

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУРСУНОВА НОДИРА ИСРОИЛОВНА

**БАЧАДОН ТАНАСИ САРАТОНИДА P53, BCL-2 ГЕНЛАРИНИНГ
АҲАМИЯТИ ВА УЛАРНИНГ ПРОГНОЗДАГИ ЎРНИ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ –2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Турсунова Нодира Исроиловна

Бачадон танаси саратонида p53, bcl-2 генларининг
аҳамияти ва уларнинг прогноздаги ўрни..... 3

Турсунова Нодира Исроиловна

Значение генов p53, bcl-2 при раке тела матки
и их роль в прогнозировании..... 23

Tursunova Nodira Isroilovna

The value of p53, bcl-2 genes at uterine cancer
and their role in forecasting..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУРСУНОВА НОДИРА ИСРОИЛОВНА

**БАЧАДОН ТАНАСИ САРАТОНИДА P53, BCL-2 ГЕНЛАРИНИНГ
АҲАМИЯТИ ВА УЛАРНИНГ ПРОГНОЗДАГИ ЎРНИ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ –2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib660 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Атаханова Нигора Эргашевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юсупбеков Абдоржон Ахмеджанович
тиббиёт фанлари доктори

Султанов Саидазим Насырович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлиги “Н.Н.Блохин номидаги онкология Миллий тиббий тадқиқот маркази” ФДБМ (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04.12.2018.Tib.77.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 246-05-13; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2019 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М. Н. Тилляшайхов

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

А. А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М. Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда репродуктив ёшдаги ва менопауза давридаги аёллар орасида ўсма касалликлари учраш даражаси кун сайин ортиб бормоқда. Улар орасида бачадон танаси саратони (БТС) ўсиш тенденциясига эга бўлиб, эндометрий саратони билан касалланиш кўрсаткичи ҳар 100000 аёлга 19,5 ни ташкил қилиб, сўнгги 30 йил мобайнида 3 мартага ошганлиги қайд қилинган. Касалик «...ўртача умр узайиши ва ановуляция, сурункали гиперэстрогенизм, бепуштлик, бачадон миомаси ҳамда эндометриоз каби цивилизация хасталиклари ўсиши билан боғлиқ, уларнинг эндокрин тизими фаолияти ҳамда модда алмашинуви бузилишлари, жумладан, семириш, қандли диабет, гиперинсулинемия, гиперлипидемиялар билан учраши организмнинг репродуктив, алмашинув, адаптацион-мослашув тизимларида бузилиш синдроми келиб чиқишига...»¹ сабаб бўлиши қатор муаллифларнинг ишларида қайд қилинган. Эндометрий саратони билан касалланганлар орасида ёш аёллар салмоқли ўринни эгалламоқда, яъни репродуктив ва перименопауза ёшидаги аёллар барча беморлар ичида 40%ни ташкил қилади. Касалликни замонавий ташхислашда касалликнинг келиб чиқишига мойил генларни аниқлаш ва самарали даволаш тизимини ишлаб чиқиш соҳа ходимлари олдида турган ҳал қилиниш лозим долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда бачадон танаси саратонини ташхислашда касалликка хос генларнинг аҳамияти ва башоратлашдаги ўрнини такомиллаштиришга эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада бачадон танаси саратони билан касалланган беморларда стандарт даволаш усуллари кўллаш ҳамда бачадон танаси саратони беморларини даволашда ўсманинг гистологик турига боғлиқ даволаш тизимини асослашдан иборат. Бачадон танаси саратони беморларида нур билан даволашдан олдин ва кейин p53, bcl-2 генларини иммуногистохимёвий текширув таҳлиллари, p53, bcl-2 генлари таҳлили натижалари орасидаги корреляцион боғланишни ва уларнинг касалликни башоратлашда таъсирини, прогностик омилларни беморларнинг умумий ва қайтланишларсиз яшовчанлигига таъсири ўзига хослигини баҳолаш, касалликни даволашга янгича ёндашув ишлаб чиқиш ҳамда БТС беморларини даволаш алгоритминини шакллантириш энг самарали стратегиясини таклиф этиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавfli ўсма касалликларини камайтириш мақсадида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш

¹ Козаченко В.П. «Клиническая онкогинекология» Руководство для врачей, Москва, 2016. – стр.180-183.

тарзини қўллаб-қуваатлаш ва касалликларни профилактика қилиш² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар турли ёш гуруҳидаги аёлларда бачадон танаси саратонини ташхислашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали аёллар орасида ўсма касалликларидан ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866–сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўтган аср охирига келиб, бачадон танаси саратони (БТС) иқтисодий ривожланган ҳамда ривожланаётган мамлакатларда етакчи онкогинекологик патологияга айланди (А.Д. Тагачинов, 2015). Эндометрий саратони замонавий клиник кўринишининг етакчи симптоми бўлиб унинг агрессивлиги ҳисобланади, бу жараён тухумдонлар, қин, кичик чаноқ лимфатик тугунларига эрта метастазлар бериш билан номоён бўлади. Адабиёт манбалари кўрсатишича, БТСнинг кам учровчи гистологик типларида рецидивлар частотаси ўртача 50%ни, уч йиллик ўртача яшовчанлик 57,3% ни, 5 йиллик ўртача яшовчанлик - фақат 30% ни ташкил қилади, эндометриоид саратонда бу кўрсаткич 75% дан ошади (Ю.С. Сидоренко, 2016). Ҳозирги кунда БТСга ижобий кечиш ва қулай башоратлашга эга ўсма касаллиги сифатида қараш фикри қайта кўрилган (А. Pfleiderer, 2017). Акушер ва гинекологлар Халқаро федерация маълумотлари бўйича БТСда 5 йиллик яшовчанликка 67,7% беморда эришилади, шу билан бирга 22,4% беморлар 5 йиллик кузатув даврида рецидив ва ўсма метастазидан вафот этади. Ҳар 5 бемордан бирида даволаш самара бермайди (F. Peterson, 2016). Хорижий давлатларнинг катор олимлари

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

томонидан хавфли ўсмаларнинг ҳолати ва митотик индекс ҳамда инвазив ўсишнинг аҳамияти (М. Esteller., 2019); нормал p53 га нисбатан негатив доминант ингибирловчи таъсир қилувчи мутант p53 генининг роли (I.K. Doyle, 2015); p53 туғма миссенс – мутацияси бўлган беморларда саратон пайдо бўлиши (G.Vougeard, 2018; Y.Zerdoumi, 2015); ёрқин хужайрали ўсмада p53 ген экспрессиясининг қатъий ўсиши (В. Nordstrom., 2016); апоптознинг ингибирланишида протоонкоген bcl-2 нинг аҳамияти (М. Dole, 2014) бўйича тадқиқотлар олиб борилган.

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда турли аъзолар хавфсиз ва хавфли ўсма касалликларининг эпидемиологияси, ташхислаш ва даволаш тизимида қатор ишлар бажарилган, жумладан, хавфли ўсма хужайраларининг p53 ва bcl-2 индуктор апаптози ҳамда Ki-67 маркер пролифирацияси молекуляр-генетик прогнозлаш омиллари исботланган (Д.М.Низамов, 2012); ҳомиладор аёлларда бачадон бўйинчаси касалликлари тарқалиши ва олдини олиш алгоритми таклиф этилган (М.А.Юсупова, 2017), эндометрийда гиперпластик жараёнлар мавжуд аёлларда бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш тизими ишлаб чиқилган (Д.Ю.Юлдашева, 2017), бироқ, бачадон танаси саратонида p53 ва bcl-2 генларининг аҳамияти ва уларнинг прогноздаги ўрни исботланмаган.

Бу масаланинг истиқболи ва амалий аҳамияти муҳимлигига қарамай, эндометрий саратони билан хасталанган беморларни даволаш муаммоси яхши ўрганилмаган, жумладан, бачадон танаси саратони билан касалланган беморлар орасида даволашнинг турли усуллари қўллашнинг қулай кетма-кетлиги асосланмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасининг №066.01.03002 «Онкологик касалликларнинг ташхисоти ва даволаш замонавий усуллари» (2015-2018) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади дифференцирланган ёндашув орқали бачадон танаси саратонини комбинирланган давосининг натижаларини яхшилаш ҳамда касалликни башоратлашда p53 ва bcl-2 генларининг ташхисотини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бачадон танаси саратони билан касалланган беморларда стандарт даволаш усуллари қўллашдан кейинги даволаш натижаларини баҳолаш;

бачадон танаси саратони беморларини даволаш натижаларини ўсманинг гистологик турига боғлиқ равишда таҳлил қилиш;

бачадон танаси саратони беморларида нур билан даволашдан олдин ва кейин p53, bcl-2 генларининг иммуногистохимёвий текширув таҳлили натижалари асосида баҳолаш;

p53, bcl-2 генлари таҳлили натижалари орасидаги корреляцион боғланишни ва уларнинг касалликни прогнозлашга таъсирини баҳолаш;

прогностик омилларни беморларнинг умумий ва рецидивсиз яшовчанлигига таъсири ўзига хослигини баҳолаш;

олинган маълумотлар асосида даволашга янгича ёндашув ишлаб чиқиш ҳамда БТС беморларини даволаш алгоритмини шакллантириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015-2017 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалида даволанган 105 нафар БТС бўлган беморлар олинган. Тадқиқотга киритилган беморларни танлашда БТС I босқичи морфологик верификацияланган ташхислаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар амбулатор карталари (025/х), касаллик варақалари (003/х), диспансер кузатув назорат карталари (030/х), беморлар нурланиш карталари (051/х), гистологик текширув натижаларининг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида тадқиқотда лаборатор, клиник, иммуногистокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бачадон танаси саратони билан хасталанган беморларда операциядан олдинги нур даволашдан кейин иммуногистокимёвий текширув ёрдамида ўсмада p53 и bcl-2 ген экспрессиялари ўзгариши исботланган;

p53 ва bcl-2 генларнинг юқори экспрессияси ўсманинг хавфлилик даражаси ва миометрийга инвазияси каби хавф омиллари билан тўғри корреляцияда эканлиги асосланган;

бачадон танаси саратонида касалликни бирламчи даволашдан кейин касаллик қайталаниши ва метастазлар юзага келишига таъсир қилувчи омиллар: ўсманинг бачадонда жойлашуви, кам учровчи гистологик турлари, p53 ва bcl-2 генларининг операция олди брахитерапиядан сўнг экспрессияси йўқолмаслиги кабилар асосланган;

бачадон танаси саратони I босқичида p53 ва bcl-2 генларининг юқори экспрессияси қуйи дифференцирланган аденокарцинома, безли-ясси ҳужайрали, сероз-папилляр карцинома гистологик турлари билан бирга учраганида касаллик натижаси салбий бўлгани учун операция олди брахитерапияси қўлланиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бачадон танаси саратони билан хасталанган беморларда ўсманинг гистологик турига кўра даволаш натижалари таҳлил қилинган;

бачадон танаси саратони билан хасталанган беморларда нур билан даволашдан кейин p53, bcl-2 генларининг иммуногистокимёвий усул ёрдамида экспрессияси ўзгариши аниқланган;

беморларнинг умумий ва рецидивсиз яшовчанлигига прогностик омиллар таъсири баҳоланган;

хавф омилларини инобатга олган ҳолда бачадон танаси саратони кечишини башоратлаш усули таклиф қилинган;

бачадон танаси саратони I босқичида ўсманинг хусусиятларига кўра

неоадъювант нур терапияни қўшган ҳолда комбинирланган даво усули такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи лаборатор, клиник, иммуногистохимёвий ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, бачадон танаси саратонида p53 ва bcl-2 генларининг аҳамияти ва уларни прогнозлаш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти бачадон танаси саратони хусусиятларини, келтирилган хулоса ва таклифлар прогностик омилларнинг беморларнинг умумий ва рецидивсиз яшовчанлигига таъсирини эътиборга олиб, даволашга замонавий ёндашув бўйича тавсиялар берилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бачадон танаси саратони эрта ташхисоти ҳамда p53 ва bcl-2 генларининг касалликни прогнозлашдаги аҳамияти билан ифодаланади. Олинган натижалар асосида бачадон танаси саратонини даволаш алгоритми амалиётга жорий қилинган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бачадон танаси саратонида p53, bcl-2 генларининг касалликни прогнозлашдаги аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«P53 ва bcl-2 генлари экспрессиясини аниқлаш асосида бачадон танаси саратонини дифференциал даволаш усули» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 6 майдаги 8н-р/99-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма бачадон танаси саратонида ташхислаш самарадорлигини ошириш, даволаш-ташхислаш тактикасини такомиллаштириш, касалликни қайталанмаслик давомийлигини узайтириш ва умумий умр кўриш даражасини ошириш имконини берган;

бачадон танаси саратонида p53, bcl-2 генларининг касалликни прогнозлашдаги аҳамиятига қаратилган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё ва Сурхондарё вилоят филиаллари клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 июндаги 8н-з/104-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши бачадон танаси саратони билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, иқтисодий самарадорликка, яъни беморларда касаллик рецидивсиз даврини ҳамда умумий умр кўриш давомийлигини ошириш орқали даволашга кетадиган умумий сарф-ҳаражатларни камайштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, шундан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация иши мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети белгилаб берилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён этилган, тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилганлиги, илмий иш натижалари асосида чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақидаги маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон танаси саратонини ташхислаш ва даволашнинг замонавий ёндашуви**» деб номланган биринчи бобида бачадон танаси саратонига бағишланган адабиёт манбалари таҳлил қилинган. Бачадон танаси саратони эпидемиологияси, патогенези, метастаз бериш хусусиятлари келтирилган, диагностик усуллари, р53 ҳамда bcl-2 генларининг аҳамияти, даволаш натижалари тасвирланган. Касалликни ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспектлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Беморлар клиник тавсифи ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган беморлар ҳақидаги маълумотлар, шунингдек, тадқиқотда қўлланиладиган усуллар ҳақида маълумот тақдим этилди.

Тадқиқот материаллари сифатида беморлар амбулатор карталари (025/х шакл), касаллик тарихи (003/х шакл), диспансер кузатув назорат карталари (030/х шакл), беморлар нурланиш карталари (051/х шакл), 2015-2017 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий – амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалида текширилган ва даволанган беморлар гистологик ва иммуногистохимёвий текширув материаллари олинди. Тадқиқотга киритиш учун танлаш мезони сифатида БТС I босқич морфологик верификацияланган ташхиси олинди. Шаҳар

канцеррегистри маълумотлари бўйича бу даврда шаҳар филиалида 2015 йил БТС I-IV босқичдаги 976 нафар бемор, 2016 йил 880 нафар бемор, 2017 йил 918 нафар бемор амбулатор ёки стационар шароитда даволанган, бироқ тиббий хужжатларни бирламчи ўрганиб ва гистологик хулосаларни қайта кўриб чиқилгач, I босқичдаги 105 бемор олган даво усулига кўра тадқиқотга киритилди.

Беморлар икки гуруҳга бўлинди: **I - асосий гуруҳ** 60 бемор «Moulti Source BEBIG» аппаратида операциядан аввалги брахитерапия (Суммар ўчоқли доза (СЎД) = 16-20Гр) олган ва 48-72 соат давомида бачадон ва ҳосилалари экстирпацияси жарроҳлиги ўтказилган. Кейинчалик беморлар кўшма нур давосини олишган: брахитерапия СЎД = 30Гр (2 босқичдан) ва ДГТ СЎД= 44-46 Гр, жаъми эквивалент суммар ўчоқ дозаси А нуктага 85 Гр.

II – назорат гуруҳига бачадон бўшлиғини кюретажидан сўнг бачадон ҳосилалари билан экстирпацияси жарроҳлиги ўтказилган ҳамда режали равишда кўшма нур давосини олган (ДГТ дан СЎД = 44-46 Гр, брахитерапиядан СЎД = 20 Гр) 45 бемор киритилди.

Бачадон ичини кюретажидан олинган қирма ва иккала гуруҳда операция натижасида олинган биологик материаллар иммуногистокимёвий текширувдан ўтказилди. Бу усулда мутант ген p53 ва апоптоз регулятори bcl-2 ўрганилди.

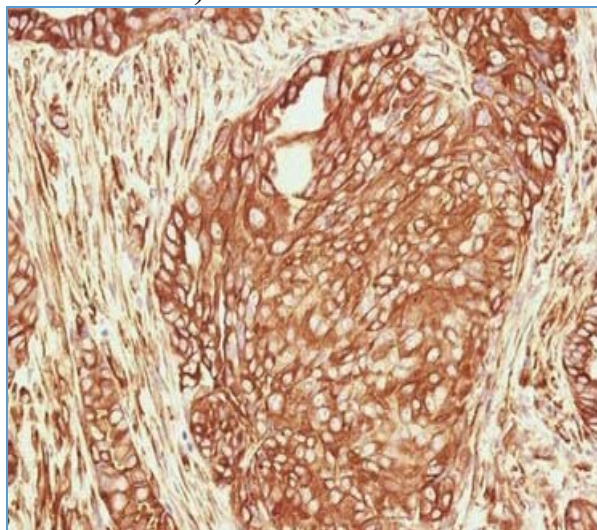
55 пунктдан иборат кодификатор асосида иккала гуруҳ беморларида ёш, хайз бошланиш муддати, хайз давомийлиги, хомиладорлик сони, хайз функцияси кўрсаткичи, экстрагенитал касалликлар учраши, БТС патогенетик типи, ёндош гинекологик патология, касалхонага келганидаги шикоятлари бўйича маълумотлар ўрганилган. Беморлар гинекологик кўрув, кичик тос ва қорин бўшлиғи УТТси, кўкрак қафаси рентгеноскопияси, RRS, ирригоскопия ва кичик тос МРТ си каби текширувлардан ўтказилган.

Барча 105 беморга бачадон ичи диагностик қириб тозаланди ва гистологик верификация қилинди. Гистологик ташхисни ЖССТ (2003) Морфологик таснифи бўйича аниқлаштирилди.

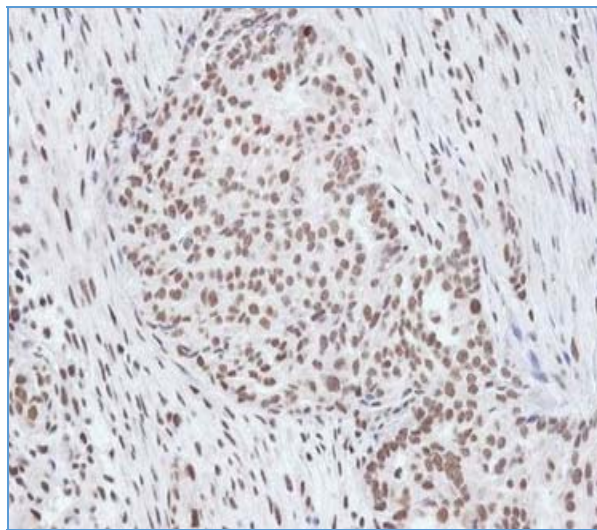
Асосий гуруҳдаги 41 (68,4%) беморга эндометриоид аденокарцинома ташхиси қўйилган, улардан 19 (31,7%) беморда юқори дифференцирланган аденокарцинома, 16 (26,7%) беморда ўрта дифференцирланган аденокарцинома, 6 (10,0%) беморда куйи дифференцирланган аденокарцинома аниқланган. Ундан ташқари бачадон танасининг кам учрайдиган саратон кўринишларидан безсимон - ясси хужайрали карцинома 9 (15%), сероз-папилляр карцинома 10 (16,7%) беморда аниқланган. Назорат гуруҳида беморларнинг гистологик тақсимланиши: эндометриоид аденокарцинома – 27 (60%), улардан юқори дифференцирланган 20 (44,5%), мўътадил дифференцирланган 5 (11,1%), куйи дифференцирланган 2 (4,4%), безсимон-ясси хужайрали карцинома 11 (24,4%), сероз-папилляр карцинома 7 (15,6%) беморда аниқланди.

Диссертациянинг «**БТС I босқичили беморлар p53 ва bcl-2 генларини иммуногистокимёвий тадқиқот натижалари**» деб номланган учинчи

бобида иммуногистохимёвий текширув натижалари ва комбинирланган даводан кейинги кузатилган касаллик авж олиш ҳолатлари таҳлил қилинган (762-сонли «Бачадон танаси саратонида p53 ва bcl-2 генларининг аҳамияти ва прогноздаги ўрни» мавзусидаги рационализаторлик гувоҳномаси олинган 10.09.2018й).



1-расм. p53 иммун бўялиш, 3+; ИГК-бўялиш; X 400



2-расм. bcl-2 иммун бўялиш, 2+; ИГК-бўялиш; X 400

p53 ни ИГК-бўялиш интенсивлигини негатив (бўялмаган), кучсиз мусбат (<5% бўялган хужайралар), ўртача мусбат (>5% бўялиш ўртача интенсивлиги) ва кучли мусбат (>5% бўялиш кучли интенсивлиги) деб баҳоланди. bcl-2 ни ИГК-бўялиш интенсивлигини ярим миқдорий усул билан баҳоланди: 0 балл - бўялмаган; + (1 балл) - 20% дан ортиқ хужайралар цитоплазмаси кучсиз интенсивликда бўялган; ++ (2 балл) - цитоплазма ўртача бўялган; +++ (3 балл) - цитоплазма интенсив бўялган.

Ўсманинг ИГК текшируви стандартланган услуб бўйича адгезив ойналарга парафин кесмалар сериясини қўллаган ҳолда полизин («Menzel-Glaser», Германия) ва ДАКО автостейнерида моноклонал антитабачалар (МкАТ) сақлаган ДАКО компанияси реактиви қўллаб ўтказилди. mtp53 экспрессиясига иммуногистохимёвий баҳо беришда p53 га сичқон МкАТ, DO-7 клони, IgG2b (M7001 «Dako Cytomation») 1:100 нисбатда суюлтириб, 60 минут экспозицияда ишлатилди. Мусбат реакция мезони сифатида ўсма хужайралари ядросининг 10% ва ундан кўп бўялиши олинди. Bcl-2 ни bcl-2 га МкАТ Bcl-2/124 клони (M0887 «Dako Cytomation») 1:80 нисбатда суюлтириб, 60 минут инкубацияда ишлатилди.

Bcl-2 ва p53 генлари экспрессияси ўрганилганда экспрессия ва дифференцирланган ўсма даражаси орасида тўғри корреляция аниқланди. Юқори дифференцирланган эндометриоид аденокарциномали барча беморлар bcl-2 ва p53 экспрессияси даражаси «+» бўлиб, шу билан бирга БТС кам учрайдиган шакллари, жумладан, безли-ясси хужайрали, сероз-папилляр карцинома ва куйи дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома

генларнинг юқори экспрессияси «+++» кузатилди.

Vcl-2 мусбат беморларнинг гистологик тип бўйича тақсимланиши 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал.

Vcl-2 мусбат беморларнинг гистологик тип бўйича тақсимланиши.

Патогистологик текширув натижаси	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи	
	Сони	Улуши (%)	Сони	Улуши (%)
Юқори дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	19	31,7%	17	37,8%
Мўътадил дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	10	16,7%	2	4,4%
Қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	4	6,7%	2	4,4%
Безсимон - ясси хужайрали карцинома	6	10%	4	8,9%
Сероз-папилляр аденокарцинома	4	6,7%	6	13,3%
Жами	43	71,6%	31	68,9%

p53 экспрессияловчи ўсма гистологик тип бўйича беморларнинг асосий ва назорат гуруҳлари бўйича тақсимоти 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал.

p53 экспрессияловчи ўсма гистологик тип бўйича беморлар тақсимоти

Патогистологик текширув натижаси	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи	
	Сони	Улуши (%)	Сони	Улуши (%)
Юқори дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	10	16,7%	14	31,1%
Мўътадил дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	14	23,3%	5	11,1%
Қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	6	10%	2	4,4%
Безсимон - ясси хужайрали карцинома	9	15%	11	24,5%
Сероз-папилляр аденокарцинома	9	15%	7	15,6%
Жами	48	80%	39	86,7%

Операциядан кейинги материалларни таҳлил қилганда аниқланишича, асосий гуруҳ беморларида операциядан олдинги брахитерапиядан кейин юқори дифференцирланган аденокарциномали 15 (25%), мўътадил

дифференцирланган аденокарциномали 8 (13,3%), қуйи дифференцирланган аденокарциномали 3 (5%) ва бачадон танаси кам учрайдиган саратони бўлган барча беморларда ўсмада bcl-2 гени негатив бўлган. p53 мутант гени экспрессиясининг йўқолиши юқори дифференцирланган аденокарциномали 10 (16,7%), мўътадил дифференцирланган аденокарциномали 14 (23,3%), қуйи дифференцирланган аденокарциномали 4 (6,7%), безсимон-ясси хужайрали карциномаси бўлган 8 (13,3%) ва сероз-папилляр карциномали 6 (10%) беморда кузатилган ($p \leq 0,05$). Назорат гуруҳида операциядан кейинги материалларни ўрганиш натижасида аниқланишича, bcl-2 ва p53 мутант гени эндометрий кюретажидаги каби ўзгаришларсиз қолган.

БТС авж олиши турли вариантлари хавф омиллари таҳлилида биз маҳаллий, регионар ва узоқдаги авж олиш ҳамда уларнинг комбинациясини ажратдик. Асосий гуруҳда 11 бемордан 3 (5%) беморда касаллик авж олиши маҳаллий (қин чўлтоғида рецидив, қинга метастазлар, параметрал инфильтратлар), 2 (3,3%) беморда - регионар (тос ва бел лимфа тугунларига метастазлар), 3 (5,0%) беморда узоқдаги метастазлар кузатилди. Касаллик авж олиши комбинирланган варианты частотаси бир хил тарқалди: узоқдаги метастазлар ва регионар лимфатик тугунларнинг зарарланиши биргаликда (1 беморда, 1,7%), маҳаллий ва узоқдаги метастазлар биргаликда (1 беморда, 1,7%), маҳаллий ва регионар авж олиш биргаликда (1 беморда, 1,7%) бўлди.

Назорат гуруҳида 18 бемордан 6 (13,3%) беморда касаллик авж олиши маҳаллий (қин чўлтоғида рецидив, қинга метастазлар, параметрал инфильтратлар), 3 (6,7%) беморда - регионар (тос ва бел лимфа тугунларига метастазлар), 4 (8,9%) беморда узоқдаги метастазлар кузатилди. Узоқдаги метастазлар ва регионар лимфатик тугунларнинг зарарланиши биргаликда 2 (4,4%) беморда кузатилди. Маҳаллий ва узоқдаги авж олиш 2 (4,4%) беморда, ҳамда маҳаллий ва регионар авж олиш 1 (2,2%) беморда кузатилди.

Шундай қилиб, I гуруҳда маҳаллий авж олиш 60 бемордан 5 (8,3%), регионар - 4 (6,7%), узоқдаги метастаз 5 (8,3%) беморда, II гуруҳда маҳаллий авж олиш 45 бемордан 9 (20%), регионар - 5 (11,1%), узоқдаги метастаз 8 (17,8%) беморда кузатилган.

Диссертациянинг «**Прогноз омилларига боғлиқ бачадон танаси саратони бўлган беморларнинг яшовчанлиги**» деб номланган тўртинчи бобида бачадон танаси саратони билан хасталанган беморларнинг башорат омилларига боғлиқ яшовчанлиги таҳлил қилинади.

Биз клиник-морфологик прогноз белгилари: ёш, ҳайз функциясининг бошланиши ва давомийлиги, ҳомиладорлик сони, семириш, ГК, ҚД каби экстрагенитал касалликлар, БТС патогенетик типи, FIGO бўйича таснифи, миометрий инвазияси чуқурлиги, бирламчи ўсма ўлчамлари, лимфатик ёриқ ва қон томирларида ўсма эмболларининг мавжудлиги, гистологик типи, дифференцировка даражаси, мутант ген p53 ва апоптоз регулятори bcl-2 экспрессияси, ўтказилган даволашга боғлиқ ҳолда БТС беморларнинг умумий (УЯ) ва рецидивсиз яшовчанлигини (РЯ) таҳлил қилдик.

Беморлар яшовчанлиги таҳлили кўрсатишича, асосий гуруҳда беморлар аксариятни ташкил қилган. I гуруҳда уч йиллик умумий яшовчанлик $87,1 \pm 9,3\%$, II гуруҳда $82,0 \pm 5,8\%$ ни ташкил қилган. Уч йиллик рецидивсиз яшовчанлик назорат гуруҳида $69 \pm 8,6\%$ ва асосий гуруҳда эса мос равишда $74,9\%$ ни ташкил қилган ($p \leq 0,05$).

БТС ёшга боғлиқ умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги таҳлили ёш гуруҳлари бўйича ўтказилди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал.

БТС беморларининг ёшга боғлиқ умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги

Ёш гуруҳлари	N (асосий гуруҳ)	3 йиллик яшовчанлик	N (назорат гуруҳи)	3 йиллик яшовчанлик	P
50 ва ундан кичик ёш	17 (28,3%)	$88,2 \pm 5,9^*$ $82,3 \pm 5,2$	14 (31,1%)	$85,7 \pm 2,8^*$ $71,4 \pm 4,4$	0,05
51-60 ёш	31 (51,7%)	$87,1 \pm 3,6$ $74,1 \pm 1,9$	18 (40%)	$83,3 \pm 4,5$ $66,7 \pm 6,8$	0,05
61-90 ёш	12 (20%)	$83,3 \pm 1,9$ $66,7 \pm 2,2$	13 (28,9%)	$76,8 \pm 5,6$ $53,8 \pm 2,2$	0,05

Изоҳ:* суръатда беморлар УЯ, маҳражда беморлар РЯ

Беморлар яшовчанлигини тана вазни ҳамда ГК ва ҚД каби ёндош касалликларига боғлиқ ҳолда таҳлил қилинди. Икки гуруҳда энг паст кўрсаткичлар тана вазни кам ва III даражадаги семизлик бўлган беморларда эътиборни тортди. ГК+ҚД биргаликда бўлган беморлар умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги (I гуруҳда $76,7 \pm 4,9$ ва $74,6 \pm 2,6\%$, II гуруҳда $75,8 \pm 5,5$ ва $73,9 \pm 2,4$) бошқа гуруҳдаги беморлар аналогик кўрсаткичларидан статистик кам бўлди.

БТС IA босқичида беморларда умумий ва рецидивсиз яшовчанлик (миометрий 1/2 гача инвазияси: $89,7 \pm 2,5$ ва $79,4 \pm 1,4\%$), БТС IB ва IC га нисбатан статистик (миометрий 1/2 дан кўп инвазияси, серозгача инвазия: $86,6 \pm 5,2$ ва $73,3 \pm 5,2\%$; $83,3 \pm 6,4$ ва $66,7 \pm 4,4$) юқори бўлган (жад.4).

4-жадвал.

Ўсманинг мушак инвазиясига боғлиқ беморлар умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги

Мушак инвазияси	N (асосий гуруҳ)	3 йиллик яшовчанлик	N (назорат гуруҳи)	3 йиллик яшовчанлик	P
Миометрий 1/2 гача	39 (65%)	$89,7 \pm 2,5$ $79,4 \pm 1,4$	28 (62,2%)	$89,2 \pm 2,5$ $71,4 \pm 6,2$	0,05
Миометрий 1/2 дан кўп	15 (25%)	$86,6 \pm 5,2$ $73,3 \pm 6,4$	13 (28,9%)	$76,9 \pm 4,7$ $61,5 \pm 5,6$	0,05
Серозгача	6 (10%)	$83,3 \pm 5,2$ $66,7 \pm 4,4$	4 (8,9%)	$75,1 \pm 3,4$ $50,1 \pm 7,5$	0,05

Изоҳ:* суръатда беморлар УЯ, маҳражда беморлар РЯ

Юқори, ўрта ва куйи дифференцирланган эндометриоид

аденокарцинома ва бачадон танаси кам учрайдиган шакллари бўлган беморлар умумий ва рецидивсиз уч йиллик яшовчанлиги алоҳида таҳлил қилинди. Қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарциномали ва безсимон-ясси хужайрали карциномали беморлар умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги деярли бир хил бўлган: $69,5 \pm 3,4\%$ ва $69,2 \pm 4,1\%$; $68,7 \pm 5,4\%$ ва $67,7 \pm 6,6\%$. Юқори дифференцирланган эндометриоид аденокарциномали гуруҳда умумий ва рецидивсиз яшовчанлик юқори кўрсаткичлари $90,0 \pm 5,4\%$ ва $82,7 \pm 6,7\%$ қайд қилинган. Сероз-папилляр аденокарциномали беморларда умумий ва рецидивсиз яшовчанлик энг паст кўрсаткичлари аниқланган. Беморлар асосий гуруҳида УЯ $63,7 \pm 4,6\%$, РЯ $61,9 \pm 3,8\%$, назорат гуруҳида мос равишда $60,2 \pm 5,1$ ва $57,9 \pm 7,4\%$ ни ташкил этган.

Нур терапияси (НТ) дан сўнг мутант p53 гени ва bcl-2 экспрессияси йўқолган беморлар УЯ ва РЯ алоҳида таҳлил қилинган. Нур билан даволашдан кейин 43 бемордан 36 (60%) ида bcl-2 экспрессияси йўқолган. Уч йиллик яшовчанлик юқори дифференцирланган аденокарциномали беморларда энг юқори бўлган ва $84,5 \pm 7,5\%$, РЯ - $81,9 \pm 4,9\%$ ни ташкил қилган. НТ дан сўнг bcl-2 экспрессияси йўқолган беморларда УЯ ва РЯ паст кўрсаткичлари қуйи дифференцирланган аденокарцинома ва сероз – папилляр карциномали беморлар гуруҳида қуйидагича: (қуйи дифференцирланган аденокарцинома учун $73,7 \pm 6,2$ ва $70,9 \pm 4,4\%$, сероз – папилляр карцинома учун $70,9 \pm 6,8$ ва $66,4 \pm 7,5\%$) кузатилган (5-жадвал).

5-жадвал.

Операциядан олдинги нур терапиядан кейин bcl-2 мусбат ген экспрессияси неготив бўлган беморлар умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги

Патогистологик текширув натижаси	беморлар сони (bcl-2 ген экспрессияси йўқолган, %)	Умумий 3 йиллик яшовчанлик	Рецидивсиз 3 йиллик яшовчанлик
Юқори дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	15 (25%)	$84,5 \pm 7,5$	$81,9 \pm 4,9$
Ўртача дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	8 (13,3%)	$78,5 \pm 7,6$	$76,6 \pm 7,6$
Қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	3 (5%)	$73,7 \pm 6,2$	$70,9 \pm 4,4$
Безсимон – ясси хужайрали карцинома	6 (10%)	$72,5 \pm 8,1$	$68,5 \pm 4,1$
Сероз - папилляр аденокарцинома	4 (6,7%)	$70,9 \pm 6,8$	$66,4 \pm 7,5$
Жами	36 (60%)	P<0,05	

УЯ ва РЯ статистик камайиши брахитерапиядан кейин ўсма гистологик типидан қатъи назар bcl-2 гени экспрессияси сақланган беморларда кузатилган.

P53 гени мусбат булган 48 бемордан операциядан олдинги

брахитерапиядан кейин 42 (70%) беморда бу ген экспрессияси негатив бўлган (6-жад). Қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарциномали беморлар умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги (69,7±7,2 ва 68,8±7,4%) безсимон-ясси хужайрали БТС беморлари (68,8±4,2 и 66,9±4,7%) билан статистик тенг аҳамиятли бўлди. Сероз-папилляр аденокарциномали p53 гени экспрессияси сақланган беморлар умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги (64,9±5,7 ва 63,1±4,4%) қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарциномали ва безсимон-ясси хужайрали карциномали беморларга нисбатан (66,5±5,5 ва 64,9±7,3%; 66,3±7,3 ва 65,3±2,8%) статистик жиҳатдан анча паст бўлди ($p < 0,05$).

6-жадвал.

Операциядан олдинги нур даволашдан кейин мутант p53 ген экспрессияси негатив бўлган беморлар умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги

Патогистологик текширув натижаси	Беморлар сони (p53 ген экспрессияси йўқолган,%)	Умумий 3 йиллик яшовчанлик	Рецидивсиз 3 йиллик яшовчанлик
Юқори дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	10 (16,7%)	85,5 ± 4,9	82,4 ± 5,5
Ўртача дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	14 (23,3%)	76,9 ± 4,8	75,6 ± 4,6
Қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома	4 (6,7%)	69,7 ± 7,2	68,8 ± 7,4
Безсимон – ясси хужайрали карцинома	8 (13,3%)	68,8 ± 10,2	66,9 ± 8,7
Сероз-папилляр аденокарцинома	6 (10%)	67,6 ± 9,8	65,4 ± 8,5
Жами	42 (70%)	P<0,05	

Бачадон танаси саратонида операциядан олдинги нур даволаши билан ва нур даволашсиз радикал операция ўтказган БТС беморлар клиник-морфологик ва иммуногистокимёвий параметрлари ўрганилди. Кўрсаткичлар орасидаги ўзаро боғлиқлик ранг корреляцияси нопараметрик коэффициенти (τ) (Kendall Tau Correlations) ёрдамида аниқланди. Статистик аҳамиятга эга даража $p < 0,05$ олинди.

Асосий гуруҳда беморлар клиник-морфологик ва иммуногистокимёвий кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқлик характери 7-жадвалда келтирилган. 7-жадвалдан кўринишича, bcl-2, p53 экспрессияси ва миометрийга ўсма ўсиб кириш даражаси – T ($\tau = 0,469$ и $\tau = 0,700$; $p < 0,05$) орасида тўғри корреляцион боғланиш бор. Тадқиқотимизда bcl-2, p53 экспрессияси БТС хавфлилик даражаси - G ($\tau = 0,318$ и $\tau = 0,514$; $p < 0,05$) каби

омил билан тўғри корреляцияга эга бўлди. bcl-2 оқсили гамма-нурланиш, цитостатиклар, эркин радикаллар чақирадиган апоптозни олдини олиши мумкин. Тадқиқотимизда bcl-2 ва мутант ген p53 орасида корреляцион боғланиш ўрганилган, аммо бу генлар орасида корреляциянинг статистик аҳамиятига эришилмади ($p=0,131$).

7-жадвал.

Кендала (τ) (Kendall Tau Correlations) мезони ёрдамида корреляцион боғлиқлик характери

Кўрсаткич	Корреляция коэффиценти	P
Bcl-2 ва T	0,469	0,019
p53 ва T	0,700	0,001
Bcl-2 ва G	0,318	0,041
p53 ва G	0,514	0,010
Bcl-2 ва p53	0,165	0,131

бунда: Ишонч даражаси $p \leq 0,05$

T – ўсманинг миометрийга инвазия даражаси

G – ўсма дифференцировка даражаси

Шундай қилиб, апоптозга жавоб берувчи ўрганилаётган генлар БТС хавф потенциалини кўшимча характерлайди, чунки ўсма дифференцировка даражаси ва ўсма инвазия даражаси чамбарчас боғлиқ. Дифференцировка даражаси ва bcl-2 и p53 гиперэкспрессияси боғлиқлигини эътиборга олиб, бу кўрсаткичлар бачадон танаси саратони хавфлилик даражасини аниқроқ аниқлаши мумкин, деб хулоса қилса бўлади.

Диссертациянинг «**Бачадон танаси саратони бўлган беморлар ҳаёти ва касаллик авж олиши прогнози**» деб номланган бешинчи бобида бачадон танаси саратони билан хасталанган беморларнинг клиник-морфологик прогноз факторларига боғлиқ ҳаёти ва касаллик авж олиши прогнози таҳлил қилинди.

Хар бир клиник - морфологик ва иммуногистокимёвий (p53 ва bcl-2 генлар экспрессияси) учун хавфлар нисбати ва ишонч интервали (95%) хисобланди. «Бачадон танаси саратони I босқичида клиник-морфологик, иммуно-гистокимёвий белгиларга асосланиб беморларда яшовчанлик кўрсаткичини прогноз қилиш учун дастур» ЭҲМ учун №DGU 06189 яратилган дастур тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 апрелдаги 8н-р/159-сон маълумотномаси). Мазкур дастур бачадон танаси саратонида ташхисот самарадорлигини ошириш, даволаш-ташхисот тактикасини қулайташтириш, касаллик қайталанмаслиги давомийлигини узайтириш ва умумий яшовчанлик даражасини ошириш имконини берган.

Шундай қилиб, кўп факторли таҳлилга асосий клиник-морфологик омилларни кўшганда БТС беморларида ҳаёт прогнози учун мустақил омилларига беморлар ёши 50 дан юқори бўлиши, II патогенетик тип, ёндош экстрагенитал патология ҚД + ГК, семизлик III даражаси, қуйи дифференцирланган эндомиотриод аденокарцинома, сероз-папилляр

аденокарцинома, бачадон пастки учдан бир қисмида ўсманинг локализацияси, бачадон сероз қаватигача ўсма инвазияси, лимфаваскуляр инвазия каби гистологик белгилар, мутант p53 и bcl-2 генлари экспрессия даражаси, операция олди нур даволашдан кейин бу генлар экспрессиясининг сақланиб қолиши кирган.

Беморлар яшовчанлигини башоратлаш учун энг салмоқли омилларни инобатга олган ҳолда математик модель яратилди.

Регрессион таҳлил ёрдамида регрессия тенгламаси ҳисобланган:

$$Y=1,15 + 0,038X_1 - 0,404X_2 + 0,297X_3 - 0,202X_4 - 0,114X_5 + 0,211X_6 + 0,06X_7 - 0,067 X_8$$

Бунда: Y –регрессия даражаси миқдори;

1,15 регрессия коэффициенти миқдори;

X₁ – ёш (1 - 20-39 ёш; 2 - 40-49 ёш; 3 - 50-59 ёш; 4 – 60 ёш ва юқори);

X₂ – экстрагенитал касалликлари (1 – ГК ёки ҚД ёки Сем; 2 – ГК + ҚД ёки ГК + Сем ёки ҚД + Сем; 3 – ГК + ҚД + Сем.)

X₃ –БТС нинг патогенетик типи (1 – I; 2 – II;)

X₄ – ўсманинг бачадонда жойлашуви (1 – бачадон туби ва/ёки най бурчаклари; 2 – бачадон деворлари; 3 – бачадон танаси пастки учлиги; 4 – бачадон бутун бўшлиги;)

X₅ – ўсманинг мушакка инвазияси (1 – эндометрий чегарасида; 2 – миометрийнинг ½ гача; 3 - миометрийнинг ½ дан кўп ёки сероз қаватгача;)

X₆ – Бачадон қириндисида p53 ва bcl-2 нинг иммуногистокимёвий текшируви (1 - +; 2 - ++; 3 - +++);).

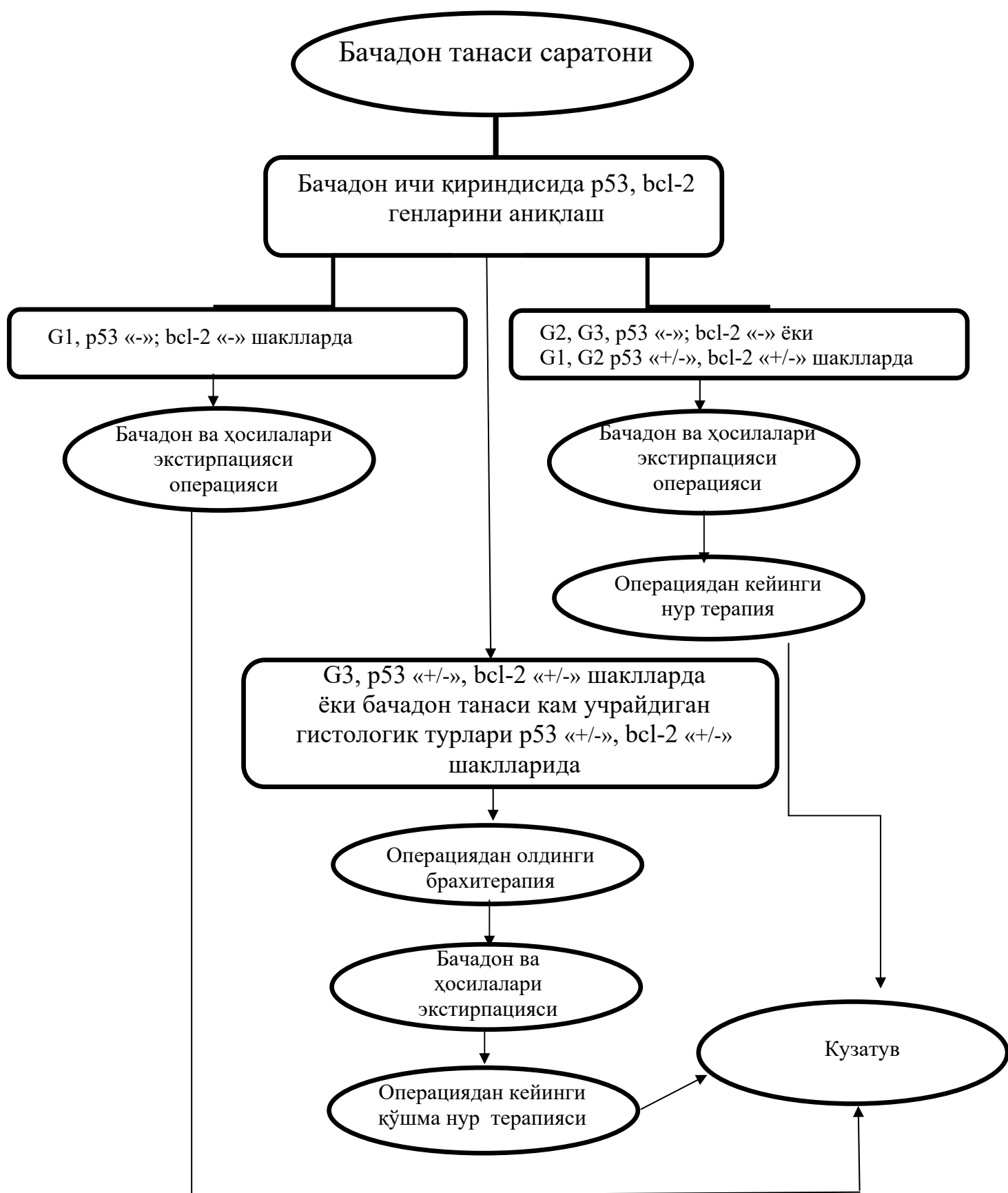
X₇ – Ўсманинг гистологик тури (1 – юқори дифференцирланган аденокарцинома; 2 – мўтадил дифференцирланган аденокарцинома; 3 – қуйи дифференцирланган аденокарцинома; 4 – БТС нинг кам учровчи турлари)

X₈ – жаррохлик амалиётидан кейинги материалда p53 ва bcl-2 нинг иммуногистокимёвий текшируви (1 - +; 2 - ++; 3 - +++);).

Айтиш жоиз-ки, p<0,5 бўлганда - прогноз нохуш, p>0,5 – прогноз яхши, бунда X² = 639,3.

БТС авж олиши башорати кўп омилли таҳлилида ва асосий клиник-морфологик омилларни қўшилганда БТС авж олиши мустақил хавф омилларига беморлар ёши 50 дан юқори бўлиши, II патогенетик тип, қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома, сероз-папилляр аденокарцинома, серозгача ўсма инвазияси, бачадон пастки учдан бир қисмида ўсманинг локализацияси, лимфаваскуляр инвазия, операция олди нур давосидан сўнг мутант p53 и bcl-2 генлари экспрессияси сақланиши кирган.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда бачадон танаси саратони I босқичида иммуногистокимёвий прогноз омилларига (p53 и bcl-2 генлари экспрессиясига) боғлиқ даволаш алгоритми тавсия қилинган (3-расм).



Расм 3. Бачадон танаси саратони I босқичида иммуногистокимиёвий прогноз омилларига боғлиқ даволаш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

«Бачадон танаси саратонида p53, bcl-2 генларининг аҳамияти ва уларнинг прогноздаги ўрни» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Стандарт даволанган 45 беморда уч йиллик умумий яшовчанлик комбинирланган давонинг стандарт ҳажмидан кейин $82 \pm 5,8\%$, рецидивсиз яшовчанлик - $69 \pm 8,6\%$ ($p \leq 0,05$); p53 ва bcl-2 генлар экспрессиясини инобатга олган ҳолда комбинирланган даволаш ҳажмига операциядан олдинги брахитерапия қўшилган беморлар гуруҳида бу кўрсаткичлар $87,1 \pm 9,3\%$ ва $74 \pm 6,9\%$ ($p \leq 0,05$) ни ташкил қилган.

2. БТСнинг қуйи дифференцирланган аденокарцинома, безсимон-ясси хужайрали ва сероз-папилляр карцинома гистологик турлари агрессив кечиши ва яшовчанлик кўрсаткичи пастлиги билан ажралиб туради. Қуйи дифференцирланган эндометриоид аденокарцинома ва безсимон-ясси хужайрали карциномада умумий ва рецидивсиз яшовчанлик деярли бир хил бўлган: $69,5 \pm 3,4\%$ ва $69,2 \pm 4,1\%$; $68,7 \pm 5,4\%$ ва $67,7 \pm 6,6\%$ ($p \leq 0,05$). Умумий ва рецидивсиз яшовчанликнинг энг юқори кўрсаткичи юқори дифференцирланган эндометриоид аденокарциномада ($90,0 \pm 5,4\%$ ва $82,7 \pm 6,7\%$ ($p \leq 0,05$)), энг паст кўрсаткичи эса сероз-папилляр аденокарциномали беморларда кузатилган ($63,7 \pm 4,6\%$, ва $61,9 \pm 3,8\%$ ($p \leq 0,05$)).

3. Асосий гуруҳда bcl-2 43 (71,6%) беморда, назорат гуруҳида эса 21 (46,7%) беморда позитив бўлган. Асосий гуруҳдаги 48 (80%), назорат гуруҳидаги 39 (86,7%) беморда мутант p53 гени экспрессияси кузатилган. Операциядан кейинги материаллар таҳлилида операциядан олдинги брахитерапиядан кейин 36 (60%) беморда ўсма bcl-2 неготив шаклга ўтган, 42 (70%) беморда мутант p53 ген экспрессияси аниқланмаган ва нур терапиясидан сўнг беморларнинг маълум бир қисмидагина генлар экспрессияси ўзгариши аниқланган.

4. bcl-2, p53 экспрессияси ва ўсманинг миометрийга ўсиб кириши - T ($\tau = 0,469$ ва $\tau = 0,700$; $p < 0,05$) ҳамда БТС хавфлилик даражаси - G ($\tau = 0,318$ ва $\tau = 0,514$; $p < 0,05$) ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган ва бу хавф омиллари билан генлар экспрессиясининг юқори даражаси бирга учраши касалликнинг янада агрессив кечишини билдиради.

5. Асосий клиник-морфологик омилларни эътиборга олганда, БТС беморларида ўлим хавфи мустақил омилларига 50дан юқори ёш, II патогенетик тип, ёндош экстрагенитал патология ҚД + ГК, семизлик III даража, гистологик тури, ўсма локализацияси ва инвазия чуқурлиги, мутант p53 ва bcl-2 генлар юқори экспрессияси, операциядан олдинги нур даволашдан кейин бу генлар экспрессиясининг йўқолмаслиги каби белгилар киради.

6. БТС беморларида умумий ва рецидивсиз яшовчанликнинг генлар (p53, bcl-2) экспрессиясига боғлиқлиги таҳлил қилинганда: хавфлар нисбати ва ишонч интервали НТдан кейин мутант p53 гени экспрессияси йўқолганда 3,67 (2,31-5,82), bcl-2 ген экспрессияси йўқолганда 2,67 (1,98-4,95) ни ташкил қилган. Бу БТС беморларида операциядан олдинги нур давоси билан комбинирланган даволаш ҳажмида кейинчалик натижалар яхшиланишини кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 04.12.2018. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТУРСУНОВА НОДИРА ИСРОИЛОВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОВ P53, BCL-2 ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ И
ИХ РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ**

14.00.14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.2.PhD/Tib660

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Атаханова Нигора Эргашевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Юсупбеков Абдоржон Ахмеджанович
доктор медицинских наук

Султанов Саидазим Насырович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина” Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04.12.2018.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №_____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383, Тел.:(+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки №_____ от _____ 2019 г.).

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

А.А.Адилходжаев,
Учёный секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х.Ходжибеков,
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире увеличивается заболеваемость раком среди женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. В настоящее время показатель заболеваемости раком эндометрия составляет 19,5 на 100 тыс. женского населения, а за последние 30 лет заболеваемость раком тела матки (РТМ) возросла в три раза. Рост заболеваемости раком тела матки можно объяснить «...увеличением средней продолжительности жизни и нарастанием частоты таких «заболеваний цивилизации» как ановуляция, хронический гиперэстрогенизм, бесплодие, миома матки и эндометриоз, сочетание их с нарушениями эндокринной функции и обмена веществ (ожирение, сахарный диабет, гиперинсулинемия, гиперлипидемия), что приводит к развитию синдрома нарушений в репродуктивной, обменной и адаптационных системах организма...»¹. Среди заболевших раком эндометрия наблюдается неуклонное увеличение удельного веса женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, которые составляют почти 40% от общего числа больных. В связи с этим выявление генетической предрасположенности и разработка эффективных схем лечения становится одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед медициной.

В мире проводятся научные исследования, посвященные диагностике рака тела матки и оценке значения генов в прогнозировании заболевания. Предложены стандартизированные методы лечения пациентов раком тела матки с учетом гистологического типа опухоли. В связи с этим большую актуальность приобретает иммуногистохимическое (ИГХ) исследование генов p53, bcl-2 до и после лучевой терапии (ЛТ) и изучение их влияния на прогноз заболевания, оценка корреляции между результатами анализа p53 и bcl-2, влияния прогностических факторов на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) пациенток, разработка нового подхода к эффективному лечению рака тела. Приоритетным является разработка комплекса мер, направленных на изучение заболеваемости, распространенности и прогнозирования рака тела матки, обоснование их применения, определение показаний и противопоказаний к различным схемам лечения. Большое значение имеет разработка комплекса оздоровительных мер, направленных на формирование перечня предложений с учётом иммуногистохимических признаков для лечения больных раком тела матки.

В нашей стране проводятся исследования для ранней диагностики, профилактики и снижения злокачественных онкологических заболеваний. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017-2021 гг. «...реализация комплексных мер, направленных на укрепление здоровья населения, обеспечение снижения показателей заболеваемости и повышение продолжительности жизни путем формирования здорового образа жизни и

¹ Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей. – Москва, 2016. – С. 180-183.

профилактики заболеваний, охраны материнства и детства...»² предложенные методы позволят поднять на новый уровень оказание современной качественной медицинской помощи, улучшить диагностику онкологических заболеваний, а использование современных технологий будет способствовать значительному снижению частоты жизнеугрожающих состояний, увеличению продолжительности жизни населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренным в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Рак тела матки (РТМ) к концу прошлого столетия стал ведущей онкогинекологической патологией как в экономически развитых, так и в развивающихся странах (А.Д.Тагачинов, 2015). Ведущим симптомом современного клинического проявления рака эндометрия является его нестандартное течение, раннее метастазирование в яичники, влагалище, лимфатические узлы малого таза. По данным литературы, частота рецидивов достигает в среднем 50%; трехлетняя выживаемость составляет 57,3%, а пятилетняя – только 30%, тогда как при эндометриоидных формах рака этот показатель превышает 75% (Ю.С.Сидоренко, 2016). К настоящему времени пересмотрена точка зрения на РТМ как на онкологическое заболевание с благоприятным течением и прогнозом (A.Pfleiderer, 2017). По сводным данным Международной федерации акушеров и гинекологов 5-летнего излечения при РТМ удается добиться только у 67,7% больных, в то время как 22,4% пациенток погибает в 5-летний срок наблюдения от рецидивов и метастазов опухоли. Лечение неэффективно у каждой пятой пациентки (F.Peterson, 2016).

В зарубежных странах проведен ряд исследований по определению поведения злокачественных опухолей и роль митотического индекса и инвазивного роста (M. Esteller.,2019); о роли мутантного p53, обладающего негативным доминантным ингибирующим действием по отношению к нормальному p53 (I.K. Doyle, 2015); у пациентов с врожденной миссенс -

²Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947-«О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 гг.» от 7 февраля 2017 года.

мутацией p53 приобретение рака (G.Bougeard, 2018; Y.Zerdoumi, 2015); стойкое увеличение p53 в светлоклеточной опухоли (B. Nordstrom и др., 2016); роль протоонкогена Bcl-2 при ингибировании апоптоза (M.Dole, 2014).

В настоящее время в Узбекистане проведены ряд работ в области эпидемиологии, диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных опухолей различных органов, доказаны факторы молекулярно – генетического прогнозирования клеток злокачественных опухолей: индукторы апоптоза p53 и bcl-2, а также пролиферация маркера Ki-67 (Д.М.Низамов, 2012); выявлены распространенность заболеваний шейки матки у беременных женщин и предложен алгоритм необходимых мер (М.А.Юсупова, 2017), разработан ранняя диагностика патологии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии (Д.Ю.Юлдашева, 2017), но не доказана роль генов p53 и bcl-2 при раке тела матки и их роль в прогнозировании.

Таким образом, разработка оптимальной тактики лечения больных РТМ и определение в ней роли хирургического лечения, лучевых методов воздействия с учетом клинико-морфологических признаков заболевания остается актуальной проблемой современной онкологии. Из вышеизложенного следует, что проблема лечения больных раком эндометрия окончательно не решена, в частности до конца не изучены значение и оптимальная последовательность использования различных методов терапии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа внесена в план научно-исследовательских работ ТМА «Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний» (номер Государственной регистрации 006.01.03002; 2015-2018гг.).

Целью исследования является улучшение результатов лечения рака тела матки у больных, путем разработки дифференцированного подхода к комбинированному лечению и определение роли генов p53 и bcl-2 в прогнозировании заболевания.

Задачи исследования:

проанализировать результаты лечения больных РТМ после проведения стандартных методов лечения;

проанализировать результаты лечения РТМ в зависимости от гистологического подтипа опухоли;

провести анализ результатов иммуногистохимического исследования генов p53, bcl-2 у больных РТМ до и после лучевой терапии;

определить корреляционную связь между значениями анализов генов p53 и bcl-2 и оценить их роль в прогнозировании исхода заболевания;

выявить особенности влияния прогностических факторов на общую и безрецидивную выживаемость пациенток;

на основе полученных данных разработать новые подходы к лечению и предложить алгоритм лечения больных РТМ.

Объектом исследования явились 105 больных раком тела матки, в 2015-2017 гг. находившихся на обследовании и лечении в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии. Критерием отбора больных для включения в исследование был морфологически верифицированный диагноз РТМ I стадии.

Предметом исследования являются данные амбулаторных карт (025/у), историй болезней (форма 003/у), контрольных карт диспансерного наблюдения (форма 030/у), карт облучения больных (форма 051/у), заключения гистологических и иммуногистохимических исследований больных РТМ.

Методы исследования. При выполнении работы использованы лабораторные, клинические, иммуногистохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены изменения экспрессии p53 и bcl-2 в опухоли с помощью иммуногистохимического исследования у больных РТМ после предоперационной лучевой терапии;

выявлена прямая корреляция экспрессии генов p53 и bcl-2 с факторами риска, такими как степень злокачественности опухоли и уровень инвазии в миометрии;

установлены такие факторы, как локализация опухоли в матке, редкие гистологические формы, сохранение экспрессии генов p53 и bcl-2 после предоперационной лучевой терапии, которые влияют на возникновение рецидивов и метастазов при РТМ после первичного лечения;

обосновано применение предоперационной брахитерапии при РТМ I стадии при сочетании высокой экспрессии генов p53 и bcl-2 с такими гистологическими типами, как низкодифференцированная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточная и серозно-папиллярная карциномы, учитывая неблагоприятный прогноз заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

проанализированы результаты лечения по гистологическим подтипам у пациенток с раком тела матки;

выявлено изменение экспрессии генов p53 и bcl-2 иммуногистохимическим методом до и после лучевой терапии больных раком тела матки;

определено влияние прогностических факторов на общую и безрецидивную выживаемость больных;

предложена прогностическая модель прогрессирования заболевания с учетом факторов риска рака тела матки;

усовершенствовано комбинированное лечение рака тела матки I стадии с включением неоадьювантной лучевой терапии в зависимости от характеристики опухоли.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается применением теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным числом больных, обработкой полученных данных современными, взаимодополняющими общеклиническими, иммуногистохимическими и статистическими методов. Заключение и полученные результаты подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют теоретическую значимость и объясняют влияние прогностических факторов на общую и безрецидивную выживаемость больных. Даны также рекомендации по современному подходу к лечению в зависимости от гистологического подтипа рака тела матки.

Практическая значимость результатов исследования заключается в ранней диагностике рака тела матки и оценке роли генов p53 и bcl-2 в прогнозировании течения заболевания. На основе полученных результатов в практику внедрен алгоритм лечения рака тела матки.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов изучения значения генов p53 и bcl-2 при раке тела матки и их роли в прогнозировании:

утверждены методические рекомендации «Дифференцированный метод лечения рака тела матки на основании определения экспрессии генов p53 и bcl-2» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-р/99 от 06.05.2019 года). Методические рекомендации позволили повысить эффективность диагностики, оптимизировать лечебно-диагностическую тактику, увеличить продолжительность безрецидивного периода и уровень общей выживаемости;

полученные научные результаты изучению значения генов p53 и bcl-2 при раке тела матки и их роли в прогнозировании внедрены в практическое здравоохранение, в том числе используются в работе Сурхандарьинского и Кашкадарьинского филиалов Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/104 от 12.06.2019 года). Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволило повысить качество жизни пациенток, увеличить экономическую эффективность путем уменьшения общей стоимости лечения за счёт увеличения продолжительности безрецидивного периода и показателя общей выживаемости.

Апробация научных результатов. Результаты работы доложены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3-х международных и 3-х республиканских.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 2 – в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти

глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** показаны актуальность и востребованность проведенного исследования, отражены цель и задачи, даны характеристики объекта и предмета исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, дан список внедрений в практику результатов исследования, а также сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современные подходы к диагностике и лечению рака тела матки»** представлен обзор литературы, в котором проанализированы данные о состоянии проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и прогноза РТМ. Сделан акцент на неопределенности многих аспектов прогноза рака эндометрия. Делается заключение о целесообразности совершенствования научных изысканий в поиске построения точного прогноза при РТМ, учитывающего все прогностические факторы в совокупности. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Вторая глава диссертации **«Клиническая характеристика больных и методы исследования»** содержит информацию о пациентках, а также о методах, использованных в исследовании.

Материалом для исследования явились амбулаторные карты больных (форма 025/у), истории болезни (форма 003/у), контрольные карты диспансерного наблюдения (форма 030/у), карты облучения больных (форма 051/у), ответы гистологических исследований больных, находившихся на обследовании и лечении в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии в 2015-2017 гг. Критерием отбора больных для включения в исследование был морфологически верифицированный диагноз РТМ I стадии. По данным городского канцер-регистра, в городском филиале амбулаторное или стационарное лечение в 2015 году получали 976 больных РТМ I-IV стадий, в 2016 г. – 880, в 2017 г. – 918. После первоначального изучения медицинской документации и пересмотра гистологических заключений в исследование были включены 105 больных с I стадией, у которых применялись различные методы лечения.

Больные были разделены на 2 группы. В **основную группу** включены 60 больных, получавшие предоперационную брахитерапию на аппарате «Moulti Soursce BEBIG» (СОД=16-20 Гр) и оперированные в течение 48-72 часов в объеме экстирпация матки с придатками. В дальнейшем эти пациентки получали сочетанную лучевую терапию: брахитерапия СОД = 30 Гр (от 2-х этапов) и ДГТ

СОД= 44-46 Гр, итого эквивалентно суммарная очаговая доза = 85 Гр на точку А. Контрольную группу составили 45 пациенток, которые сразу после кюретажа полости матки были оперированы в объеме экстирпации матки с придатками, а затем в плановом порядке получали сочетанную лучевую терапию: ДГТ СОД=44-46Гр, брахитерапии СОД=20 Гр.

Весь биологический материал, полученный при выскабливании полости матки и в результате операции, был подвергнут иммуногистохимическому исследованию. Путем иммуногистохимического метода изучались мутантный ген p53 и регулятор апоптоза bcl-2.

С помощью кодификатора, состоящего из 55 пунктов, больные были распределены в зависимости от возраста, возраста начала менструации и длительности менструального цикла, количества беременностей, показателей менструальной функции, характера экстрагенитальной патологии, патогенетического типа РТМ, сопутствующих гинекологических заболеваний, основных жалоб при поступлении в стационар. Больные проходили гинекологический осмотр, УЗИ малого таза и брюшной полости, рентгеноскопию грудной клетки, RRS, ирригоскопию и МРТ малого таза.

Всем 105 больным было произведено диагностическое раздельное выскабливание полости матки с последующей гистологической верификацией. Гистологический диагноз уточняли в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ (2003).

У 41 (68,4%) пациентки основной группы была диагностирована эндометриоидная аденокарцинома, в том числе высокодифференцированная аденокарцинома - у 19 (31,7%), умеренно дифференцированная - у 16 (26,7%), низкодифференцированная – у 6 (10,0%). Наблюдались также редкие формы рака тела матки, такие как железисто-плоскоклеточная карцинома - у 9 (15%), серозно-папиллярная карцинома - у 10 (16,7%). В контрольной группе гистологическое больные были распределены следующим образом: с эндометриоидной аденокарциномой - 27 (60%), в том числе с высокодифференцированной – 20 (44,5%), с умеренно дифференцированной - 5 (11,1%), с низкодифференцированной - 2 (4,4%), с железисто-плоскоклеточной карциномой - 11 (24,4%), с серозно-папиллярной карциномой - 7 (15,6%).

В третьей главе диссертации **«Результаты иммуногистохимического исследования больных РТМ I стадии в зависимости от p53 и bcl-2»** описаны результаты иммуногистохимического исследования, а также изучено прогрессирование заболевания после комбинированного лечения РТМ (получено рационализаторское предложение «Значение генов p53 и bcl-2 при раке тела матки и их роль в прогнозировании» №762 от 10.09.2018г).

Интенсивность ИГХ окрашивания p53 оценивали, как негативную (нет окрашивания), слабоположительную (<5% окрашенных клеток), умеренно положительную (>5% средней интенсивности окраски) и сильно положительную (>5% высокой интенсивности окраски). При оценке ИГХ окрашивания bcl-2 использовали полуколичественный метод: 0 баллов -отсутствие окрашивания; + (1балл)-более 20% клеток со слабой интенсивностью окрашивания цитоплазмы;

++ (2балла)-умеренное окрашивание цитоплазмы; +++ (3балла)-интенсивное окрашивание цитоплазмы (рис. 1, 2).

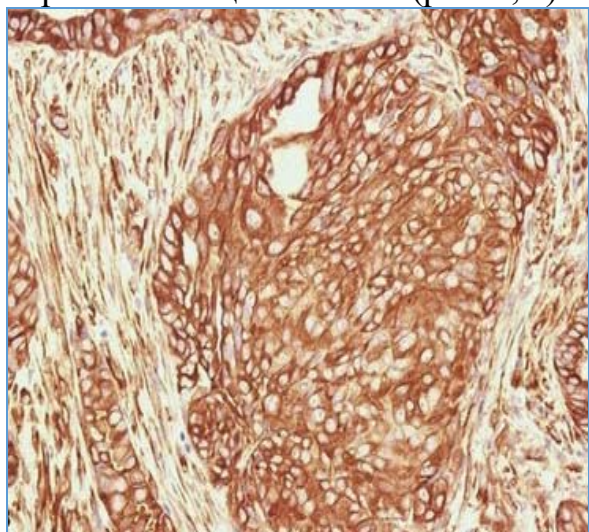


Рис. 1. Иммуноокрашивание p53, 3+; ИГХ-окрашивание; X 400

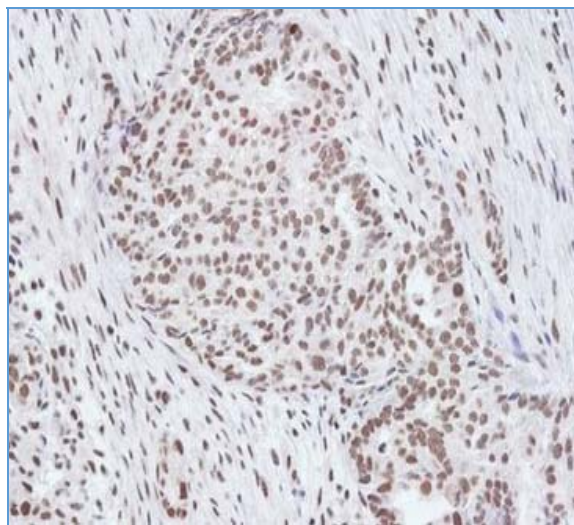


Рис. 2. Иммуноокрашивание bcl-2, 2+; ИГХ-окрашивание; X 400

В табл.1 дана характеристика основной и контрольной группы больных по распределению bcl-2 в зависимости от гистологического типа.

Таблица 1.

Распределение bcl-2 положительных больных в зависимости от гистологического типа.

Результат патогистологического Исследования	Основная группа		Контрольная группа	
	Число больных	Доля больных (%)	Число больных	Доля больных (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	19	31,7%	17	37,8%
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	10	16,7%	2	4,4%
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	4	6,7%	2	4,4%
Железисто- плоскоклеточная карцинома	6	10%	4	8,9%
Серозно-папиллярная аденокарцинома	4	6,7%	6	13,3%
Итого	43	71,6%	31	68,9%

Распределение больных экспрессируемых p53 в зависимости от гистологического типа приведена в табл 2.

Таблица 2.

Распределение больных экспрессируемых p53 в зависимости от гистологического типа.

Результат патогистологического Исследование	Основная группа		Контрольная группа	
	Число больных	Доля больных (%)	Число больных	Доля больных (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	10	16,7%	14	31,1%
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	14	23,3%	5	11,1%
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	6	10%	2	4,4%
Железисто- плоскоклеточная карцинома	9	15%	11	24,5%
Серозно-папиллярная аденокарцинома	9	15%	7	15,6%
Итого	48	80%	39	86,7%

При изучении экспрессии генов bcl-2 и p53 была выявлена прямая корреляция между уровнем экспрессии и дифференцировкой опухоли. Так, все пациентки с высокодифференцированной аденокарциномой имели уровень экспрессии bcl-2 и p53 “+”, тогда как при редких формах РТМ и низкодифференцированной аденокарциноме наблюдалась высокая экспрессия этих генов: “+++”.

Анализ послеоперационного материала показал, что после предоперационной брахитерапии у 15 (78,9%) больных с высокодифференцированной, у 8 (80,0%) с умеренно дифференцированной и у 3 (75,0%) с низкодифференцированной аденокарциномой, а также у всех больных с редкими формами рака тела матки опухоль стала bcl-2 негативной. Отсутствию экспрессии мутантного p53 гена наблюдалось у 10 (100,0%) больных с высокодифференцированной, у 14 (100,0%) – с умеренно дифференцированной и у 4 (66,7%) с – низкодифференцированной аденокарциномой, а также у 8 (88,9%) пациенток с железисто-плоскоклеточной карциномой и у 6 (66,7%) – с серозно-папиллярной карциномой ($p \leq 0,05$). В контрольной группе значение bcl-2 и мутантного p53 в послеоперационном материале оставалось таким же, как при соскобе эндометрия, т.е. без изменений.

Прогрессирование РТМ отмечалось у 11 из 60 (18,3%) больных основной и у 18 из 45 (40,0%) – контрольной группы. Медиана

безрецидивного периода составила 21,05 месяца (6,1-36,0 месяца) у пациенток основной и 13,75 месяца (3,2-24,3 месяца) – контрольной группы.

Для последующего анализа факторов риска различных вариантов прогрессирования РТМ мы выделили местное, регионарное и отдаленное прогрессирование, а также их комбинации. В основной группе у 3 из 11 (5,0%) больных с прогрессированием оно носило местный характер (рецидив в культе влагалища, метастазы во влагалище, параметриальные инфильтраты), у 2 (3,3%) – регионарный (метастазы в тазовых и поясничных лимфатических узлах), у 3 (5,0%) больных выявлены отдаленные метастазы. Комбинированные варианты прогрессирования встречались с одинаковой частотой. Сочетание отдаленных метастазов и поражения регионарных лимфатических узлов имело место у 1 (1,7%) больной, сочетание местного и отдаленного прогрессирования – у 1 (1,7%), сочетание местного и регионарного прогрессирования – также у 1 (1,7%).

В контрольной группе у 6 из 18 (33,3%) больных прогрессирование носило местный характер (рецидив в культе влагалища, метастазы во влагалище, параметриальные инфильтраты), у 3 (16,7%) – регионарный (метастазы в тазовых и поясничных лимфатических узлах), у 4 (22,2%) пациенток выявлены отдаленные метастазы. Сочетание отдаленных метастазов и поражения регионарных лимфатических узлов отмечалось у 2 (11,1%) наблюдаемых женщин. Сочетание местного и отдаленного прогрессирования наблюдалось у 2 (11,1%) обследованных, сочетание местного и регионарного прогрессирования у 1 (5,6%).

Таким образом, в 1-й группе местное прогрессирование зарегистрировано у 5 из 60 (8,3%) больных, регионарное – у 4 (6,7%), отдаленное – у 5 (8,3%). Во 2-й группе местное прогрессирование отмечалось у 9 из 45 (20%) больных, регионарное – у 5 (11,1%), отдаленное – у 8 (17,8%).

В четвертой главе диссертации **«Выживаемость больных раком тела матки в зависимости от факторов прогноза»** анализируется выживаемость больных в зависимости от факторов прогноза. Мы проанализировали общую и безрецидивную выживаемость больных РТМ, включенных в исследование, в зависимости от таких клиничко-морфологических факторов прогноза, как возраст, возраст начала и длительность менструальной функции, количество беременностей, частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний (гипертоническая болезнь – ГБ, сахарный диабет – СД, ожирение – Ож), а также патогенетический типа РТМ, стадия по классификации FIGO, глубина инвазии миометрия, размеры первичной опухоли, распространение на перешеек матки, наличие опухолевых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, гистологический тип, степень дифференцировки, уровень экспрессии мутантного p53 и регулятора апоптоза bcl-2, а также в зависимости от метода лечения.

Анализ зависимости общей и безрецидивной выживаемости больных РТМ от возраста проводился по возрастным группам (табл. 3).

Таблица 3.

Общая и безрецидивная выживаемость больных РТМ в зависимости от возраста.

Возрастные группы	Н (основная группа)	Трехлетняя выживаемость	Н (контрольная группа)	Трехлетняя выживаемость	Р
50 лет и менее	17 (28,3%)	$\frac{88,2 \pm 5,9^*}{82,3 \pm 5,2}$	14(31,1%)	$\frac{85,7 \pm 2,8^*}{71,4 \pm 4,4}$	0,05
51-60 лет	31 (51,7%)	$\frac{87,1 \pm 3,6}{74,1 \pm 1,9}$	18(40%)	$\frac{83,3 \pm 4,5}{66,7 \pm 6,8}$	0,05
61-90 лет	12 (20%)	$\frac{83,3 \pm 1,9}{66,7 \pm 2,2}$	13(28,9%)	$\frac{76,8 \pm 5,6}{53,8 \pm 2,2}$	0,05

Примечание:* в числителе показатель ОВ, в знаменателе – БРВ.

Выживаемость анализировали в зависимости от массы тела женщин и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Обращает на себя внимание тот факт, что самые низкие показатели в обеих группах были у больных с недостаточностью массы тела и с ожирением III степени.

Общая и безрецидивная выживаемость больных с сочетанием ГБ+СД (1-я группа соответственно $76,7 \pm 4,9$ и $74,6 \pm 2,6\%$, 2-я группа – $75,8 \pm 5,5$ и $73,9 \pm 2,4$) оказалась статистически значимо ниже, чем в других группах. Общая и безрецидивная выживаемость больных РТМ IA стадии (инвазия до $\frac{1}{2}$ миометрия: $89,7 \pm 2,5$ и $79,4 \pm 1,4\%$) была статистически значимо выше, чем у пациенток с РТМ IB и IC (инвазия более $\frac{1}{2}$ миометрия, инвазия до серозы: $86,6 \pm 5,2$ и $73,3 \pm 5,2\%$; $83,3 \pm 6,4$ и $66,7 \pm 4,4$) (табл. 4).

Таблица 4.

Общая и безрецидивная выживаемость больных в зависимости от мышечной инвазии опухоли.

Мышечная инвазия	Н (основная группа)	Трехлетняя выживаемость	Н (контрольная группа)	Трехлетняя выживаемость	Р
До $\frac{1}{2}$ миометрия	39 (65,0%)	$\frac{89,7 \pm 2,5}{79,4 \pm 1,4}$	28 (62,2%)	$\frac{89,2 \pm 2,5}{71,4 \pm 6,2}$	0,05
Более $\frac{1}{2}$ миометрия	15 (25,0%)	$\frac{86,6 \pm 5,2}{73,3 \pm 6,4}$	13 (28,9%)	$\frac{76,9 \pm 4,7}{61,5 \pm 5,6}$	0,05
До серозы	6 (10%)	$\frac{83,3 \pm 5,2}{66,7 \pm 4,4}$	4 (8,9%)	$\frac{75,1 \pm 3,4}{50,1 \pm 7,5}$	0,05

Примечание:* в числителе показатель ОВ, в знаменателе – БРВ.

Отдельно проанализированы общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость больных с высоко-, умеренно и низкодифференцированной

эндометриоидной аденокарциномой и редкими формами рака тела матки. У больных с низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой и железисто-плоскоклеточной карциномой общая и безрецидивная выживаемость была почти одинаковой, составив соответственно $69,5 \pm 3,4$ и $69,2 \pm 4,1\%$; $68,7 \pm 5,4$ и $67,7 \pm 6,6\%$. Высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости были в группе с высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой – соответственно $90,0 \pm 5,4$ и $82,7 \pm 6,7\%$. Самые низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости были у больных с серозно-папиллярной аденокарциномой. Так, в основной группе общая выживаемость составляла $63,7 \pm 4,6\%$, безрецидивная – $61,9 \pm 3,8\%$, в контрольной группе – соответственно $60,2 \pm 5,1$ и $57,9 \pm 7,4\%$.

Также проанализирована общая и безрецидивная выживаемость больных, у которых исчезла экспрессия мутантного гена p53 и bcl-2. После лучевой терапии у 36 (60%) из 43 bcl-2 экспрессируемых пациенток наблюдалось исчезновение экспрессии этого гена. Трехлетняя общая выживаемость была самой высокой у больных с высокодифференцированной аденокарциномой – $84,5 \pm 7,5\%$, безрецидивная трехлетняя выживаемость – $81,9 \pm 4,9\%$. Низкие показатели общей и безрецидивной трехлетней выживаемости были в группе больных с низкодифференцированной аденокарциномой и серозно-папиллярной карциномой с негативной экспрессией bcl-2: при низкодифференцированной аденокарциноме – $73,7 \pm 6,2$ и $70,9 \pm 4,4\%$, при серозно-папиллярной карциноме – $70,9 \pm 6,8$ и $66,4 \pm 7,5\%$. Статистически значимое снижение как общей, так и безрецидивной выживаемости отмечалось у больных, у которых экспрессия гена bcl-2 после брахитерапии сохранялась независимо от гистологического типа опухоли (табл. 5).

Результаты анализа общей и безрецидивной выживаемости больных РТМ, у которых не экспрессировался мутантный ген p53 после лучевой терапии показали, что из 48 больных которые имеют высокую экспрессию мутантного гена p53, после предоперационной брахитерапии у 42 (70%) больных этот ген стал негативным.

Общая и безрецидивная выживаемость больных низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой ($69,7 \pm 7,2$ и $68,8 \pm 7,4\%$) была статистически значимо таковой у больных с железисто-плоскоклеточным РТМ ($68,8 \pm 4,2$ и $66,9 \pm 4,7\%$). Общая и безрецидивная выживаемость больных серозно – папиллярной аденокарциномой с сохраненной экспрессией p53 после ЛТ ($64,9 \pm 5,7$ и $63,1 \pm 4,4\%$) оказалась статистически значимо ниже аналогичных показателей для низкодифференцированной аденокарциномой и железисто-плоскоклеточной карциномой ($66,5 \pm 5,5$ и $64,9 \pm 7,3\%$; $66,3 \pm 7,3$ и $65,3 \pm 2,8\%$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии на прогноз данного гистологического типа РТМ (табл 6).

Таблица 5.

Общая и безрецидивная выживаемость больных, у которых bcl-2 положительные гены неэкспрессировались после предоперационной ЛТ.

Гистологический тип	Число и % больных (у которых исчезла экспрессия гена bcl-2)	Общая 3-летняя выживаемость	Безрецидивная 3-летняя выживаемость
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	15 (25%)	84,5 ± 7,5	81,9 ± 4,9
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	8 (13,3%)	78,5 ± 7,6	76,6 ± 7,6
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	3 (5%)	73,7 ± 6,2	70,9 ± 4,4
Железисто - плоскоклеточная карцинома	6 (10%)	72,5 ± 8,1	68,5 ± 4,1
Серозно - папиллярная аденокарцинома	4 (6,7%)	70,9 ± 6,8	66,4 ± 7,5
Итого	36 (60%)	P < 0,05	

Таблица 6.

Общая и безрецидивная выживаемость больных, у которых мутантные p53 гены стали негативными после предоперационной лучевой терапии

Гистологический тип	Число и % больных (у которых исчезла экспрессия гена p53)	Общая 3-летняя выживаемость	Безрецидивная 3-летняя выживаемость
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	10 (16,7%)	85,5 ± 4,9	82,4 ± 5,5
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	14 (23,3%)	76,9 ± 4,8	75,6 ± 4,6
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	4 (6,7%)	69,7 ± 7,2	68,8 ± 7,4
Железисто- плоскоклеточная карцинома	8 (13,3%)	68,8 ± 4,2	66,9 ± 4,7
Серозно-папиллярная аденокарцинома	6 (10%)	67,6 ± 9,8	65,4 ± 8,5
Итого	42 (70%)	P < 0,05	

Нами были изучены корреляционные связи между клинимо-морфологическими и иммуногистохимическими параметрами при раке тела матки после предоперационной лучевой терапии и радикальной операции и в группе пациенток после радикальных операций по поводу рака тела матки без предоперационной лучевой терапии. Взаимосвязь между показателями определялась при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции τ (Kendall Tau Correlations). Статистически значимыми считали различия, удовлетворяющие $p < 0,05$.

Данные о характере корреляций между клинимо-морфологическими и иммуногистохимическими показателями в основной группе пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Характер корреляционных связей с использованием критерия Кендала (τ) (Kendall Tau Correlations)

Показатель	Коэффициент корреляции τ	P
bcl-2 и T	0,469	0,019
p53 и T	0,700	0,001
bcl-2 и G	0,318	0,041
p53 и G	0,514	0,010
bcl-2 и p53	0,165	0,131

Здесь: Уровень достоверности $p \leq 0,05$, T – уровень инвазии опухоли, G – степень дифференцировки опухоли

Как видно из таблицы 7, выявлена прямая корреляционная связь между экспрессией bcl-2, p53 и степенью прорастания опухолью миометрия – T ($\tau = 0,469$ и $\tau = 0,700$; $p < 0,05$) и степенью злокачественности PTM – G ($\tau = 0,318$ и $\tau = 0,514$; $p < 0,05$). В нашем исследовании была также изучена корреляционная зависимость между экспрессией bcl-2 и мутантного гена p53, но статистическая значимость корреляции между этими генами не была достигнута ($p = 0,131$).

Таким образом, изученные гены, ответственные за апоптоз, дополнительно характеризуют злокачественный потенциал рака тела матки, так как тесно связаны со степенью дифференцировки новообразования и уровнем инвазии опухоли. Учитывая тесную взаимосвязь степени дифференцировки и гиперэкспрессии bcl-2 и p53, можно сделать вывод, что эти показатели могли бы стать одним из критериев, которые позволили бы точнее определить степень злокачественности рака тела матки.

В пятой главе диссертации «Прогноз жизни больных раком тела матки и прогрессирования заболевания» анализируется прогноз жизни больных в зависимости от клинимо-морфологических факторов.

Были изучены отношение рисков и доверительный интервал (95%) для каждого клинимо-морфологического и иммуногистохимического (экспрессия генов p53 и bcl-2) факторов прогноза. Разработана программа для ЭВМ

№DGU 06189 от 26.03.2019г. «Программа для прогнозирования выживаемости больных раком тела матки I стадии в зависимости от клинико-морфологических, иммуногистохимических характеристик».

Таким образом, независимыми факторами риска смерти больных РТМ оказались возраст старше 50 лет, II патогенетический тип, сопутствующая экстрагенитальная патология (СД+ГБ), ожирение III степени, редкие гистологические формы, локализация опухоли в нижней трети матки, инвазия до серозной оболочки матки, наличие лимфоваскулярной инвазии, высокая экспрессия мутантного гена p53 и bcl-2, а также сохранение экспрессии этих генов после предоперационной лучевой терапии.

Для прогнозирования выживаемости больных РТМ в зависимости от факторов прогноза была создана математическая модель. С помощью регрессионного анализа вычислено уравнение регрессии, имеющее следующий вид:

$$Y = 1,15 + 0,038X_1 - 0,404X_2 + 0,297X_3 - 0,202X_4 - 0,114X_5 + 0,211X_6 + 0,06X_7 - 0,067X_8$$

где Y – значение уровня регрессии; 1,15 – значение коэффициента регрессии свободного члена;

X₁ – возраст (1 - 20-39 лет; 2 - 40-49 лет; 3 - 50-59 лет; 4 – более 60 лет);

X₂ – экстрагенитальные патологии (1 – ГБ или СД или Ож; 2 – ГБ + СД или ГБ + Ож или СД + Ож; 3 – ГБ + СД + Ож.)

X₃ – патогенетический тип РТМ (1 – I; 2 – II;)

X₄ – локализация опухоли в матке (1 - дно матки или/и трубный угол; 2 - стенки матки; 3 – нижняя треть тела матки; 4 - вся полость матки;)

X₅ – мышечная инвазия опухоли (1 - в пределах эндометрия; 2 - до ½ миометрия; 3 - более ½ миометрия или до серозы;)

X₆ – иммуногистохимическое исследование p53 и bcl-2 при соскобе (1 - +; 2 - ++; 3 - +++;)

X₇ – гистологический тип опухоли (1 - высокодифференцированная аденокарцинома; 2 - умереннодифференцированная аденокарцинома; 3 - низкодифференцированная аденокарцинома; 4 – редкие формы РТМ)

X₈ – иммуногистохимическое исследование p53 и bcl-2 после операционного материала (1 - +; 2 - ++; 3 - +++;)

Следует отметить, что при значении $p < 0,5$ - прогноз неблагоприятный, а при $p > 0,5$ - прогноз хороший, при этом $X^2 = 639,3$.

При проведении многофакторного анализа прогноза прогрессирования РТМ независимыми факторами риска прогрессирования РТМ оказались возраст старше 50 лет, II патогенетический тип опухоли, низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома и серозно – папиллярная аденокарцинома, инвазия опухоли до серозы, локализация опухоли в нижней трети матки, сохранения экспрессии мутантного гена p53 и bcl-2 после лучевой терапии.

Предложен алгоритм лечения рака тела матки I стадии в зависимости от иммуногистохимических факторов прогноза (рис.3)

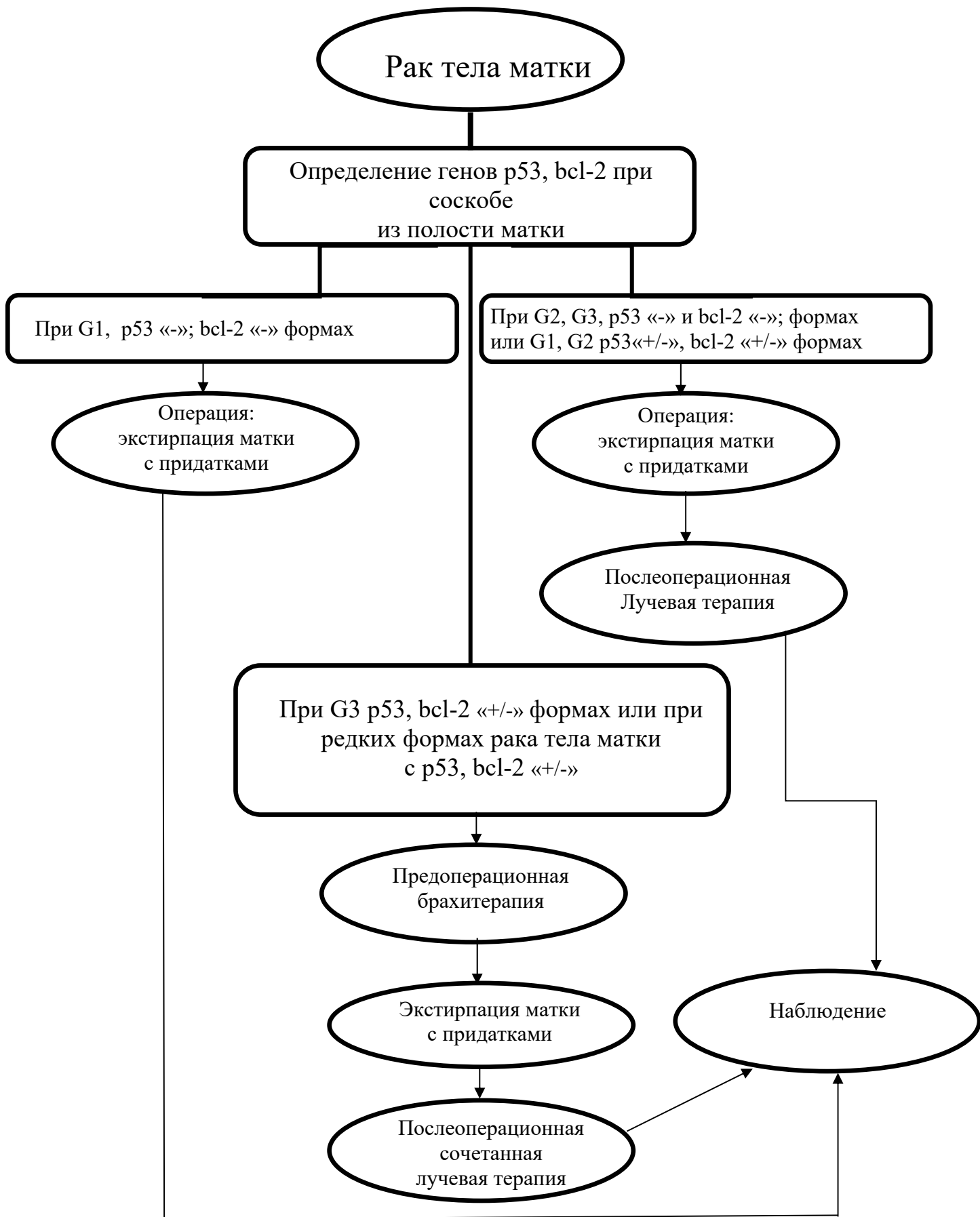


Рис. 3. Алгоритм лечения рака тела матки I стадии в зависимости от иммуногистохимических факторов прогноза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация доктора философии (PhD) на тему: «Значение генов p53, bcl-2 при раке тела матки и их роль в прогнозировании» позволяет представить следующие выводы:

1. Трехлетняя общая выживаемость после стандартного объема комбинированного лечения составила $82 \pm 5,8\%$, безрецидивная $69 \pm 8,6\%$ ($p \leq 0,05$), тогда как эти показатели составили $87,1 \pm 9,3\%$ и $74 \pm 6,9\%$ ($p \leq 0,05$) в группе больных, где была добавлена предоперационная брахитерапия к объему комбинированного лечения у больных РТМ I стадии в зависимости от экспрессии генов p53 и bcl-2.

2. Отмечается агрессивное течение и низкие показатели выживаемости РТМ I стадии у больных с низкодифференцированной аденокарциномой, железисто-плоскоклеточной и серозно-папиллярной карциномой. Наблюдались почти одинаковые показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных с низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой и железисто - плоскоклеточной карциномой: $69,5 \pm 3,4\%$ и $69,2 \pm 4,1\%$; $68,7 \pm 5,4\%$ и $67,7 \pm 6,6\%$, соответственно ($p \leq 0,05$). Высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости были в группе с высокодифференцированной аденокарциномой ($90,0 \pm 5,4\%$ и $82,7 \pm 6,7\%$ ($p \leq 0,05$)), когда как самые низкие показатели были у больных с серозно-папиллярной аденокарциномой ($63,7 \pm 4,6\%$ и $61,9 \pm 3,8\%$ ($p \leq 0,05$)).

3. В основной группе bcl-2 позитивными были 43 (71,6%) больных, в контрольной группе 21 (46,7%) больных. Мутантный ген p53 экспрессировал у 48 (80%) больных и у 39 (86,7%) больных, соответственно. При изучении анализа послеоперационных материалов выявлено, что после предоперационной брахитерапии у 36 (60%) из 43 больных опухоль стала bcl-2 негативным, у 42 (70%) из 48 больных мутантный ген p53 стал негативным, что свидетельствует об изменении экспрессии генов после лучевой терапии только у некоторой части больных.

4. Выявлена прямая корреляционная связь между экспрессией bcl-2, p53 и степенью прорастания опухолью миометрия – T ($\tau = 0,469$ и $\tau = 0,700$; $p < 0,05$) и степенью злокачественности РТМ – G ($\tau = 0,318$ и $\tau = 0,514$; $p < 0,05$). Этот факт дает возможность сделать вывод об агрессивном течении РТМ при сочетании этих факторов прогноза с высокой экспрессией регулятора апоптоза bcl-2 и мутантного гена p53.

5. При учете основных клинико-морфологических факторов независимыми факторами риска смерти больных РТМ оказались возраст старше 50 лет, II патогенетический тип, сопутствующая экстрагенитальная патология СД + ГБ, ожирение III степени, гистологические формы РТМ, локализация опухоли и глубина инвазии, высокая экспрессия мутантного гена p53 и bcl-2, сохранение экспрессии генов после предоперационной ЛТ.

6. При анализе зависимости общей и безрецидивной выживаемости больных РТМ от экспрессии генов p53 и bcl-2 выявлены отношение рисков (ОР) и доверительный интервал (ДИ). ОР и 95% ДИ при расчете общей выживаемости для потери экспрессии p53 после ЛТ составила 3,67 (2,31—5,82), тогда как для bcl-2 этот показатель был 2,67 (1,98—4,95). Это свидетельствует об улучшении отдаленного результата больных РТМ при объеме комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04.12.2018. Tib.77.01 AT REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TURSUNOVA NODIRA ISROILOVNA

**THE VALUE OF P53, BCL-2 GENES AT UTERINE CANCER AND
THEIR ROLE IN FORECASTING**

14.00.14 – Oncology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT–2019

The subject of doctoral dissertation registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan as №B2019.2.PhD/Tib660.

Dissertation has been done in the Tashkent medical academy.

Abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) information–educational portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific mentor: **Atakhanova Nigora Ergashevna**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Yusupbekov Abrorjon Akhmedjanovich**
Doctor of medical sciences

Sultanov Saidazim Nasirovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Federal State Budget Institution of “National Medical Scientific Centre of Oncology named after N.N.Blokhin” (Russian Federation)**

The defense of the thesis will be held on “_____” _____ 2019 at _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04.12.2018. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center Of Oncology and Radiology (Registration number №____), (Address: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871) 227–13–27, e-mail: info@ronc.uz).

Abstract of the dissertation sent on «_____» _____ 2019.

(Protocol of mailing №_____ on _____ 2019).

M.N. Tillyashaykhov,
Chairman of the scientific council for award of scientific degree, doctor of medical sciences, professor

A.A. Adilkhodjayev,
Scientific secretary of the scientific council for award of scientific degree, doctor of medical sciences, associate professor

M.Kh. Khodjibekov,
Chairman of the scientific seminar at the scientific council for award a scientific degree, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is improving the results of uterine cancer treatment in patients by developing a differentiated approach in the combined treatment and determine the role of the p53 and bcl-2 genes in predicting the disease.

The object of the scientific research work was 105 uterus cancer patients were examined and treated at the Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology for the period 2015–2017.

The scientific novelty of the research work is to obtain the following results:

identified changes in p53 and bcl-2 gene expression in the tumor using the immunohistochemically method on patients with uterine cancer after preoperative radiotherapy;

analyzed the direct correlation of the expression of p53 and bcl-2 genes with the prognostic factors, such as degree of tumor malignancy and the level of myometrial invasion;

determined the factors such as tumor localization in the uterus, rare histological forms, preservation of p53 and bcl-2 gene expression after preoperative radiotherapy, which influence the occurrence of relapses and metastases in uterine cancer after the initial treatment;

substantiated the use of preoperative brachytherapy in uterine cancer stage I depending on the expression of p53 and bcl-2 genes, histological types such as low differentiated adenocarcinoma, glandular squamous and serous-papillary carcinomas given the poor prognosis;

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the study of the value of p53 and bcl-2 genes in uterine cancer and their role in prediction:

approved the methodological recommendations “Differentiated method of treating cancer of the uterus body based on the determination of p53 and bcl-2 gene expression” (Conclusion of the Ministry of Health №8H-p/99 of 06.05.2019). Methodical recommendations allowed to increase the efficiency of diagnosis, to optimize the diagnostic and treatment tactics, to increase the duration of a relapse-free period and the level of overall survival;

The obtained scientific results on the study of the significance of the p53 and bcl-2 genes in cancer of the uterus and their role in forecasting have been introduced into practical health care, including the practice of the Surkhandarya and Kashkadarya branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, (Ministry of Health №8H-3/104 from 12.06.2019 year). The results of introduction into clinical practice allowed improving the quality of life of patients, cost-effectiveness, by reducing the total cost of treatment by increasing the duration of a relapse-free period and overall survival rate.

The outline of the thesis. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of used literature and the volume of the thesis is 116 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Турсунова Н.И., Атаханова Н.Э. Роль гистологической структуры в общей пятилетней выживаемости у больных раком тела матки II стадии // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент, 2014. – №3. – С. 134-137. (14.00.00;№13).

2. Турсунова Н.И. Метаболический синдром и рак тела матки // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – №5. – С. 125-127. (14.00.00;№3).

3. Турсунова Н.И. Results of combined and complex treatment of patients with endometrial cancer // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент, 2014. – №4. – С. 133-135. (14.00.00;№13).

4. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Характеристика белка p53 и его значение при раке тела матки // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №1. – С. 138-143. (14.00.00;№17).

5. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. The significance of preoperative radiation therapy in the treatment of uterine body cancer, depending on p53 and bcl-2 // European Science Review. – Vienna, 2018. – №7-8. – С. 171-174. (14.00.00;№19).

6. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Epidemiological aspects of the incidence of endometrial cancer in the city of Tashkent // Asian Journal of Multidimensional Research. – 2018. – Vol 7, Issue 10. – P. 135-139. (SJIF-5,4; Indexed at Ulrich's Periodicals Directory 14.00.00. (18)).

II бўлим (II часть; part II)

7. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Results of the immunocorrection with reoferon of the patients with carcinoma of uterus // Актуальные проблемы опухолей опорно-двигательного аппарата и головы-шеи: Материалы научно-практической конференции. – Нукус, 2014.

8. Атаханова Н.Э., Юсупова Д.Б., Турсунова Н.И. Morphological features of endometrial cancer developing on the background of polyps // Материалы 6-го съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан. – Алматы, 2017. – С. 129.

9. Атаханова Н.Э., Юсупова Д.Б., Турсунова Н.И. Роль инфекционных агентов в развитии рака эндометрия // Материалы 6-го съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан. – Алматы, 2017. – С. 27-28.

10. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Immunohistochemical profile of Endometrial Adenocarcinoma: p53 overexpression and bcl-2 persistence in papillary serous and endometrioid subtypes of endometrial carcinoma // Прогресс

и противоречия в онкогинекологии и маммологии: Материалы Международного конгресса. – Алматы, 2017. – С. 55.

11. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Immunohistochemical characteristics of endometrial cancer // Прогресс и противоречия в онкогинекологии и маммологии: Материалы Международного конгресса. – Алматы, 2017. – С. 54.

12. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Эпидемиология рака тела матки в городе Ташкенте // Актуальные проблемы профилактики, скрининга и канцер-регистра злокачественных новообразований: Материалы 15-й научно-практической конференции // Клиническая и экспериментальная онкология. – Фергана, 2018. – №3 (5). – С. 22. (14.00.00; №21).

13. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Диагностическая значимость иммуногистохимического исследования гена bcl-2 при раке тела матки и его прогнозировании // Мультимодальная терапия злокачественных опухолей: Материалы 16-й научно-практической конференции // Клиническая и экспериментальная онкология. – Самарканд, 2019. – №2 (8). – С. 155-156. (14.00.00; №21).

14. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Значение генов p53 и bcl-2 при раке тела матки и их роль в прогнозировании: Рационализаторское предложение РУз №762 от 10.09.2018 г.

15. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И., Махаров К.Т. Программа для прогнозирования выживаемости больных раком тела матки I стадии в зависимости от клинико-морфологических, иммуногистохимических характеристик: Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин за № DGU 06189 от 26.03.2019г. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.

16. Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И. Дифференцированный метод лечения рака тела матки на основании определения экспрессии генов p53 и bcl-2: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2019.

Автореферат “Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.

Бичими 60x84^{1/16}. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи:3,75. Адади 100. Буюртма № 79.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.