

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ–АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КАРИМОВА НАРГИЗА СУННАТИЛЛАЕВНА

**МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН БАЧАДОН БЎЙНИ ЎСМАСИНИ
ХИМИОНУР ТЕРАПИЯГА СЕЗУВЧАНЛИГИНИ АНИҚЛАШГА
МУЛЬТИМОДАЛ ЁНДАШУВ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.15 – Патологик анатомия**

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

ТОШКЕНТ –2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Каримова Наргиза Суннатиллаевна

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини
химионур терапияга сезувчанлигини аниқлашга
мультимодал ёндашув..... 3

Каримова Наргиза Суннатиллаевна

Мультимодалный подход в определении чувствительности
химиолучевой терапии при местно-распространенных
формах рака шейки матки..... 25

Karimova Nargiza Sunnatillaevna

A multimodal approach to determining the sensitivity
of chemoradiotherapy in locally advanced
forms of cervical cancer..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 50

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ–АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КАРИМОВА НАРГИЗА СУННАТИЛЛАЕВНА

**МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН БАЧАДОН БЎЙНИ ЎСМАСИНИ
ХИМИОНУР ТЕРАПИЯГА СЕЗУВЧАНЛИГИНИ АНИҚЛАШГА
МУЛЬТИМОДАЛ ЁНДАШУВ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.15 – Патологик анатомия**

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

ТОШКЕНТ –2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib933 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказида 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 раҳбарлар:

Мамадалиева Яшнар Мамасолиевна
тиббиёт фанлари доктори

Нишанов Данияр Анарбаевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Абдужаппаров Сулейман Бахретдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Магруппов Баходир Асадуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

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

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871) 246–15–96; e–mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин _____рақами билан рўйхатга олинган. Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871)246–15–96

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Аёллар жинсий аъзолари хавфли ўсмалари дунёда онкологик касалликлар ўртасида биринчи ўринни эгаллайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) нинг маълумотларига кўра «...ҳар йили дунёда бачадон бўйни саратони (ББС) билан 570 мингдан ортиқ ҳолати, ундан 311 минг нафар беморлар вафот этганлиги қайд қилинган. Бачадон бўйни саратони энг кўп ташхисланадиган ўсма касаллиги ва аёлларда ўсмадан ўлимнинг сабаби бўйича тўртинчи ўринни эгаллайди. Бачадон бўйни саратони тарқалиши ва ўлим бўйича сут беи саратонидан кейин иккинчи ўринда туради ва энг кўп ташхисланадиган ўсма сифатида дунёдаги 28 мамлакатда, саратондан ўлим асосий сабаби сифатида 42 мамлакатда эътироф этилган...»¹. Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасида (МТ ББЎ) қатор иммуногистокимёвий параметрлар башоратлашни аҳамиятини клиник баҳолашга бағишланган текширувлар йўқлиги ушбу илмий изланишнинг долзарблигини белгилайди.

Жаҳонда маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини кимёвий нур терапияга сезувчанлигини баҳолашга мультимодал ёндашувни такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратони билан хасталанган беморларни даволашда молекуляр-генетик маркерлар VEGF, Ki67, Bcl2, p53 кўрсаткичлари ва прогностик аҳамиятини асослашдан иборат. Беморларда ўсма ҳужайраларининг молекуляр-генетик маркерлари бошланғич статусига боғлиқ комплекс ташхисотнинг стандарт усуллари УТТ, МСКТ, МРТдан фойдаланиш ҳамда кимёвий нур терапияда бирламчи ўсма регрессияси темпини қиёсий баҳолаш ва ҳамда маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратони ташхисоти ҳамда башоратлаш тартибини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида онкологик касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида онкологик касалликларини камайтириш, аҳоли орасида профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик ривожланишининг хавф омилларининг асоратлари

¹Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries

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

натижасида юзга келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур 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. Дунёда кейинги вақтда ИГК усуллари ривожланиши сабабли хавфли ўсмалар бўлган беморларда даволаш тактикаси самарадорлиги ва касаллик башоратлаш имкони яратилди. Бачадон бўйни дисплатик ўзгаришлари патогномик клиник ва кольпоскопик белгилари йўқлиги диагностик аҳамиятли мезонларни излашни белгилайди, улар патологик жараённинг морфологик ҳамда молекуляр хусусиятларини намоён қилади. Шу мақсадда ҳозирги вақтда ҳужайраларнинг пролиферацияси ва апоптозини фаоллаштирувчи жараёнларни бошқарувчи биологик маркерларнинг (VEGF, Ki 67, Vcl2, p53) аҳамияти ўрганилмоқда, улар том маънода ўтказилган даво самараси ҳамда касаллик якунини прогнозини аниқлашга имкон беради. Жаҳонда кўп сонли тадқиқотлар анеупоидия ва хромосом қайта гуруҳланишлари даражаси нуқтаи назаридан геном нотурғунлик боғлиқлигини кўрсатади, улар ўсма субстрати ҳамда унинг прогрессияси ривожланиши ва шаклланиши билан узвий боғлиқ (Крикунова Л.И., 2017). Ўсма пролифератив фаоллигини ўрганиш химионур даволашга беморларда резистентлик ошиши қонуниятини аниқлаш учун зарур.

Ҳозирги кунда ББС беморларида ўсма ҳужайралари пролиферацияси қуйи даражасида (1 НК га 60 парчаланиш/дақиқадан кам) ҳаёт давомийлиги ошиши ва пролифератив фаолликнинг юқори даражаларида унинг камайиши (1 НК га 100 парчаланиш/дақиқадан кўп) бўйича адабиёт манбаларининг тасдиқланган маълумотлари мавжуд. Беморларда яшовчанлик медианаси ҳам аниқланган, у пролиферациянинг юқори даражаларида қуйи пролифератив фаолликдаги яшовчанликдан фарқ қилади (34 ва 45 ойга нисбатан 17,5 ой) (Николаева Т.Н., 2015). Оч ҳужайрали ўсмада p53 даражаси турғун ошиши (Nordstrom B. et al., 2016); хавфли ўсмалар хулқи ва митотик индекс ҳамда

инвазив ўсиши роли (Esteller M., 2019); p53 миссенс-мутациясига эга беморлар ўсмани орттириш бўйича юқори хавфга эгалиги (Bougeard G., 2018); ББЎ да p53 экспрессияси ўзгариши (Клинышкова Т.В., 2018), бачадон бўйни зарарланганда Ki-67 экспрессияси ошиши (Пестрикова Т.Ю., 2018), ДНК репарацияси, хужайра бўлиниши ва апоптозга жавобгар генлар экспрессиясини модуллашчи ядро оқсиллини кодлаш (Ma, J., 2020) исботланган.

Ўзбекистонда хомилдор аёлларда бачадон бўйни касалликларининг тарқалиши ва олдини олишга қаратилган даволаш тартиби таклиф қилинган (М.А.Юсупова ва ҳаммуал., 2017); эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар мавжуд аёлларда бачадон бўйни патологияларини эрта ташхислаш усуллари ишлаб чиқилган (Д.Ю.Юлдашева, 2017); бачадон бўйни ўсмасининг ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Камышов С.В., 2018); маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасида чанок туби жаррохлик қайта тиклашга янги ёндашувлар тавсия қилинган (Захирова Н.Н., 2019), бироқ, маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини химионур терапияга сезувчанлигини аниқлашга мультимодал ёндашув тартиби ишлаб чиқилмаган.

Статистик маълумотларни таҳлил қилиш бачадон бўйни ўсмаси тарқалиши мамлакатимизнинг турли ҳудудларида бир хил эмас деган хулосага келиш имконини беради. Мутахассисларнинг фикрига кўра, бу ўсма олди касалликлари ташхисотига қаратилган тadbирлар, хусусан, цитологик ташхисот ўтказиш билан боғлиқ. Бу соҳада бажарилган илмий изланишлар кўп сонлилигига қарамай, VEGF, Ki 67, Bcl2, p53 каби молекуляр-генетик маркерлар ҳамда МТ ББЎ даволаш ва прогнозлашда химионур даволаш сезгирлиги ва самарадорлигини аниқлашда нур ташхисот усуллариининг ўрни ва аҳамияти масалалари долзарб ҳамда кам ўрганилганлигича қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режалари «Аёллар жинсий органлари онкологик касалликларини ташхислаш ва даволашнинг замонавий технологияларини аёлларнинг яшовчанлик даражасига таъсирини башоратлаш» (2014-2018 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси билан касалланган беморларда даволаш ва ташхисотни режалаштиришда молекуляр-генетик маркерлар прогностик аҳамиятини асослашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси билан касалланган беморларда молекуляр-генетик маркерлар (VEGF, Ki67, Bcl2, p53) кўрсаткичларини комплекс баҳолаш;

маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасида рецидивлар ва метастазларни башоратлашда молекуляр-генетик маркерлар прогностик аҳамиятини баҳолаш;

маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратони билан хастланган беморларида ўсма ҳужайра молекуляр-генетик маркерлари бошланғич статусига боғлиқ химионур терапия фонида комплекс ташхисотнинг стандарт усуллари (УТТ, МСКТ, МРТ) дан фойдаланиб, бирламчи ўсма регрессияси темпини қиёсий баҳолаш;

комплекс ташхисот маълумотларини умумлаштириш асосида маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси ташхисоти ҳамда якунини башоратлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2013-2017 йилларда Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази ва унинг Тошкент шаҳар ҳамда Тошкент вилояти филиалларида 120 нафар маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси верифицирланган ташхиси билан даволанган бемор аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида молекуляр-генетик ва комплекс ташхисот кўрсаткичларини эътиборга олган ҳолда МТ ББЎ (120 бемор) даволаш натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, лаборатор, инструментал, морфологик, иммуногистохимёвий ва статистик усуллар фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратони билан хасталанган беморларда кимёвий нур билан даволашдан кейинги даврда VEGF-p53, Ki 67-p53 онкомаркерларининг қўшма гиперэкспрессияси эрта қайталаниш ва метастазлар келиб чиқиши ва беморларнинг яшовчанлик даражасини пасайишида ахамияти асосланган;

бачадон бўйни саратони T₂₆N₀₋₁M₀, T₃N₀₋₁M₀ даражаларининг эндофит ва аралаш ўсиш шаклларида, қуйи ва дифференцирланмаган хавфлилик даражаларида VEGF, Ki 67 ва p53 маркерларнинг аниқланиши катъий кўрсатма эканлиги исботланган;

маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратони касаллиги даволаш самарадорлигига клиник Bcl2 аниқланиши маълумотсиз кўрсаткич эканлиги, иммуногистохимёвий йўл билан VEGF, Ki 67, Bcl2 ва p53 қўллаш билан баҳолаш ёрдамида исботланган;

беморларда даволашдан кейинги даврда қайталаниш, метастаз ва яшовчанлик даврида ўсманинг ўсиш шакли, ўсма жараёни юқори ва ўрта дифференцирланган хавфлилик даражасида -0,225–0,093 кореляцион боғлиқликни инобатга олиб, молекуляр-генетик маркерлар ихтиёрий текширув тартиби эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий ахамияти қуйидагилардан иборат.

маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси ташхисланган беморларда ИГХ мезонлари ахамиятини аниқлаш беморларни танлаш ва уни яхшилашга ҳамда МТ ББЎ беморларида ХНТ ўтказишга кўрсатмаларини аниқланган;

касаллик кечишини прогнозлаш имконияти билан МРТ ва УТТ ташхисоти, ташхисот алгоритминини киритиш билан ХНТ ўтказишга дифференциал ёндашувлар ишлаб чиқилган;

ташхислаш ва даволаш натижалари ўсма ўлчами, босқичи ва жараён характерини аниқлаштиришга имкон берган ҳамда кейинчалик даволаш натижаларини баҳолаш ёрдамида даволаш тактикасини танлашни тавсия қилинган;

бачадон бўйни ўсмаси мавжуд беморларда қулай ташхисот тадбири сифатида молекуляр-генетик маркерларни аниқлашни тавсия қилиш ҳамда жараён яхши тугашини асослаган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник-лаборатор, инструментал, морфологик, иммуногистохимёвий ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини ташхислаш ва даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқиш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг тасдиқланганлиги билан исботланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадиқот натижаларнинг илмий аҳамияти маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасининг кечиши, даволаш ва прогнозлаш ўзига хослигини баҳолаш, ташхисот масалаларини ечиш ва ўрганишга салмоқли ҳисса қўшади. Статистик-математик ҳисоблар асосида МТ ББЎ беморларида ўсма жараёни пролиферация механизмларида қатнашувчи (VEGF, Ki-67, Bcl2, p53) онкомаркерлар даражаси ўзгариши билан нур усуллари ва уларнинг корреляциясидан фойдаланиб, ўтказилган статистик-математик ҳисоблар асосида ташхисот мезонлари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадиқот натижаларнинг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган ташхисот мезонлари маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси беморларини комплекс даволаш усуллари самарадорлиги ва башоратлаш тартиби ҳамда касаллик қайталанишини ўз вақтида ташхислаш, МТ ББЎ мавжуд беморларда юзага келиши, инструментал, патоморфологик ва иммуногистохимёвий ўзгаришлар ХНТ ўтказишда уларни танлашга индивидуал ёндашиш ҳамда яшовчанлик кўрсаткичларини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини химионур терапияга сезувчанлигини аниқлашга мультимодал ёндашувни асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Молекуляр-генетик маркерлар асосида маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси ташхисоти усулларининг интеграцияси» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 7 октябрдаги 8н-д/211-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси бачадон бўйни хавfli ўсмаларини иммуногистохимёвий мезонлар асосида ишончли ташхислаш имконини берган;

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини кимёвийнур билан даволашни сезувчанлигини баҳолашга мультимодал ёндашувни асослаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий

тиббиёт маркази ва унинг Фарғона, Самарқанд, Сирдарё вилоятлари филиалларининг клиник ва фундаментал ташхислаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 5 мартдаги 8н–з/28–сон маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга жорий қилиниши маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси беморлари адекват даволаш ҳажмини танлашни қулайлаштириш, уларнинг муддатини қисқартириш, химионур терапиянинг самарадорлигини ошириш, касаллик қайталаниш сони ва асоратларни камайтириш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 6 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни ўсмаларни комплекс ташхислаш ва даволашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасига бағишланган адабиёт манбалари шарҳи таҳлил қилинган. Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси эпидемиологияси, этиологияси, комплекс ташхисоти, молекуляр-генетик маркерларнинг прогноздаги ўрни ҳамда ўсманинг гистологик тузилиш вариантларига боғлиқ маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси даволаш муаммолари маълумотлари келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни ўсмаларни комплекс ташхислаш ва даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи боби ўсма маркерлари (Ki67, p53, Vcl2, VGF), маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларнинг замонавий технологиялар иммуногистохимия, УТТ, МРТ, МСКТдан фойдаланиб клиник-инструментал, лаборатор, морфологик комплекс текширув натижаларига асосланган. Ушбу бобда ўрганилган

беморлар бўйича умумий тавсиф ҳамда тадқиқотда фойдаланилган усуллар бўйича маълумотлар келтирилган.

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази ва унинг Тошкент шаҳар, Тошкент вилояти филиалларида 2013-2017 йилларда даврида маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси билан комплекс текширувдан ўтган ва даволанган 120 нафар бемор ($T_{26}N_{0-1}M_0$, $T_3N_{0-1}M_0$) ўрганилди.

Беморларнинг текшируви РИОваРИАТМ мутахассислари томонидан ўрнатилган ташхисот ва даволаш стандартларига мувофиқ ўтказилди. Асосий ташхисот усуллари: лаборатор усуллар (қон ва пешоб умумий таҳлили, қон биокимёвий таҳлили, коагулограмма); ЭКГ, ЭхоКГ; нур текширув усуллари (кўкрак қафаси аъзолари рентгенографияси, экскретор урография, кўрсатмага кўра ретроград цистогрфия билан); ультратовуш ташхисот усули (қорин бўшлиғи, кичик чаноқ ва қорин парда орти аъзолари ультратовуш текшируви, оёқлар томирлари доплерографияси); эндоскопик усуллар (фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия, цистоскопия) қўлланилди.

Ўсманинг ИГК текшируви стандартланган услуб бўйича адгезив ойналарга парафин кесмалар сериясини қўллаган ҳолда полизин («Menzel-Glaser», Германия) ва ДАКО автостейнерида моноклонал антитаначалар (МкАТ) сақлаган ДАКО компанияси реактиви қўллаб ўтказилди. VEGF, Ki 67, Bcl2, p53 онкомаркерлари ўрганилди. Ўсманинг биологик тажоввувзорлигини баҳолаш учун VEGF(қон томирлар эндотелий ўсиш омили, моноклонал сичқон антителоси экспрессияси прогностик муҳимлиги), Ki67 (пролифератив фаолликка жавоб берувчи), ҳамда Bcl2 ва p53 (апоптозга жавоб берувчи) иммуногистохимёвий маркерлар гуруҳи ўрганилди.

Биоптатлар морфологик таҳлили РИОваРИАТМнинг патоморфология бўлимида ўтказилди. Биоптатлар фиксацияси фосфат буферда 10% нейтрал формалинда амалга оширилди. Гистологик текширув 3-4 мкм ли гематоксилин-эозин билан бўялган парафин кесмаларда бажарилди ва бачадон бўйни ўсмалари Халқаро гистологик таснифи мезонлари базасидаги ўсмалар морфологик белгилари бўйича аниқлаштирилди. Агар бачадон бўйни биопсияси бошқа даволаш муассасасида бажарилган бўлса, шиша препаратлари ва гистологик текширув блоклари қайта текширилди.

Гематоксилин ва эозин билан бўялган препаратлар умумий морфологик кўриниши «BM2000» ёруғлик оптик микроскопда ўрганилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини химионур терапияга сезувчанлигини баҳолаш натижалари**» деб номланган учинчи бобида илмий иш натижалари келтирилган. Бемор аёлларни текшируви учун қуйидаги усуллар қўлланилди: клиник – анамнестик; инструментал: лаборатор; нур ва рентген диагностикаси.

Даволашнинг бевосита натижаларини объектив ва субъектив мезонлар бўйича: умумий ҳолат оғирлиги ва ўтказилган даволаш самарадорлиги ЖССТ

халқаро таснифи бўйича баҳоланди (2009): онкомаркерлар даражаси; гематологик кўрсаткичлар динамикаси; умумий токсик симптомлар даражаси; ҳаёт сифатини Карновский шкаласи ва ЖССТ нинг ECOG системаси бўйича; беморлар яшовчанлиги Каплан–Мейер бўйича баҳоланди.

Беморлар 2 гуруҳга бўлиб ўрганилди. Биринчи-асосий гуруҳни 30 нохуш прогнозли аёл, иккинчи – назорат гуруҳини 90 нафар яхши прогнозли аёл ташкил қилди.

Барча беморлар химионур даво олди; 3 курс неоадъювант химиотерапия схема бўйича цисплатин+5 фторурацил, кейинчалик нур терапия, дистанцион гамма-терапия билан, РОД 2, СОД 46 Гр ва бўшлиқ ичи нур терапияси РОД 5 Гр, эк СОД, А нуқтага 70-90 Гр, В нуқтага 50-58 Гр олинди.

1-жадвал

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда ўсиш шакли, босқичи, ўсманинг гистологик тузилиши

Ўсма тавсифи	Беморлар гуруҳи					
	I гуруҳ (n=30)		II гуруҳ (n=90)		жами (n=120)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ўсма ўсиш шаклига боғлиқ беморлар тақсимланиши						
Экзофит	13	43,3%	51	56,7%	64	53,3%
Эндофит	8	26,7%	29	32,2%	37	30,8%
Аралаш	9	30%	10	11,1%	19	15,8%
Беморларнинг босқичлар бўйича тақсимланиши						
Пб	20	66,7%	65	72,2%	85	70,8%
Ша	5	16,7%	14	15,6%	17	15,8%
Шб	5	16,7%	11	12,2%	17	13,3%
Беморларнинг ўсма гистологик тузилиши бўйича тақсимланиши						
G1	6	20,0%	23	25,6%	29	24,2%
G2	11	36,7%	49	54,4%	60	50,0%
G3	10	33,3%	18	20%	28	23,3%
G4	3	10%	-	-	3	2,5%

Касаллик босқичи терапиягача даврда TNM 7-қайта кўрилган халқаро тасниф (2009) ҳамда акушер-гинекологлар Халқаро Федерацияси таснифи (FIGO, 2011) га мос равишда ўтказилди. Касаллик Пб босқичида 85 (70,8%), Ша босқичида – 19 (15,8%), Шб босқичида – 16 (13,3%) бемор бўлган.

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси 40 - 49 ёшда 46 (38,3 %), 50 - 59 ёшда 40 (33,3 %), 30-39 ёшда 14 (11,7 %), 60-69 ёшда 19 (15,8 %), 20-29 ёшда 1 (0,8 %) беморни ташкил этди, яъни организм фаол гормонал қайта

тикланиши даврида ўсма ҳосил бўлиш эҳтимоли юқорилигини кўрсатди. Беморлар ўртача ёши $47,22 \pm 9,24$, медиана 47 (LQ 37, UQ 56). Ҳар икки гуруҳ ёш бўйича статистик мос бўлди ($p > 0,05$).

Турли ёш гуруҳларида касаллик босқичларини кўрилганда қуйидаги натижалар олинди: кўп беморлар 30-49 ёшда II-III босқич ва 50-59 ёшда – III босқичда бўлган. Айтиш жоизки, беморларнинг асосий қисми II б босқич (70,8%), энг кам қисми III а,б босқич (29,1%)да касалхонага ётқизилган.

Гипертония касаллиги, юрак ишемик касалликлари, стабил зўриқиш стенокардияси каби юрак-қон томир тизими касалликлари 27 (22,5%), II тип қандли диабет 2 (1,6%), II ва III даражадаги семизлик 32 (26,7%) каби эндокрин тизим касалликлари бўлган беморлар алоҳида эътиборни жалб қилди ($p \leq 0,05$).

Ўсма гистологик структураси бўйича текширилган гуруҳлар статистик бир хил бўлган, $P > 0,05$. Кўп ҳолатларда 114 (95,0%) ўсма ясси хужайрали бачадон бўйни ўсмаси сифатида намоён бўлган. Аденокарцинома тарзида бачадон бўйни ўсмаси 5 (4,2%) нафар беморда ташхисланган. Безсимон ясси хужайрали бачадон бўйни ўсмаси 1 (0,8%) нафар беморда ташхисланган.

Ўсманинг морфологик тузилишига боғлиқ равишда беморлар текширув гуруҳларига тақсимланган. Клиник-морфологик кузатувларнинг синчковлик билан ўтказилган таҳлили кўрсатишича, энг муҳим аҳамиятга қуйидагилар эга: ўсма ўсиш шакли, жараён босқичлари, ўсма гистологик тузилиши (1-жадвалга қаранг).

Ҳаёт сифатини баҳолаш ва даволаш жараёнида динамикани ҳисобга олишда умумий статусни 0% (ўлим билан тугаши) дан 100% гача тўлиқ (нормал) фаолликни фоизларда аниқловчи Карновский шкаласидан ҳамда ЖССТ нинг ECOG тизими бўйича 0 (нормал фаоллик) дан 4 (бемор тўшакда, ўзига ҳам хизмат қила олмайди) гача баллардан фойдаландик.

Даволашдан аввал УТТ ёрдамида бачадон бўйни ўсимтасининг ўлчамига қараб беморларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, асосан беморларда ўсимта ўлчами 4,9 см.дан 7,4 см гача, ўртача $6,19 \pm 4,4$ см ни ташкил қилди. УТТ натижасига кўра IIb босқичда ўсма ўлчами 5 см гача бўлган беморлар сони 68,1% (49) тани ташкил қилган, 5-7 см ўлчамида 31,4% (11) беморда, 7 см дан юқориси 38,5% (5) беморда аниқланган. I гуруҳдаги беморларда ўсманинг ўлчами 5 см дан юқори бўлганда ўсманинг экзофит ўсиш шакли устунлик қилди.

МРТ текшируви бўйича ўсма ўлчами таҳлил қилинганда 7 см бўлган гуруҳда p53, VEGF ва Ki67 онкомаркерларининг юқори экспрессияси кузатилди.

МСКТ текшируви бўйича ўсманинг ўлчами 4 см дан 12 см гача ва ўртача $5,2 \pm 3$ см ни ташкил қилди. Бачадаон бўйни ўсмасининг бачадон танасига тарқалиши 26,42% (28) ҳолатларда аниқланди.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни ўсмасини даволаш ва кечишида молекуляр-генетик маркерлар ташхисотий аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасида молекуляр-генетик маркерлар ёрдамида молекуляр-генетик мезонлар самарадорлиги таҳлил қилинган, ҳамда даволаш самарадорлиги прогнозланган, маҳаллий

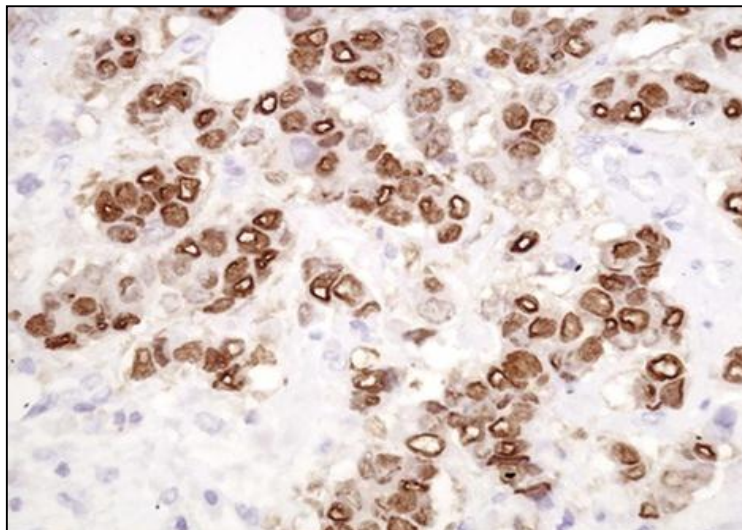
тарқалган бачадон бўйни ўсмасида прогноз омилларига боғлиқ беморлар яшовчанлигини прогнозлаш математик модели тавсифланган.

2-жадвал

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда ўсма дифференцировкаси ва VEGF юқори экспрессияси орасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш натижалари

Ясси ҳужайрали саратон дифференцировкаси (n=50)		G-1 (6)	G-2 (11)	G-3 (10)	G-4 (3)	Жами
I гуруҳ (n=22)	абс.	4	6	9	3	22
	%	18,2	27,3	40,9	13,6	100
II гуруҳ (n=3)	абс.	-	1	2	-	3
	%	-	4,5	9,1	-	100
χ^2		1,149	6,114	7,540	11,692	
P		0,284	0,013	0,006	0,001	

VEGF текширилганда рецидивлар бўлган 1-гуруҳ беморларининг 30 нафаридан 22 (73,33%) нафаридан, 2-гуруҳ беморларининг 20 нафаридан 3 (15,0%) нафаридан мусбат реакция кузатилган (4-жадвалга қаранг). Улардан 4 (18,2%) тасида G-1, 6 (27,3%) тасида G-2, 9 (40,9%) тасида G-3 ва 3 (13,6%) тасида G-4 кузатилди.



1-расм. Иммуногистокимёвий кўриниш VEGF мусбат реакция. Об 10хОк 40

Эпидермал ўсиш омили рецепторлари бачадон бўйни шиллиқ қавати ўсиши ва регенерациясига таъсир қилади, яна маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси авж олиши билан табиий боғлиқ бўлиши мумкин. VEGF экспрессияси юқори даражадаги маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда G-3 ва G-4 босқичда метастазлар ҳамда касаллик рецидивлари аниқланиши туфайли негатив прогноз кузатилади.

Ki-67 текширилганда жараён авж олганда ва рецидивлар хавфи бўлганда биринчи гуруҳ беморларида 30 тадан 24 (80%) нафаридан мусбат реакция

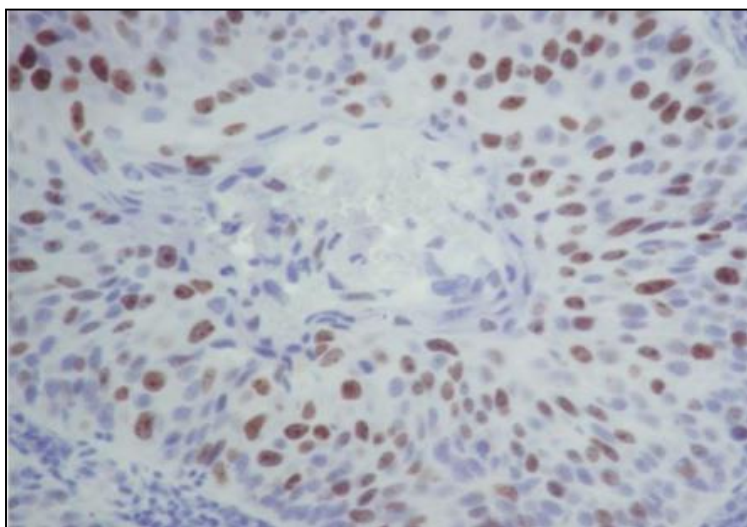
Ўсманинг дифференцировка даражасига қараб ошиб боради. Кі 67 кўрсаткичлари рецидивсиз иккинчи гуруҳ беморларида 20 нафаридан 6 (30%) нафаридан мусбат реакция кузатилган (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда ўсма дифференцировкаси ва Кі-67 юқори экспрессияси орасидаги боғлиқликни ўрганиш

Ясси хужайрали саратон дифференцировкаси (n=30)		G-1 (6)	G-2 (11)	G-3 (10)	G-4 (3)	Жами
I гуруҳ (n=24)	абс.	4	8	9	3	24
	%	16,67	33,33	37,5	12,5	100
II гуруҳ (n=6)	абс	2	3	1	-	6
	%	33,33	50	16,67	-	100
χ^2		0,379	2,844	2,236	9,231	
P		0,539	0,092	0,135	0,002	

Улардан 4 (16,67%) тасида G-1, 8 (33,3%) тасида G-2, 9 (37,5%) тасида G-3 ва 3 (12,5%) тасида G-4 кузатилди.



2-расм. Иммуногистокимёвий кўриниш. Кі67 мусбат реакция. Ўсма хужайралари ядроси жигаррангга бўялган. Об 10 х Ок 40

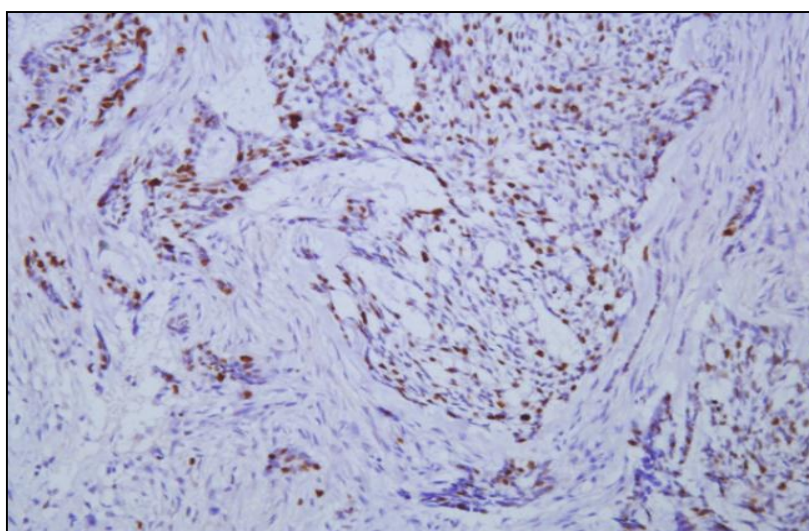
p53 текширилганда жараён авж олганда ва рецидивлар хавфи бўлганда биринчи гуруҳ беморларида 30 тадан 21 (70%) нафаридан мусбат реакция ўсманинг дифференцировка даражасига қараб ошиб боради. p53 кўрсаткичлари рецидивсиз иккинчи гуруҳ беморларида 20 нафаридан 3 (15%) нафаридан мусбат реакция кузатилган (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда ўсма дифференцировкаси ва p53 юқори экспрессияси орасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш

Ясси хужайрали саратон дифференцировкаси (n=24)		G-1 (4)	G-2 (7)	G-3 (10)	G-4 (3)	Жами
I гуруҳ (n=21)	абс	3	6	9	3	21
	%	14,29	28,57	42,86	14,29	100
II гуруҳ (n=3)	абс	1	1	1	-	3
	%	33,33	33,33	33,33	-	100
χ^2		0,921	5,208	5,637	12,308	
P		0,337	0,022	0,018	-	

Улардан 3 (14,29%) тасида G-1, 6 (28,57%) тасида G-2, 9 (42,86%) тасида G-3 ва 3 (14,29%) тасида G-4 кузатилди.



3-расм. Иммуногистохимёвий препарат натижалари. P53 мусбат реакция. Ёсма хужайралари ядроси жигаррангга бўялган. Об 10 х Ок 40

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда кейинчалик рецидивлар аниқланган Bcl2 онкомаркёр экспрессияси 12 (40%) ҳолатларда кузатилган. Иккинчи гуруҳ беморларида 20 нафаридан апоптоз мусбат маркерлари 6 (20%) ҳолатда аниқланган.

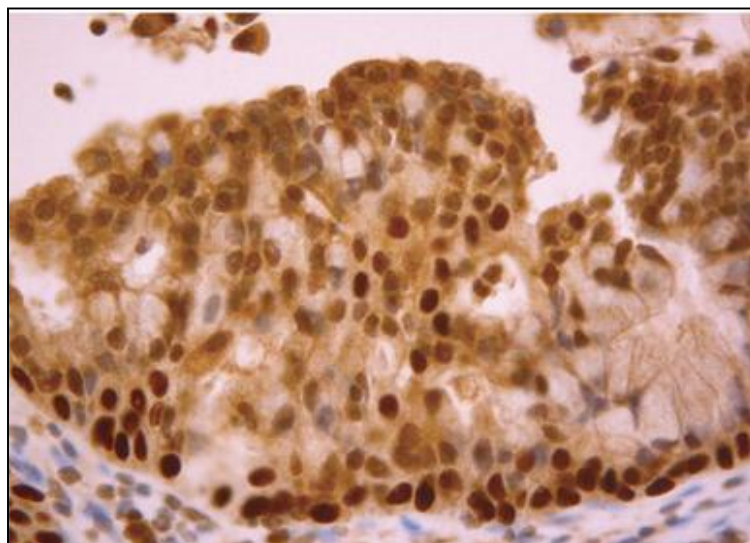
5-жадвалдан кўриниб турибдики, беморлардан 7 (58,33%) тасида G-2, 5 (41,67%) тасида G-3 кузатилди.

Хар бир клиник - морфологик ва иммуногистохимёвий прогноз омиллари учун хавфлар нисбати ва ишонч интервали (95%) ҳисобланди. «Бачадон бўйни саратони IIб, IIIа, IIIб босқичида диагностик, клиник-морфологик, иммуногистохимик белгиларга асосланиб беморларда ўсманинг кимёнуз давога сезувчанлигини аниқлаш учун дастур» ЭХМ учун №DGU 06905 яратилган дастур тасдиқланди 13.09.2019 йил.

5-жадвал

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда ўсма дифференцировкаси ва Bcl2 юқори экспрессияси орасидаги боғлиқликни ўрганиш

Ясси хужайрали саратон дифференцировкаси (n=18)		G-1 (1)	G-2 (11)	G-3 (6)	G-4 (0)	Жами
I гурух (n=12)	абс.	-	7	5	-	12
	%	-	58,33	41,67	-	100
II гурух (n=6)	Абс	1	4	1	-	6
	%	16,67	66,67	16,67	-	100
χ^2		4,002	1,046	1,184	0,543	
P		0,045	0,306	0,277	0,461	



**4-расм. Иммуногистокимёвий препарат. Bcl2 мусбат реакция.
Об 10 х Ок 40**

Беморлар яшовчанлигини башоратлаш учун энг салмоқли омилларни инобатга олган холда математик модель яратилди. Регрессион анализ ёрдамида маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда Ki67, VEGF, p53 ва Bcl2 экспрессияси прогностик қиймати баҳоланган ва тенглама тузилган, унинг асосида прогноз ўтказиш ҳамда асосий параметрлар аҳамиятини аниқлаш мумкин.

Регрессион анализ ёрдамида регрессия тенгламаси ҳисобланган:

$$Y = 31,74650115 - 2,25219361 * X1 - 2,32935243 * X2 - 1,124212865 * X3 + 0,415064527 * X4 + 0,471642851 * X5 - 1,071938597 * X6 - 9,028661427 * X7 - 0,175468728 * X8 + 1,204693981 * X9 + 3,646461905 * X10 + 4,092666963 * X11 + 6,843964075 * X12 - 2,312512051 * X13 - 5,968912329 * X14.$$

бунда Y – регрессия даражаси миқдори; 31,74650115 – эркин аъзо регрессия коэффиценти миқдори; X1 – қон томир эндотелийси ўсиш омили - VEGF; X2 – пролифератив фаоллик - Ki 67; X3 – мутант ген - p53; X4 – апаптоз регулятори - Bcl2; X5 – ўртача дифференциаллашган ясси хужайрали карцинома - G2; X6 – кам дифференциаллашган ясси хужайрали карцинома - G3; X7 – дифференциаллашмаган ясси хужайрали карцинома - G4; X8–

ўсманинг экзофит ўсиш шакли; X9 – ўсманинг эндофит ўсиш шакли; X10 – T2б; X11 – T3б; X12 – УТТ; X13 – МСКТ; X14 – МРТ.

Айтиш жоизки, $p < 0,3$ бўлганда башоратлаш нохуш, $p > 0,3$ бўлганда башоратлаш тартиби яхши.

МТ ББЎ тадқиқ қилинган молекуляр тавсифи асосида рецидивлар ва метастазлар ривожланиши юқори хавфи бўлган МТ ББЎ ҳолатларини идентификация қилишга имкон берувчи мезонлар ишлаб чиқилган. МТ ББЎ да илк бор пролиферация ва апоптоз супрессорлари экспрессияси орасидаги корреляция ўрганилган. Бирламчи ўсмада оқсил маркерларининг экспрессиясини ўрганиш уларнинг МТ ББЎ касаллиги якунини прогнозлаш ҳамда керакли даволашни амалга оширишни танлашга имкон берган.

Ўтказилган тадқиқот ўрганилган иммуногистохимёвий маркерлар статистик ишончилиги ва аҳамиятини кўрсатди. МТ ББЎ рецидивлари кўпинча пролиферация индекси юқори бўлган беморлар гуруҳида, p53 ва VEGF маркерларида кузатилади, бунда МТ ББЎда 25% дан юқори кўрсаткичлар нохуш прогностик омил ҳисобланади. Бу маркерларнинг ўрганилган экспрессияси касаллик якунини прогнозлашга имкон беради, бунда гиперэкспрессия рецидивларнинг ривожланиши юқори хавфи, метастазланиш жараёни фаоллашиши мавжудлиги ва мос равишда беморлар яшовчанлиги паст даражаси белгиси ҳисобланади. МТ ББЎ беморларида бирламчи ўсма маркерларининг экспрессияси йўқлигида рецидив хавфи минимал камаяди, яшовчанлик эса ошади.

Ўсма ўсиши энг муҳим ва прогностик нохуш мезони VEGF, p53 ва Ki-67 оқсил экспрессияси намоён бўлиши бўлиб, пролифератив фаоллик ошишини, репарация жараёнлари ҳамда ҳужайра бўлиниш жараёнлари бузилишини белгилайди, бу эса ҳужайра цикли дегрануляцияси ва апоптозга, жараённинг авж олишига, тўқима инвазивлиги ошишига ҳамда пролиферация жараёнлари фаоллашувига олиб келади.

Диссертациянинг «**Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини кимёвий нур даволашга сезувчанлиги баҳолаш натижалари**» деб номланган бешинчи бобида маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда ХНТ ўтказилганда клиник-морфологик омиллар ҳамда ХНТ олган МТ ББЎ беморларида иммуногистохимёвий мезонлар аҳамияти масалалари муҳокама қилинади.

Ўтказилган даволаш самарадорлигининг яна бир кам бўлмаган мезони локарегионар метастаз (рецидив) пайдо бўлиш вақти ва даражаси ҳисобланади. ИГК ўтказилган биринчи гуруҳ беморларида касаллик рецидиви барча (100%) беморларда аниқланган.

Бу гуруҳда рецидивлар пайдо бўлиши кузатувнинг биринчи йилида – p53 16 (81,0%), Ki67 18 (79,2%), VEGF 17 (81,8%), Vcl2 4 (36,4%) беморда кузатилган.

Кузатувнинг иккинчи ва учинчи йилида рецидивлар кам аниқланган. Биринчи гуруҳда маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси рецидиви ривожланишининг ўзига хослиги биринчи йилда рецидивли беморлар сонининг бирламчи ошиши, кейинчалик улар сонининг секин камайиши

бўлган.

6-жадвал

Қайталовчи маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда иммуногистохимёвий кўрсаткичларга боғлиқ рецидив пайдо бўлгунча кетган вақт

Маркерлар (мусбат сонлар)	Беморлар сони		Қайталаниши (n=30)		
			Интервал (ойлар)		
			12	24	36
P53	21	абс	12	2	2
		%	57,1%	9,5%	9,5%
Ki67	24	абс	14	2	2
		%	58,3%	8,3%	8,3%
VEGF	22	абс	12	2	3
		%	54,6%	9,1%	13,6%
Bcl2	12	абс	7	-	3
		%	58,3%	-	25%

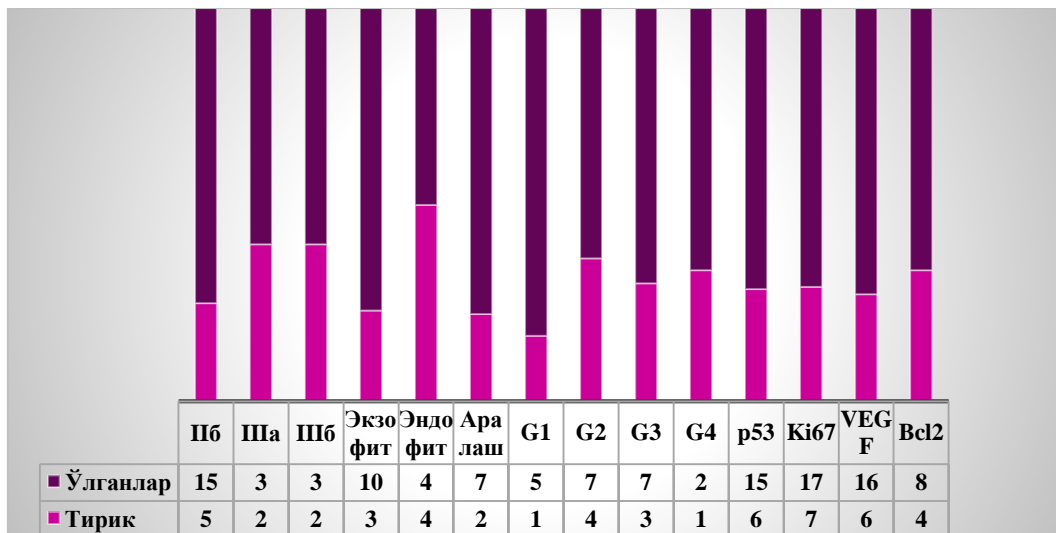
Генлар экспрессияси таҳлилида унинг ошиши билан бирга маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморларда уч йиллик умумий яшовчанлиги камайиши қонуниятини аниқланган.

МТ ББЎ билан беморлар текширув натижалари таҳлил қилинганда молекуляр-генетик маркерлар экспрессияси ошиб боргани сари беморларнинг уч йиллик яшовчанлиги қисқариб бориши маълум бўлди (5-расм).

МТ ББЎ билан беморлар I гуруҳида II босқичида уч йиллик яшовчанлик 25% ни ташкил қилди, IIIа ва IIIб босқичларида бу кўрсаткич 40% ни ташкил қилди. Ўсманинг ўсиш шаклига қараб беморларнинг яшовчанлиги текширилганда: ўсманинг экзофит ўсиш шаклида уч йиллик яшовчанлик 23%, эндофит ва аралаш ўсиш шаклида уч йиллик яшовчанлик 50% ва 22% ни ташкил қилди.

Ўсманинг гистологик дифференциацияси босқичи бўйича уч йиллик яшовчанлик текширилганда, G3 ва G4 дифференциация даражасида уч йиллик яшовчанлик 30% ва 33,3% ни кўрсатди.

Молекуляр-генетик маркерлар экспрессияси кузатилган I гуруҳ беморларда p53 мутант генининг гиперэкспрессияси 21 (70%) тасида кузатилган ва ушбу беморларда уч йиллик яшовчанлик 28,6% ни ташкил қилган.



5-расм. I гуруҳ беморларнинг уч йиллик яшовчанлиги

VEGF қон томир ўсиш омилининг юқори экспрессияси 22 (73%) та беморда кузатилган ва уч йиллик яшовчанлик 27,3% ни кўрсатди. I гуруҳдаги 24 (80%) та беморда Ki67 ўсма пролифератив фаоллиги гиперэкспрессияси кузатилди ва уч йиллик яшовчанлик 29% ни кўрстади. 5-расмдан берилган маълумотга кўра Bcl2 апаптоз регулятори гиперэкспрессияси 12 (40%) та беморда кузатилган. Ушбу маълумот Bcl2 онкомаркерининг маълумотсиз кўрсаткич эканлигидан дарак беради. Уч йиллик яшовчанлик 33,3% (4) беморда аниқланди.

Ташхисий, клиник-морфологик, иммуногистохимёвий параметрлар уч йиллик яшовчанликни ўрганиш билан баҳоланган. Бунда яшовчанлик таҳлили эндофит ва аралаш ўсмаларга нисбатан экзофит ўсмаларда энг яхши яқунни кўрсатган. Ўсма морфологик типига боғлиқ, ўсма ўсиши дифференцировкаси даражаси пасайиши VEGF сони, p53 ва Ki67 мусбат реакциялар ошишига, бунда Bcl-2 мусбат реакция икки гуруҳда деярли бир хилда учрайди.

Шундай қилиб, МТ ББЎ беморлари яшовчанлиги хавфли жараён даражаси, ўсма ўсиш шаклига боғлиқ, ушбу тадқиқотда энг юқори яшовчанлик ўсманинг юқори даражадаги дифференцировкасида, Пб босқич, экзофит ўсма шаклида кузатилган. ХНТ ўтказишда яхши прогноз маълум мезонларини эътиборга олиш керак, чунки улар касаллик яхши яқунида аҳамиятли ҳисобланади.

Кучли корреляцион боғлиқлик коэффициенти (мутант ген p53 ва VEGF қон томир ўсиш омили, Ki67 ўсма пролифератив фаоллиги ва мутант ген p53) (r) 0,820 ва 0,817 га тенг.

Ўртача корреляцион боғлиқлик коэффициенти (VEGF қон томир эндотелияси ўсиш омили ва G3 қуйи дифференцирланган хавфлилик даражаси, G4 дифференцирланмаган хавфлилик даражаси ва VEGF қон томир эндотелияси ўсиш омили, Ki67 ўсма пролифератив фаоллиги ва G4 дифференцирланмаган хавфлилик даражаси, Ki67 ўсма пролифератив фаоллиги ва аралаш ўсиш шакли, мутант ген p53 ва G4 дифференцирланмаган хавфлилик даражаси) (r) 0,250 – 0,746 га тенг.

Кучсиз корреляцион боғлиқлик коэффиценти (VEGF қон томир ўсиш омили ва аралаш ўсиш шакли, мутант ген p53 ва аралаш ўсиш шакли, мутант ген p53 ва G3 қуйи дифференцирланган хавфлилик даражаси, Ki67 ўсма пролифератив фаоллиги ва қуйи дифференцирланган хавфлилик даражаси G3) (r) 0,136–0,216 га тенг.

5-жадвал

Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмали беморларда яхши прогностик яқун мезонлари (p < 0,05)

Кучли корреляцион боғлиқлик	
$r \geq 0,75$	
p53 ва VEGF	0,820
p53 ва Ki67	0,817
Ўртача корреляцион боғлиқлик	
$0,25 \leq r \leq 0,75$	
Ki67 ва VEGF	0,746
Bcl2 ва VEGF	0,301
Bcl2 ва Ki67	0,458
Bcl2 ва p53	0,315
VEGF ва G3	0,250
VEGF ва G4	0,312
Ki67 ва G4	0,277
Ki67 ва аралаш ўсиш шакли	0,276
p53 ва G4	0,320
Кучсиз корреляцион боғлиқлик	
$r \leq 0,25$	
VEGF ва аралаш ўсиш шакли	0,170
p53 ва аралаш ўсиш шакли	0,182
p53 ва G3	0,216
Ki-67 ва G3	0,136

Олинган натижаларга ўсма дифференцировка даражаси, ўсма ўсиш шаклига мувофиқ кучли, мўтадил боғлиқлик p53, VEGF, Ki-67 онкомаркерларига хос. Бу ўзгаришлар ўсма тўқимаси, метастазлар мавжудлиги ҳамда жараён инвазияси билан корреляцияланади. Дифференцировка даражаси камайиши билан пролиферацияланувчи хужайралар сони ишончли ортади, бу эса Ki67 экспрессияси даражасида

намоён бўлади, пролифератив фаоллик ошиши кузатилади. Бу яққол мутациялар ва апоптоз ривожланишида бевосита қатнашувчи p53 онкосупрессори блокадаси билан боғлиқ.

ХУЛОСАЛАР

«Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасини химионур терапияга сезувчанлигини аниқлашга мультимодал ёндашув» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмасида молекуляр-генетик маркерларни ўрганилганда мутант ген p53 (70%), Ki67 (80%), VEGF (73,3%) экспрессияси айниқса, аралаш ва эндодит ўсиш шаклларида юқори бўлган.

2. Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ўсмаси бўлган беморлар яшовчанлиги ўрганилганда Ki67, VEGF ва мутант ген p53 юқори экспрессияси касалликнинг нохуш якунини кўрсатган. Бу омилларни VEGF қон томирлар эндотелийси ўсиш омили юқори экспрессияси билан Ki67 ва мутант ген p53 пролифератив фаоллик кўрсаткичлари билан биргаликда келиши МТ ББЎ тажоввузкор келиши ҳақида билдириши мумкин. МТ ББЎ беморларида Ki-67, p53, VEGF юқори экспрессиясида касалликнинг нохуш якуни кузатилади.

3. Беморларни нур ёрдамида текшириш усуллари комплекс қўллаш МТ ББЎнинг муваффақиятли ташхисоти ҳамда босқичланишини таъминлайди. Қорин бўшлиғи аъзолари, қорин парда орти бўшлиқ ва кичик чаноқ аъзолари УТТ ўсма жараёни тарқалиши даражасини баҳолаш усули ҳисобланади ва кейинчалик МРТ ва МСКТ ўтказишни танлаш усули бўлиб хизмат қилади (Лимфоген тарқалиш информативлиги МСКТ текширувларда МРТ га нисбатан ишончли юқори бўлган).

4. Замонавий инструментал ва иммуногистохимёвий текшириш усуллари асосида МТ ББЎ беморлари ташхисоти алгоритми ишлаб чиқилган. Олинган натижалар комбинирланган даволаш ўтказилганда МТ ББЎ узоқдаги якунини прогнозлашга имкон беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ
НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО–
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

КАРИМОВА НАРГИЗА СУННАТИЛЛАЕВНА

**МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ОПРЕДЕЛЕНИИ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМАХ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.15 –Патологическая анатомия**

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.2.PhD/Tib933

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно–практическом центре онкологии и радиологии.

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).

Научные руководители:	Мамадалиева Яшнар Мамасолиевна доктор медицинских наук
	Нишанов Данияр Анарбаевич доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Абдужаппаров Сулейман Бахретдинович доктор медицинских наук, профессор
	Магруппов Баходир Асадуллаевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация	ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина” Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 года в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 при Республиканском научно–практическом центре онкологии и радиологии (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел: (+99871) 227–13–27, факс: (+99871)246–15–96; e–mail: info@cancercenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно–ресурсном центре Республиканского научно–практического центра онкологии и радиологии (регистрационный номер № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел./факс: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871)246–15–96.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 года.
(Реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2020 года).

М.Н. Тилляшайхов

Председатель разового научного совета по присуждению учёных степеней доктор медицинских наук, профессор

А.А.Адилходжаев

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х.Ходжибеков

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Злокачественные опухоли женских половых органов занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...ежегодно в мире регистрируется более 570 тыс. случаев рака шейки матки (РШМ), из которых умеряют порядка 311 тыс. больных. РШМ считается наиболее часто диагностируемым раком и занимает четвёртое место по значимости причин смерти от рака у женщин. Рак шейки матки занимает второе место по распространенности и смертности после рака молочной железы и признан как наиболее часто диагностируемый рак в 28 странах, как основная причина смерти от рака в 42 странах мира...»³. Отсутствие исследований, посвященных клинической оценке прогностической значимости ряда иммуногистохимических параметров при местно-распространенном раке шейки матки (МР РШМ), определяет актуальность и своевременность настоящего научного изыскания.

Во всем мире проводится ряд научных исследований для обоснования современных подходов к лечению местно-распространенных форм рака шейки матки. В связи с этим важное значение имеет обоснование показателей и прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров VEGF, Ki67, Bcl2, p53 в лечении больных с местно-распространенной формой рака шейки матки. Особенно важно провести сравнительную оценку темпов регрессии первичной опухоли на фоне химиолучевой терапии с использованием стандартных методов комплексной диагностики УЗИ, МСКТ, МРТ, в зависимости от исходного статуса молекулярно-генетических маркеров опухолевых клеток у больных и разработка алгоритма диагностики и прогнозирования исхода местно-распространенного рака шейки матки.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, снижения и профилактики онкологических заболеваний определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание системы, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»⁴. Данные задачи способствуют снижению онкологических заболеваний среди населения, сокращению инвалидности и показателей летальности путём совершенствования использования современных технологий для разработки профилактических мер среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики

³Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries

⁴Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

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 Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №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 данном направлении.

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. В мире за последнее время, в связи с развитием ИГХ методов исследования стало возможным определять эффективность тактики лечения и прогноза исхода заболевания у больных злокачественными новообразованиями. Отсутствие патогномичных клинических и кольпоскопических признаков диспластических изменений шейки матки определяет поиск диагностических значимых критериев, которые отражают как морфологические, так и молекулярные особенности патологического процесса. С этой целью в настоящее время изучают значимость биологических маркеров, регулирующих и активирующих процессы пролиферации и апоптоза клеток (VEGF, Ki 67, Bcl2, p53), которые по сути позволяют определить эффективность проводимого лечения, прогноза исхода заболевания. Многочисленные исследования в мире показывают связь геномной нестабильности с точки зрения степени анеупloidии и хромосомных перегруппировок, которые тесно связаны с развитием и формированием опухолевого субстрата и её прогрессии (Крикунова Л.И., 2017). Изучение пролиферативной активности опухолей необходимо для выявления закономерности увеличения у больных резистентности к химиолучевой терапии.

В настоящее время имеются подтвержденные данные литературы об увеличении продолжительности жизни у больных РШМ при низких уровнях пролиферации опухолевых клеток (меньше 60 распад/мин. на 1 НК) и её уменьшение при высоких уровнях пролиферативной активности (больше 100 распад/мин. на 1 НК). Определена также медиана выживаемости у больных, которая при высоких уровнях пролиферации отличается от выживаемости при низкой пролиферативной активности (17,5 месяцев против 34 и 45 месяцев) (Николаева Т.Н., 2015). Доказано стойкое увеличение уровня p53 в светлоклеточной опухоли (Nordstrom V. et al., 2016); поведение злокачественных опухолей и роли митотического индекса и инвазивного роста (Esteller M., 2019), наличие у больных с врожденной миссенс-мутацией p53 высокого риска приобретения новообразования (Bougeard G., 2018),

изменение экспрессии p53 при РШМ (Клинышкова Т.В., 2018), повышение экспрессии Ki-67 при поражении шейки матки (Пестрикова Т.Ю., 2018), кодирование ядерного белка, модулирующего экспрессию генов, ответственных за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоза (Ma J., 2020).

В настоящее время в Узбекистане выявлена распространенность заболеваний шейки матки у беременных женщин и предложен алгоритм необходимых мер по их профилактике (Юсупова М.А. и др., 2017); разработаны методы ранней диагностики патологии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия (Юлдашева Д.Ю., 2017); разработаны методы диагностики и лечения рака шейки матки (Камышов С.В., 2018); предложены новые подходы к хирургической реконструкции тазового дна при местно-распространенном раке шейки матки (Захирова Н.Н., 2019), но не разработан порядок мультимодального подхода определения чувствительности к химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки.

Анализ данных статистики позволяет сделать вывод, что распространенность рака шейки матки в различных регионах страны неодинакова. По мнению специалистов, это связано с диагностикой предраковых заболеваний, в частности с проведением цитологической диагностики. Несмотря на многочисленные научные исследования, проводимые в этой области, остаются актуальными и мало изученными вопросы изучения роли и значения молекулярно-генетических маркеров, таких как VEGF, Ki-67, Bcl2, p53, а также при определении чувствительности и эффективности химиолучевой терапии методов лучевой диагностики при лечении и прогнозировании МР РШМ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно – исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в рамках темы: «Прогнозирование влияния современных технологий диагностики и лечения онкологических заболеваний половых органов женщин на уровень выживаемости женщин» (2014-2018 гг.).

Целью исследования является совершенствование обоснования прогностического значения молекулярно-генетических маркеров в планировании лечения и диагностики у больных с местно-распространенным раком шейки матки.

Задачи исследования:

Дать комплексную оценку показателям молекулярно-генетических маркеров (VEGF, Ki67, Bcl2, p53) у больных с местно-распространенной формой рака шейки матки;

оценить прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании рецидивов и метастазов при местно-распространенном раке шейки матки;

провести сравнительную оценку темпов регрессии первичной опухоли на фоне химиолучевой терапии с использованием стандартных методов комплексной диагностики (УЗИ, МСКТ, МРТ), в зависимости от исходного статуса молекулярно-генетических маркеров опухолевых клеток у больных МР РШМ;

разработать алгоритм диагностики и прогнозирования исхода местно-распространенного рака шейки матки на основании обобщения комплексных диагностических данных.

Объектом исследования явились 120 больных женщин с верифицированным диагнозом МР РШМ, проходившие лечение за период 2013–2017 гг. в Республиканском специализированном научно–практическом центре онкологии и радиологии, в Ташкентском городском и Ташкентском областном филиалах Республиканского специализированного научно–практического центра онкологии и радиологии МЗ РУз.

Предметом исследования явились результаты лечения (120 больных) МР РШМ с учётом показателей молекулярно-генетических и комплексных методов диагностики.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснован порядок снижения уровня выживаемости больных и возникновение ранних рецидивов и метастазов после химиолучевой терапии, сочетанной гиперэкспрессией онкомаркеров VEGF-p53, Ki 67-p53 у больных с местно-распространенным раком шейки матки;

доказано, что при T₂₆N₀₋₁M₀, T₃N₀₋₁M₀ стадиях рака шейки матки, эндофитных и смешанных формах роста, а также при низкой и недифференцированной степени злокачественности опухоли определение молекулярно-генетических факторов (VEGF, Ki 67 и p53) является прямым показанием;

выявлено, при определении онкомаркеров VEGF, p53, Ki67, Bcl2 экспрессия опухолевого маркера Bcl2 является не информативным показателем диагностики и прогнозирования выживаемости больных с местно-распространенным раком шейки матки;

на основании изучения рецидивирования, метастазирования и выживаемости больных при высокой и умеренной степени злокачественности, экзофитной формы роста опухоли и корреляционных показателей онкомаркеров (0,225–0,093) выявлено, что определение молекулярно-генетических маркеров не является обязательным диагностическим фактором

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены значения критериев ИГХ у диагностированных больных местно-распространенным раком шейки матки при выборе и улучшении больных, а также показания на проведение ХЛТ у больных МР РШМ;

разработаны дифференциальные подходы к проведению ХЛТ с возможностью прогнозирования течения заболевания, с включением диагностики МРТ и УЗИ, диагностического алгоритма;

результаты диагностики и лечения позволили определить размер, стадию опухоли и характера процесса, а также в последующем рекомендован выбор тактики лечения с помощью оценки результатов лечения;

обоснован рекомендовать определение молекулярно-генетических маркеров в качестве адекватного диагностического подхода у больных с раком шейки матки и положительный исход процесса.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании методологически правильных теоретических подходов и методов, достаточным количеством больных, обработкой полученных данных с использованием современных, взаимодополняющих клинико-лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и статистических методов сопоставлением с результатами зарубежных и отечественных исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Результаты исследования вносят существенный вклад в изучение и решение вопросов диагностики, оценки особенностей течения, лечения и прогнозирования рака шейки матки. На основе проведенных статистико-математических расчетов обоснована разработка критериев диагностики с использованием лучевых методов и их корреляции с изменениями уровней онкомаркеров (VEGF, Ki-67, p53), участвующих в механизмах пролиферации опухолевого процесса у больных МР РШМ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, разработанные диагностические критерии дали возможность осуществлять своевременную диагностику возможного рецидивирования заболевания, эффективности комплексных методов лечения и порядка прогнозирования у больных местно-распространенным раком шейки матки, инструментальные, патоморфологические и иммуногистохимические изменения, возникающие у больных МР РШМ, позволили индивидуально подойти к их отбору для проведения ХЛТ, что улучшило результаты лечения и показатели выживаемости.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по мультимодальному подходу в определении чувствительности химиолучевой терапии при местно-распространенных формах рака шейки матки:

утверждены методические рекомендации «Интеграция методов диагностики местно-распространенных форм рака шейки матки на основании молекулярно-генетических маркеров» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/211 от 7 октября 2019 года). Методические рекомендации позволили на основании иммуногистохимических критериев провести достоверную диагностику злокачественных новообразований шейки матки;

Полученные научные результаты по обоснованию мультимодального подхода в определении чувствительности химиолучевой терапии при местнораспространенных формах рака шейки матки внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в Республиканский специализированный научно–практический медицинский центр онкологии и радиологии, в практику Ферганского, Самаркандского, Сырдарьинского филиалов республиканского специализированного научно–практического медицинского центра онкологии и радиологии (Заключение Министерства здравоохранения №8н–з/28 от 5 марта 2020 года). Внедрение в практику полученных научных результатов позволило оптимизировать выбор адекватного объема лечения, сократить их сроки, повысить эффективность химиолучевой терапии и снизить число рецидивов и осложнений у больных с местнораспространенным раком шейки матки.

Апробация научных результатов. Результаты работы доложены на 4 научно – практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 3 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** показана актуальность и востребованность проведенного исследования, отражены цель и задачи, даны характеристики объекту и предмету исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современная интерпретация комплексной диагностики и лечения опухолей шейки матки»** представляется обзор литературы по местнораспространенному раку шейки матки. Приведены сведения по эпидемиологии, этиологии, комплексной диагностике местнораспространенных форм рака шейки матки, роли молекулярно-генетических маркеров в прогнозе, а также проблемы лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли.

Вторая глава диссертации «**Материалы и методы исследования комплексной диагностики и лечения рака шейки матки**» основана на результатах комплексного клиничко-инструментального, лабораторного, морфологического исследования больных местно-распространенным раком шейки матки с использованием современных технологий, иммуногистохимии, УЗИ, МРТ, МСКТ, опухолевых маркеров (Ki67, p53, Bcl2, VGF). В главе приведена информация об общей характеристике изучаемых пациентов, а также о методах, использованных в исследовании.

Проведен ретроспективный анализ 120 больных с местно-распространенным раком шейки матки ($T_{26}N_{0-1}M_0$, $T_3N_{0-1}M_0$), прошедших комплексное обследование и лечение в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии, в Ташкентском городском и Ташкентском областном филиале Республиканского специализированного научного практического медицинского центра онкологии и радиологии в период с 2013 по 2017 гг.

Обследование больных проведено согласно установленным стандартам диагностики и терапии онкологических заболеваний, разработанных специалистами РСНРМЦРиО. Используются основные диагностические методы: лабораторные методы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма); ЭКГ, ЭхоКГ; лучевые методы исследования (рентгенография органов грудной клетки, экскреторная урография, по показаниям с ретроградной цистографией); ультразвуковые методы диагностики (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, доплерография сосудов нижних конечностей); МРТ, МСКТ, эндоскопические методы (фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия, цистоскопия).

ИГХ исследование опухоли проведено по стандартизованному методу с применением серии парафиновых срезов на адгезивные стекла на автостайнере полизин («Menzel-Glaser», Германия) и ДАКО, содержащего моноклональные антитела (МкАТ) с использованием реактивов в фирмы ДАКО. Изучены онкомаркеры VEGF, Ki 67, Bcl2, p53. Для оценки биологической агрессии была изучена группа иммуногистохимических маркеров VEGF (фактор роста эндотелия сосудов, прогностическая важность экспрессии моноклонального мышечного антитела), Ki67 (отвечающий на пролиферативную активность), а также Bcl2 и p53 (отвечающие за апоптоз).

Морфологический анализ биоптатов проведен в отделении патоморфологии РСНПМЦОиР. Фиксация биоптатов произведена 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере. Гистологическое исследование проводилось на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, опухоли шейки матки были идентифицированы по морфологическим признакам опухолей на основании критериев Международной гистологической классификации. Если биопсия шейки матки была выполнена в другом лечебном учреждении, стеклянные препараты и блоки гистологического исследования были исследованы повторно.

Морфологическая картина препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, и после ИГХ изучалась и фотографировалась с помощью светооптического микроскопа «ВМ2000».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладной программы персонального компьютера «Statistica for Windows 7,0».

В третьей главе **«Результаты оценки чувствительности к химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки»** приведены результаты научного исследования. Для обследования больных женщин применяли: клиничко-anamnestические; инструментальные; лабораторные; лучевые и рентгенологические методы диагностики.

Непосредственные результаты лечения оценивали по объективным и субъективным критериям: тяжесть общего состояния и оценка чувствительности проведенного лечения оценивалась по международной классификации ВОЗ (2009): уровень онкомаркеров; динамика гематологических показателей; частота общетоксических симптомов; оценка качества жизни по шкале Карновского и системе ВОЗ ECOG; выживаемость больных по Каплан–Мейеру.

Больные были распределены на 2 группы. Первую – основную группу составили 30 пациенток с неблагоприятным прогнозом, вторую – контрольную группу – 90 пациенток с благоприятным прогнозом.

Все больные получили химиолучевое лечение: проведено 3 курса неoadьювантной химиотерапии по схеме цисплатин + 5 фторурацил, с последующим курсом сочетано-лучевой терапии, включающим дистанционную гамма-терапию РОД 2, СОД 46 Гр и внутриволостную лучевую терапию РОД 5 Гр, эк СОД, на точку А 70-90 Гр, на точку В 50-58 Гр).

Оценку стадии заболевания проводили в соответствии с международной классификацией TNM 7-го пересмотра (2009) и с классификацией Международной Федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2011). В IIb стадии заболевания было 85 (70,8%), IIIa стадии – 19 (15,8%), IIIb стадии – 16 (13,3%) больных.

Местно-распространенный рак шейки матки составил в 40 - 49 лет 46 (38,3 %), 50 - 59 лет 40 (33,3 %), 30-39 лет 14 (11,7 %), 60-69 лет 19 (15,8 %), 20-29 лет 1 (0,8 %) больных, т.е. показал высокую вероятность образования опухоли в период активного гормонального восстановления организма. Средний возраст больных $47,22 \pm 9,24$, медиана 47 (LQ 37, UQ 56). Обе группы были статистически сопоставлены по возрасту ($p > 0,05$).

Были получены следующие данные при изучении стадий заболевания в разных возрастных группах: большинство больных в возрасте 30-49 лет на II-III и 50-59 лет – на III стадии. Следует сказать, что основная часть больных госпитализированы в IIb стадии (70,8%), меньше в IIIa,б стадии (29,1%). Привлекли внимание больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как гипертония, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия

напряжения 27 (22,5%), эндокринными заболеваниями, такими как сахарный диабет II типа 2 (1,6%), ожирение II и III типа 32 (26,7%) ($p \leq 0,05$).

Таблица 1

Форма роста, стадия, гистологическая структура опухоли у больных с местно-распространенной формой рака шейки матки

Характеристика опухоли	Группа больных					
	I группа (n=30)		II группа (n=90)		Всего (n=120)	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Распределение больных в зависимости от формы роста опухоли						
Экзофитная	13	43,3%	51	56,7%	64	53,3%
Эндофитная	8	26,7%	29	32,2%	37	30,8%
Смешанная	9	30%	10	11,1%	19	15,8%
Распределение больных по стадиям						
Пб	20	66,7%	65	72,2%	85	70,8%
Ша	5	16,7%	14	15,6%	17	15,8%
Шб	5	16,7%	11	12,2%	17	13,3%
Распределение больных в зависимости от гистологической структуры						
G1	6	20,0%	23	25,6%	29	24,2%
G2	11	36,7%	49	54,4%	60	50%
G3	10	33,3%	18	20%	28	23,3%
G4	3	10%	-	-	3	2,5%

По гистологической структуре опухоли обследованные группы были статистически однородными, $p > 0,05$. В большинстве случаев опухоль была представлена плоскоклеточным РШМ у 114 (95,0%) больных. Аденокарцинома шейки матки была диагностирована у 5 (4,2%) больных. Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки всего диагностировано всего у 1 (0,8%) пациента.

Больные исследуемых групп были распределены в зависимости от морфологической структуры опухоли. Тщательный анализ клинко-морфологических наблюдений показывает, что наиболее важное значение имели: форма роста опухоли, стадии процесса, гистологическая структура опухоли (смотрите таблицу 1).

Для оценки качества жизни и учета динамики в процессе лечения в наших исследованиях мы использовали шкалу Карновского, определяющую общий статус в процентах - от 100% при полной (нормальной) активности до 0% (смертельный исход) с градациями в 10% и систему ECOG-ВОЗ в баллах от 0

(нормальная активность) до 4 (больной не в состоянии обслуживать себя, прикован к постели).

Анализ распределения больных в зависимости от объема опухоли шейки матки до начала лечения показал, что у большинства больных размер опухоли колеблется от 4,9 см до 7,4 см, в среднем $6,19 \pm 4,4$ см по УЗИ. При II б стадии по данным УЗИ размер опухоли достигал до 5 см у 68,1% (49) больных, от 5-7 см у 31,4% (11), более 7 см у 38,5% (5) больных во II группе. В I группе больных при размере опухоли более 5 см преобладала экзофитная форма роста.

При проведении анализа по величине опухоли по МРТ исследованиям в группе при размере опухоли более 7 см, отмечена высокая экспрессия онкомаркеров p53, VEGF и Ki67.

По данным МСКТ у больных размер опухоли колебался от 4 до 12 см, в среднем составил $5,2 \pm 3$ см. Распространение опухоли шейки на тело матки определялся в 26,42 % (28) случаях.

В четвертой главе «**Диагностическая значимость молекулярно-генетических маркеров в прогнозе лечения и течения рака шейки матки**» анализируются молекулярно-генетические критерии эффективности комплексной терапии местно-распространенного рака шейки матки с помощью молекулярно-генетических маркеров, а также прогнозирование эффективности лечения, охарактеризована математическая модель для прогнозирования выживаемости больных МР РШМ в зависимости от факторов прогноза.

Таблица 2

Изучение взаимосвязи уровня дифференцировки опухоли и высокой экспрессией VEGF у больных МР РШМ

Дифференцировка плоскоклеточного рака (n=50)		G1 (6)	G2 (11)	G3 (10)	G4 (3)	Всего
I группа (n=30)	абс.	4	6	9	3	22
	%	18,2	27,3	40,9	13,6	100
II группа (n=20)	абс	-	1	2	-	3
	%	-	4,5	9,1	-	100
χ^2		1,149	6,114	7,540	11,692	
P		0,284	0,013	0,006	0,001	

Рецепторы к эпидермальному фактору роста воздействуют на рост и регенерацию слизистой оболочки шейки матки, а еще могут быть естественно соединены с прогрессированием местно-распространенного рака шейки матки. Наблюдается отрицательный прогноз у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки с высоким уровнем экспрессии VEGF из-за выявления метастазов и рецидивов заболевания на стадиях G-3 и G-4.

При исследовании VEGF наблюдали положительную реакцию у 22 (73,33%) из 30 пациентов 1-й группы с рецидивами и у 3 (15,0%) из 20 пациентов 2-й группы (см. табл. 4). Из них у 4 (18,2%) наблюдались G-1, у 6 (27,3%) G-2, у 9 (40,9%) G-3 и у (13,6%) G-4.

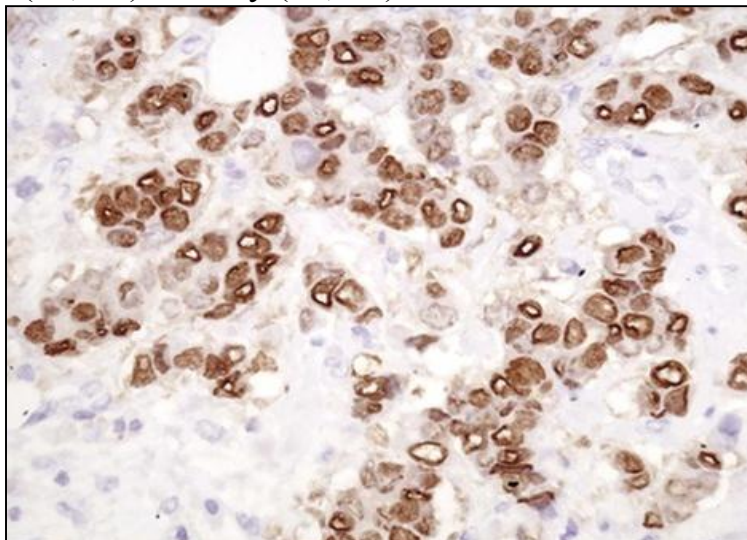


Рисунок 1. Иммуногистохимическая картина. VEGF положительная реакция. Об 10хОк 40

При анализе морфологических исследований биоптата, как видно из таблицы 2 в I группе больных с рецидивами и метастазами из 30 больных у 4 (18,2%) выявлена высокая экспрессия VEGF при G1, у 6 (27,3%) G2, у 9 (40,9%) G3 и у 3 (13,6%) G4 .

Таблица 3

Изучение взаимосвязи уровня дифференцировки опухоли и высокой экспрессией Ki-67 у больных местно-распространенной формой рака шейки матки

Дифференцировка плоскоклеточного рака (n=30)		G1 (6)	G2 (11)	G3 (10)	G4 (3)	Всего
I группа (n=24)	абс.	4	8	9	3	24
	%	16,67	33,33	37,50	12,5	100
II группа (n=6)	абс	2	3	1	-	6
	%	33,33	50	16,67	-	100
χ^2		0,379	2,844	2,236	9,231	
P		0,539	0,092	0,135	0,002	

При исследовании Ki-67 положительная реакция у 30–24 (80%) пациентов первой группы возрастает в зависимости от степени дифференцировки опухоли, когда процесс идет и существует риск рецидива. Положительная реакция показателей Ki 67 наблюдалась у 6 пациентов из 20 (30%) во второй группе пациентов без рецидивов (см. табл. 3).

Из них G (1) наблюдался у 4 (16,67%), G-2 у 8 (33,3%), G-3 у 9 (37,5%) и G-4 у 3 (12,5%).

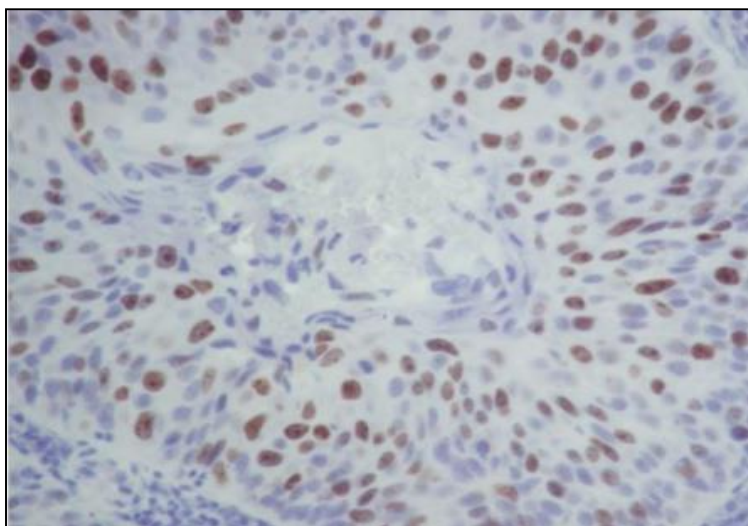


Рисунок 2. Иммуногистохимическая картина. Ki67 положительная реакция. Ядро клеток опухоли окрашены в коричневый цвет. Об 10 х Ок 40

При исследовании p53 при прогрессировании процесса и риске рецидивов положительная реакция возростала в зависимости от степени дифференцировки опухоли у 21 (70%) пациентов из 30 из первой группы. Наблюдали положительную реакцию у 3 (15%) пациентов из 20 второй группы без рецидивов (см. табл.4)

Таблица 4

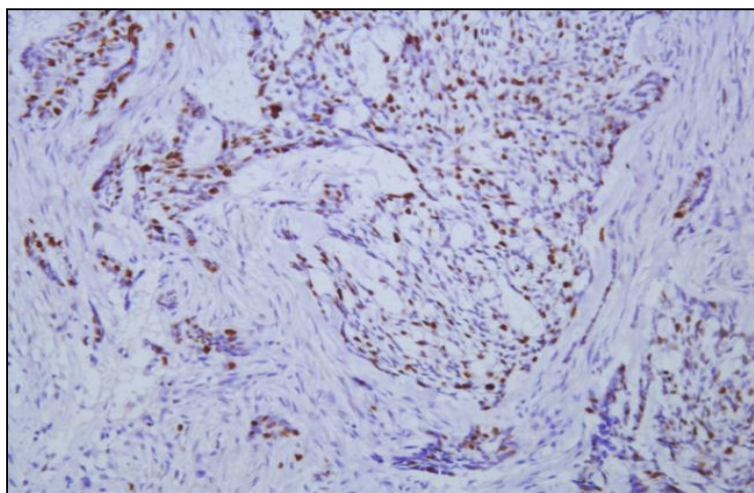
Изучение взаимосвязи уровня дифференцировки опухоли и высокой экспрессии p53 у больных местно-распространенной формой РШМ

Дифференцировка плоскоклеточного рака (n=24)		G1 (4)	G2 (7)	G3 (10)	G4 (3)	Всего
I группа (n=21)	абс.	3	6	9	3	21
	%	14,29	28,57	42,86	14,29	100
II группа (n=3)	абс	1	1	1	-	3
	%	33,33	33,33	33,33	-	100
χ^2		0,921	5,208	5,637	12,308	
P		0,337	0,022	0,018	-	

Из них G-1 наблюдался у 3 (14,29%), G-2 у 6 (28,57%), G-3 у 9 (42,86%) и G-4 у 3 (14,29%).

Наблюдалась экспрессия онкомаркера Bcl2 с последующим рецидивом в 12 (40%) случаях у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки. У 6 (20%) пациентов из 20 во второй группе были обнаружены положительные маркеры апоптоза.

Как видно из таблицы 5, G-2 наблюдался у 7 (58,33%) пациентов, а G-3 - у 5 (41,67%) пациентов.



**Рисунок 3. Иммуногистохимический препарат p53 положительная реакция. Ядро клеток опухоли окрашены в коричневый цвет. Об 10 х
Ок 40**

Были изучены отношение рисков и доверительный интервал (95%) для каждого клинко-морфологического и иммуногистохимического (экспрессия генов) факторов прогноза. Разработана программа для ЭВМ №DGU 06905 от 13.09.2019г. «Программа для определения чувствительности к химиолучевой терапии больных раком шейки матки IIб, IIIа, IIIб стадии в зависимости от диагностических, клинко-морфологических, иммуногистохимических характеристик».

Таблица 5

Изучение взаимосвязи уровня дифференцировки опухоли и высокой экспрессии Bcl2 у больных местно-распространенным раком шейки матки

Дифференцировка плоскоклеточного рака (n=18)		G1 (1)	G2 (11)	G3 (6)	G4 (0)	Всего
I группа (n=12)	абс.	-	7	5	-	12
	%	-	58,33	41,67	-	100
II группа (n=6)	Абс	1	4	1	-	6
	%	16,67	66,67	16,67	-	100
χ^2		4,002	1,046	1,184	0,543	
P		0,045	0,306	0,277	0,461	

Для прогнозирования выживаемости больных МР РШМ в зависимости от факторов прогноза была создана математическая модель. С помощью регрессионно анализа проведена оценка прогностической ценности экспрессии Ki67, VEGF, p53 и Bcl2 у пациентов МР РШМ и составлением уравнения, на основе которого можно проводить прогноз и определять значимость основных параметров.

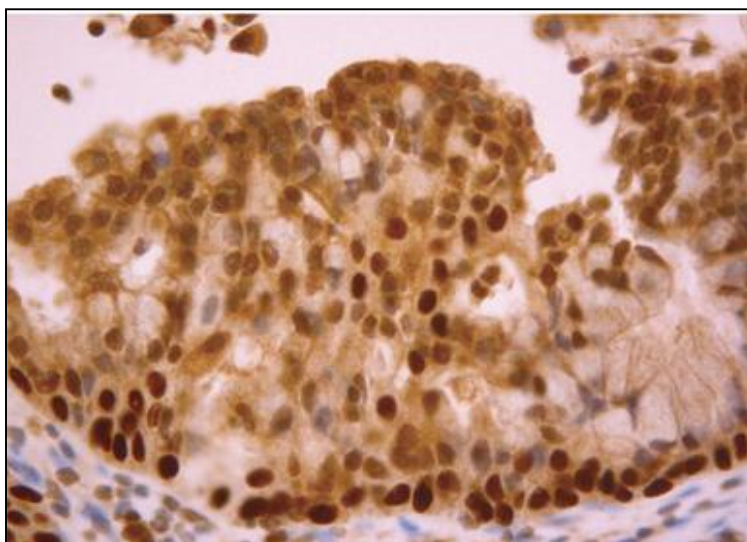


Рисунок 4. Иммуногистохимический препарат. Bcl2 положительная реакция. Об 10 x Ок 40

С помощью регрессионного анализа вычислено уравнение регрессии, имеющее следующий вид:

$$Y = 31,74650115 - 2,25219361 * X1 - 2,32935243 * X2 - 1,124212865 * X3 + 0,415064527 * X4 + 0,471642851 * X5 - 1,071938597 * X6 - 9,028661427 * X7 - 0,175468728 * X8 + 1,204693981 * X9 + 3,646461905 * X10 + 4,092666963 * X11 + 6,843964075 * X12 - 2,312512051 * X13 - 5,968912329 * X14.$$

где Y – значение уровня регрессии; 31,74650115 - значение коэффициента регрессии свободного члена; X1 – фактор роста эндотелия сосудов- VEGF; X2 – пролиферативный активность - Ki 67; X3 – мутантный ген - p53; X4 – регулятор апоптоза - Bcl2; X5 – умереннодифференцированная плоскоклеточная карцинома- G2; Низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома - G3; X7 – недифференцированная плоскоклеточная карцинома - G4; X8 – экзофитная форма роста опухоли; X9 – эндофитная форма роста опухоли; X10 – T₂₆; X11 – T₃₆; X12 – УЗИ; X13 – МСКТ; X14 - МРТ

Следует отметить, что при значении $p < 0,3$ - прогноз неблагоприятный, а при $p > 0,3$ - прогноз хороший.

На основании исследованных молекулярных характеристик МР РШМ были разработаны критерии, позволяющие идентифицировать случаи МР РШМ с повышенным риском развития рецидивов и метастазирования. Впервые при МР РШМ изучена корреляция между экспрессией супрессоров пролиферации и апоптоза. Изучение экспрессии белковых маркеров в первичной опухоли позволила выявить их значимость в прогнозировании заболевания МР РШМ, а также выборе соответствующей терапии.

Проведенное исследование показало статистическую достоверность и значимость изученных иммуногистохимических маркеров. Так, показано, что рецидивы МР РШМ значительно чаще возникают в группе больных с высоким индексом пролиферации, маркеров p53 и VEGF, при этом показатели выше 50% при МР РШМ является неблагоприятным прогностическим фактором. Изученная экспрессия этих маркеров позволяет прогнозировать исход

заболевания, при этом гиперэкспрессия изученных онкомаркеров является признаком наличия высокого риска развития рецидивов, метастазирования и, соответственно, низкого уровня выживаемости больных. При отсутствии экспрессии опухолевых маркеров у больных МР РШМ, риск рецидива минимально снижается, а выживаемость растет.

Наиболее важным и прогностически неблагоприятным критерием опухолевого роста является выраженная экспрессия белка VEGF, p53 и Ki67, которые определяют повышение пролиферативной активности, процессов репарации, а также нарушение процессов деления клетки, а это приводит к дегрануляции клеточного цикла и апоптозу, прогрессированию процесса, повышению инвазивности ткани и активации процессов пролиферации.

В пятой главе диссертации «Оценка чувствительности проводимого лечения МРРШМ» обсуждаются вопросы значимости клинимоρφологических факторов у больных с МР РШМ при проведении ХЛТ, а также иммуногистохимических критериев у больных с МР РШМ, получавших ХЛТ.

Таблица 6

Время до появления рецидива у больных с рецидивами МР РШМ в зависимости от иммуногистохимических показателей

Маркеры (положительные цифры)	Количество больных		Рецидивирование (n=30)		
			Интервалы (месяцы)		
			12	24	36
P53	21	Абс	12	2	2
		%	57,1%	9,5%	9,5%
Ki67	24	Абс	14	2	2
		%	58,3%	8,3%	8,3%
VEGF	22	Абс	12	2	3
		%	54,6%	9,1%	13,6%
Bcl2	12	Абс	7	-	3
		%	58,3%	-	25%

Еще одним немаловажным критерием эффективности проведенного лечения является время и частота появления локорегионарного метастаза (рецидива).

Так в первой группе, где ИГХ произведена, рецидив заболевания был установлен у всех больных, что составило 100%.

В этой группе появление рецидивов устанавливалось уже с первого года наблюдения – p53- у 16 (81,0%), Ki67- у 18 (79,2%), VEGF у 17 (81,8%), Bcl2 у 4 (36,4%) больных.

При анализе результатов исследования больных МР РШМ было установлено, что трехлетняя выживаемость пациентов уменьшается с увеличением экспрессии молекулярно-генетических маркеров (рисунок 5).

У больных в I группе Пб стадии трёхлетняя выживаемость составила 25%, при Ша и Шб стадиях этот показатель составил 40%. Проведенный анализ выживаемости по форме роста опухоли показал, что при экзофитной форме показатель составил 23%, а при эндофитных и смешанных формах 50% и 22% соответственно.

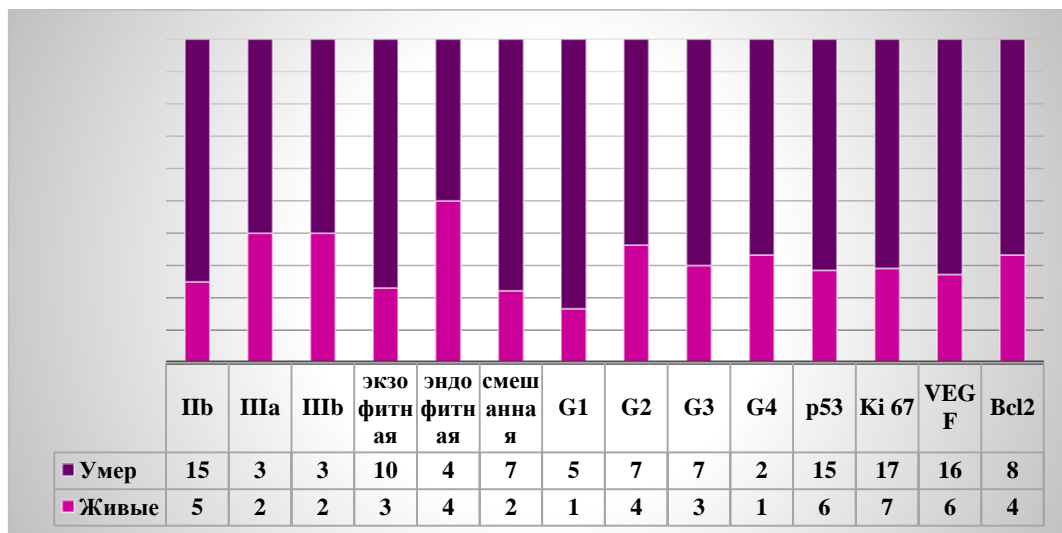


Рисунок 5. Трёхлетняя выживаемость больных I группы

При исследовании трёхлетней выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли, при дифференциации G3 и G4 трёхлетняя выживаемость составила 30% и 33,3% соответственно.

Анализ экспрессии молекулярно-генетических маркеров в I группе выявил высокую экспрессию мутантного гена p53 у 21 (70%) больного, трёхлетняя выживаемость у которых составил 28,6%. Высокая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF выявлена у 22 (73%) и трёхлетняя выживаемость составила 27,3%. У 24 (80%) больных в I группе выявлена высокая экспрессия Ki67, трёхлетняя выживаемость у этих больных составила 29%. Как видно из рисунка 5, гиперэкспрессия онкомаркера Bcl2 выявлена у 12 (40%) больных. Это говорит о неинформативности этого онкомаркера. Трёхлетняя выживаемость выявлена у 33,3% (4) больных.

Оценены диагностические, клиничко-морфологические, иммуногистохимические параметры с изучением трёхлетней выживаемости. При этом анализ выживаемости показал наиболее благоприятный исход при экзофитных опухолях по сравнению с эндофитными и смешанными. В зависимости от морфологического типа опухоли определено, при снижении степени дифференцировки опухолевого роста выявлено увеличение числа VEGF, p53 положительных реакций и Ki67, при этом Bcl2 положительная реакция встречается обеих группах одинаково часто.

Таким образом, выживаемость пациентов с МРРШМ зависит от степени злокачественности процесса, формы роста опухоли, в этом исследовании самая высокая выживаемость наблюдалась при дифференцированной опухоли высокого уровня, стадии Пб, в форме экзофитного роста опухолей. При

проведении ХЛТ следует учитывать определенные критерии благоприятного прогноза, так как они важны для благоприятного исхода заболевания.

Таблица 5

**Критерии благоприятного прогностического исхода больных МР РШМ
($p < 0,05$)**

Сильная корреляционная связь	
$r \geq 0,75$	
p53 и VEGF	0,820
p53 и Ki67	0,817
Умеренная корреляционная связь	
$0,25 \leq r \leq 0,75$	
Ki67 и VEGF	0,746
Bcl2 и VEGF	0,301
Bcl2 и Ki67	0,458
Bcl2 и p53	0,315
VEGF и G3	0,250
VEGF и G4	0,312
Ki67 и G4	0,277
Ki67 и смешанная форма роста	0,276
p53 и G4	0,320
Слабая корреляционная связь	
$r \leq 0,25$	
VEGF и смешанная форма роста	0,170
p53 и смешанная форма роста	0,182
p53 и G3	0,216
Ki-67 и G3	0,136

Коэффициент корреляции высокой связи (мутантный ген p53 и фактор роста эндотелия сосудов VEGF, пролиферативная активность опухоли Ki67 и мутантный ген p53) (r) был равен 0,820 и 0,817.

Коэффициент корреляции умеренной связи (фактор роста эндотелия сосудов VEGF и низкодифференцированная степень злокачественности G3, фактор роста эндотелия сосудов VEGF и недифференцированная степень злокачественности G4, пролиферативная активность опухоли Ki67 и недифференцированная степень злокачественности G4, пролиферативная активность опухоли Ki67 и смешанная форма роста, мутантный ген p53 и недифференцированная степень злокачественности G4) (r) был равен 0,250 – 0,746.

Коэффициент корреляции слабой связи (фактор роста эндотелия сосудов VEGF и смешанная форма роста, мутантный ген p53 и смешанная

форма роста, мутантный ген p53 и низкодифференцированная степень злокачественности G3, пролиферативная активность опухоли Ki67 и низкодифференцированная степень злокачественности G3) (r) равен 0,136 – 0,216.

Согласно полученным данным сильная, умеренная связь характерна для онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67, в соответствии со степенью дифференцировки, формой роста опухоли. Эти изменения коррелируют с опухолевой тканью, наличием метастазов, а также инвазией процесса. Со снижением степени дифференцировки достоверно увеличивается число пролиферирующих клеток, что отражается на уровне экспрессии Ki-67, отмечается увеличение пролиферативной активности. Это обусловлено выраженными мутациями и блокадой онкосупрессора p53, который принимает непосредственное участие в развитии апоптоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация доктора философии (PhD) на тему: «Мультимодальный подход в определении чувствительности химиолучевой терапии при местнораспространенных формах рака шейки матки» позволяет представить следующее заключение:

1. При изучении молекулярно-генетических маркеров в местнораспространенных раках шейки матки экспрессия мутантного гена p53 (70%), Ki67 (80%), VEGF (73,3%) была особенно высокой в смешанных и эндофитных формах роста.

2. Высокая экспрессия Ki67, VEGF и мутантного гена p53 показала неблагоприятный исход заболевания при изучении выживаемости пациентов с местнораспространенным раком шейки матки. Сочетание этих факторов с высокой экспрессией фактора роста эндотелия сосудов VEGF, с показателями пролиферативной активности Ki67 и мутантного гена p53 может указывать на агрессивное начало МРРШМ. При высокой экспрессии Ki-67, p53, VEGF у пациентов с МРРШМ наблюдается неблагоприятный исход заболевания.

3. Комплексное применение лучевых методов диагностики больных обеспечивает успешную диагностику и стадирование МР РШМ. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза является информативным методом в оценке степени распространенности опухолевого процесса и служит методом отбора для последующего проведения МРТ и МСКТ (Информативность лимфогенного распространения при МСКТ обследованиях была достоверно выше, чем при МРТ).

4. На основании результатов инструментальных и иммуногистохимических исследований был создан алгоритм диагностики больных МР РШМ. Полученные данные позволяют прогнозировать отдаленные результаты комплексного лечения МР РШМ.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC –PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

KARIMOVA NARGIZA SUNNATILLAEVNA

**A MULTIMODAL APPROACH TO DETERMINING THE SENSITIVITY
OF CHEMORADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED
FORMS OF CERVICALCANCER**

**14.00.14 –Oncology
14.00.15 – Pathological anatomy**

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

TASHKENT–2020

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № B2019.2.PhD/Tib933.

Dissertation has been done in the Republican specialized scientific–practical medical center of oncology and radiology.

Abstract of the docotoral 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 advisors:

Mamadaliyeva Yashnar Mamasoliyeva
Doctor of medicine

Nishanov Daniyar Anarbaevich
Doctor of medicine

Official opponents:

Abdujapparov Suleyman Baxretdinovich
Doctor of medicine, professor

Magrupov Baxodir Asadullaevich
Doctor of medicine, professor

Leading organization:

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

The defense will be taken place on “_____” _____ 2020 at _____ o’clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Adress: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871)227–13–27, e–mail: info@cancercenter.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@cancercenter.uz).

Abstract of the dissertation sent on «_____» _____ 2020.
(mailing report № _____ on _____ 2020).

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the one-time scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical science, professor

A.A. Adilkhodjayev

Scientific secretary of the one-time scientific council to award of scientific degrees, doctor of medical science, associate of professor

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the one-time scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees doctor of medical science, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to improve the justification of the prognostic value of molecular genetic markers in treatment and diagnosis planning in patients with locally advanced cervical cancer.

The object of the scientific research were 120 sick women with a verified diagnosis of locally advanced cervical cancer treated during the period 2013–2017 in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and branches of the city of Tashkent and Tashkent region of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

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

the procedure for reducing the survival rate of patients and the occurrence of early relapses and metastases after chemoradiotherapy with combined overexpression of tumor markers VEGF-p53, Ki 67-p53 in patients with locally advanced cervical cancer were substantiated;

the definition of molecular genetic factors VEGF, Ki 67 and p53 in endophytic and mixed forms of tumors $T_{26}N_{0-1}M_0$, $T_3N_{0-1}M_0$ of low and undifferentiated degree of malignancy of the tumor has been proven as a strict indication;

has been proven by evaluation using VEGF, Ki 67, Bcl2 and p53 by the immunohistochemical method, the determination of Bcl2 as an uninformative indicator on the effectiveness of treatment of locally advanced cervical cancer;

has been proven as an arbitrary order of investigation of molecular genetic markers, taking into account the correlation dependence of $-0.225-0.093$ with a high and moderate degree of malignancy, the form of tumor growth in the period after treatment, recurrence, metastasis and during survival of patients;

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to substantiate a multimodal approach in determining the sensitivity of chemoradiotherapy for locally advanced forms of cervical cancer:

approved the methodological recommendations "Integration of diagnostic methods for locally advanced forms of cervical cancer based on molecular genetic markers" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 211 dated October 7, 2019). Methodical recommendations allowed on the basis of immunohistochemical criteria to conduct reliable diagnosis of malignant neoplasms of the cervix;

The scientific results obtained to substantiate the multimodal approach in determining the sensitivity of chemoradiotherapy for locally advanced forms of cervical cancer have been introduced into practical health care, including the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, the practice of the Fergana, Samarkand, Sirdarya branches of the Republican specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n – z / 28 dated March 5, 2020). The introduction of the obtained scientific results into practice made it possible to optimize the choice of an adequate volume of treatment, reduce their time, increase the effectiveness of chemoradiotherapy and reduce the number of relapses and complications in patients with locally advanced forms of cervical cancer.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 113 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А. Значимость иммуногистохимических факторов в прогнозе рака шейки матки//Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2018. - № 2. - С. 15-18 (14.00.00; №13)

2. Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э. Ретроспективный анализ факторов, влияющих на сроки и частоту возникновения рецидивов рака шейки матки//Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2018. –№3. –С. 116–119 (14.00.00; №13)

3. Каримова Н.С., Мамадалиева Я.С., Нишанов Д.А., Исмаилова М.Х. Магнитно-резонансная томография при местно-распространенных формах рака шейки матки - имеет ли она прогностическое значение // Journal of Biomedicine and Practice.– Ташкент, – 2019. – №2 С. 79-88. (14.00.00; №24)

4. Mamadalieva Y.S., Karimova N.S., Nishanov D.A., Ismailova M.X. Comparative Assessment of the Rate of Regression of the Primary Tumor On the Background of Chemoradiation Therapy Using Radiation Diagnostic Methods for Locally Advanced Forms of Cervical Cancer//Journal of research in health science, March–April. – Israel, 2019. - №3-4. - P. 44-53(14.00.00, RB 5,24 (14)).

5. Nishanov D.A., Mamadalieva Y.S., Karimova N.S. Prognostic significance of Ki67, Bcl2 and p53 in patients with locally advanced cervical cancer //Asian Journal of Multidimensional Research, July. – India, 2019. – Vol 8, Issue 7. - P. 58-64 (14.00.00, UPD 5,4 (18)).

6. Karimova N.S., Nishanov D.A., Mamadalieva Y.S. Optimization of Diagnostic Methods for Locally Advanced Forms of Cervical Cancer Based on Molecular Genetic Markers //International Journal of Psychosocial Rehabilitation (ISSN:1475-7192). Volume. 24, Special Issue 1, 2020. 691-700<https://doi.org/10.37200/IJPR/V24SP1/PR201209>. (№3, SCOPUS, IF 0,19).

II бўлим (II часть; part II)

7. Karimova N.S., Mamadalieva Y.S., Nishanov D.A., Ismailova M.X. Multislice tomography in the comparative assessment of the rate of primary tumor regression against the background of chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer//European science review. Austria, Vienna, 2019. –№1–2. – P. 130–136.

8. Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э. Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозе местно-распространенных форм рака шейки матки //Клиническая и экспериментальная онкология. Сборник тезисов XV-конференции. Фергана, 2018. -№3 (5). С.120. (14.00.00; №21).

9. Каримова Н.С., Мамадалиева Я.С., Нишанов Д.А., Исмаилова М.Х. Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозе местно-распространенных

формах рака шейки матки // Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» Узбекистан. Сборник тезисов XVI-конференции. Самарканд, 2019. -№2 (8). С.145. (14.00.00; №21).

10. Karimova N.S., Mamadalieva Y.S., Nishanov D.A., Ubaydullayev U.E. Analysis of factors affecting the recurrence cervical cancer // Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» Узбекистан. Сборник тезисов XVI конференции. Самарканд, 2019. -№2 (8). С.145. (14.00.00; №21).

11. Karimova N.S., Mamadalieva Y.S., Nishanov D.A., Ismailova M.X. Multislice tomography in a comparative assessment of the regression of the primary tumor on the background of chemoradiation therapy in locally advanced cervical cancer // Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» Узбекистан. Сборник тезисов XVI конференции. Самарканд, 2019. -№2 (8). С.137. (14.00.00; №21).

12. Karimova N.S., Nishanov D.A., Mamadalieva Y.S. Value of molecular genetic markers in the prognosis of locally advanced forms of cervical cancer//Southern causes scientific journals Bleack sea scientific journal of academic research, August. – EESTI, Tallinn 2019. – Vol 49, Issue 06. - P. 24-31.

13. Karimova N.S., Nishanov D.A., Mamadalieva Y.S. Prognostic significance of Ki67, Bcl2 and p53 in patients with locally advanced cervical cancer//Materials of the XV International scientific and practical Conference proceeding of academic sciences - 2019, August 30 - September 7, England 2019. – Vol 6. - P. 44-46.

14. Karimova N.S., Nishanov D.A., Mamadalieva Y.S. Multislice tomography in a comparative assessment of the regression of the primary tumor on the background of chemoradiation therapy in locally advanced cervical cancer//Materials of the XV International scientific and practical Conference Scientific horizons - 2019, September 30 - October 7, England 2019. – Vol 12. - P. 96-97.

15. Каримова Н.С., Мамадалиева Я.С., Нишанов Д.А., Каримов Ж.И. Программа для определения чувствительности к химиолучевой терапии больных раком шейки матки IIb, IIIa, IIIb стадии в зависимости от диагностических, клиничко-морфологических, иммуногистохимических характеристик: Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин за № DGU 06905 от 13.09.2019г. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.

16. Мамадалиева Я.С., Нишонов Д.А., Каримова Н.С. Интеграция методов диагностики местно-распространенных форм рака шейки матки на основании молекулярно-генетических маркеров: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2019.