминацияланган саратонида диагностик ва терапевтик жиҳатлар»; «Диссеминацияланган тухумдонлар саратонини даволашда комплекс ёндашувлар: иммунотерапия ва антиангиоген стратегиялар» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро вилоят филиали 2025 йил 23 апрелдаги 33-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят филиали 2024 йил 24 апрелдаги 38-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш

вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июньдаги 21/64-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* янги алгоритм беморларда рецидивсиз даврни узайтириш ва яшовчанликни оширишга хизмат қилди, шунингдек, иммунотерапия ва антиангиоген усулларни тўғри танлаш имконини берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* ортиқча кимё- ва нур терапия курсларини камайтириш ҳисобига ҳар бир бемор учун ўртача 3,2–4,5 млн сўм бюджет маблағи тежалиши таъминланди. Ишлаб чиқилган диагностик ва даволаш алгоритмлари тухумдонлар диссеминацияланган саратони билан касалланган беморларда касалликни аниқлаш сифатини ва комплекс даволаш самарадорлигини оширишга, рецидивсиз даврни узайтиришга ҳамда прогнозни яхшилашга хизмат қилди. Тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган комплекс клиник-диагностик ёндашув тухумдон саратонини эрта диагностика қилиш сифатини оширишга, даволаш тактикаси ва прогнозни такомиллаштиришга хизмат қилади, шунингдек, Ўзбекистонда онкогинекологик ёрдам тизимини ривожлантириш ва оптималлаштиришда муҳим аҳамиятга эга. *Хулоса:*Тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган комплекс клиник-диагностик ёндашув тухумдон ракини эрта ташхислаш, даволаш тактикасини аниқлаш ва прогнозни баҳолаш сифатини ошириб, мамлакатда онкогинекологик ёрдам тизимини такомиллаштиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилаётган тадқиқотнинг долзарблиги ва тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асосланади, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланади, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, илмий янгилик кўрсатилади ва тадқиқотнинг амалий натижалари, уларнинг илмий-амалий аҳамияти, амалиётга татбиқ этилиши, апробация тадқиқоти натижалари, чоп этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар очиб берилади.

Диссертациянинг биринчи боби **«Тухумдон саратони: эпидемиологияси, клиникаси ва диссеминация жараёнининг хусусиятлари»** адабиётларни кўриб чиқишга бағишланган бўлиб, бешта кичик бобдан иборат бўлиб, жаҳон ва минтақада тухумдон саратони бўйича

эпидемиологик маълумотлар келтирилган, касалликнинг юқори ўлим кўрсаткичи ва эрта ташхис қийинчилиги таъкидланган. Адабиётлар тахлилида, ўсма микромуҳитининг ҳужайравий таркиби (иммун ҳужайралари, стромал ҳужайралар) ва молекуляр омиллари кўриб чиқилган. Иммун тизимининг ўсмага қарши назоратдаги роли, шу жумладан, ўсманинг иммун назоратдан қочиш механизмлари (PD-L1 экспрессияси, Т-лимфоцитлар ҳолсизлиги ва ҳ.к.) атрофлича ёритилган. Хавфли ўсмаларда ангиогенез жараёнлари алоҳида кўриб чиқилган: янги томирларнинг ўсишини рағбатлантирувчи омиллар (VEGF ва бошқалар) ва гипоксиянинг ўсма агрессивлигига таъсири тушунтирилган. Тухумдон саратонида замонавий даволаш усуллари шарҳланган, жумладан: химиятерапия, мақсадли антиангиоген дорилар (масалан, бевацизумаб) ва янги иммунтерапевтик ёндашувлар (иммун назорат нуқталарини ингибиторлари – анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4) клиник тадқиқотлар учун зарур бўлган мезонларни такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотларнинг мақсадга мувофиқлиги тўғрисида хулоса қилинган. Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот дизайни ва беморлар гуруҳининг характеристикаси»** иккинчи бобида ўтказилган тадқиқотнинг дизайни ва методологияси баён этилган. Тадқиқот 2020–2025 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали базасида олиб борилган. Клиник материал сифатида III–IV босқичдаги диссеминацияланган эпителиал тухумдон саратонига ва қорин бўшлиғида канцероматоз ҳамда асцит билан оғриган 135 нафар аёл бемор жалб қилинган. Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида тухумдон саратонининг морфологик тасдиғи ва қорин бўшлиғида метастаз мавжудлиги белгиланган; иммун тизими ёки ангиогенезга таъсир кўрсатиши мумкин бўлган ҳамроҳ касалликлар тадқиқотдан четлатилган. Касаллик босқичи клиник ва ташхис текширувлари асосида аниқланган. Асосий таҳлил усуллари гистологик ва иммуногистохимик баҳолаш (CD4, CD8, CD68, VEGF, CD31, HIF-1α, PD-L1, CTLA-4), шунингдек, асцит суюқлигининг цитологик ва иммунологик таҳлилидан иборат бўлган. Натижалар миқдорий усуллар орқали таҳлил қилинган: иммун ҳужайралар зичлиги (1 мм² тўқимадаги мусбат ҳужайралар сони), молекуляр ва ҳужайравий маркерлар экспрессияси балл шаклида, ўсмада микроқон-томир зичлиги (MVD) аниқланган. Статистик таҳлил қаторлари босқичларга кўра гуруҳларни солиштириш, биринчи ўсма ва метастазлар фарқини баҳолаш, микромуҳит кўрсаткичлари ўртасида корреляцияларни аниқлаш, регрессия моделлари орқали прогноз кўрсаткичларини баҳолаш ва биологик маркерлар бўйича ҳаёт давомийлигини Kaplan–Meier усулида таҳлил қилишни ўз ичига олган. Тадқиқот барча халқаро этик стандартларга мувофиқ олиб борилган: беморлардан хабардор розилик олинган ва маҳаллий этика қўмитаси томонидан маъқулланган.

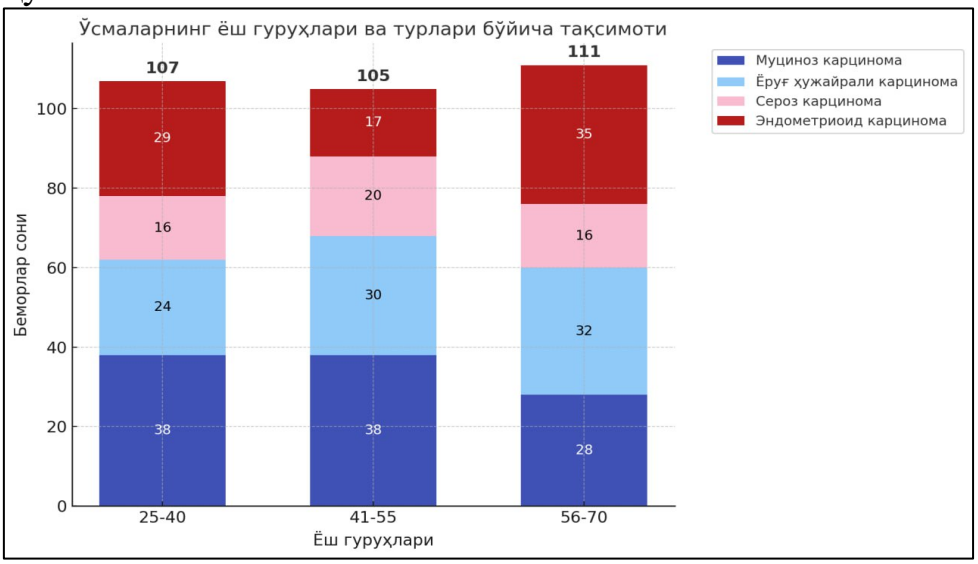
1-жадвал

Ўсмаларнинг клиник характеристикаси ёш гуруҳлари бўйича

Ёш гуруҳи	Муциноз карцинома	Ёруғ ҳужайрали карцинома	Сероз карцинома	Эндометриоид карцинома
25-40	38	24	16	29
41-55	38	30	20	17
56-70	28	32	16	35
χ^2 қиймати: 9.80, p-қиймат: 0.133, Эркинлик даражалари: 6				

Ушбу жадвалда диссеминацияланган тухумдон саратони билан касалланган беморлар орасида ўсманинг гистологик турлари (сероз карцинома, эндометриоид карцинома, муциноз карцинома, ёруғ ҳужайрали карцинома)нинг тақсимоти ёш гуруҳлари бўйича (25-40 ёш, 41-55 ёш ва 56-70 ёш) келтирилган. Энг кўп учрайдиган гистологик тур – сероз карцинома – барча ёш гуруҳларида энг юқори учраш частотасига эга экани кузатилган. χ^2-таҳлил ёш гуруҳлари ўртасида ўсма турлари тақсимоти бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ мавжуд эмаслигини кўрсатди ($p = 0.133$). Клиник характеристикалар ва беморларнинг ёш гуруҳлари (ёшда) бўйича тақсимоти келтирилган умумлаштирилган жадвал тақдим этилган.

Таҳлил натижаларига кўра, ёш гуруҳлари бўйича тухумдон карциномаси турларининг тақсимотида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади ($p>0,05$). Диаграмма FIGO III–IV босқичдаги беморларда сероз, эндометриоид, муциноз ва ёруғ ҳужайрали карцинома турларининг нисбий улушини кўрсатган: сероз карцинома барча босқичларда энг юқори улушга эга, эндометриоид карцинома асосан эрта босқичларда учрайган, муциноз карцинома нисбатан кам ва барқарор, ёруғ ҳужайрали карцинома эса кеч босқичларда ўсган. Ушбу маълумотлар карцинома турларининг эпидемиологияси ва уларнинг босқичлар бўйича динамикасини баҳолаш, шунингдек, клиник ташхис ва терапияни режалаштиришда қимматли асос сифатида қўлланилган.



1-расм. Ёш гуруҳлари ва турлари бўйича ўсмалар тақсимоти, умумий қийматлар билан

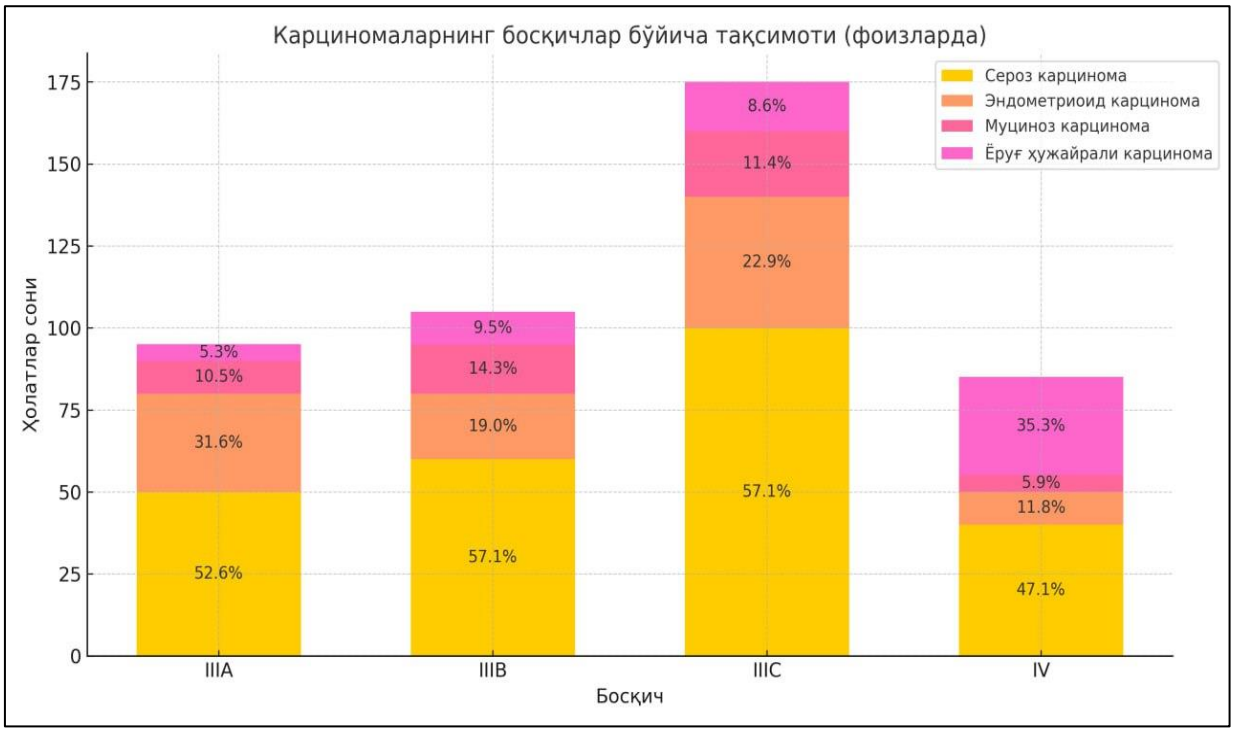
2-жадвал

Касаллик босқичлари ва ўсма гистологик турлари тақсимоти

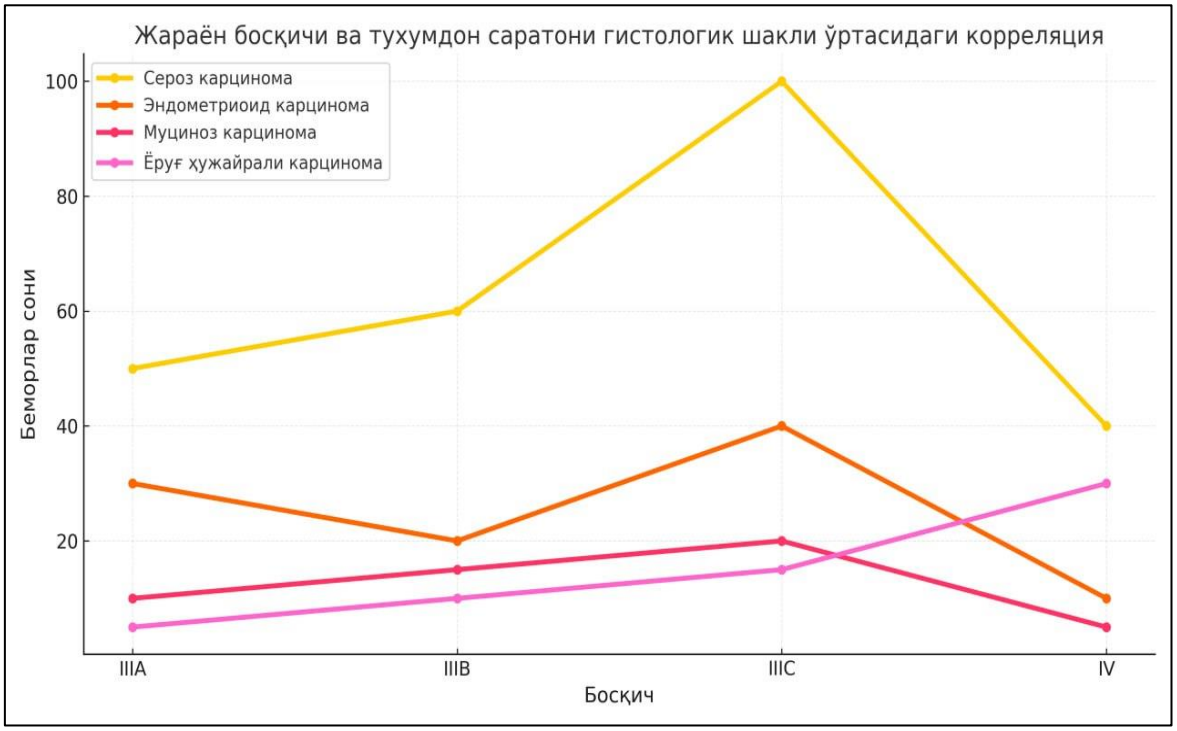
Жараён босқичлари	Муциноз карцинома	Ёруғ хужайрали карцинома	Сероз карцинома	Эндометриоид карцинома
IIIA	28	25	15	15
IIIB	28	17	18	22
IIIC	16	28	26	25
IV	9	25	16	10
χ^2 қиймати: 51.67; p-қиймат: 5.22×10^{-8}; эркинлик даражаси: 9				

Ушбу жадвал канцероматозли аёлларда саратон жараёнининг (IIIA, IIIB, IIIC, IV) босқичлари билан ўсма гистологик турлари ўртасидаги боғлиқликни акс эттиради. IIIC босқичида сероз карцинома кўпроқ учрайди, бу касалликнинг оғир шаклларига тўғри келади. Ёруғ хужайрали карцинома эса кўпроқ IV босқичда кузатилади. χ^2 таҳлили гистологик турларнинг босқичларга кўра тақсимланишида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар борлигини кўрсатди ($p<0.001$), бу касалликнинг прогрессиясидаги фарқларни тасдиқлайди.

Диссеминацияланган тухумдон саратони билан касалланган беморларда асосий клиник аломатлар қаторига қорин ҳажмининг орттиши (90%), холсизлик ва дармонсизлик (85%), қорин оғриғи (80%) ҳамда тана вазни йўқотилиши (75%) киради, камроқ тарқалган симптомлар эса ҳожатга чиқишда қийинчилик (30%) ва уйқусизлик (35%)ни ўз ичига олган; бу маълумотлар ташхис қўйиш ва паллиатив терапияда муҳим аҳамият касб этган. Беморлар клиник текширув ва жарроҳлик усуллари, жумладан лапаротомия, бачадон ва қўшни аъзоларни чиқариш, оментэктомия ва кичик чаноқ бўшлиқларини дренаж қилиш орқали баҳоланган; гистологик текширув эндометриоид карцинома диагнозини тасдиқланган (2-расм). Шунингдек, CD4+, CD8+, CD68+, HIF-1α, PD-L1 ва VEGF маркерлари иммуногистохимик таҳлил орқали баҳоланган, ўсмаларнинг иммун микромуҳити ва турли бемор гуруҳларида ангиогенез даражасини комплекс таҳлил қилиш имконини берган. Шунингдек, рак жараёни босқичи ва тухумдон саратонининг гистологик шакли ўртасидаги корреляция таҳлил қилинган (3-расм).



2-расм. Жараён босқичларига кўра карцинома тарқалиши



3-расм. Жараён босқичи ва тухумдон саратони гистологик шакли ўртасидаги корреляция

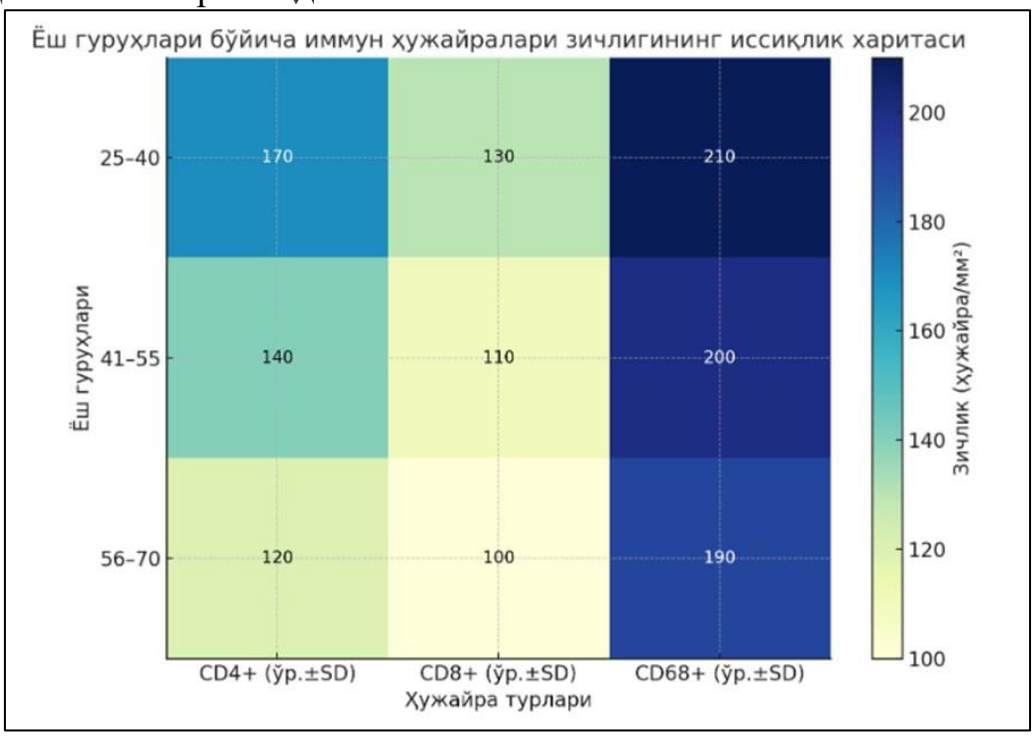
Серoз карцинома асосан IIIC-босқичда кенг тарқалган бўлиб, диссеминацияланган тухумдон саратонидаги устувор шакл эканини кўрсатган; эндометриоид ва муциноз карциномалар нисбатан камроқ учрайган, лекин улар ҳам IIIC-босқичда кўпайиш тенденциясини намоён этган, ёруғ ҳужайрали карцинома эса асосан IV-босқичда учрайган, бу унинг оғир кечувчи касаллик шакллари билан боғлиқлигини кўрсатган. Диаграмма ҳар бир гистологик турнинг касаллик босқичлари бўйича ҳолатлар сонидаги ўзгаришларни акс

эттирган, сероз карциноманинг IIIC-босқичдаги устуворлигини таъкидланган, бу маълумотлар турли гистологик шаклларнинг прогрессия динамикасини ва босқичлар билан боғлиқ хусусиятларини таҳлил қилишда муҳим бўлган.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

«Ўсма микромуҳитидаги иммун ҳужайралар» диссертациясининг учинчи боби бўлиб, назорат ва асосий гуруҳдаги беморлар учун ташхис ва даволаш методикалари баён этилган. Тадқиқот натижалари: ўсма микромуҳитида иммун ҳужайралар ва ангиогенез. Учинчи бобда тухумдон ракида микромуҳитининг иммун профили ва қон-томир (ангиогенез) компонентини ўрганиш натижалари келтирилган.

Иммун ҳужайралар ўсма микромуҳитини тартибга солишда асосий роль ўйнайди, улар ўсмага қарши фаолликка ҳам, иммун тизимнинг сусайишига ҳам таъсир кўрсатади. Ушбу бўлимда диссеминацияланган тухумдон раки билан касалланган 135 нафар беморда CD4+, CD8+ Т-лимфоцитлар ва ўсма билан боғлиқ макрофаглар (CD68+) тарқалиши бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари тақдим этилган.

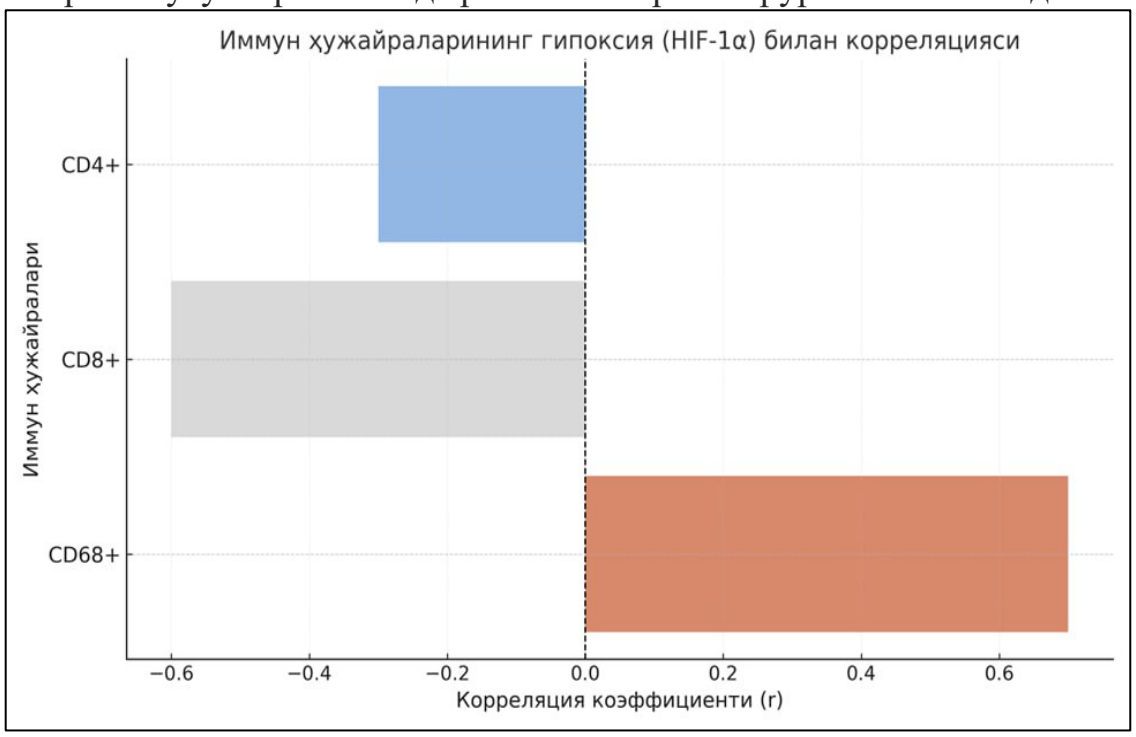


4-расм. CD4+ Т-лимфоцитларнинг тарқалиши

Ўсма микромуҳитида CD4+ Т-лимфоцитларнинг ўртача зичлиги 150 ± 25 ҳужайра/мм² ни ташкил этган бўлиб, энг юқори зичлик 25–40 ёшдаги беморларда (170±20 ҳужайра/мм²) қайд этилган. Ёш ортиши билан CD4+ ҳужайралар зичлиги пасайган, аммо ёш гуруҳлари ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас бўлган ($p=0.08$). CD8+ Т-лимфоцитлар ўртача (120±20 ҳужайра/мм²) зичликда бўлиб, юқори даражада дифференциялашган ўсмаларда (G1) энг юқори кўрсаткичлар қайд этилган (140±15 ҳужайра/мм²), паст даражада дифференциялашган ўсмаларда (G3) эса кескин пасайиб (100±10 ҳужайра/мм²) ни ташкил қилган ($p<0.05$), бу уларнинг цитотоксик

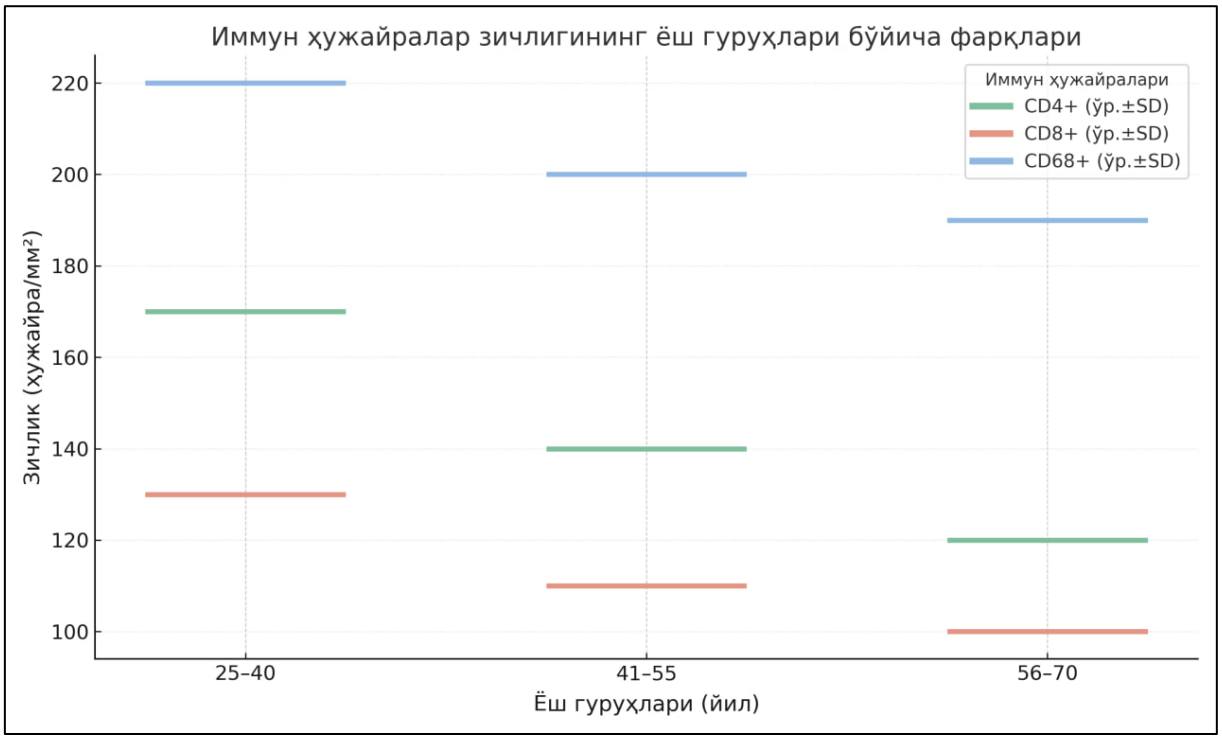
иммун жавобдаги муҳимлигини ва агрессив ўсмаларда камлиги иммун назоратдан қочиш механизмларини акс эттиришини кўрсатган. Ўсма билан боғлиқ макрофаглар (CD68+) ўртача (200±30 ҳужайра/мм²) зичликда бўлган, сероз карцинома ҳолатларида (220±25 ҳужайра/мм²), муциноз карцинома ҳолатларида (190 ± 20 ҳужайра/мм²) ни ташкил қилган. Некроз ва гипоксия ҳудудларида CD68+ ҳужайралар зичлиги (250 ± 35 ҳужайра/мм²) гача етган, уларнинг стресс шароитларига мослашуви, ангиогенез, тўқима ремоделлаш ва иммуносупрессиядаги роли намоён бўлган. Шу билан бирга, ёш беморларда CD4+ ҳужайралар юқори зичлиги сақланган иммун функцияни кўрсатган, CD8+ ҳужайралар агрессив ўсмаларда камлиги цитотоксик иммун назоратнинг пасайганлигини англатган, CD68+ макрофаглар эса гипоксия ва некроз ҳудудларида юқори даражада учраши билан ўсма микромуҳитини қўллаб-қувватлашда муҳим роль ўйнайган.

Тадқиқот натижалари ўсма микромуҳитидаги иммун реактивликни яхшилаш ва иммуносупрессияни камайтиришга қаратилган таргетли иммунотерапия усулларини янада ривожлантириш зарурлигини таъкидлаган.



5-расм. CD8+ ҳужайралар сони ва гипоксия даражаси (HIF-1α экспрессияси) ўртасидаги корреляция

Графикда иммун ҳужайралар зичлиги (CD4+, CD8+, CD68+) ва ўсмадаги гипоксия даражаси (HIF-1α экспрессияси) ўртасидаги корреляция коэффициентлари кўрсатилган: CD4+ Т-лимфоцитлар манфий корреляцияга эга (*r = -0,45;p = 0.02*), бу гипоксия шароитида ушбу ҳужайралар зичлигининг пасайишини кўрсатган. CD8+ Т-лимфоцитлар кучлироқ манфий корреляцияни намоён этган (*r=-0,65;p=0.01*), бу гипоксик зоналарда цитотоксик фаолиятнинг сезиларли даражада сусайишига далил бўлган. CD68+ макрофаглар эса ижобий корреляцияга эга (*r=+0,72;p=0.005*), бу уларнинг гипоксияга мослашиш ва микромуҳитни ремоделлаш жараёнларида фаол иштирокини тасдиқлаган.



6-расм. Иммун ҳужайралар зичлигининг ёш гуруҳлари бўйича фарқлари

Диаграммада турли ёш гуруҳлари бўйича CD4+, CD8+ ва CD68+ ҳужайралар медианаси, тарқоқлик ва эҳтимолий чиқиб кетувчи нуқталар кўрсатилган. CD4+ ҳужайралари энг юқори ва барқарор зичликни 25–40 ёшдаги гуруҳда намоён қилинилса, CD8+ ҳужайралар ёшга боғлиқ пасайиш ва катта ёшда тарқоқликнинг ортишини кўрсатган. CD68+ макрофаглар барча ёшларда юқори зичликда сақланиб, катта ёшда бироз пасайиш кузатилган.

3-жадвал

Иммун ҳужайралар зичлигининг ўртача қийматлари ёш гуруҳлари бўйича

Ёш гуруҳи	CD4+(ср.±SD)	CD8+(ср.±SD)	CD68+(ср.±SD)
25-40	170±15	130±12	210±20
41-55	140±15	110±8	200±15
56-70	120±10	100±9	190±18

Жадвалда ўсма микромуҳитида CD4+, CD8+ ва CD68+ иммун ҳужайраларининг ўртача зичлиги ва стандарт оғишлари келтирилган. CD4+ ва CD8+ ҳужайралар ёш ортиши билан пасайиш тенденциясини кўрсатган, энг юқори зичлик кичик ёшли гуруҳда қайд этилган, CD68+ макрофаглар эса барча ёш гуруҳларида юқори бўлиб, катта ёшда бираз камайиш кузатилган.

4- жадвал

Ёш гуруҳлари бўйича иммун ҳужайралар зичлигидаги фарқлар (ANOVA-тест)

Иммун ҳужайралар	F-қиймати	P-қиймати
CD4+	12.5	0.002
CD8+	10.8	0.005
CD68+	8.2	0.01

Жадвалда дисперсион таҳлил (ANOVA) натижалари келтирилган бўлган, унда ёш гуруҳлари орасида иммун ҳужайралар зичлигидаги фарқларнинг аҳамиятлилиги баҳоланган: CD4+: *F=12.5, p=0.002* — фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган. CD8+: *F =10.9, p=0.005* — аҳамиятли фарқлар мавжуд бўлган. CD68+: *F =8.2, p=0.01* — фарқ мавжуд бўлган, аммо камроқ ифода этилган. Ушбу натижалар ёш омили иммун ҳужайралар зичлигига таъсир кўрсатишини тасдиқлаган.

5-жадвал

Ҳужайралар зичлиги ва гипоксия (HIF-1α) ўртасидаги корреляция

Иммун ҳужайралар	Корреляция коэфициенти	95%CI	р-қиймати
CD4+	-0.45	(-0.65,-0.25)	0.02
CD8+	-0.65	(-0.80,-0.50)	0.01
CD68+	0.72	(0.60,0.85)	0.005

Жадвалда CD4+, CD8+ ва CD68+ иммун ҳужайраларининг гипоксия даражаси билан корреляцияси кўрсатилган: CD4+ ўртача манфий корреляция (*r =-0.45; p=0.02*), CD8+ кучли манфий корреляция (*r =-0.65; p=0.02*), CD68+ эса ижобий корреляция (*r=+0.72; p=0.005*) кўрсатган. Бу натижалар гипоксия шароитида CD4+ ва CD8+ ҳужайралар фаолиятининг пасайишини, CD68+ макрофагларнинг эса фаол жалб этилишини тасдиқлайган. Шунингдек, VEGF ва микроқон-томирлар зичлиги ўсма микромуҳитидаги ангиогенезнинг асосий маркерлари сифатида баҳоланган, ўсма тўқимасининг васкулярлашиши ва унинг ўсиш, инвазия ҳамда метастазга қобилияти билан боғлиқлиги аниқланган. Натижалар гипоксия, ангиогенез ва иммун ҳужайра фаолияти ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ва диссеминацияланган тухумдон саратонидаги терапевтик ёндошувларни такомиллаштиришдаги аҳамиятини кўрсатган. Статистик таҳлил ANOVA ва корреляцион усуллар орқали амалга оширилган бўлиб, VEGF ва CD31 учун иммуногистохимик боёқлар қўлланилган, MVD эса ×400 катталаштиришда энг васкулярлашган 10 кўриш майдонида ҳисобланган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, микроқон-томирлар зичлиги (MVD) ва VEGF экспрессияси бемор ёши ортиши билан пасайиш тенденциясини кўрсатган. 25–40 ёшли гуруҳда VEGF экспрессияси энг юқори бўлган, 8.5 ± 1.2 баллни ташкил этган, бу ҳолат 558 та қон-томири/мм² зичликдаги юқори васкуляризация билан мувофиқ келган. Ёш ортишига боғлиқ ҳолда VEGF экспрессияси ва MVD кўрсаткичлари статистик жиҳатдан аҳамиятли равишда камайган (*VEGF: p<0.001; MVD: p=0.002*).

6-жадвал

Ёшга боғлиқ ҳолда микроқон-томирлар зичлиги (MVD) ва VEGF экспрессияси

Ёш гуруҳи	VEGF (баллар ± SD)	MVD (томирлар/мм² ± SD)
25–40	8.5 ± 1.2	55 ± 8
41–55	7.2 ± 1.0	48 ± 7
56–70	6.0 ± 1.3	42 ± 9

7-жадвал

Ўсманинг гистологик турига қараб микроқон-томирлар зичлиги (MVD) ва VEGF экспрессияси

Гистологик тип	VEGF (баллар ± SD)	MVD (томирлар/мм² ± SD)
Сероз	9.2 ± 1.1	60 ± 9
Муциноз	7.8 ± 1.3	50 ± 7
Эндометриоид	6.5 ± 1.2	45 ± 8
Ёруғ ҳужайрали	5.5 ± 1.0	6

Таҳлил натижалари ўсманинг турли гистологик шакллари ўртасида ангиоген фаоллик даражасида фарқлар мавжудлигини кўрсатган: сероз карцинома энг юқори ангиоген фаоллик билан характерланган (VEGF: 9.2 ± 1.1, MVD: 609 та томир/мм²). Ёруғ ҳужайрали карцинома эса VEGF (5.5 ± 1.0) ва MVD (406) бўйича энг паст кўрсаткичларга эга бўлган, бу унинг васкуляризация даражаси пастлигини кўрсатган.

8-жадвал

VEGF ва MVD кўрсаткичларининг гипоксия билан корреляцияси (HIF-1α)

Корреляция кўрсаткичи	с HIF-1α (r)	p-қиймати	95% ишончли интервал
VEGF	0.72	0.005	(0.60, 0.85)
MVD	0.68	0.01	(0.52, 0.80)

VEGF ва MVD даражалари гипоксия билан яқин боғлиқ эканлиги аниқланди, бунда гипоксия HIF-1α экспрессияси орқали баҳоланди: VEGF учун ижобий корреляция қайд этилди (*r=0.72; p=0.005*), — MVD учун ҳам ижобий корреляция аниқланган (*r=0.68; p=0.01*).

25–40 ёшли гуруҳда VEGF ва MVD даражалари энг юқори бўлган, кейинги ёш гуруҳларида пасайиш тенденцияси кузатилган. График шунингдек, сероз, муциноз, эндометриоид ва ёруғ ҳужайрали карциномалар ўртасидаги ангиоген фаоллик фарқларини намоён этган. Сероз карцинома энг юқори ангиоген активлик билан ажралиб турган: VEGF — 9.2 балл, MVD — 60 та томир/мм². Шу билан бирга, VEGF ва MVD кўрсаткичларининг гипоксия маркери HIF-1α билан мусбат корреляцияси тасдиқланган: VEGF: *r=0.72, MVD: r=0.68*. Бу натижалар гипоксик муҳитда ўсма тўқимасининг мослашувида ангиогенезнинг муҳим ролини тасдиқлаган.

VEGF ва MVD кўрсаткичлари бемор ёши ортиши билан пасайгани кузатилган, бу эса катта ёшдаги гуруҳларда ангиоген фаолликнинг сусайишидан далолат берган. Сероз карцинома эса энг юқори ангиоген потенциалга эга бўлиб, антиангиоген терапия учун эҳтимолий нишон ҳисобланган. VEGF ва MVD кўрсаткичларининг гипоксия (HIF-1α) билан кучли ижобий корреляцияси уларнинг ўсма тўқимасининг ноқулай шароитларга мослашувидаги калит ролини тасдиқлаган.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган. Диссертациянинг тўртинчи боби **«Иммун ва ангиоген маркерларнинг прогностик аҳамияти»** CD4+, CD8+, CD68+, VEGF ва HIF-1α каби иммун ва

ангиоген маркерларни ўрганишга бағишланган. Ушбу биомаркерлар нафақат ўсма микромуҳитини модуляциялашда иштирок этади, балки прогнозни баҳолаш, даволаш самарадорлигини кузатиш ва қайталаниш хавфини баҳолаш учун ҳам фойдаланилади.

Бўлимда мазкур маркерларнинг прогностик аҳамияти ва диссеминацияланган тухумдон саратони билан касалланган беморларнинг тирик қолиш даражасига таъсири кенг ёритилган.

CD4+ ва CD8+ Т-лимфоцитлар ўсмага қарши иммун жавобнинг муҳим компонентлари ҳисобланади. Уларнинг ўзаро нисбати ва абсолют зичлиги касаллик натижасига катта таъсир кўрсатади.

9-жадвал

Т-лимфоцитлар экспрессиясининг 5 йиллик яшовчанликга таъсири

Параметр	Юқори экспрессия	Паст экспрессия
CD4+	Беш йиллик тирик қолиш кўрсаткичининг 60% гача ошиши	Тирик қолиш кўрсаткичининг 30% гача пасайиши
CD8+	Беш йиллик тирик қолиш кўрсаткичининг 70% гача ошиши	Тирик қолиш кўрсаткичининг 25% гача пасайиши
p<0.01		

CD8+ Т-лимфоцитлари юқори зичлиги умумий ва рецидивсиз яшаш вақтининг узайиши билан боғлиқ ($p<0.01$). CD4+ ҳужайралар даражасининг пасайиши иммун кузатувининг заифлашуви ва салбий прогнозни кўрсатади. CD68+ макрофаглар, айниқса ўсма билан боғлиқ макрофаглар (TAM), икки хил рол ўйнайди. M1-фенотип қаршилик иммунитетини қўзғатади, M2-фенотип эса иммуносупрессия ва ангиогенезга ёрдам беради.

10-жадвал

СД68+ нинг фенотиплари

Параметр	M1-фенотип	M2-фенотип
CD68+	Қулай прогноз билан боғланади	Ўсманинг агрессив кечиши билан боғлиқ

VEGF ангиогенезнинг асосий регуляторларидан бири ҳисобланади. Унинг юқори экспрессияси ўсмада қон томирлари тармоғининг шаклланишига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида ўсманинг инвазивлигини оширади. VEGFнинг юқори даражали экспрессиясига эга беморларда 5 йиллик тирик қолиш кўрсаткичи паст бўлган (*p=0.002*). VEGFнинг юқори даражаси метастазлар ва рецидивлар тез-тез учраши билан боғлиқ.

11-жадвал

VEGF эксперрессиясининг 5 йиллик яшовчанликга таъсири

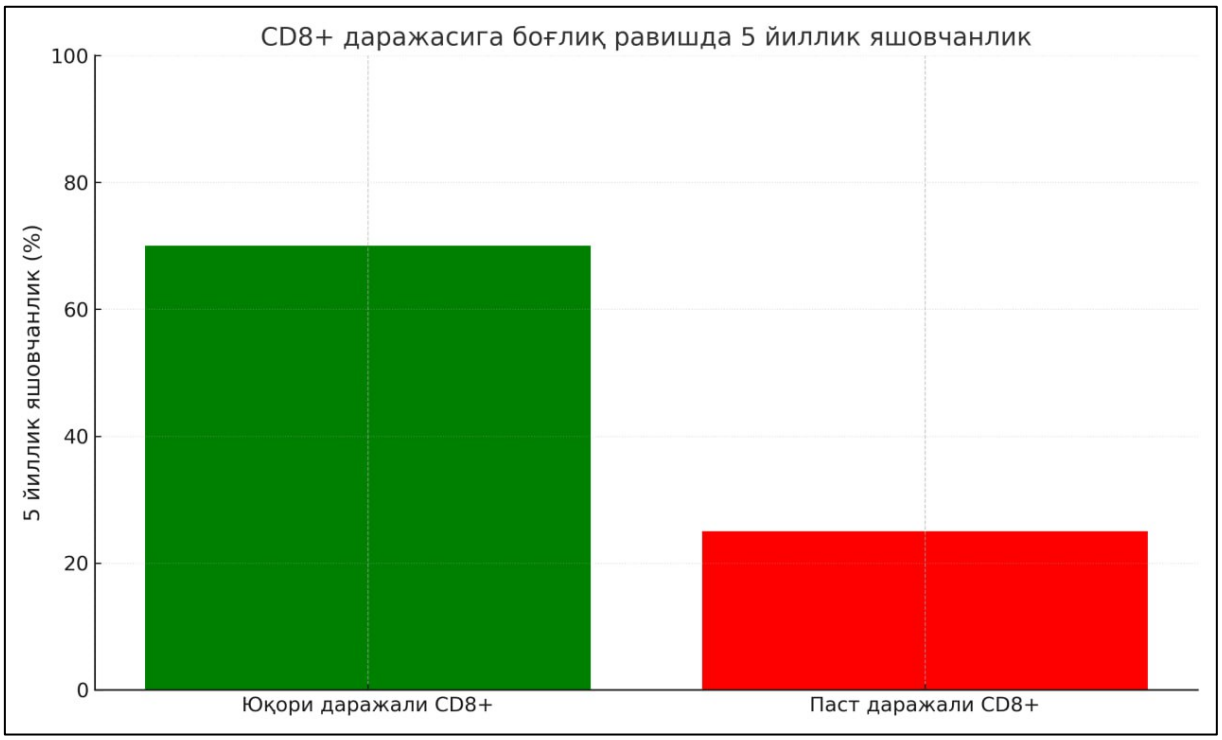
Гуруҳ	VEGF (баллар ± SD)	5-йиллик яшовчанлик (%)
Паст экспрессия	5.2±1.0	65
Юқори экспрессия	8.3±1.2	35

HIF-1α ўсманинг гипоксик шароитларга мослашувида муҳим роль ўйнайди. Ушбу факторнинг юқори экспрессияси салбий прогноз билан боғлиқ. HIF-1α юқори даражада экспрессияланган беморларда тирик қолиш даражаси сезиларли даражада паст бўлган (*p=0.003*). HIF-1α ва VEGF ўртасидаги корреляция (*r=0.72*) уларнинг ангиогенез жараёнларидаги ўзаро боғлиқлигини тасдиқлаган. Аниқроқ прогноз бериш мақсадида иммун ва ангиоген маркерларнинг қўшма таҳлили ўтказилган.

12-жадвал

CD8+ ва VEGF нинг яшовчанликга таъсири

Гуруҳ	5-йиллик яшовчанлик (%)
Юқори даража CD8+, VEGF паст	75
Паст даража CD8+, юқори VEGF	20



7-расм. CD8+ даражасига қараб яшовчанлик кўрсаткичи

Ўсма тўқимасида CD8+ Т-лимфоцитлар билан юқори инфильтрацияланган беморлар 70% ни ташкил этувчи анча юқори 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичига эга (7-расм). Аксинча, CD8+ Т-лимфоцитлар даражаси паст бўлган беморларда бу кўрсаткич фақат 25% ни ташкил этган. Ушбу маълумотлар CD8+ Т-лимфоцитларнинг ўсмага қарши иммун жавоб шаклланишидаги муҳим ролини ва уларнинг касаллик натижаларини прогноз қилишдаги аҳамиятини таъкидлаган.

Юқори CD8+ даражаси ва паст VEGF экспрессиясининг биргаликда учраши яшовчанликнинг энг яхши кўрсаткичи (75%) билан боғлиқ. Аксинча, CD8+ паст ва VEGF юқори даражада бўлганда яшовчанлик даражаси фақат 20% ни ташкил этади, бу эса энг ёмон прогноз билан боғлиқ ҳолатни кўрсатади.

Микромуҳит маркерлари – VEGF, HIF-1α, CD4+, CD8+, CD68+ – тухумдон ракида клиник намоён бўлиш ва прогнозга жиддий таъсир кўрсатади. Ушбу бўлимда уларнинг қуйидаги клиник кўрсаткичлар билан боғлиқлиги таҳлил қилинди:

Тадқиқот натижаларига кўра, диссеминацияланган тухумдон саратонида клиник ва молекуляр кўрсаткичлар ўртасида аниқ ўзаро боғлиқлик мавжуд бўлган. IV-босқичда VEGF (*p=0.005*) ва HIF-1α (*p=0.002*) даражалари сезиларли юқори бўлиб, бу ўсмадаги гипоксия ва ангиогенез жараёнларининг кучайганини кўрсатган. Шу билан бирга, CD4+ ва CD8+ Т-лимфоцитлар даражалари пасайган (*p=0.01; p=0.02*), CD68+ макрофаглар эса ортиб борган (*p=0.03*), бу иммун жавобнинг сусайиши ва иммуносупрессив микромуҳит шаклланишини акс эттирган. Кенг тарқалган канцероматоз ҳолларида VEGF ва HIF-1α экспрессияси анча юқори (*p<0.01*), CD4+ ва CD8+ даражалари эса паст (*p=0.01*). Сероз карцинома энг юқори ангиоген ва гипоксик фаоллик билан, эндометриоид тур эса кучли иммун инфильтрация билан характерланади. VEGF даражаси ўсма босқичи ортиши билан ошиб, ангиоген фаолликнинг прогрессиядаги ролини тасдиқлайди. Қўшимча равишда, PD-L1, VEGF ва HIF-1αнинг юқори экспрессияси умумий тирик қолишни пасайтиради: PD-L1 >50% бўлган беморларда прогноз салбий (*p=0.002*), VEGF (*p=0.004*) ва HIF-1α (*p=0.01*) юқори даражалари эса ёмон прогностик кўрсаткич сифатида намоён бўлган.

Касаллик прогрессиясининг мустақил предикторларини аниқлаш мақсадида кўп омилли регрессия таҳлили амалга оширилган. Таҳлил натижаларига кўра, PD-L1, VEGF ва HIF-1α юқори даражада экспрессия қилинганда касаллик прогрессияси хавфи бу маркерлар паст бўлган беморларга нисбатан 5 баробаргача ортиши аниқланган. PD-L1 маркерининг экспрессия даражаси тирик қолиш кўрсаткичлари билан яққол боғлиқлиги кузатилган: PD-L1 юқори бўлган беморларда (>50%) иккинчи йилда тирик қолиш 40% ни, бешинчи йилда эса 20% ни ташкил этди, паст экспрессияли гуруҳда эса (<50%) бу кўрсаткичлар мос равишда 70% ва 50% га тенг бўлган. Бу ҳолат PD-L1 юқори экспрессияси умумий тирик қолишни пасайтиришда муҳим прогностик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқланган (*p=0.002*). Микромуҳитнинг учта асосий маркери бўйича хавф даражалари (OR) таҳлили шуни кўрсатдики, PD-L1 энг юқори нисбий хавфни намоён этган (*OR=3.2, 95% CI:2.1–4.8*), VEGF ҳам ангиоген фаоллик билан боғлиқ ҳолда юқори хавф кўрсатган (*OR=2.8, 95% CI:1.9–4.2*), HIF-1α эса гипоксияга мослашиш орқали ўсма прогрессияси билан боғлиқлиги аниқланган (*OR=2.4, 95% CI:1.6–3.5*). Олинган ишончли интерваллар ҳар бир кўрсаткичнинг статистик аҳамияти ва ишонч даражасини белгилаб, ушбу маркерларни прогноз баҳолашда ва персоналлаштирилган терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишда инобатга олиш зарурлигини кўрсатган.

Диссеминацияланган тухумдон раки билан касалланган беморларда асцит суюқлиги таҳлили асосида ангиогенезни чеклаш, иммун жавобни тиклаш ва ўсма ривожланишини олдини олишга қаратилган интеграцияланган терапевтик ёндашув таклиф этилган. Асцитда VEGF ва HIF-1α юқори

даражада аниқланиши ангиогенезнинг фаоллигини кўрсатиб, бевацизумаб ва HIF-1α ингибиторларини биргаликда қўллаш ўсма прогрессиясини секинлаштириши ва асцит ҳосил бўлишини камайтириши мумкин. Шу билан бирга, PD-L1 юқори экспрессияси ва IL-10 ортиши иммун жавобни сусайтиради, бу ҳолатда PD-L1 ингибиторлари (Атезолизумаб, Ниволумаб) ва уларни IL-2 ёки STING агонистлари билан комбинация қилиш T- ва NK-ҳужайралар фаоллигини тиклайган. Асцитда TGF-β ва IL-6 юқори концентрацияси ўсма ҳужайраларининг инвазия ва резистентлик қобилиятини кучайтирган, шунинг учун Galunisertib ва Siltuximab каби ингибиторлардан фойдаланиш химиятерапия самарадорлигини ошириш ва ўсма агрессивлигини камайтириш имконини беради. Умуман олганда, ушбу комплекс ёндашув ангиоген, иммун ва метаболик йўлларни бир вақтда назорат қилиш орқали касаллик ривожланишини тўсишга хизмат қилган.

Гипоксия ва ангиогенез даражаси юқори бўлган ҳолларда стандарт химиятерапия самарадорлиги пасайиши кузатилади, чунки асцитдаги ўсма ҳужайралари CD44 ствол маркерини намоён этиб, платинага асосланган препаратларга нисбатан резистентликни оширади. Бундай ҳолларда Паклитакселли нанозаррачалар (Abraxane) қўлланилиши мақсадга мувофиқ бўлиб, улар гипоксик зоналарга самарали етиб бориш қобилияти билан ажралиб туради ва стандарт кимёпрепаратларга нисбатан самарадорликни 30% га оширади. Химиятерапияни VEGF ингибиторлари билан бирлаштириш ангиогенезни чеклаб, дориларни ўсма тўқимасига етиб боришини яхшилайди. Шунингдек, таклиф этилаётган комплекс стратегия — антиангиоген терапия (Бевацизумаб, PX-478), иммунотерапия (Атезолизумаб, Ниволумаб), TGF-β ва IL-6 ингибиторлари ҳамда Abraxane билан анти-VEGF комбинациясини ўз ичига олади — ангиоген ва иммун йўлларни бир вақтда назорат қилиш орқали ўсма прогрессиясини секинлаштириш, асцит ҳосил бўлишини камайтириш ва умумий тирик қолиш даражасини оширишга қаратилган.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган. Диссертациянинг **«Хулосаси»** да олиб борилган тадқиқотнинг асосий натижалари баён қилинди ва унда ўсма микромуҳити, жумладан гипоксия, ангиогенез ва иммун инфильтрациясининг диссеминирован тухумдон раки прогрессиясидаги муҳим аҳамияти намоён этилди. Сероз карцинома ҳолатларида VEGF ва HIF-1α юқори экспрессияси ҳамда $CD4^+$ ва $CD8^+$ T-лимфоцитлар сонининг камайиши прогнознинг ёмонлашиши ва умумий тирик қолишнинг пасайиши билан боғлиқ эканлиги аниқланди. Шу билан бирга, $CD8^+$ ҳужайраларнинг юқори инфильтрацияси ва паст VEGF даражаси энг яхши клиник натижалар билан боғлиқлиги кўрсатилди. Олинган маълумотлар антиангиогенез, иммунотерапия ва асосий сигналь йўлларнинг (PD-L1, TGF-β, IL-6, HIF-1α) таргетли блокадасини ўз ичига олган интегратив терапевтик ёндашувнинг аҳамиятини таъкидлайди, бу эса ўсманинг ўсишини секинлаштириш, асцит ҳосил бўлишини камайтириш ва беморлар умумий тирик қолишини ошириш имконини беради. Ушбу натижалар диссеминирован тухумдон раки билан касалланган беморларда персонализирланган даволаш

стратегияларини ишлаб чиқиш ва прогнозни яхшилашда асос бўлиб хизмат қилади.

ХУЛОСА

1. Диссеминацияланган тухумдон раки ҳолатларида ўсма микромуҳитида $CD4^+$ ва $CD8^+$ Т-лимфоцитлар зичлигининг сезиларли камайиши аниқланди: IV босқичда $CD4^+$ — 130±12 ҳужайра/мм² бўлиб, IIIC босқичдаги кўрсаткичлардан паст бўлди (p=0.01); $CD8^+$ — IV босқичда 100±8 ҳужайра/мм² бўлиб, IIIC босқичда юқорироқ натижалар қайд этилди (p=0.02). NK-ҳужайралар зичлиги метастазларда бошланғич ўсмаларга нисбатан паст бўлиб, кеч босқичларда цитотоксик фаолиятнинг камайганини кўрсатади. $CD8^+$ Т-лимфоцитлар зичлиги ва ҳаёт кечиш кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция шуни кўрсатдики, $CD8^+$ даражаси юқори беморларда 5 йиллик яшовчанлик даражаси 70% гача етиши мумкин (p<0.01).

2. Ўсма билан боғлиқ макрофаглар (ОАМ) ва ангиогенез омиллари (VEGF, CD31, HIF-1α) ролини ўрганишда маълум бўлдики, ОАМ асосан М2-фенотипга тегишли бўлиб, канцероматоз кучли бўлган ҳолатларда устунлик қилган (230±25 ҳужайра/мм², 190±20 ҳужайра/мм²га нисбатан; p=0.005). VEGF ва HIF-1α экспрессияси метастазларда сезиларли даражада юқори бўлган: VEGF — метастазларда 8.1±1.3 балл, бошланғич ўсмада 7.2±1.1 балл (p=0.005); HIF-1α — метастазларда 7.4±1.2 балл, бошланғич ўсмада 6.5±0.9 балл (p=0.002).

3. Микротомирлар зичлиги (MVD) метастазларда юқори бўлган (50±7 томир/мм²), бошланғич ўсмада эса 42±9 томир/мм² (p=0.003). Қон-томирлар морфологияси эгрилиги, деворларининг қалинлиги ва гипоксик зоналарнинг мавжудлиги билан тавсифланган. VEGF даражаси билан микротомирлар зичлиги ўртасида ижобий корреляция аниқланган (r=0.68, p=0.01). Шу билан бирга, $CD8^+$ Т-лимфоцитлар фаолияти VEGF экспрессияси билан тескари корреляцияланган (r=-0.45), бу эса гипоксик шароитларда иммун супрессия мавжудлигини кўрсатади.

4. Қуйидаги мустақил прогностик маркерлар аниқланди: VEGF: OR=2.8, 95% CI: 1.9–4.2, p=0.003; HIF-1α: OR=2.4, 95% CI: 1.6–3.5, p=0.005; PD-L1: OR=3.2, 95% CI: 2.1–4.8, p=0.002. VEGF ва PD-L1 юқори экспрессияси 5 йиллик яшовчанлик даражасининг пасайиши (20–30%) билан боғлиқ бўлган, паст даражалар эса ушбу кўрсаткични 50–55% гача оширган.

5. PD-L1, CTLA-4, VEGF ва HIF-1α каби иммун ва ангиоген маркерлар экспрессиясининг биргаликда ортиши кучли иммун супрессия, фаол ангиогенез ва салбий клиник прогноз билан боғлиқ эканлиги аниқланди. Мазкур маркерлар асосида шакллантирилган интегратив прогностик модел беморларни хавф гуруҳларига ажратиш ва касалликнинг ривожланиш эҳтимолини баҳолашга хизмат қилади. Бу натижа даволаш тактикасини индивидуаллаштириш имконини беради.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ЦЕНТРЕ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЭСАНКУЛОВА БУСТОНОЙ СОБИРОВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И СОСУДИСТОГО АНГИОГЕНЕЗА В МИКРООКРУЖЕНИИ ОПУХОЛИ НА ПРОГРЕССИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ
14.00.14-онкология

Ташкент-2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2024.4.PhD/Tib5165.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете. Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bgokim.uz) и на информационно образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научные руководители:	**Улмасов Фирдавс Гайратович** доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	**Алимходжаева Лола Тельмановна** доктор медицинский наук, профессор **Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич** доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	**Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «____» _____ 2026 года в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 при Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. (Адрес: 100115, г.Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасой 17А. Тел.: (+99871) 203-11-03, факс: (+99871) 203-11-03; e–mail: info@bgokim.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (зарегистрирован № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасой, 17А. Тел./Факс: (+99871) 203-11-03).

Автореферат диссертации разослан «____»_____ 2026 года.
(протокол рассылки № ____ от «___»_____ 2025 года).

Д.Ш. Полатова
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.Б. Мамедова
Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, кандидант медицинских наук

Г.А. Юсупалиева
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертаци. По данным крупных исследовательских центров, «...рак яичников представляет собой одну из ведущих причин онкологической смертности среди женщин во всем мире...» взаимодействие иммунной системы и процессов ангиогенеза в опухолевом микроокружении играет ключевую роль в прогрессии новообразования, его метастазировании и формировании резистентности к терапии. В связи с этим детальное исследование указанных механизмов имеет высокую научную и практическую значимость для разработки современных биомаркеров и совершенствования методов таргетной терапии[6].

Во всем мире проводятся научные исследования роли факторов иммунной системы и ангиогенеза в опухолевом микроокружении открывает новые возможности для разработки инновационных терапевтических стратегий. Таргетная терапия, направленная на модуляцию иммунного ответа и ингибирование ангиогенеза, способна существенно повысить эффективность лечения рака яичников. Так, применение ингибиторов VEGF или препаратов, блокирующих контрольные точки иммунного ответа (например, PD-1/PD-L1), демонстрирует обнадёживающие результаты в клинических исследованиях и рассматривается как перспективное направление противоопухолевой иммунотерапии. Особое внимание уделяется также процессам ангиогенеза, которые играют ключевую роль в росте и метастазировании опухоли. Новообразованные сосуды могут формироваться тремя путями, включая ангиогенез — рост новых сосудов из уже существующей сосудистой сети, а также васкулогенез и иные механизмы. Эти процессы сопровождаются развитием гипоксии, повышением сосудистой проницаемости и внутритканевого давления, что, в свою очередь, усиливает ангиогенез и способствует дальнейшему прогрессированию опухоли[7].

В нашей стране поставлены ряд задач, направленных на развитие медицинской отрасли, адаптацию медицинской системы к мировым стандартам, профилактику соматических заболеваний среди различных слоев населения. Такие задачи, как: «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению нашей страны, а также формирование медицинской системы стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных

---

[6] World Health Organization. (2023). Ovary cancer. WHO Mortality Database.

[7] International Agency for Research on Cancer. (2020). Global Cancer Observatory: Ovary fact sheet. Lyon: World Health Organization.

[8] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

моделей патронажа и диспансеризации…»[8]. Эти задачи будут ориентированы на всестороннее исследование механизмов взаимодействия иммунной системы и факторов ангиогенеза в опухолевом микромикроокружении у пациенток с раком яичников, что имеет важное значение для оптимизации течения заболевания и повышения эффективности лечебных мероприятий. Проведение научных исследований в данном направлении способствует интеграции онкологической науки Узбекистана в мировое научное пространство, внедрению персонализированных подходов к терапии и улучшению показателей качества жизни больных.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит для выполнения задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 22 ноября 2024 года №УП-402 «О совершенствовании системы мер по контролю онкологических заболеваний среди женщин», от 28 января 2022 года №УП-60 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2022-2026 годы», от 25 мая 2021 года № УП-5124 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения», в № УП-5124 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года №ПП-215 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» а также в других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью[9].

Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации[10].

В ряде крупных научных и высших учебно-образовательных центрах мира ведутся научные лабораторные и клинические исследовательские работы, изучающие вопросы роли иммунной системы и факторов ангиогенеза сосудов в микросреде рака яичников, в частности University of Sydney (Австралия), King’s College Hospital, (Великобритания), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (США), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), в ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Россия), в Самаркандском государственном медицинском университете

---

[9] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 22 ноябр «Аёллар орасида онкологик касалликларни назорат қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-402-сонли Фармони

[10] Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.sydney.edu.au, www.cdhb.health.nz, www.kch.nhs.uk, www.ub.edu, www.mad.nyu.edu, www.stanford.edu, www.columbia.edu, www.illinois.edu, www.wcm-3.unipv.it, www.unipi.it, u-paris.fr, www.bg.ac.rs, www.ncagp.ru ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

(Узбекистан).

В настоящее время стратегия исследования в основном направлены на анализ взаимодействия между опухолевой микросредой и иммунными клетками, цитокинами, а также на изучение влияния ангиогенеза сосудов на прогрессию опухоли. В ряде зарубежных центров (Johns Hopkins University) исследовано взаимодействие компонентов иммунной системы с опухолевыми клетками и его влияние на клинические исходы. Активность ангиогенетических сигнальных путей, включая VEGF-A и семейству TGF-β, а также их связь с прогрессией опухоли анализировалась в клинике (King's College Hospital, (Великобритания)).

Многими исследованиями, нацеленные на механизмы иммунного ответа и ангиогенеза с использованием различных фармакологических и биологических ингибиторов, что открывает возможности для улучшения прогноза у пациенток с раком яичников и разработки индивидуальных терапевтических стратегий (University of Tokyo, Paris Descartes University).

Исследования, проводимые в Самаркандском государственном медицинском университете, направлены на анализ механизмов иммунного ответа и ангиогенеза при раке яичников среди женщин Узбекистана, а также на сопоставление их генетических, биохимических и цитокиновых профилей с клиническими исходами. Данные исследования имеют особое значение для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики рака яичников у женщин в Узбекистане.

Степень изученности проблемы. Факторы иммунной системы и ангиогенез играют ключевую роль в микросреде рака яичников, и их влияние на прогрессию опухоли активно изучается мировыми исследователями. Недавние исследования показывают, что точки иммунного контроля PD-1/PD-L1 и угнетение активности Т-лимфоцитов способствуют уклонению опухоли от иммунного надзора (Zhang et al., 2021; Hamanishi et al., 2015). Ассоциированные макрофаги через VEGF-A и TGF-β стимулируют ангиогенез и инвазию опухоли, тогда как функция натуральных киллеров подавляется под влиянием иммунодепрессивных молекул (Yin et al., 2019; Liu et al., 2020). Высокая экспрессия VEGF связана с ускоренной прогрессией заболевания и снижением качества жизни пациентов, при этом ингибитор бевацизумаб демонстрирует эффективность как терапевтическое средство (Ferrara et al., 2014). Кроме того, патологические капилляры активируют гипоксию и ангиогенез, способствуя развитию метастазов (McDonald & Baluk, 2002). Совокупные научные данные позволяют глубже понять иммунологические и ангиогенические механизмы и открывают перспективы для совершенствования диагностики и терапевтических стратегий при раке яичников.

Гипоксия играет ключевую роль в микросреде опухоли, активируя экспрессию VEGF и других молекул через HIF-1α, что усиливает ангиогенез и миграцию клеток (Semenza, 2012). Сигнальные пути, опосредуемые VEGF и другими факторами, обеспечивают связь между ангиогенезом и иммуносупрессией (Gabrilovich et al., 2012), при этом экспрессия PD-L1 и

VEGF является независимым прогностическим маркером при раке яичников (Xu et al., 2017). Мутации генов BRCA1/2 и TP53 также оказывают влияние на микросреду опухоли и процессы ангиогенеза (Patch et al., 2015). В микросреде опухоли формируется иммуносупрессивная среда, подавляющая активность Т-лимфоцитов, которая реализуется через ингибирующие рецепторы и цитокины. Для восстановления функции Т-клеток эффективным подходом являются антитела, блокирующие ингибирующие рецепторы. Ангиогенез играет решающую роль в росте, инвазии и метастазировании опухоли, при этом активно вовлечены стромальные и иммунные клетки, а также компоненты внеклеточного матрикса. Исследования в России и за рубежом подтверждают, что иммунная микросреда и ангиогенез представляют собой взаимосвязанные процессы, и их целенаправленное модифицирование с помощью терапевтических стратегий может повысить эффективность лечения рака яичников. Опухоли, инфильтрированные иммунокомпетентными клетками, демонстрируют лучшую ответную реакцию на химиотерапию и более высокую выживаемость в некоторых молекулярных подтипах рака.

В Узбекистане проводятся значимые исследования патогенеза рака яичников и взаимосвязи иммунной системы и процессов ангиогенеза в его микросреде. В частности, Мамадалиева Я. С. и Бабаджанова Н. З. (2021год) в своих работах проанализировали влияние маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза (Ki-67, CD34, VEGFR, p53) на агрессивность опухоли и прогноз заболевания. Кроме того, Ахмедов А. С. и Орипов Ф. С. (2020г) продемонстрировали значимость васкуляризации и молекулярно-генетических методов диагностики при злокачественных опухолях яичников, подчеркнув их связь с эффективностью лечения и прогнозом. Эти исследования служат важной научной основой для развития персонализированных стратегий диагностики и терапии рака яичников.

Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что рациональное использование иммунных и ангиогенезных маркеров как прогностических и терапевтических индикаторов в раке яичников достигается как за счет внедрения результатов различных международных и многоцентровых исследований, так и путем оценки их экспрессии и взаимосвязи в опухолевой микросреде — иммуногистохимического и молекулярного анализа. В связи с этим в настоящей работе планируется исследование, направленное на повышение эффективности персонализированной терапии диссеминированного рака яичников на основе комплексного анализа маркеров VEGF, HIF-1α и PD-L1, а также оценки их влияния на прогрессию опухоли и ответ иммунной системы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование было выполнено в соответствии с планом исследований Самаркандского медицинского университета №012400287 “Исследование роли факторов иммунной системы и сосудистого ангиогенеза в микроокружении опухоли на прогрессию рака яичников” (2021-2024 гг).

Цель исследования: оценить роль факторов иммунной системы и сосудистого ангиогенеза в формировании микроокружения опухоли и их влияние на прогрессию диссеминированных форм рака яичников для выявления ключевых патогенетических механизмов и перспективных мишеней для улучшения диагностики и терапии заболевания.

Задачи исследования:

изучить клеточные компоненты иммунных клеток (Т-лимфоциты, макрофаги, NK-клетки) и их функциональное состояние опухолевого микроокружения при диссеминированных формах рака яичников;

определить роль опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ) экспрессию факторов ангиогенеза (VEGF, CD31, HIF-1α) в тканях опухоли и метастазах в прогрессии заболевания.

охарактеризовать морфологические и функциональные особенности новообразованных сосудов в микроокружении опухоли и корреляцию между активностью иммунных клеток и уровнями факторов ангиогенеза.

определить ключевые прогностические маркеры для оценки тяжести процесса и выживаемости пациенток.

разработать рекомендации по комбинированной терапии с учётом особенностей микроокружения опухоли, включая иммунотерапию и антиангиогенную терапию.

Объектом исследования явились 135 пациенток с морфологически подтверждённым диссеминированным раком яичников (стадии IIIA–IV), отобранных по строгим критериям включения/исключения находившихся на стационарном лечении в отделении онкогинекологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Самаркандского филиала , за период с 2020 по 2025 гг.

Предмет исследования явились иммунные клетки: Т-лимфоциты: CD4+ (хелперы) и CD8+ (цитотоксические клетки), играющие ключевую роль в противоопухолевом иммунном ответе. Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM): M1-подтипы обладают противоопухолевой активностью, тогда как M2-подтипы способствуют иммуносупрессии и ангиогенезу. NK-клетки: Естественные киллеры, уничтожающие опухолевые клетки. Факторы ангиогенеза: VEGF: Основной регулятор ангиогенеза, стимулирующий формирование новых сосудов. CD31: Маркер плотности микрососудов, отражающий степень васкуляризации. HIF-1α: Белок, активируемый при гипоксии, регулирующий экспрессию ангиогенных факторов. Маркеры подавления иммунного ответа: PD-L1, которые участвуют в блокировании активации Т-клеток, создавая иммунодепрессивное микроокружение. Ангиогенные маркеры: Экспрессия VEGF и белков, индуцируемых гипоксией, таких как HIF-1α, активно способствует росту сосудов и адаптации опухоли к неблагоприятным условиям. Сосудистая сеть опухолевой ткани и метастатических очагов. Степень инфильтрации иммунными клетками опухоли и окружающих тканей. Асцитическая жидкость: её клеточный состав, концентрация факторов роста и цитокинов. Клинические параметры: Стадия заболевания, распространённость канцероматоза, гистологическая форма

опухоли. Показатели выживаемости и прогрессирования заболевания у пациенток с диссеминированными формами рака яичников.Предметы исследования охватывают структурные, молекулярные и функциональные особенности опухолевого микроокружения при прогрессии диссеминированного рака яичников.

Методы исследования. В работе использован современный комплекс методов лабораторной и клинико-статистической оценки. Проведено проспективное обследование 135 пациенток с морфологически подтверждённым диссеминированным раком яичников (стадии IIIA–IV), отобранных по строгим критериям включения/исключения. Выполнены стандартные клинические и инструментальные исследования для стадирования болезни (ультразвуковое исследование, КТ, МРТ, диагностическая лапароскопия).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

при диссеминированном раке яичников установлено, что популяционный состав иммунных клеток в опухолевом микроокружении — Т-лимфоцитов, макрофагов и NK-клеток — обусловлен клиническими стадиями заболевания и степенью распространённости карциноматоза; изучено, что особенности распределения опухоль-ассоциированных макрофагов и их связь с активацией ангиогенеза через VEGF, а также с формированием гипоксической иммуносупрессивной среды, тесно сопряжены с механизмом ослабления противоопухолевого иммунного ответа, что было установлено;

изучено, что особенности распределения опухоль-ассоциированных макрофагов и их связь с активацией ангиогенеза через VEGF, а также с формированием гипоксической иммуносупрессивной среды, тесно сопряжены с механизмом ослабления противоопухолевого иммунного ответа, что было установлено;

установлена впервые прямая взаимосвязь между гипоксией и ангиогенезом, которая была охарактеризована через экспрессию факторов VEGF, CD31 и HIF-1α в первичных и метастатических очагах. Морфологические и функциональные особенности сосудов при диссеминированном раке яичника были определены как ключевые факторы, стимулирующие опухолевую инвазию и процесс метастазирования;

определено, что совместная высокая экспрессия иммунных маркеров PD-L1 и CTLA-4, а также ангиогенез-факторов VEGF и HIF-1α при диссеминированном раке яичника впервые может служить надежным прогностическим критерием тяжести заболевания и общей выживаемости пациентов, что расширяет возможности стратификации риска и индивидуализации терапии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

внедрение выделенных маркеров в клиническую практику способствовало совершенствованию диагностики, прогнозирования и выбора тактики лечения диссеминированного рака яичника;

изученные прогностические маркеры (VEGF, HIF-1α, PD-L1 и др.)

повысили эффективность стратификации пациентов по уровню риска, мониторинга динамики заболевания и оценки общей выживаемости;

совместная оценка иммунных показателей (инфильтрация Т-лимфоцитов, экспрессия PD-L1) и факторов ангиогенеза (уровень VEGF, васкуляризация опухоли) обосновывает необходимость более точного прогнозирования агрессивности опухолевого процесса и эффективности терапии;

полученные результаты имеют значительное практическое значение для онкологии и системы здравоохранения, служат основой для разработки персонализированных терапевтических стратегий и совершенствования подходов к модуляции микросреды опухоли.

Достоверность результатов исследования. В исследовании использован комплекс современных методов диагностики и анализа, включая гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-биологические (ПЦР, ИФА), микроскопические и статистические подходы. Применение проточной цитометрии и анализа биомаркеров позволило получить объективные и воспроизводимые результаты. Объём выборки составил 135 пациенток с диссеминированным раком яичников, что обеспечивает достаточную статистическую мощность исследования. Пациентки отобраны по строгим критериям включения и исключения, что минимизирует влияние сопутствующих факторов на результаты. Все исследования проводились в соответствии с международными стандартами и протоколами лабораторной диагностики, все результаты и выводы совпадают с принципами доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, детально изучена роль факторов иммунной системы, включая Т-лимфоциты и опухоль-ассоциированные макрофаги, а также ангиогенеза, представленного такими маркерами, как VEGF, HIF-1α и CD31, в формировании микроокружения опухоли и их влиянии на прогрессию заболевания. Впервые выявлена взаимосвязь между иммунной активностью, гипоксией и ангиогенезом в опухолевом микроокружении при канцероматозе брюшной полости, что позволяет глубже понять механизмы прогрессии заболевания и определить новые мишени для терапевтического воздействия. Идентифицированы молекулярные и клеточные маркеры (VEGF, CD4+, CD8+, CD68+) с высокой прогностической значимостью для оценки тяжести течения и выживаемости больных. Показана важность их комбинированного анализа для стратификации пациенток и прогнозирования исходов заболевания. Полученные результаты создают основу для разработки персонализированных стратегий лечения диссеминированного рака яичников.

Практическая ценность работы заключается в том, что полученные результаты направлены на повышение эффективности диагностики, прогнозирования и выбора тактики лечения диссеминированного рака яичников. Внедрение изученных маркеров в клиническую практику формирует научно обоснованную основу для совершенствования диагностических алгоритмов и разработки персонализированных

терапевтических стратегий, ориентированных на модуляцию опухолевого микроокружения и повышение эффективности лечения.

Внедрение результатов исследований. Согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 10 июня 2025 года № 21/64:

Научная новизна: Впервые в Республике Узбекистан на широком научно-практическом уровне изучено взаимоотношение факторов иммунной системы и ангиогенеза в микросреде опухоли яичников, а также их влияние на прогрессию опухоли и прогностические показатели.

Первая научная новизна: Впервые подробно проанализирован состав популяций иммунных клеток (Т-лимфоцитов, макрофагов, NK-клеток) в микросреде диссеминированного рака яичников с учётом стадии заболевания и степени канцероматоза. На основе полученных данных разработанные предложения были включены в содержание методических рекомендаций Самаркандского государственного медицинского университета, утверждённых координационным экспертным советом 24 марта 2025 года за № 3: «Роль иммунной системы и факторов ангиогенеза в микроархитектонике опухоли: диагностические и терапевтические аспекты при диссеминированном раке яичников»; «Комплексные подходы в лечении диссеминированного рака яичников: иммунотерапия и антиангиогенные стратегии». Данные рекомендации внедрены в практику: Бухарским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 23 апреля 2025 года № 33), Джизакским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 24 апреля 2024 года № 38). По результатам исследования впервые установлено, что высокая экспрессия HIF-1α усиливает гипоксическое состояние опухоли и сопровождается снижением активности $CD8^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов. Это позволило научно объяснить механизмы иммунного уклонения и гипоксической иммуносупрессии при раке яичников. *Социальная значимость:* данные позволяют улучшить раннее выявление рака яичников, оценку прогноза и разработку персонализированного плана лечения. *Экономическая эффективность:* использование выявленных маркеров для прогнозирования тяжести заболевания позволяет сократить избыточные расходы на лечение поздних стадий приблизительно на 5–6%.

Вторая научная новизна: Определены особенности распределения опухоль-ассоциированных макрофагов (OAM) и их функциональная роль в формировании иммуносупрессивной микросреды. Также доказана прямая корреляция между секрецией ангиогенных факторов VEGF и формированием гипоксической иммуносупрессивной среды. На основе полученных данных разработанные предложения были включены в содержание методических рекомендаций Самаркандского государственного медицинского университета, утверждённых координационным экспертным советом 24 марта 2025 года за № 3: «Роль иммунной системы и факторов ангиогенеза в микроархитектонике опухоли: диагностические и терапевтические аспекты

при диссеминированном раке яичников»; «Комплексные подходы в лечении диссеминированного рака яичников: иммунотерапия и антиангиогенные стратегии». Данные рекомендации внедрены в практику: Бухарским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 23 апреля 2025 года № 33), Джизакским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 24 апреля 2024 года № 38).Установлено, что активность макрофагов тесно связана с гипоксией и ангиогенезом, играя ключевую роль в обеспечении микроциркуляции и усилении потенциала роста опухоли. *Социальная значимость:* результаты служат научной основой для разработки новых иммунотерапевтических стратегий, направленных на модуляцию микросреды. *Экономическая эффективность:* внедрение тестов для оценки активности макрофагов позволяет применять антиангиогенную терапию только у пациентов высокого риска, что сокращает общие расходы на лечение на 8–10%.

Третья научная новизна: Впервые взаимосвязь гипоксии и ангиогенеза охарактеризована через экспрессию факторов VEGF, CD31 и HIF-1α в первичных и метастатических очагах, обоснована их роль в опухолевой инвазии и метастазировании. На основе полученных данных разработанные предложения были включены в содержание методических рекомендаций Самаркандского государственного медицинского университета, утверждённых координационным экспертным советом 24 марта 2025 года за № 3: «Роль иммунной системы и факторов ангиогенеза в микроархитектонике опухоли: диагностические и терапевтические аспекты при диссеминированном раке яичников»; «Комплексные подходы в лечении диссеминированного рака яичников: иммунотерапия и антиангиогенные стратегии». Данные рекомендации внедрены в практику: Бухарским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 23 апреля 2025 года № 33), Джизакским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 24 апреля 2024 года № 38). Полученные данные показали, что при высокой экспрессии PD-L1 и HIF-1α снижается показатель выживаемости, а при повышенных уровнях VEGF и CTLA-4 возрастает риск рецидива опухоли. *Социальная значимость:* выявленные маркеры позволили проводить точную стратификацию риска прогрессирования заболевания и индивидуализировать терапию. *Экономическая эффективность:* оптимизация отбора пациентов на иммунотерапию снизила расходы на препараты на 12–15%.

Четвёртая научная новизна: Установлено, что совместно повышенная экспрессия иммунных маркеров (PD-L1, CTLA-4) и факторов ангиогенеза (VEGF, HIF-1α) является важным прогностическим критерием тяжести диссеминированного рака яичников и общей выживаемости. На основе полученных данных разработанные предложения были включены в содержание методических рекомендаций Самаркандского государственного

медицинского университета, утверждённых координационным экспертным советом 24 марта 2025 года за № 3: «Роль иммунной системы и факторов ангиогенеза в микроархитектонике опухоли: диагностические и терапевтические аспекты при диссеминированном раке яичников»; «Комплексные подходы в лечении диссеминированного рака яичников: иммунотерапия и антиангиогенные стратегии». Данные рекомендации внедрены в практику: Бухарским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 23 апреля 2025 года № 33), Джизакским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ от 24 апреля 2024 года № 38). *Социальная значимость:* алгоритм способствовал увеличению безрецидивного периода, улучшению выживаемости и правильному выбору иммуно- и антиангиогенной терапии. *Экономическая эффективность:* за счёт сокращения избыточных курсов химио- и лучевой терапии экономия на одного пациента составила в среднем 3,2–4,5 млн сум. *Заключение:* Разработанный на основе результатов исследования комплексный клинико-диагностический подход способствует повышению качества ранней диагностики рака яичников, оптимизации лечебной тактики и улучшению прогноза заболевания, что в целом направлено на совершенствование системы онкогинекологической помощи в стране.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 13 научных трудов, из них 9 научных статей, в том числе 7 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Текст диссертации включает введение, четырех глав, заключение, практические рекомендации, список использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая их значимость, внедрение в практику, результаты апробации исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Рак яичников: эпидемиология, клиника и**

особенности диссеминированного процесса» посвящена обзору литературы, состоит из трех подглав, в которых проанализированы многочисленные данные литературы о текущем состоянии изучения проблемы рака яичников и опухолевого микроокружения. Приводятся данные эпидемиологии рака яичников в мире и регионе, подчеркивается высокая смертность и сложности ранней диагностики. Рассмотрены особенности опухолевого микроокружения (TME) – его клеточный состав (иммунные клетки, стромальные клетки) и молекулярные факторы. Детально обсуждается роль иммунной системы в противоопухолевом контроле: описаны механизмы, посредством которых опухоль избегает иммунного надзора (экспрессия PD-L1, истощение Т-лимфоцитов и др.). Отдельно рассмотрены процессы ангиогенеза при злокачественных опухолях: факторы, стимулирующие рост новых сосудов (VEGF и др.), и влияние гипоксии на агрессивность опухоли. Приводится обзор современных методов терапии рака яичников, включая химиотерапию, таргетные антиангиогенные препараты (например, бевацизумаб) и новые подходы иммунной терапии (ингибиторы контрольных точек – анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4). На основании анализа литературы выявлен ряд не до конца изученных вопросов, касающихся взаимодействия иммунных и сосудистых компонентов микроокружения при прогрессии рака яичников, что подтвердило необходимость и направление собственного исследования. Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

Во второй главе «**Дизайн исследования и характеристика группы пациентов»** диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об исследованиях. Исследование проведено на базе Самаркандского филиала Республиканского научно-практичкеского медицинского центра Онкологии и радиологии в период с 2020 по 2025 годы. Приводится характеристика клинического материала: в исследование включено 135 пациенток с диссеминированным (III–IV стадия) эпителиальным раком яичников, сопровождающимся распространением опухоли по брюшине (канцероматоз) и наличием злокачественного асцита. Указаны критерии включения (морфологически подтверждённый рак яичников, наличие метастатического процесса в брюшной полости) и исключения (сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на иммунный статус или ангиогенез). Описаны проведённые клинико-диагностические мероприятия для подтверждения стадии заболевания. Основное внимание уделено лабораторным методам: гистологическому и иммуногистохимическому исследованию образцов опухолевой ткани и метастазов (перечислены использованные антитела: CD4, CD8, CD68, VEGF, CD31, HIF-1α, PD-L1, CTLA-4), а также цитологическому и иммунологическому анализу асцитической жидкости (иммунофенотипирование клеток). Подробно изложена методика количественной оценки результатов: подсчёт плотности иммунных клеток (число положительных клеток на мм² ткани), оценка экспрессии маркеров в баллах, измерение плотности микрососудов (MVD) в опухоли. Описаны статистические методы: сравнение групп по стадиям, анализ различий между

первичной опухолью и метастазами, вычисление корреляций между показателями микроокружения, построение регрессионных моделей для определения прогностических факторов, анализ выживаемости (метод Каплана-Мейера) в зависимости от биологических маркеров. Соблюдены этические стандарты проведения исследований с участием человека (получено информированное согласие пациентов, исследование одобрено локальным этическим комитетом).

Таблица 1

Клиническая характеристика опухолей по возрастным группам

Возрастная группа	Муцинозная карцинома	Светлоклеточная карцинома	Серозная карцинома	Эндометриоидная карцинома
25-40	38	24	16	29
41-55	38	30	20	17
56-70	28	32	16	35
Значение χ^2: 9.80, p-значение: 0.133., Степени свободы: 6				

В данной таблице представлено распределение гистологических типов опухолей (серозная карцинома, эндометриоидная карцинома, муцинозная карцинома, светлоклеточная карцинома) среди пациенток с диссеминированным раком яичников, разделённых на три возрастные группы: 25-40 лет, 41-55 лет и 56-70 лет. Наибольшая частота серозной карциномы, как наиболее распространённого гистологического типа, отмечена во всех возрастных группах. χ^2-анализ показал отсутствие статистически значимых различий между возрастными группами в распределении типов опухолей ($p = 0.133$). Сводная таблица с клинической характеристикой опухолей и распределением больных по возрастным группам (лет) представлена.

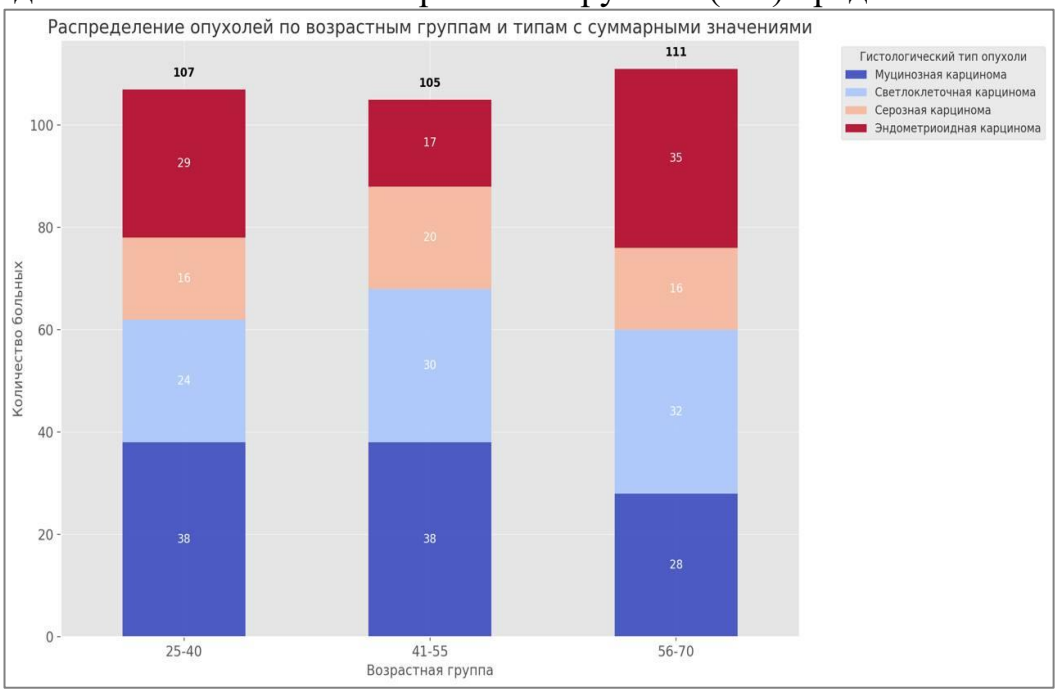


Рис. 1. Распределение опухолей по возрастным группам и типам с суммарными значениями

По результатам анализа статистически значимых различий в

распределении типов карциномы яичников по возрастным группам не выявлено (p>0,05). Диаграмма отражает относительные доли серозного, эндометриоидного, муцинозного и светлоклеточного типов карциномы у пациентов с заболеваниями в стадиях FIGO III–IV: серозная карцинома имеет наибольшую распространённость на всех стадиях, эндометриоидная — преимущественно встречается на ранних стадиях, муцинозная сохраняет относительно низкую и стабильную частоту, тогда как светлоклеточная карцинома чаще выявляется на поздних стадиях. Полученные данные представляют ценную основу для оценки эпидемиологии различных типов карциномы, анализа их динамики по стадиям заболевания, а также для планирования клинической диагностики и терапевтической тактики.

Таблица 2

Распределение стадий процесса и гистологических типов опухолей

Стадии процесса	Муцинозная карцинома	Светлоклеточная карцинома	Серозная карцинома	Эндометриоидная карцинома
IIIA	28	25	15	15
IIIB	28	17	18	22
IIIC	16	28	26	25
IV	9	25	16	10
Значение χ^2: 51.67; p-значение: 5.22×10^{-8}; Степени свободы: 9				

Эта таблица отражает связь между стадией ракового процесса (IIIA, IIIB, IIIC, IV) и гистологическими типами опухолей у пациенток с канцероматозом брюшной полости. На стадии IIIC преобладают серозные карциномы, что соответствует тяжёлым формам заболевания. Светлоклеточная карцинома чаще встречается на IV стадии. χ^2-анализ выявил статистически значимые различия в распределении гистологических типов опухолей по стадиям ($p < 0.001$), что подтверждает их различия в прогрессии заболевания.

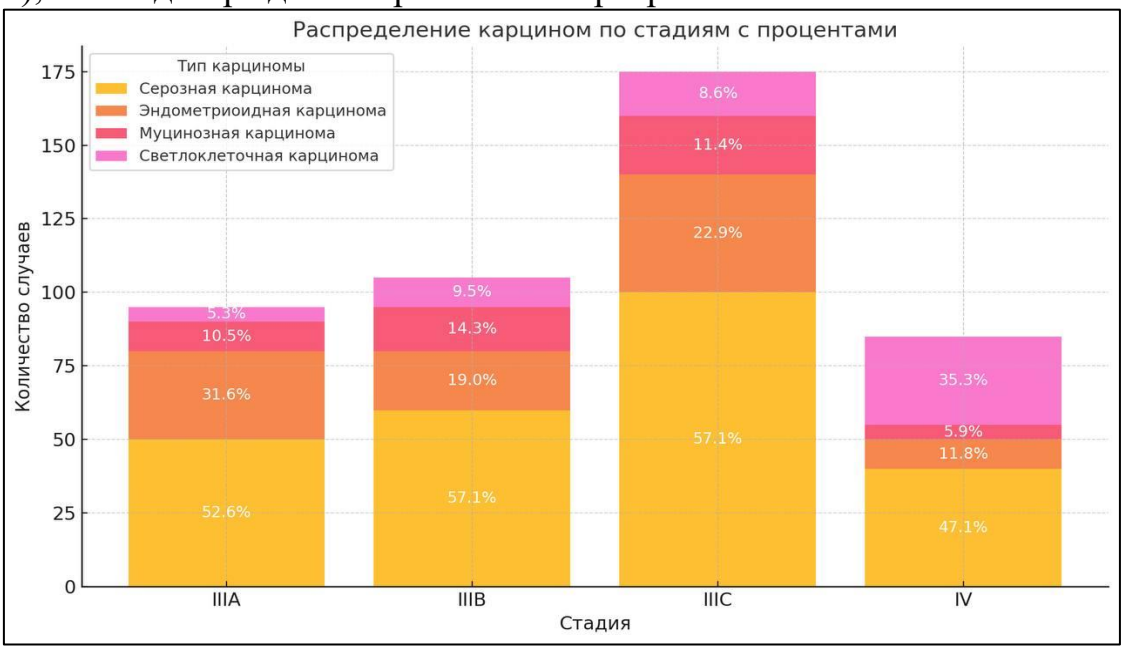


Рис. 2. Распределение карцином в зависимости от стадии процесса

У пациентов с диссеминированным раком яичников к основным

клиническим проявлениям относятся увеличение объёма живота (в 90% случаев), общая слабость и утомляемость (85%), абдоминальные боли (80%) и потеря массы тела (75%). Реже встречались такие симптомы, как затруднение дефекации (30%) и бессонница (35%). Эти данные имеют существенное значение для своевременной диагностики и планирования паллиативной терапии. Клиническая оценка пациентов проводилась с применением как стандартных методов обследования, так и хирургических вмешательств, включая лапаротомию, экстирпацию матки с придатками, оментэктомию и дренирование малого таза. Гистологическое исследование подтвердило диагноз эндометриоидной карциномы (рис. 2).

Дополнительно проведён иммуногистохимический анализ экспрессии маркеров $CD4^+$, $CD8^+$, $CD68^+$, HIF-1α, PD-L1 и VEGF, что позволило комплексно оценить особенности опухолевого иммунного микросреды и степень ангиогенеза в различных группах пациентов. Кроме того, был выполнен корреляционный анализ между стадией опухолевого процесса и гистологическим типом рака яичников (рис. 3), что дало возможность более глубоко охарактеризовать биологическое поведение различных морфологических форм заболевания.

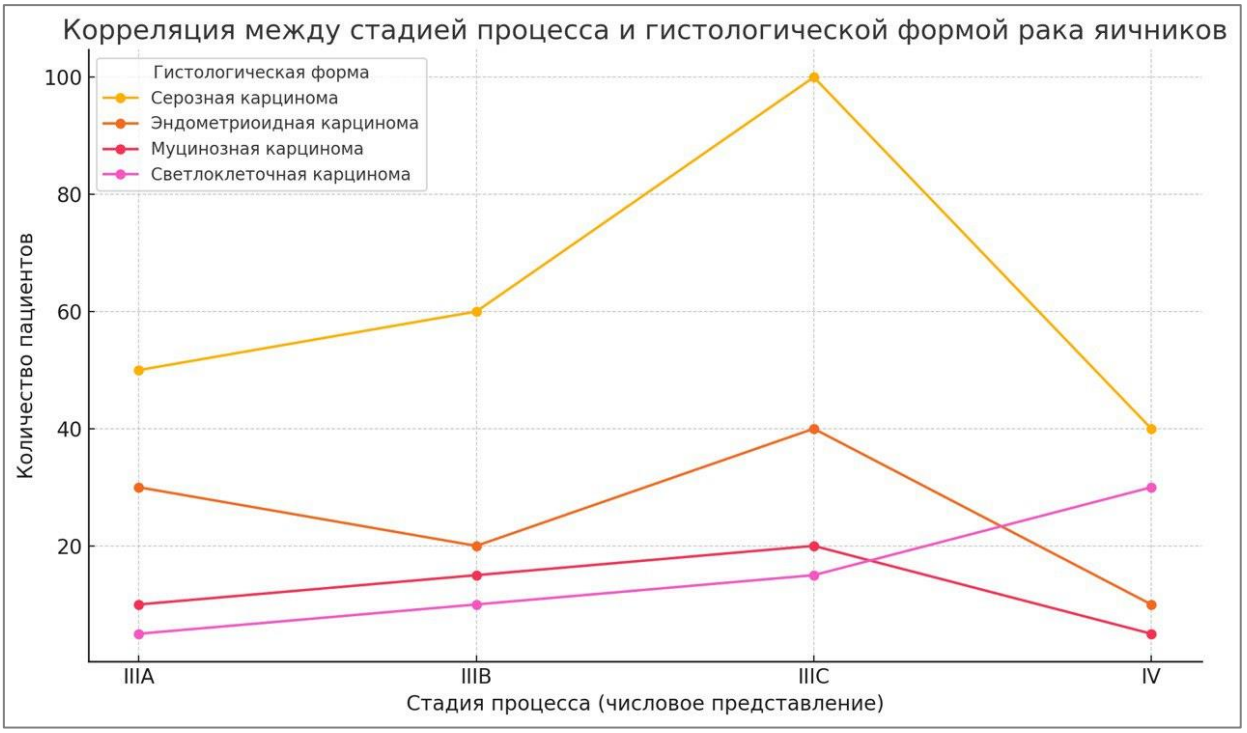


Рис.3. Корреляция между стадией процесса и гистологической формой рака яичников

Серозная карцинома чаще всего встречалась на стадии IIIC, что соответствует наиболее распространённой форме при диссеминированных процессах. Эндометриоидная карцинома и муцинозная карцинома показывают меньшее количество случаев, но также имеют тенденцию к нарастанию на стадии IIIC. Светлоклеточная карцинома проявляет себя преимущественно на поздних стадиях (IV), что свидетельствует о её ассоциации с более тяжёлым течением заболевания. Диаграмма иллюстрирует изменения в количестве

случаев для каждой гистологической формы по стадиям процесса. Наблюдается ярко выраженный пик для серозной карциномы на стадии IIIC, что подчёркивает её преобладание в этой группе. Эти данные могут быть использованы для анализа динамики прогрессии различных гистологических форм и их связи со стадией заболевания. Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

Третья глава диссертации **«Иммунные клетки в микроокружении опухоли»** освещены методики диагностики и лечения пациентов контрольной и основной группы. Результаты исследования: иммунные клетки и ангиогенез в микроокружении опухоли. В третьей главе излагаются результаты изучения иммунного профиля опухолевого микроокружения и сосудистого компонента при раке яичников.

Иммунные клетки играют ключевую роль в регуляции микроокружения опухоли, влияя как на противоопухолевую активность, так и на развитие иммуносупрессии. В данном разделе представлены результаты исследования распределения CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и опухоль-ассоциированных макрофагов (CD68+) у 135 пациенток с диссеминированным раком яичников.

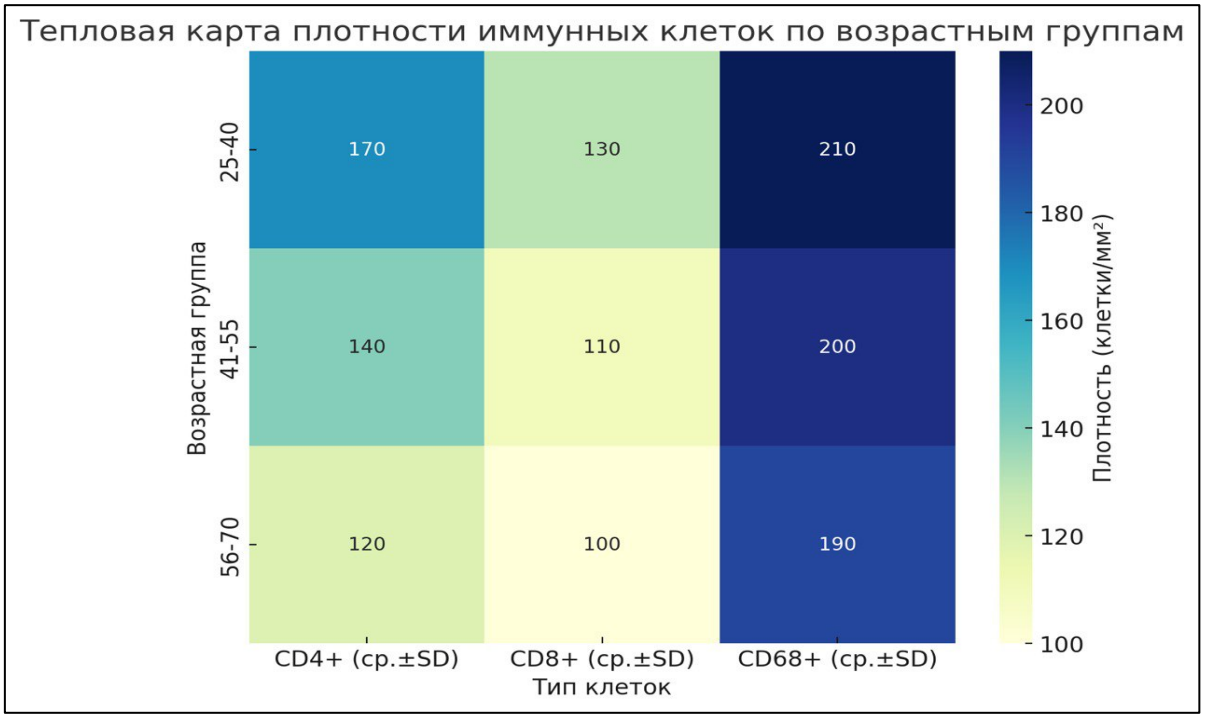


Рис.4. Распределение CD4+ Т-лимфоцитов

Средняя плотность CD4+ клеток в микроокружении опухоли составила 150 ± 25 клеток/мм². Наиболее высокая плотность CD4+ Т-лимфоцитов отмечена у пациенток в возрасте 25–40 лет (170 ± 20 клеток/мм²). С возрастом плотность CD4+ клеток снижалась: 41–55 лет: 140 ± 15 клеток/мм²; 56–70 лет: 120 ± 10 клеток/мм². Статистически значимая разница между возрастными группами отсутствует ($p = 0.08$). Распределение CD8+ Т-лимфоцитов. Средняя плотность CD8+ клеток составила 120 ± 20 клеток/мм². Максимальная плотность CD8+ клеток выявлена у пациенток с высокой дифференцировкой опухоли (G1): 140 ± 15 клеток/мм². При низкой дифференцировке опухоли

(G3) плотность CD8+ клеток значительно снижалась до 100 ± 10 клеток/мм² ($p < 0.05$).Тепловая карта плотности иммунных клеток по возрастным группам - отображает плотность CD4+, CD8+, CD68+ клеток в виде цветовой градации, что позволяет быстро оценить изменения по возрастным группам. Опухоль-ассоциированные макрофаги (CD68+)- средняя плотность CD68+ клеток составила 200 ± 30 клеток/мм².Высокая инфильтрация макрофагами ассоциировалась с агрессивными формами опухоли; серозная карцинома 220 ± 25 клеток/мм², муцинозная карцинома: 190 ± 20 клеток/мм². В зонах некроза и гипоксии плотность CD68+ клеток достигала 250 ± 35 клеток/мм², что указывает на их роль в адаптации опухоли к стрессовым условиям. CD4+ Т-лимфоциты: высокая плотность CD4+ клеток у молодых пациенток свидетельствует о сохранённой иммунной функции. Снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов с возрастом может быть связано с возрастной иммуносупрессией и адаптацией опухоли к микроокружению. CD8+ Т-лимфоциты: CD8+ клетки играют ключевую роль в цитотоксическом ответе. Их низкая плотность при агрессивных формах опухоли указывает на эффективность механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора. CD68+ макрофаги: Высокая инфильтрация макрофагами (особенно М2-фенотипа) в зонах гипоксии и некроза подчёркивает их роль в ангиогенезе, ремоделировании ткани и иммуносупрессии.

Результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейшей разработки таргетной иммунотерапии, направленной на активацию противоопухолевого иммунитета и снижение иммуносупрессии в микроокружении опухоли.

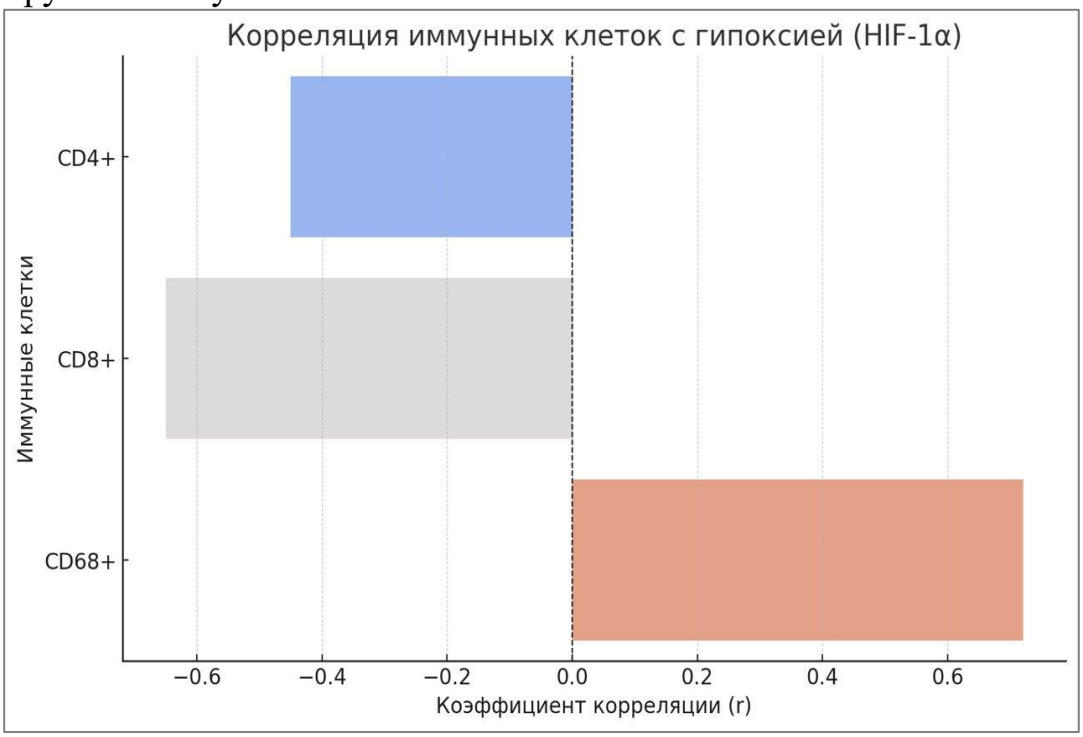


Рис.5. Корреляция между количеством CD8+ клеток и выраженностью гипоксии (экспрессия HIF-1α)

График показывает коэффициенты корреляции между плотностью иммунных клеток (CD4+, CD8+, CD68+) и выраженностью гипоксии в

опухоли (HIF-1α): CD4+ Т-лимфоциты имеют отрицательную корреляцию (*r=-0,45, p=0.02*), что свидетельствует о снижении плотности этих клеток в условиях гипоксии. CD8+ Т-лимфоциты демонстрируют более сильную отрицательную корреляцию (*r=-0,65, p=0.01*), указывая на существенное подавление цитотоксической активности в гипоксических зонах. CD68+ макрофаги показывают положительную корреляцию (*r=-0.72, p=0.005*), что подтверждает их активное участие в ремоделировании микроокружения и адаптации опухоли к гипоксии. График подчёркивает различия в реакции различных типов иммунных клеток на гипоксию и их влияние на опухолевое микроокружение.

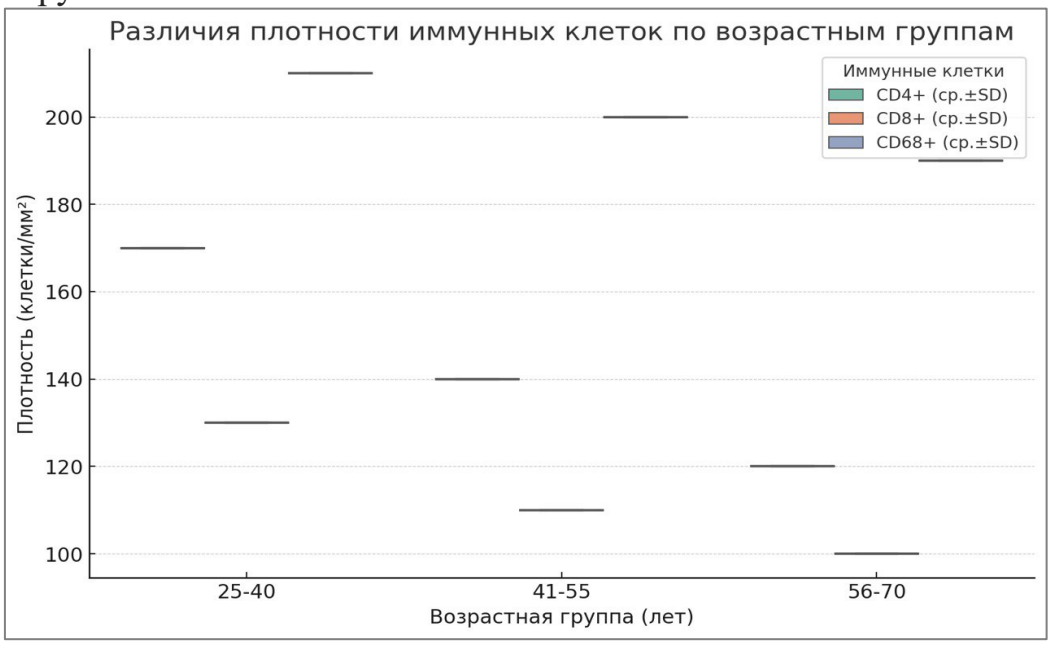


Рис.6. Различия плотности иммунных клеток по возрастным группам

Визуализированы медианы, диапазоны и возможные выбросы данных для каждого типа клеток в различных возрастных категориях. Для CD4+ наблюдается наибольшая медиана и минимальный разброс в младшей группе (25–40 лет), что подтверждает стабильность плотности клеток в этой категории. В случае CD8+ плотность клеток постепенно уменьшается с возрастом, при этом разброс данных увеличивается в старшей группе. Что касается CD68+, высокая плотность макрофагов сохраняется во всех возрастных группах, однако наблюдается небольшое снижение и увеличение вариативности в старшей категории.

Таблица 3

Средние значения плотности иммунных клеток по возрастным группам

Возрастная группа	CD4+ (ср.±SD)	CD8+ (ср.±SD)	CD68+ (ср.±SD)
25-40	170 ±**15**	130±**12**	210±**20**
41-55	140±**10**	110±**8**	200±**15**
56-70	120±**10**	100±**9**	190±**18**

В данной таблице представлены средние значения (ср.) и стандартные отклонения (SD) плотности иммунных клеток (CD4+, CD8+, CD68+) в

микроокружении опухоли для каждой возрастной группы: CD4+: Плотность клеток снижается с возрастом, до (170 $\pm$**15**) у пациенток 25–40 лет до у пациенток 56–70 лет. CD8+: (100$\pm$**9**). Схожая динамика, с максимальной плотностью в младшей группе. CD68+: (210$\pm$**20**). Плотность макрофагов остаётся высокой во всех возрастных группах, с небольшим снижением в старшей группе.

Таблица 4

ANOVA-тест различий плотности иммунных клеток по возрастным группам

Имунные клетки	F- значение	P-значение
CD4+	12.5	0.002
CD8+	10.8	0.005
CD68+	8.2	0.01

Таблица отображает результаты дисперсионного анализа (ANOVA), оценивающего значимость различий в плотности иммунных клеток между возрастными группами: CD4+: F=12.5. p=0.002, различия статистически значимы. CD8+: F=10.9, p=0.005, различия также значимы. CD68+: F=8.2, p=0.01, значимость присутствует, но менее выражена. Эти результаты подтверждают, что возраст оказывает значимое влияние на плотность иммунных клеток.

Таблица 5

Корреляция плотности клеток с гипоксией (HIF-1α)

Имунные клетки	Коэффициент корреляции	95%CI	p-значение
CD4+	-0.45	(-0.65,-0.25)	0.02
CD8+	-0.65	(-0.80,-0.50)	0.01
CD68+	0.72	(0.60,0.85)	0.005

В представленной таблице приведены коэффициенты корреляции (r) между плотностью различных типов иммунных клеток и гипоксией с 95% доверительными интервалами и значениями p. Установлено, что $CD4^+$ клетки демонстрируют умеренную отрицательную корреляцию с гипоксией (*r= -0,45, p=0,02*), что отражает снижение их плотности в гипоксических зонах, тогда как $CD8^+$ клетки проявляют сильную отрицательную корреляцию (r=*-0,65, p=0,02*), указывая на значительное подавление цитотоксической активности. Напротив, $CD68^+$ макрофаги показывают положительную корреляцию с гипоксией (*r=0,72, p=0,005*), свидетельствуя о их активном привлечении в гипоксические участки. Дополнительно проанализированы взаимосвязи гипоксии, ангиогенеза и иммунной активности: оценивались экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и плотность микрососудов (MVD) в микроокружении опухоли, что позволило количественно охарактеризовать васкуляризацию и её связь с ростом, инвазией и метастазированием. Исследование проводилось на тканях 135 пациенток с диссеминированными формами рака яичников; срезы

окрашивались иммуногистохимически с использованием антител к VEGF и CD31, MVD подсчитывался в «горячих точках» на 10 полях зрения при увеличении ×400. Статистический анализ включал дисперсионный (ANOVA) и корреляционный методы, что позволило комплексно оценить влияние гипоксии и ангиогенеза на формирование опухолевого микроокружения и взаимодействие с иммунной системой, имеющее потенциальное значение для разработки новых терапевтических подходов.

Таблица 6

Плотность микрососудов и экспрессия VEGF в зависимости от возраста

Возрастная группа (лет)	VEGF (баллы ± SD)	MVD (сосуды/мм² ± SD)
25–40	8.5 ± 1.2	55 ± 8
41–55	7.2 ± 1.0	48 ± 7
56–70	6.0 ± 1.3	42 ± 9

Исследование показало, что плотность микрососудов (MVD) и экспрессия VEGF уменьшаются с возрастом пациенток. У пациенток возрастной группы (25–40 лет) уровень VEGF достигал максимальных значений (8.51.2), что сопровождалось высокой плотностью микрососудов (558сосудов мм²). С возрастом наблюдалось статистически значимое снижение как VEGF ($p<0.001$), так и MVD ($p=0.002$).

Таблица 7

Плотность микрососудов и VEGF в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип	VEGF (баллы ± SD)	MVD (сосуды/мм² ± SD)
Серозная	9.2 ± 1.1	60 ± 9
Муцинозная	7.8 ± 1.3	50 ± 7
Эндометриоидная	6.5 ± 1.2	45 ± 8
Светлоклеточная	5.5 ± 1.0	40 ± 6

Анализ показал различия в ангиогенной активности между различными гистологическими типами опухолей: Серозная карцинома характеризовалась наивысшей ангиогенной активностью (VEGF:9.21.1; MVD:609). Светлоклеточная карцинома имела минимальные значения VEGF (5.51.0) и MVD (406), что свидетельствует о сниженной васкуляризации.

Таблица 8

Корреляция VEGF и MVD с гипоксией

Показатель Корреляция	с HIF-1α (r)	p-значение	95% доверительный интервал
VEGF	0.72	0.005	(0.60, 0.85)
MVD	0.68	0.01	(0.52, 0.80)

Уровень VEGF и MVD оказался тесно связан с гипоксией, измеряемой через экспрессию HIF-1α: Положительная корреляция VEGF (r=0.72, p=0.005)

и MVD (r=0.68, p=0.01) с HIF-1α подчёркивает их связь с процессами адаптации опухоли к гипоксическим условиям.

В возрастной группе 25–40 лет уровни VEGF и MVD были наивысшими, с последующей тенденцией к снижению в старших возрастных группах. Анализ графиков показал также различия в ангиогенной активности между серозной, муцинозной, эндометриоидной и светлоклеточной карциномами, при этом серозная карцинома демонстрировала наибольшую ангиогенную активность (VEGF — 9,2 балла, MVD — 60 сосудов/мм²). Установлена положительная корреляция VEGF и MVD с маркером гипоксии HIF-1α (VEGF: *r=0,72; MVD: r=0,68*), что подтверждает ключевую роль ангиогенеза в адаптации опухолевой ткани к гипоксическим условиям. Наблюдаемое снижение VEGF и MVD с увеличением возраста пациентов свидетельствует об уменьшении ангиогенной активности у пожилых пациентов. Серозная карцинома обладает наибольшим ангиогенным потенциалом, что делает её потенциальной мишенью для антиангиогенной терапии. Полученные данные продемонстировали, что ангиогенез является критическим механизмом адаптации опухолевой ткани к неблагоприятным условиям микроокружения и подтверждают его важность при разработке таргетных терапевтических стратегий. Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

В четвертой главе диссертации **«Прогностическая значимость иммунных и ангиогенных маркеров»**, были исследованы иммунные и ангиогенные маркеры, такие как CD4+, CD8+, CD68+, VEGF и HIF-1α, играют ключевую роль в патогенезе рака яичников. Эти биомаркеры не только участвуют в модуляции опухолевого микроокружения, но и могут быть использованы для оценки прогноза, эффективности лечения и вероятности рецидивов.

В данной главе рассматривается прогностическая значимость указанных маркеров, а также их влияние на выживаемость пациенток с диссеминированными формами рака яичников.

CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты являются важными компонентами противоопухолевого иммунитета. Их соотношение и абсолютная плотность оказывают значительное влияние на исход заболевания.

Таблица 9

Влияние экспрессии Т-лимфоцитов на 5-летнюю выживаемость

Параметр	Высокая экспрессия	Низкая экспрессия
CD4+	Увеличение 5-летней выживаемости до 60%	Снижение выживаемости до 30%
CD8+	Увеличение 5-летней выживаемости до 70%	Снижение выживаемости до 25%
p<0.01		

Высокая плотность CD8+ Т-лимфоцитов ассоциируется с увеличением общей и безрецидивной выживаемости (p<0.01). Снижение уровня CD4+ клеток указывает на ослабление иммунного надзора и

неблагоприятный прогноз. CD68+ макрофаги, в частности опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM), играют двойственную роль. M1-фенотип стимулирует противоопухолевый иммунитет, тогда как M2-фенотип способствует иммуносупрессии и ангиогенезу.

Таблица 10

Фенотипы CD68+

Параметр	M1-фенотип	M2-фенотип
CD68+	Ассоциируется с благоприятным прогнозом	Связан с агрессивным течением опухоли

VEGF является ключевым регулятором ангиогенеза. Его высокая экспрессия способствует формированию сосудистой сети опухоли, что, в свою очередь, увеличивает её инвазивность. Пациентки с высокой экспрессией VEGF имеют более низкую 5-летнюю выживаемость (*p=0.002*). Высокий уровень VEGF ассоциируется с повышенной частотой метастазов и рецидивов.

Таблица 11

Влияние экспрессии Т-лимфоцитов на 5-летнюю выживаемость

Группа	VEGF (баллы ± SD)	5-летняя выживаемость (%)
Низкая экспрессия	5.2±1.0	65
Высокая экспрессия	8.3±1.2	35

HIF-1α играет важную роль в адаптации опухоли к гипоксическим условиям. Высокая экспрессия этого фактора связана с неблагоприятным прогнозом. Пациентки с высокой экспрессией HIF-1α демонстрируют значительное снижение выживаемости (*p=0.003*). Корреляция между HIF-1α и VEGF (*r=0.72*) подтверждает их взаимодействие в процессах ангиогенеза.

Для более точного прогнозирования был проведён комбинированный анализ иммунных и ангиогенных маркеров. Установлено, что высокая экспрессия CD8+ и низкая экспрессия VEGF ассоциируются с наиболее благоприятным исходом.

Таблица 12

Влияние экспрессии VEGF на 5-летнюю выживаемость

Группа	5-летняя выживаемость (%)
Высокий уровень CD8+, низкий VEGF	75
Низкий уровень CD8+, высокий VEGF	20

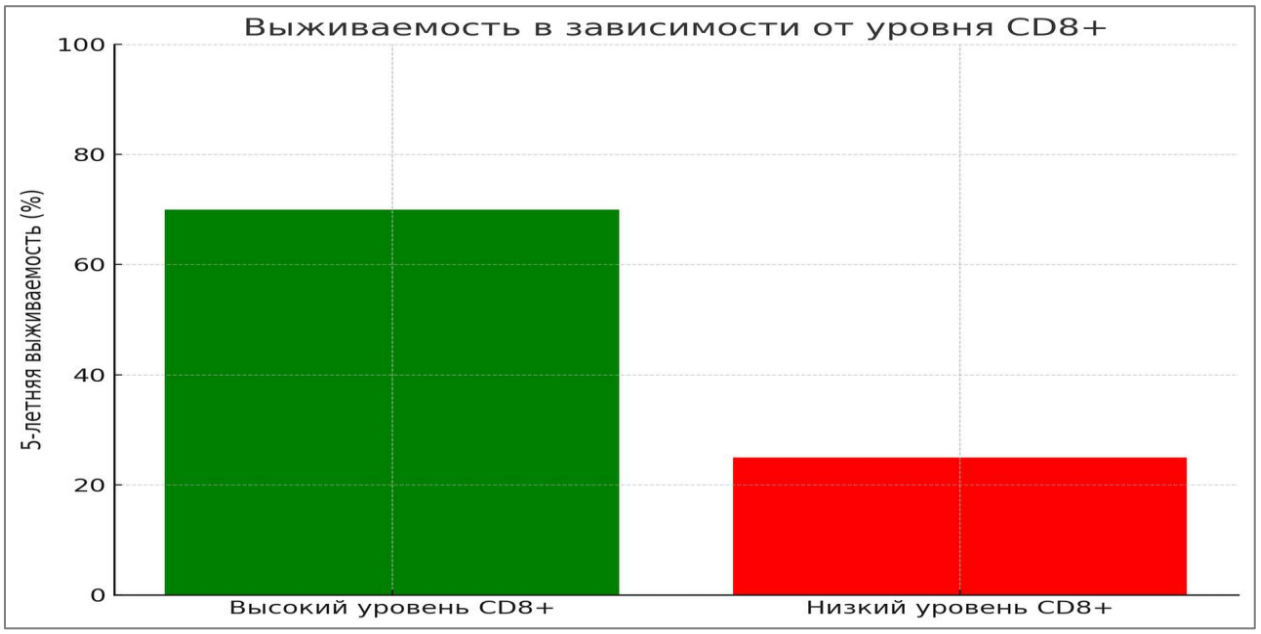


Рис. 6. Выживаемость в зависимости от уровня CD8+

В опухолевой ткани пациентов с диссеминированным раком яичников высокая инфильтрация $CD8^+$ Т-лимфоцитов ассоциировалась с заметно лучшей 5-летней выживаемостью (70%), тогда как при низком уровне $CD8^+$ Т-лимфоцитов этот показатель составлял всего 25%, что подчёркивает ключевую роль цитотоксических лимфоцитов в формировании противоопухолевого иммунного ответа и прогнозировании исхода заболевания (рис.6). Наилучшие показатели выживаемости (75%) наблюдались при сочетании высокой экспрессии $CD8^+$ и низкого уровня VEGF, тогда как низкий $CD8^+$ и высокий VEGF соответствовали худшему прогнозу (выживаемость 20%). Анализ микросреды опухоли показал значимые связи между клиническими и молекулярными параметрами: в IV стадии рака VEGF (p=0,005) и HIF-1α (p=0,002) были существенно повышены, отражая усиление гипоксии и ангиогенеза, при этом уровни $CD4^+$ и $CD8^+$ снижались (p=0,01; p=0,02), а $CD68^+$ макрофагов увеличивались (p=0,03), что свидетельствует о формировании иммуносупрессивного микроокружения. В случаях обширного канцероматоза VEGF и HIF-1α были высоки (p<0,01), а $CD4^+$ и $CD8^+$ — снижены (p=0,01). Серозная карцинома характеризовалась максимальной ангиогенезной и гипоксической активностью, тогда как эндометриоидный тип — выраженной иммунной инфильтрацией. Высокая экспрессия PD-L1 (>50%), VEGF и HIF-1α ассоциировалась с ухудшением общей выживаемости (PD-L1: p=0,002; VEGF: p=0,004; HIF-1α: p=0,01). Многофакторный регрессионный анализ выявил PD-L1 как наиболее сильный независимый предиктор прогрессии заболевания (OR=3,2; 95% CI: 2,1–4,8), за ним следовали VEGF (OR=2,8; 95% CI:1,9–4,2) и HIF-1α (OR=2,4; 95% CI:1,6–3,5).

На основании анализа асцитной жидкости предложен интегрированный терапевтический подход, направленный на ограничение ангиогенеза, восстановление иммунного ответа и торможение роста опухоли. Высокие уровни VEGF и HIF-1α в асците свидетельствуют о целесообразности

применения комбинации бевацизумаба и ингибиторов HIF-1α для замедления прогрессии и снижения образования асцита. При высоком PD-L1 и увеличении IL-10 показана комбинация PD-L1 ингибиторов (атезолизумаб, ниволумаб) с IL-2 или STING-агонистами для восстановления активности T- и NK-клеток. Высокие уровни TGF-β и IL-6 указывают на необходимость применения ингибиторов Galunisertib и Siltuximab для повышения эффективности химиотерапии и снижения агрессивности опухоли.

Кроме того, гипоксические и ангиогенные зоны асцита снижают эффективность стандартной химиотерапии из-за экспрессии стволового маркера CD44 и резистентности к препаратам на основе платины; в таких случаях рекомендуются наночастицы паклитаксела (Abraxane) для улучшенной доставки в гипоксические участки и повышения эффективности на 30%. Комбинация химиотерапии с VEGF-ингибиторами обеспечивает более эффективное проникновение препаратов в опухоль. Таким образом, предложенная комплексная стратегия — антиангиогенез (бевацизумаб, PX-478), иммунотерапия (атезолизумаб, ниволумаб), ингибиторы TGF-β и IL-6, а также Abraxane в сочетании с анти-VEGF терапией — позволяет одновременно контролировать ангиогенез и иммунные пути, замедлять прогрессию опухоли, уменьшать образование асцита и повышать общую выживаемость пациентов. Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

В **«Заключение»** диссертации приведены основные результаты проведённого исследования, продемонстрировали критическую роль микросреды опухоли, включая гипоксию, ангиогенез и иммунную инфильтрацию, в прогрессии диссеминированного рака яичников. Высокая экспрессия VEGF и HIF-1α, а также снижение $CD4^+$ и $CD8^+$ T-лимфоцитов, особенно при серозной карциноме, ассоциируются с ухудшением прогноза и снижением общей выживаемости. Напротив, высокая инфильтрация $CD8^+$ клеток в сочетании с низким VEGF коррелирует с лучшими клиническими исходами. Полученные данные подчёркивают значимость интегративного подхода к терапии, включающего антиангиогенез, иммунотерапию и таргетное воздействие на ключевые сигнальные пути (PD-L1, TGF-β, IL-6, HIF-1α), что позволяет замедлять рост опухоли, снижать образование асцита и повышать общую выживаемость пациентов. Эти результаты могут служить основанием для разработки персонализированных стратегий лечения и улучшения прогноза у пациенток с диссеминированным раком яичников.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что при диссеминированных формах рака яичников наблюдается значительное снижение плотности CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли: CD4+ — 130±12 клеток/мм² на IV стадии против на стадии IIIC (p=0.01). CD8+ — 100±8 клеток/мм² на IV стадии против на стадии IIIC (p=0.02). Плотность NK-клеток была ниже в метастазах, чем в первичных опухолях, что свидетельствует о снижении цитотоксической активности на поздних стадиях. Корреляция между плотностью Т-лимфоцитов и выживаемостью показала, что высокие уровни CD8+ ассоциируются с улучшением 5-летней выживаемости до 70% (p<0.01).

2. Роль опухоль-ассоциированных макрофагов (OAM) и факторов ангиогенеза (VEGF, CD31, HIF-1α). OAM, преимущественно M2-фенотипа, преобладали в опухолевом микроокружении, особенно при обширном канцероматозе (230±25 клеток/мм² против 190±20 клеток/мм²; p=0.005). Экспрессия VEGF и HIF-1α была значительно выше в метастазах: VEGF: 8.1±1.3 балла в метастазах против 7.2±1.1 балла в первичной опухоли (p=0.005). HIF-1α: 7.4±1.2 балла в метастазах против 6.5±0.9 балла в первичной опухоли (p=0.002).

3. Плотность микрососудов (MVD) была выше в метастазах (50±7сосудов/мм²) по сравнению с первичной опухолью (42±9сосудов/мм²;p=0.003). Морфологические особенности сосудов включали их извитость, утолщение стенок и наличие гипоксических зон. Установлена положительная корреляция между уровнем VEGF и плотностью микрососудов (r=0.68,p=0.01). Активность CD8+ Т-лимфоцитов обратно коррелировала с экспрессией VEGF (r=-0.45), что указывает на иммунную супрессию в гипоксических условиях.

4. Выявлены независимые прогностические маркеры: VEGF: *OR=2.8*, 95% CI:1.94.2, p=0.003. HIF-1α: *OR=2.4*, 95% CI: 1.63.5, p=0.005. PD-L1: *OR=3.2*, 95% CI:2.14.8, p=0.002. Высокая экспрессия VEGF и PD-L1 ассоциировалась с низкой 5-летней выживаемостью (20–30%), тогда как низкие уровни этих маркеров увеличивали выживаемость до 50–55%.

5. На основе анализа экспрессии иммунных и ангиогенных маркеров (PD-L1, CTLA-4, VEGF, HIF-1α) установлено, что их комбинированное повышение ассоциируется с выраженной иммуносупрессией, активным ангиогенезом и неблагоприятным клиническим прогнозом у пациенток с диссеминированным раком яичников. Предложена интегративная прогностическая модель, включающая эти маркеры, позволяющая стратифицировать пациенток по степени риска прогрессирования заболевания и выживаемости, что обосновывает её применение для индивидуализации тактики лечения.

SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 AT CENTRE OF PEDIATRIC HEMATOLOGY, ONCOLOGY AND IMMUNOLOGY

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

ESANKULOVA BUSTONOY SOBIROVNA

STUDY OF THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM FACTORS AND VASCULAR ANGIOGENESIS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN OVARIAN CANCER PROGRESSION

14.00.14 – Oncology

ABSTRACT

OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES

Tashkent – 2026

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for No B2024.4.PhD/Tib5165.

The dissertation was prepared at the Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.bgokim.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific advisers:	**Ulmasov Firdavs Gayratovich** Doctor of Medical Sciences
Official opponents:	**Alimkhodjaeva Lola Telmanovna** Doctor of Medical Sciences, Professor
	Ziyadullaev Shukhrat Khudaiberdievich Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	**Bukhara State Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2026 y., at _____ at the meeting of The Scientific Council for Awarding Academic Degrees DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 under the Scientific-Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (Address: 100115, Tashkent city, Chilanzar district, Arnasoy street, 17A. Phone:(+99871) 203-11-03, fax: (+99871) 203-11-03; e–mail: info@bgokim.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of The Center of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology (Address: 100115, Tashkent city, Chilanzar district, Arnasoy street, 17A. Phone:(+99871) 203-11-03, fax: (+99871) 203-11-03.

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2026 year.
(mailing report №.____ on «_____» _____ 2025 year).

D.Sh. Polatova
Chairman of the Scientific Council, awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.B. Mamedova
Scientific secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Philosophy

G.A. Yusupaliyeva
Chairman of the scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to evaluate the role of immune system factors and vascular angiogenesis in the formation of the tumor microenvironment and their impact on the progression of disseminated forms of ovarian cancer, in order to identify key pathogenetic mechanisms and promising targets for improving the diagnosis and treatment of the disease.

The object of the research was studied using a modern set of laboratory and clinical-statistical evaluation methods. A prospective examination was conducted on 135 patients with morphologically confirmed disseminated ovarian cancer (stages IIIA–IV), selected according to strict inclusion and exclusion criteria. Standard clinical and instrumental investigations were performed for disease staging, including ultrasound examination, computed tomography (CT), and diagnostic laparoscopy.

Scientific novelty of the research is as follows:

in disseminated ovarian cancer, it has been established that the population composition of immune cells in the tumor microenvironment—T lymphocytes, macrophages, and NK cells—is determined by the clinical stages of the disease and the extent of carcinomatosis dissemination; it has been studied and found that the distribution patterns of tumor-associated macrophages and their association with VEGF-mediated activation of angiogenesis, as well as with the formation of a hypoxic immunosuppressive milieu, are inextricably linked to the mechanisms underlying attenuation of the antitumor immune response.

it has been studied and found that the distribution patterns of tumor-associated macrophages and their association with VEGF-mediated activation of angiogenesis, as well as with the formation of a hypoxic immunosuppressive milieu, are inextricably linked to the mechanisms underlying attenuation of the antitumor immune response.

The interplay between hypoxia and angiogenesis was elucidated for the first time, with the expression of VEGF, CD31, and HIF-1α characterized in both primary and metastatic sites. Morphological and functional features of tumor vasculature in disseminated ovarian cancer were identified as key factors driving tumor invasion and metastasis.

The concurrent high expression of immune checkpoint markers PD-L1 and CTLA-4, together with angiogenic factors VEGF and HIF-1α, was described for the first time as a reliable prognostic indicator of disease severity and overall patient survival, providing a basis for risk stratification and the development of individualized therapeutic strategies.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study, the recommendations developed during the study have been implemented into healthcare practice. According to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 10, 2025, No. 21/64, methodological guidelines have been approved: “The Role of the

Immune System and Angiogenic Factors in the Tumor Microenvironment: Diagnostic and Therapeutic Aspects in Disseminated Ovarian Cancer" and "Comprehensive Approaches to the Treatment of Disseminated Ovarian Cancer: Immunotherapeutic and Antiangiogenic Strategies."

These guidelines have been implemented in the practical activities of the Bukhara Regional Branch and the Jizzakh Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (No. 33 dated April 23, 2025, and No. 38 dated April 24, 2024, respectively).

The comprehensive clinical and diagnostic approach developed on the basis of this research contributes to improving the quality of early diagnosis, optimizing treatment strategies, and evaluating prognosis in ovarian cancer, while also playing a crucial role in the further development and enhancement of the oncogynecological care system in the Republic of Uzbekistan.

The structure and volume of the dissertation: The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, and a list of used literature. The volume of the thesis is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Эсанкулова Б.С., Улмасов Ф.Г. Анализ микроокружения опухолей яичников с помощью иммуногистохимии. Проблемы биологии и медицины – 2024. – №5. – С.196-198. (14.00.00; №19).
2. Улмасов Ф.Г., Эсанкулова Б.С. Иммуногистохимические исследование микроокружения опухоли яичников на разных стадиях: роль иммунных клеток в прогрессии опухоли. Журнал биомедицины и практики. – 2024. – №5. – С.309-317. (14.00.00; №24).
3. Ulmasov F.G., Mamarasulova D.Z., Esankulova B.S. Immunohistochemical analysis of CD4+, CD8+, CD68+, HIF-1a, PD-L1, and VEGF in ovarian cancer patients with advanced disease and canceromatosis. American journal of medicine and medical sciences. – 2024. – 15(1). – P.153-164. (14.00.00; №2).
4. Улмасов Ф.Г., Эсанкулова Б.С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при раке яичников с перитонеальным карциноматозом на стадиях 3 и 4. Журнал биомедицины и практики. – 2025. – №1. – С.311-317. (14.00.00; №24).
5. Ulmasov F.G., Mamarasulova D.Z., Esankulova B.S. Deciphering the immune landscape of ovarian cancer: an in-depth analysis of IGCH CD4+, CD8+ and PD-L1 in tumor microenvironment and their therapeutic implications. Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2025. – №1. – P.22-26. (14.00.00; №8).
6. Ulmasov F.G., Minnullin I.R., Esankulova B.S., Davronov B.A. Immunological factors in ovarian cancer metastasis. Доктор ахборотномаси. – 2025. – №1. – С.183-189. (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть; part II)

7. Ulmasov F.G., Esankulova B.S., Davronov B.A. Immune modulation and metastasis in ovarian cancer. Science and innovation international scientific journal. – 2024. – №3. – P.77-82.
8. Ulmasov F.G., Esankulova B.S., Davronov B.A. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the progression of advanced ovarian cancer. // Сборник тезисов научно-практической конференции. Ташкент, Узбекистан. 2025. – С.548-552.
9. Esankulova B.S., Ulmasov F.G., Davronov B.A. Investigation of the role of immune system factors and vascular angiogenesis in the tumor microenvironment of ovarian cancer. International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. – 2025. – №6. – P.72-74
10. Esankulova B.S., Nasullayeva M.M. Immuhistochemical profiling of advanced-stage ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis // International conference on scientific research in natural and social sciences. USA. – 2025. – P.

189-191.
11. Esankulova B.S., Nasullayeva M.M. Рак яичников и канцероматоз: анализ диагностической эффективности методов визуализации и иммуногистохимического исследования // International conference on scientific research in natural and social sciences. USA. – 2025. – P.190.
12. Ulmasov F.G., Esankulova B.S., Davronov B.A. Immunohistochemical profiling of advanced-stage ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis in 40 patients: Vegf expression analysis // Сборник тезисов научно-практической конференции. Ташкент, Узбекистан. 2025. – С.157.
13. Эсанкулова Б.С., Улмасов Ф.Г. Роль факторов иммунной системы и ангиогенеза в опухолевом микромикроокружении при диссеминированном раке яичников: патогенетическое значение и прогностические маркеры // Сборник тезисов научно-практической конференции. Ташкент, Узбекистан. 2025. – 1. – С.245-248.
14. Улмасов Ф.Г., Эсанкулова Б.С. Роль иммунной системы и сосудистого ангиогенеза в микроокружении опухоли: диагностические и терапевтические аспекты при диссеминированном раке яичников // Методические рекомендации. Самарканд. – 2025.
15. Улмасов Ф.Г., Эсанкулова Б.С. Комбинированные подходы к терапии диссеминированного рака яичников: иммунотерапия и антиангиогенные стратегии // Методические рекомендации. Самарканд. – 2025.
16. Улмасов Ф.Г., Асатуллаев А.Ф., Эсанкулова Б.С. Иммунологик маркерлар асосида тухумдон саратони метастазларини бахоловчи дастур // EHM guvohnoma. DGU №49234.
17. Улмасов Ф.Г., Давронов Б.А., Эсанкулова Б.С. Тухумдон раки боскичларини иммуногистохимик анализи оркали келгуси натижаларни аниклаш дастури // EHM guvohnoma. DGU №43585.

Avtoreferat «ARTEX GROUP 001» MCHJ таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

«ARTEX GROUP 001» MCHJ босмахонасида чоп этилди.
Лицензия рақами №058788
Почта индекси 140100. Самарқанд шаҳар, A. Navoiy кўчаси, 27-уй.
Босишга 05.01.26. рухсат этилди.
Бичими 60x84 1/16. «Times New Roman» гарнитураси. 3,43 босма табоқ.
Адади: 50 нусха. Буюртма рақами: 34 / 2026
Тел/факс: +998 97 897 8000 e-mail: shahzod8005@gmail.com,
www.artexpro.uz