

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ДАДАМОВ АШОТ ДАНИЛОВИЧ

**ЮЗ ТЕРИСИ ВА ОҒИЗ БЎШЛИҒИ ШИЛЛИҚ ҚАВАТИ
ЎСМАЛАРИНИНГ ЭРТА КОМПЛЕКС
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ**

14.00.21 - Стоматология

14.00.14 - Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the Doctoral (DSc) abstract

Дадамов Ашот Данилович

Юз териси ва оғиз бўшлиғи шиллик қавати

ўсмаларининг эрта комплекс

диагностикаси ва даволаш 3

Дадамов Ашот Данилович

Ранняя комплексная диагностика и лечение

новообразований кожи лица и

слизистой полости рта 28

Dadamov Ashot Danilovich

Early complex diagnostics and treatment tumors

of the skin and the oral mucosa 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 58

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ДАДАМОВ АШОТ ДАНИЛОВИЧ

**ЮЗ ТЕРИСИ ВА ОҒИЗ БЎШЛИҒИ ШИЛЛИҚ ҚАВАТИ
ЎСМАЛАРИНИНГ ЭРТА КОМПЛЕКС ДИАГНОСТИКАСИ
ВА ДАВОЛАШ**

14.00.21 - Стоматология

14.00.14 - Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2016.1.DSc/Tib443 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ҳамда „ZiyoNet“ ахборот-таълим (www.ziynet.uz) тармоғига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Жилонов Абдубори Астанаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Абдихакимов Абдулла Нусратуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Супиев Турган Курбанович (Қozoғистон)
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Светицкий Павел Викторович (РФ)
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Боймурадов Шухрат Абдужалилович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Оғиз туби ва юз-жағ Академияси
(Дрезден, Германия)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг «_____» _____ 2017 й. соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail:tta2005@mail.ru).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2017 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2017 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш. И. Каримов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, ЎзР хизмат кўрсатган фан арбоби, ЎзРФА ва РФА академиги, т.ф.д., профессор

Р. Д. Суннатов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, т. ф.д., доцент

Х. П. Камилов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда “рак олди” атамаси ҳам амалий, ҳам назарий онкологияда кенг қўлланилишига қармасдан, аммо ўсма тўқимасидаги рак олди ўзгаришлар моҳияти ҳақида бугунги кунгача ягона бир фикр йўқ. Юз-жағ соҳасининг хавфли ўсмалари билан хасталанган беморларнинг 60% дан ортиғи кеч (III-IV) клиник босқичларида ташхисланмоқда. БЖССТ ининг маълумотига кўра, юз-жағ ва бўйин соҳалари ўсмалари барча онкологик касалликларнинг 12% ини ташкил қилиб, ҳар йили дунёда 500 000 дан зиёд янги бош ва бўйин соҳасида хавфли ўсмалар кузатилади, ундан учдан икки қисми ишлаб чиқариш ривожланган мамлакатларда кузатилади. Беморларнинг даволаши инобатга олиб, бу беш йилликда 50% дан ошмайди.

Ўзбекистонда бош бўйин соҳасидаги хавфли ўсмаларнинг сонининг ўсиши алоҳида ўрини эгаллайди, жаррохлик амалиётидан кейинги асоратлар ва касалликнинг қайталаниши ва рецидивлар кузатилмоқда. Ўсмаларни ташхислашда нур даволаш усулларни қўллашга қармасдан касалликнинг бошланғич босқичларида башоратлаш ва верификациялаш бир қатор қийинчиликларни келтириб чиқармоқда, бу эса кейинчалик беморларнинг касаллигини эрта ташхислаш ва даволанишини янада такомиллаштириш усулларини зарурлигини кўрсатади. Буни республикада стоматология ва онкология хизматини интеграциялаш ҳисобига аввалда режжалаштирилган оғиз бўшлиғини ўз вақтида санациялаш жағ-юз қисми ва бўйиннинг эпителиал ўсмаларни эрта ташхислаш усулларни такомиллаштириш, даволаш ва эрта ташхислаш профилактикасига қартилган чора-тадбирлар ўтказилди.

Жаҳонда юз терисининг карциномаси ва оғиз бўшлиғи шиллик қаватларининг онкологик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, бу борада, тиббиётда нур ташхиснинг қўлланилиши, ЎТТ текширувлари, доплерография ва соноэластография, цитоморфологик ва иммуногисто-логик текширувлар, хромоташхислаш усулларни асослаш эътибор қаратилмоқда. Онкологик касалликларнинг ривожланишида, эпителиал тўқималарда вирусли канцерогенларнинг аҳамияти исботланган. Канцерогенезнинг полиэтиологик муаммоларини инобатга олиб, ўсма олди касалликларини ташхислашда шикоятлар ва клиник белгиларга қараб таснифлашларни ишлаб чиқиш. БЖССТ бугунги кунда ўсма касалликларни оғиз бўшлиғи ва юз-жағ соҳасида таснифлаштирилмаганлиги, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида» ги қарори, 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари, ҳамда Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866 қарорида аҳолининг

онкологик касалликларни олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш бўйича халқаро андозалар даражасида ихтисослаштирилган юқори технологик тиббий ёрдамга бўлган талаб-эҳтиёжини амалга ошириш ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.

Бош ва бўйин (ББ) ўсмаларини клиникаси, диагностикаси ва даволаш усуллари бўйича илмий-текшириш ишлари йирик халқаро тиббий ва илмий-текширув марказлари: жумладан, Center for research on cancer (Munich, Germany), Munster multidisciplinary cancer Center (Germany), German Cancer Research Center (Heidelberg, Germany), Department of Pathology and Molecular Medicine (Queens's University, Kingston, ON, Canada), Cancer center Anderson (TX, USA), Cancer Institute Dana-Farber (USA) , Sloan-Kettering cancer center (USA), Cancer Institute Gustave Roussy (Paris, France), The national cancer Institute (Milan, Italy), The Royal Marsden (London, England), П. А. Герцен номидаги ИТИ (Москва, Россия), Н.Н.Петров номидаги онкология ИТИ (СПб, Россия), РТФА Н. Н. Блохин номидаги РОИМ (Москва, Россия), Онкология илмий Марказида (Тошкент, Ўзбекистон) ўтказилади.

Саратон касалликлари институти Бетесда (АҚШ) туфайли охирги ўн йилликда эпителиал саратон клиникасида цитологик усуллар – препаратларни нам таёрлаш, уларни Папаниколау усули бўйича бўйлаш, эпителиал хужайраларни хусусиятларини бузулишини эрта босқичда аниқлаш сезиларли ривожланди.

Карциномаларда ўсувчи гемангио- ва лимфангиогенез касаллик клиникаси ва ташхиси билан боғлиқлиги муҳим ўрин тутди. Лимфовеноз анастомозлар ҳосил бўлиши карциноманинг ривожланиши ва ўсишининг томирли сурати билан боғлаш юзасида уринишлар ўтказилмоқда (Folkman D., 2008, Okada Y., 2010, Fink M. et al., 2011). Бизнинг ультратовуш (УТ) тадқиқотлар (УТДГ ва СЭГ) ангиогенезнинг малигнизланиши кучайишига гувоҳлик беради, бироқ ушбу фактларни мукамал тушиниш учун қўшимча морфологик текширувлар талаб этилади.

Беморларни комплексли даволашда жаррохлик ҳаракатлар ўрни кимёвий ва нурли даволашга кўрсатмалар етарли даражада изоҳланмаган.

Охирги йилларда чет эл мамлакатларда оғиз бўшлиғи саратон олди ва саратони эрта ташхислаш мақсадида икки компонентли хемилюминесцентли нур манбасива ТиБлю метахроматик кўк бўёғи таркибли ВизиЛайт Плюс тест тизими ишлатилади (Садовский В. В., 2012).

Бугунги кунда оғиз бўшлиғининг вирус сабабли саратони аҳолининг ёш гуруҳ вакиллари кўплаб қамраб олганлиги туфайли, стоматологлар онковирусларнинг HPV-16 ва EBV ташувчанлигини аниқлаш мақсадида

лаборатория текширувларни тайинлашни бошлашди (Шилова О. Ю., 2009; Venson E., 2014; Топорков Т. Н., 2015; Mirghani H., 2015).

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Канцероген патофизиологик ўзгаришларнинг механизми охиригача очилмаган. Ҳозиргача метастазланишнинг патогенез тасавури мукамал эмас, лимфа тугунлари ва малигнизация ўсимталарда неоангиогенез ўрни, кимёвий-нур терапияси ва комбинацион схемаларда хирургик аралашув ягона эмас.

Б. Л. Бронштейн ва В. Г. Ходжаев (1964) регионар кимётерапия усуллари УЎбекистонда биринчи мартаба таклиф этишган.

Нур терапиясини кенг тарқалганлигига қарамай, ҳозирги кунда юз-жағ соҳасидаги карциномани 60% ўтказиб юборилган босқичида мутахассисга мурожаат қилади. Стоматолог мутахассислигига қарамай онкологик ва диагностик кўникмаларга эга бўлиши, жаррох-стоматолог ва онколог билан бирга ўз вақтида махсус даволашни таъминлаши лозим.

Адабиёт бўйича Arg72Pro маркер TP53 геннинг ҳар хил жойлашувдаги карциномани ассоциатив боғлиқлигини кўрсатади. Кодланган геном оқсили хужайра циклини бошқаради, ДНК репарациясини чақиради ва уни кодлайди (Yamazaki Y. et al., 2008, Денисов Е. В. и др., 2010, Агеева А. М. и др., 2010). Кўпчилик ўзбек миллати авлодларда бош ва бўйин карциномасининг Arg72Pro маркер TP53 генига коррелятив боғлиқликни аниқлаш қизиқиш туғдиради.

Ҳозирги кунда онкологик клиника ва диспансерларнинг реестрида саратон олди ташхиси кузатилмайди. Морфологлар хужайраларда малигнизацияни бошланғич ҳолатда аниқлаш қийинлиги билан тушунтирилади.

Ўзбекистонда охириги йилларда мутахассислар, хусусан, ББ соҳасидаги стоматолог ва онкологлар, интеграцияси бўйича муҳим ишлар амалга оширилди (Азимов М. И., 2014; Жилонов А. А., 2015; Абдихакимов А. Н., 2016). Республика онкология илмий марказининг клиника ва лабораторияларида (Юсупов Б. Ю., 2010; Юсупбеков А. А., 2014; Гильдиева М. С., 2016; Еникеева З. М., 2016; Пулатов Д. А., 2016), республиканинг асосий тиббиёт институтларининг кафедраларида (ТошВМОИ нинг онкология кафедрасида - Гафур-Ахунов М. А., 2010; Мухаммедаминов Ш. К., 2012; Мамадалиева Я. С., 2013), ТТА нинг онкология кафедрасида (Атаханова Н. Э.), ТДСИ нинг юз-жағ хирургия кафедрасида (Абдуллаев Ш. Ю., 2014, Жилонов А. А., 2017) турли локализациялардаги эпителиал ўсмаларни профилактикаси, эрта ташхислаш ва даволаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг «Жаррохлик стоматологияси ва юз-жағ жаррохлиги» мавзусидаги илмий ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади юз-жағ ва оғиз бўшлиғидаги ўсмаларни комплекс ташхислаш, даволаш ва профилактикасини яратиш ва такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юз териси ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида ҳосиланинг ҳосил бўлишида ҳар хил экзоген таъсирларни ўрганиш;

юз териси ва оғиз бўшлиғидаги ҳосилани текшириш асосида цитологик препарат таёрлаш (PhinPrip) методикасини ишлаб чиқиш;

„Bethesda System 2001” классификацияси ва Папаниколау бўялиш усулининг аҳамиятини баҳолаш;

лимфатик тугунларни кимё нур даволашда (КНД) ўсмада даволаш патоморфози, апоптози, хужайранинг пролиферацияси даражасини ўрганиш;

ББ нинг хавфли ўсмалари ва TP53 генининг Arg72Pro полиморф маркери билан ассоциатив боғлиқликни аниқлаш;

малигнизация неоплазмалари билан боғлиқлигини, деформация коэффициентини катталашуви соноэластография ва УТ–доплерография ёрдамида кўрсатишини амалиётга киритиш;

нур терапияси усули: юз-жағ соҳаси карциномасида яқин фокусли рентгенотерапия (ЯФРТ) ва телегамматерапияни (ТГТ) ривожлантириш;

юз териси ва оғиз бўшлиғи хавфсиз, ўсмасимон, рак олди ва карциномасининг ҳолатида клиник баҳо бериш ва оператив ёндашув ;

ҳосилаларда беморларнинг бир марталик нурланишида «нур гормезиси» нинг таъсирини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 430 нафар бемор (15 ёшдан 89 ёшгача; 230 эркак ва 200 аёл) ташриф буюрган, улардан юз-жағ соҳасида 240 нафари хавфсиз ва ўсмасимон ҳосилалар (15 ёшдан 40 ёшгача), 190 нафари рак олди ва карциномаси билан касалланган (50 ёшдан 89 ёшгача). Назорат гуруҳига 40 нафар талабалар (22-25 ёш) ва 40 нафар 30 ёшдан ошган мустақил хохловичлардан ташкил топган икки гуруҳ олинди.

Тадқиқотнинг предмети юз-жағ ва бўйин соҳасидаги юмшоқ тўқима ҳосилали беморлар, лимфа тугунлари ва ҳосилаларининг тўқималари, соноэластография маълумотлари, ультратовушли доплерография ва биологик суюқликлар – қон ва сўлак.

Тадқиқот усуллари. Ишда клиник, биокимёвий, цитоморфологик, иммунологик, иммуногистохимёвий, молекуляр-генетик, нурли, статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

юз териси ва оғиз бўшлиғининг бошланғич саратонини аниқлаш учун нам ва юпка цитологик препарат (PhinPrep) олиш усули ишлаб чиқилган;

деформация коэффициентининг кўк паттерн томонга ўсишини СЭГ ва УТДГ тасдиқлайди, васкуляризациянинг ўсиши тўқима ва лимфатик тугунларда (ЛТ) беморларда скрининг ва мониторинг ўтказилган;

биринчи мартаба Ўзбекистонда ўтказилган тадқиқотда TP53 генининг Arg72Pro полиморф маркерини ўзбек аҳолисида Arg72Pro гетерозигот доминирлаши аниқланган. Шунга қарамай контрол гуруҳда Arg72Arg генотиби 2,5 баробар кўп учраган;

ўсимтали тўқима ва метастазланган лимфатик тугунларда кимёвий-нур даволашдан сўнг хужайранинг митотик бўлиниши, апоптоз тезлиги ва

даволаш патоморфоз даражасида аниқ ўзгариш бермади; кимёвий-нур терапияси сўлакнинг химоя хусусиятини пасайтиради: лейкоцитлар сонининг камайиши туфайли ривожланувчи ксеростомия ва иммуноглобулинларга олиб келган;

преканцероз ҳосилалар ва оғиз бўшлиғи саратонини Люгол ва толуидин кўк сувли эритмаси ёрдамида эрта хромодиагностика тестлар ишлаб чиқилган, стоматологик амалиётда фойдаланишга таклиф қилинган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

юз-жағ соҳасидаги эпителиал ҳосилаларда кератоцитлар малигнизациясини бошланғич босқичда ташхислаш учун препаратларни Папаниколау усулида бўяш киритилган;

хромодиагностик тестлар - Шиллер синама ва толуидин кўки эпителиал ҳосилаларни эрта скрининг диагностикаси малигнизацияланган хужайранинг патоморфологиясини кўрсатган;

базал хужайрали саратон билан касалланган беморларда рецидив ривожланишини камайтириш мақсадида яқин фокусли рентген нури оператив аралашувлар биргаликда ўтказилиши тавсия этилган;

ББ соҳасида жойлашган ўсмалар онкологик беморларда стома-титларнинг профилактикаси мақсадида маҳсус кимёвий-нур терапия ўтказилишидан олдин оғиз бўшлиғини санация ўтказиш лозимлиги аниқланган;

радиопротектор таъсирдача канда мойи аппликация учун нурнинг дозаси 18-20 Гр дан ошмаслиги лозимлиги аниқланган;

ишлаб чиқилган алгоритмга кўра, ББ соҳасида юмшоқ тўқималар даҳосила гумон қилинаётган беморларда ультратовушли доплерография ва соноэластография ўтказилиши керак. Ушбу методикалар эрта босқичда ҳосилаларни визуал кўриш (бирламчи ўсма, лимфатик тугунлар), дифференциал ташхислашни ўтказиш имкониятини берган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, молекуляр-генетик, морфологик, цитоморфологик, иммунологик, иммуногистокимёвий, нурли ва статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, эндометрийда гиперпластик жараёнлар бўлган аёллар бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олишнинг ўзига ҳослигини такомиллаштириш билан изоҳланади. Шунингдек, барча олинган натижалар ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига мос келади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.

Изланишлар натижаси илмий аҳамияти шундаки, Ўзбекистонда биринчи марта ўзбек популяциясида Arg72Pro полиморф маркери TP53 гени генотипини ўрганиш Arg72Pro гетерозигота генотипи ББ карциномасига ассоциатив боғлиқлигини кўрсатди. Бош бўйин карцинома (ББК) билан беморларда, айниқса кимёнув даволаш шароитида, сўлакда цито-кимёвий кўрсаткичларда жиддий ўзгартиришлар аниқланди.

Текширувларнинг амалиётдаги аҳамияти: цитологик препаратларни нам шароитда тайёрлаш ва Папаниколау бўйича бўяш эпителиал хужайраларда

эрта ўзгаришларни дифференциация қилиб беради. Бу усул препарат сифатини ва интерпретациясини хатоликларни камайишига ва эпителиал хужайралардан эрта рак олди ўзгаришларини аниқлашни кўчайтиради.

ББ соҳасидаги юмшоқ тўқима ўсмалари замонавий текшириш УТДГ ва СЭГ ларни УТ-текширув кетма-кетлиги алгоритми ишлаб чиқилди. Бу усул ББ ўсмалари ва лимфа тугунлари (ЛТ) дифференциал ташхислашни эрта босқичларда аниқлаб беради.

Хромодиагностик тестлар оғиз бўшлиғи карциномасини эрта ташхислаш таъминланади. Ишлаб чиқилган диагностик ва даволовчи комплекс касалланиш даражасини камайтириш, тузалаётган беморлар фоизини кўпайтириш ва ҳаёт тарзини яхшилашга қаратилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Юз териси ва оғиз бўшлиғи шиллик қавати ўсмаларининг эрта комплекс диагностикаси ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

беморларда атипик хужайраларни эрта ташхислаш ва дифференциал солиштириш мақсадида олинган илмий натижалар «Оғиз бўшлиғи органлари, лаблар ва юз териси эпителиал хавфли ўсмалари» услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 15 сентябраги 8Н-д/41-сонли маълумотномаси). Мазкур қўлланма беморларда хавфли ўсмаларни эрта ташхислаш ва эрта даволашни амалга ошириш чора-тадбирларини имконини берган;

юз-жағ соҳасидаги юмшоқ тўқималарнинг ва лимфа тугунларида томирлар кўпайишини эрта ташхислаш мақсадида олинган илмий натижалар «Юз-жағ хирургияси» услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 15 сентябраги 8Н-д/41-сонли маълумотномаси). Мазкур қўлланма беморларда хавфли ўсмаларни эрта ташхислаш тўқималар деформацияси коэффицентини оширишга қаратилган алгоритмлар ишлаб чиқиш имконини берган;

юз териси ва оғиз бўшлиғи шиллик қавати хавфли ўсма касалликларини сезгирлиги ошириш мақсадида олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, «Тошкент стоматология институти клиник шифохонаси», Тошкент вилояти онкология диспансери «Бош ва бўйин» бўлими, Тошкент шаҳар онкология диспансерини нурли бўлими даволаш тиббиёт амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 08 сентябрдаги 8Н-3/13-сонли маълумотномаси). Тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши юз-жағ соҳаси хавфли ўсма касалликларни эрта ташхислаш, кичик жаррохлик амалиёти натижасида юз-жағ соҳасида касалликнинг 13-15% га камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларнинг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларнинг эълон қилиниши. Ушбу диссертация бўйича Ўзбекистон, МДХ ва хорижий давлатларда 50 та мақолалар, тезислар, рационализатор таклифлар ва методик қўлланмалар кўринишида илмий ишлар эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Тери ва оғиз шиллик қаватини ўсмаларнинг тарқалишининг замонавий тенденциялари”** деб номланган биринчи бобида юз териси ва оғиз шиллик қаватидаги хафвсиз ва ўсмасимон ҳосилаларни, рақ олди ва тери карциномаси этиологияси, клиникаси ва даволашга доир замонавий қарашлар ҳақида фикр юритилган.

Саратонга олиб келувчи никотин, алкоголь, атроф муҳит омиллари ичида одонтоген омил алоҳида ўринга эга бўлиб, рақ олди ва хафвли ўсмаларда етакчи ҳисобланади ва қониқарсиз стоматологик даволаш чоралари ҳамда паст профилактик диспансер тадбирлари бундай касалликка олиб келади.

Адабиётлар таҳлили юз-жағ ўсмаларида ўлим кўрсаткичининг юқорилиги унинг оғиз бўшлиғида жойлашгани, мутахассисга кеч мурожаат қилинган ҳамда кеч ташҳисланганига боғлиқлигини кўрсатди.

Диссертациянинг **„Тадқиқот материаллари ва уларни ўрганишда қўлланилган усуллар тавсифи“** деб номланган иккинчи боби мавжуд текширувва усуллар таҳлиliga бағишланган. Бунда клиник текширув усули, функционал-лаборатор, молекуляр-генетик, нур ташҳиси натижалари келтирилган.

Ишда қўйилган масалаларни ечиш учун, қуйидаги усуллар қўлланилди: цитологик – Романовский-Гимза ва Папаниколау усули билан бўяш, гистологик – гематоксилин ва эозин билан бўяб биопсия ва жарроҳлик материали ўрганилди, иммуно-гистокимёвий (Райхлин Н. Т., Петров С. В., 2004), лимфа тугунлари патологиясининг морфологик диагностикаси (Wraith D. et al., 2008); апоптоз индекси аниқлаш (Лушников Е. Ф., 2001), митотик индекси аниқлаш (Сычева Л. П. 2007); даволовчи патоморфоз даражасини аниқлаш (Лушников Е. Ф., 2001, Miller I. D. et al. 2002); Ясиновский М. А. усули бўйича сўлак лейкоцитлари ва эпителиал хужайраларини ажратиш (1967); сўлакда G, M, A иммуноглобулинларни ажратиш (Manchini G. et al., 1965), сўлакнинг кислота кўрсаткичи - НПО “Биохимреактив” (РФ) индикатор тасмалари ёрдамида аниқланган; КТ- МРТ-томография (Siemens, BRD); УТД - В-режим, доплерография (ЦДК, ЭДК), соноэластография (СЭГ), частотасининг кўрсаткичи 5-13 мГц (L74M, Hitachi), эластография дастури ўрнатилган HI Vision Prairies (Hitachi Medical Corporation) аппаратида; TP53 ген Arg72Pro маркерини полимераза-занжирли реакция (ПЗР) орқали

молекуляр-генетик генотиплаш: қондан ДНКни «Diatom DNA Prep 200» тўплами орқали ажратиб олиш, полимоф қисмининг амплификацияси учун – ПЗР, «Gene Test», РФ.

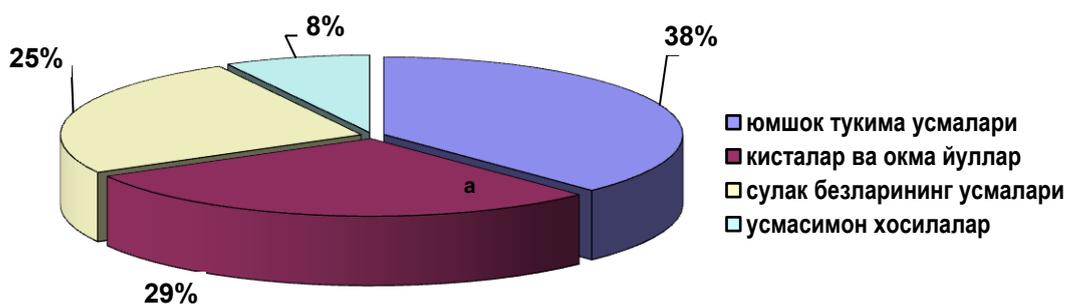
Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш ўртача арифметик (M), ўртача арифметик ҳатоларни (m) ҳисобга олган ҳолда вариацион таҳлил усули орқали олиб борилди. Маълумотлар MS Excel 2007, Statistica 6,0 (Statsoft) стандарт дастурий пакетлари ёрдамида қайта ишланган. Гуруҳларда Arg72Pro ген TP53 локусидаги аллел ва генотиплар учраш даражасининг фарқлар ахамияти χ^2 критерияси ёки Фишер критерияси билан аниқланган. $P < 0,05$ даги фарқлар ишончли деб ҳисобланган.

Диссертациянинг «Юз тери ва оғиз шиллик қаватини хавфсиз ўсмалари бўлган беморларга ташхислаш ва даволаш» деб номланган учинчи бобида клиника, таҳлил ва юз-жағ қисми ва бўйинда хавфсиз ўсмалар ва ўсмасимон хосилаларни даволаш билан боғлиқ бўлган саволлар кўриб чиқилган.

Юз териси тузилишининг хусусиятлари, айнан: сочнинг мавжудлиги, ёғ ва тер безларини кўп миқдордалиги, физик таъсирлардан химояланмаганлиги – тананинг бошқа қисмларига қараганда уни заифлаштиради.

2006-2010 йиллар давомида беморлар юз-жағ қисмининг хавфсиз ўсимта ва ўсимтасимон хосилаларни жарроҳлик йўли билан даволаш натижаларнинг ретроспектив таҳлили шуни кўрсатдики, юмшоқ тўқималар ўсимтаси энг кўп учраган (38%) ҳамда улар, асосан, орттириб олинган ёки туғма фиброма, липома, гемангиомалар бўлган (1-расм).

Ушбу гуруҳ ўсимталари учун жарроҳлик аралашуви ўраб турадиган тўқималарнинг хосилаларини аниқлаш ва олиб ташлашга қаратилади. Кескин жарроҳлик ёндашувлари имкониятларининг чекланганлиги туфайли келиб чиққан айрим қийинчиликлар юз-жағ қисмида гемангиома ҳосил бўлишига олиб келган.



1-расм. Юз-жағ соҳаларида хавфсиз ўсмалари ва ўсмасимон хосилаларнинг учраши

Қоидага кўра, ББ соҳасидаги туғма киста ва ўсма беморлар умумий сонининг 29% ини ташкил қилди. Атеромани олиб ташлаш поликлиника шароитларида олиб борилган. Дермоид кисталар туғма бўлгани учун жарроҳлик амалиёти цистэктомия типи бўйича касалхона шароитида ўтказилади.

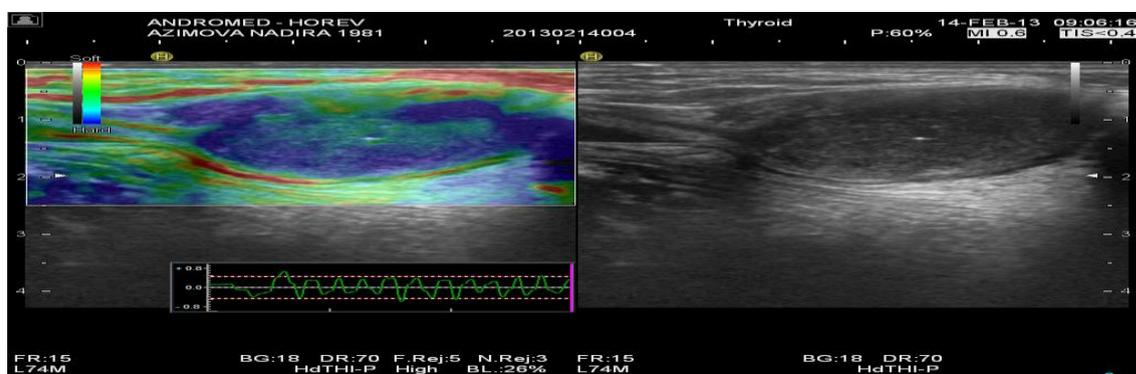
Сўлак безлари ўсимталари ва кисталари беморлар умумий сонининг 25,0% ини ташкил қилди. Унинг энг кўп учрайдиган соҳаси – кулоқ олди бези, қаттиқ танглай, юмшоқ ва қаттиқ танглай чегарасидир. Қаттиқ танглайда жойлашишида кеч мурожат қилинганда танглай суяги перфорацияси оқибатида бурун қўшимча бўшлиқларининг жараёнга қўшилиш холатлари кузатилган.

Ўсимтасимон хосилалар гуруҳи эса 8% ташкил этди. Клиник кузатишлар шуни кўрсатдики, ўсимтасимон хосилалар устида жарроҳлик амалиёти олиб борилганда рецидивлар сони ва малигнизация эҳтимоли сезиларли ошиб боради. Эпулис (эпулидлар), милк фиброматози, нейрофиброматоз ушбу гуруҳ аъзолари ҳисобланади.

Стоматология клиникасида биопсия беморлар умумий сонининг 2,4% ини ташкил қилди. Клиник текширувлар натижаси симптомларнинг хавфсиз ўсимтага ўхшамаган вазиятларида беморлар маслаҳат ва даволаш учун онкология касалхоналарига юборилган.

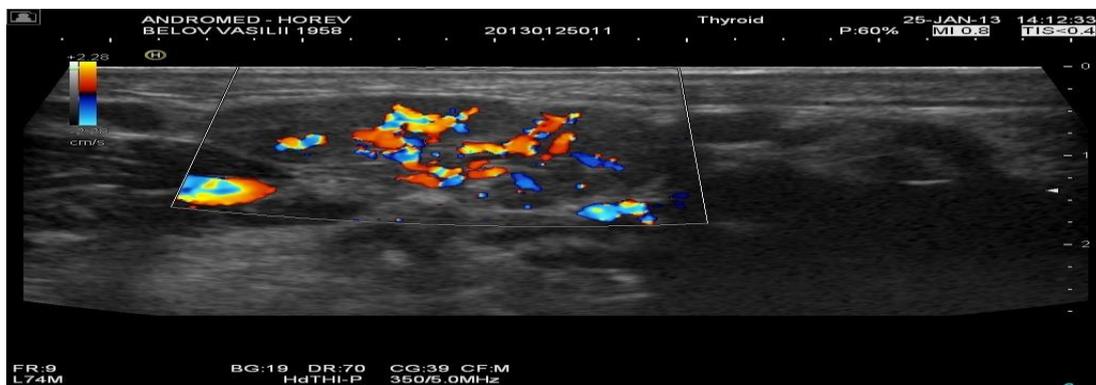
СЭГ, УЗДГ (ЦДК, ЭДК) услубларини қўллаш изланишнинг тахлилий ахамиятини сезилари даражада ошириши аниқланган, бу ўз навбатида, олдин аниқ бўлмаган тузилмаларни визуаллаштиришга ёрдам берган. Буни қўйидагича кўрсатиш мумкин: дермоид киста икки қоринли ва жағ-тилости мушаклар худудида ўрта чизик бўйлаб жойлашади, текис контурли овал шаклга ҳамда аниқ ривожланган капсулага эга бўлади. Хосиланинг таркиби гипоехоген, диспердан иборат, периферия бўйлаб васкуляризациянинг кучайиш аломатлари йўқ. СЭГ да кўрсатгич қисмларига яшил ва қизил рангнинг тақсимланиши орқали учрангли паттерн билан бўялиши ҳосила таркибининг қуюқлигидан далолатдир (2-расм).

Полиморф аденома – сўлак безларининг тез-тез пайдо бўладиган хосилалардан биридир. Ўсимтанинг СЭГси эгилувчанликдаги соҳада бўлиши мумкин, яъни яшил-қизилдан турғун кўкча: бўялиш турига (хосиланинг ўсиш характерига) кўра, кенг чегараларда тебраниши мумкин мувофиқ КД (SR) кенг чегараларда тебраниши мумкин (нормал тўқимага тегишли бўлган 1-2 бирликдан, то 30-40 ва ундан ортиқ бирликкача).



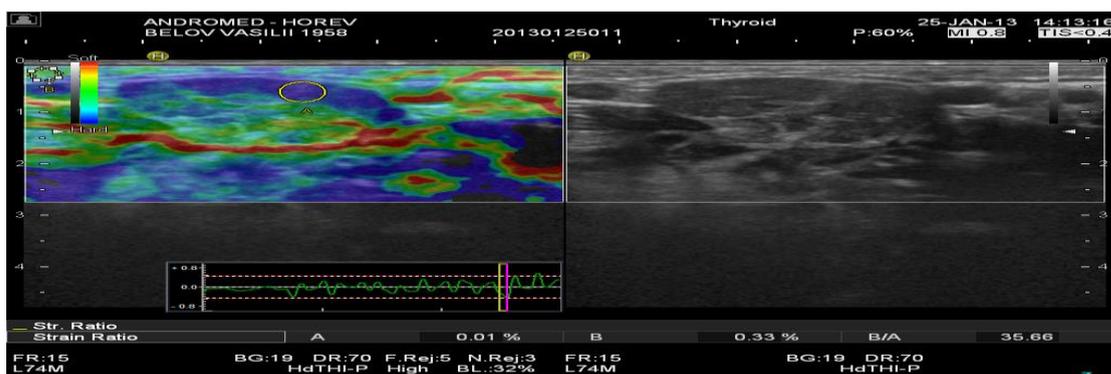
2-расм. Дахан ости соҳасининг дермоид кистаси соноэластограммаси

УТДГни афзалликлари ўсимтанинг микротомир ўрам ўзгаришларининг характерини кўрсатиш имкониятини бера олишида намоён бўлади. Изла-нишлар шуни кўрсатадики, агар кисталар ва хавфсиз хосилалар томирли расмни ўзгартирмаса, унда неангиогенезнинг кучайиши малигнизацияни англатади. Шу тарзда эхограммада метастазга учраган лимфатугунининг (ЛТ) марказий қисмида томирли расмнинг кучайиши кузатилади (3-расм).



3-расм. Оғиз бўшлиғи тубининг саратонида чап жағ ости ЛТ нинг УТДГси. Пўстлоқ қават ва марказий эхокомплекснинг дифференциацияси кузатилмайди. Марказий қисмларда қон оқиши тезлашган

ЛТ нинг дифференциал тахлилида СЭГ нинг юқори маълумотлиги кўрсатилган, бу деформация коэффициэнти (SR) ортишида намоён бўлади, шунингдек малигнизация даражасига нисбатан тўқималарнинг рангли бўялиш спектри ўзгариши (4-расм).



4-расм. Оғиз бўшлиғи тубининг саратонида чап жағ ости ЛТ нинг СЭГ си. Марказий қисмлар яшил паттерн билан бўялган (SR=2,17), периферик қисмлар кўк ранг устиворлиги билан (SR=35,66).

ЛТ нинг УТДГ текшируви беморнинг ББ қисмида бирламчи ўсимта клиник аниқланмаганда юқори клиник қизиқиш уйғотади. ББ қисмидаги лимфаденит ташхиси, одатда, жараён ва даволаш манипуляцияларининг ноаниқ-

лиги билан қўшилиб кетади. Бунда эрта УТДГ ўсимтасимон ва метастаз ЛТларни унинг бошқа турларидан фарқлаш имконини беради.

Кузатишларнинг кўрсатишича, ЛТ нинг эрта метастазга учраши карциноманинг қаерда жойлашишидан қатъий назар, беморнинг ҳолатини кескин оғирлаштиради, олиб борилаётган даволаш муолажаларининг самарадорлигини пасайтиради.

Ўтказилган текширувларга асосланиб, юз-жағ соҳаси ва бўйинда юмшоқ тўқима хосилалари мавжуд беморларни умумий даволаш тизими, вилоят ва шаҳар диагностика марказлари, шунингдек махсус онкологик касалхоналарда ултратовушли текширишнинг босқичма босқич ташхислаш алгоритми таклиф этилади. Аниқлаштирувчи босқичда таклиф этиладиган доплерография (ЦДК ва ЭДК) СЭГ билан биргаликда қўллаш хосилалар ва жараёнга киритилган ЛТ ларининг ўсиш характери тўғрисидаги масалага жавобан дифференциал ташхислаш ўтказиш имконини беради. Хавфсиз ўсимталарнинг СЭГ даги деформация коэффициенти ДК (SR) 2,0 бирлигидан ошмаган, ўтувчи тўқималар учун – 2,0 дан 8,0 гача ораликда жойлашган, ДК (SR) 8,0 бирлигидан юқори бўлганда – хавфли ўсиш характерига эга бўлади (5-расм).

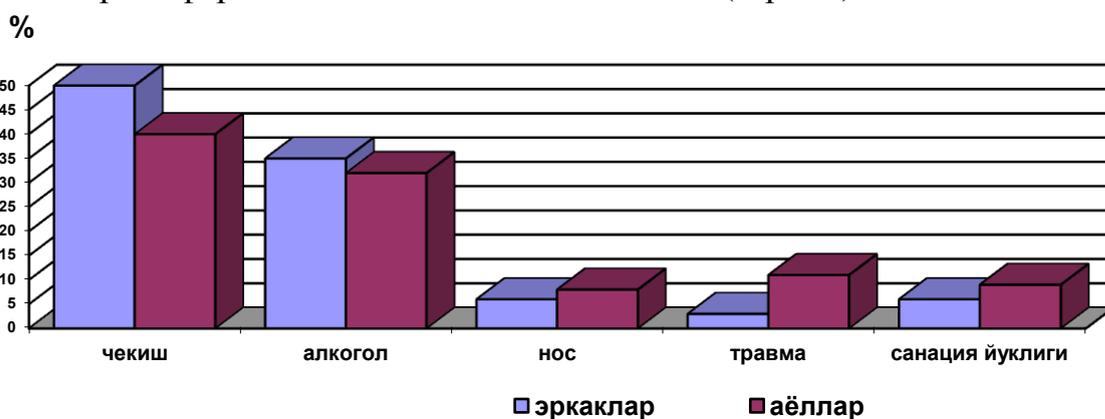
Диссертациянинг «**Оғиз бўшлиғи саратон олди ва саратон жароҳатларининг хавф омиллари ва уларни эрта ташхислаш**» деб номланган. Кузатишларнинг кўрсатишича, оғиз бўшлиғи хавфли ўсмалари ривожланишида агрессив омиллар, уларнинг эпителиал тўқималар билан узок муддатли алоқада бўлиши ва ҳимоя тўсиғининг бузилиши муҳимдир.



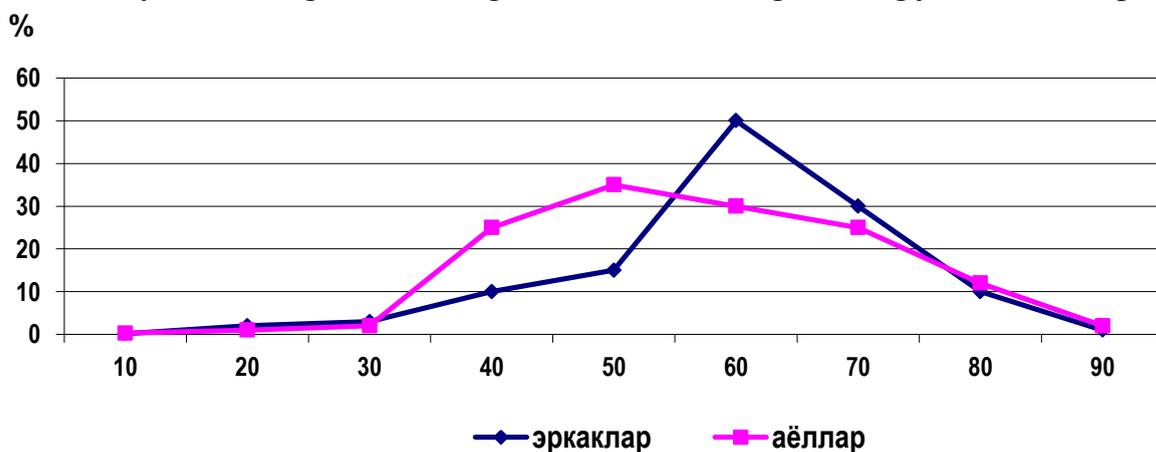
5-расм. Юз-жағ соҳаси юмшоқ тўқималаридаги ўсмаларни этапли ультратовуш диагностикаси алгоритми

Оғиз бўшлиғи карциномаларини кузатганимизда, беморнинг жинсидан қатъи назар 70-85% ҳолатда чекиш, спиртли ичимлик, истеъмол қилиш ва сифатсиз стоматологик даволаш билан боғлиқлиги маълум бўлди, фақат 15-30% ҳолатда жароҳатланиш ва носвой чекиш туфайли келиб чиқиши аниқланди (6-расм).

Эркаклар ва аёллар касалланиш сонининг кескин кўтарилиши 40-70 ёш оралиғида кузатилади. Беморлар сонининг 70 ёшдан кейин пасайиши катта ёшдаги аҳоли гуруҳларининг мурожаатлари сонининг камлиги билан изоҳланади. Шубҳасиз, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг бир қатор омиллар туфайли кўшма таъсирланиши карциноманинг кўпайиш эҳтимолини оширади. Кузатувларимизнинг исботи сифатида, юқорида санаб ўтилган омиллар оғиз бўшлиғи канцеризацияси ва охир-оқибат хужайраларнинг назоратсиз пролиферациясида етакчи ҳисобланади (7-расм).



6-расм. Оғиз бўшлиғи карциномаси ривожланишига ёрдам берувчи омиллар



7-расм. Оғиз бўшлиғи карциномасини ёшга ва жинсга кўра учраш даражаси

Маълумки, ҳозирги кунда онкологик касалликларни кимёвий-нурли даволаш, биринчи навбатда, оғиз бўшлиғида кўзатиладиган бир қатор ножуя таъсирларни келтириб чиқаради. Негаки кимёвий-нур терапияси оғиз бўшлиғида қуйидаги клиник ўзгаришлар, кўпинча: оғриқ, шиллиқ қавати ва юмшоқ тўқималарнинг шишиши ҳамда оғиз бўшлиғи органларининг вазифалари бузилиши юз беради. Бундай ўзгаришлар ББ соҳасидаги ўсма касалликлари КНТ да яққол ривожланган. Шу билан бир қаторда КНТ да бошқа соҳадаги ўсмалар, стоматитлар етарлича учрайди. Фақат беморлар кўп

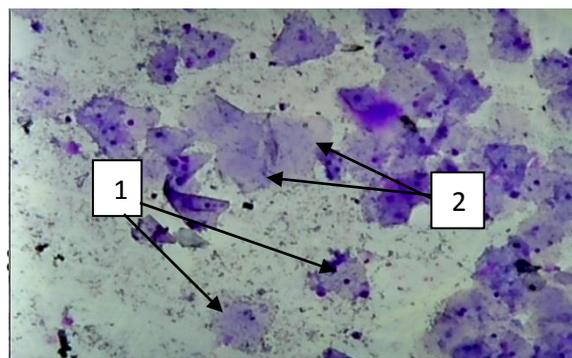
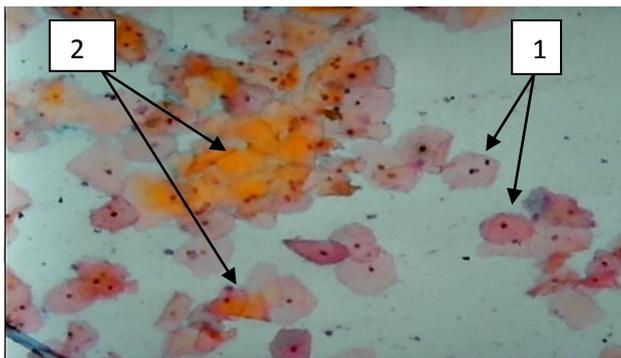
холларда оғиз шиллиқ қаватининг ўзгаришлари фонида юз берган тиш оғригидан шикоят қилмайдилар.

Кўп йиллик стационар шароитдаги кузатишлар шуни кўрсатадики, онкологик касали бор беморларни шифохонага ётқизиш вақтида оғиз бўшлиғи санацияси паст даражада бўлган. Таъкидлаш лозимки, қониқарсиз санация шароитида ўтказилган нурли даволаш амалиётида унинг асоратлари ривожланиб кетади, шунинг учун ўсма касалликларни даволашда, айниқса, ББ соҳаси ўсмаларида жиддий оғиз бўшлиғи санацияси ўтказиш керак. Бундай ҳолатда хирургик санация мақсадга мувофиқ бўлиб, периапикал тўқималар деструкция ҳудудидаги тишлар консерватив даволанганда нурли даволашдан кейинги асоратлар, аниқроғи нурдан кейинги остеомиелит ўчоғи бўлиши мумкин.

Биз цитологик препаратларни бўяш усулини танлаш мақсадида бир қанча текширувлар ўтказдик ва бунда материални Романовский-Гимза ҳамда Папаниколау усулида бўяш натижаларни таққосладик. Текширувларимиз эрта ташхислашда иккинчи усулда бўяшнинг баъзи афзалликларга эга эканлигини кўрсатди. Хужайраларда энг кўп учрайдиган кескин ўзгаришлардан бири дискератоз ҳисобланади. Бу жараён сурункали яллиғланиш натижасида келиб чиқиб, саратондан олдинги ҳолатга ҳамроҳлик қилиши ва хужайралар малигнизациясига олиб келиши мумкин. Дискератоз кўринишларидан бири гиперкератоз бўлиб, у цитологик текширув вақтида сиртки хужайралардек ядросизлиги кўринади, лекин цитоплазмасида кўп кератин сақлаганлиги туфайли. Папаниколау усулида бўялганда оч апелсин рангга киради (8-а-расм). Паракератозни Романовский-Гимза усулида бўялганда аниқлаш қийин, чунки препарат тўлиқ бирхил рангга киради ва ядронинг йўқлиги осон ўтказиб юборилиши мумкин. (8-б-расм).

а)

б)



8- расм. Оғиз шиллиқ қавати гиперкератознинг ҳосил бўлиши:

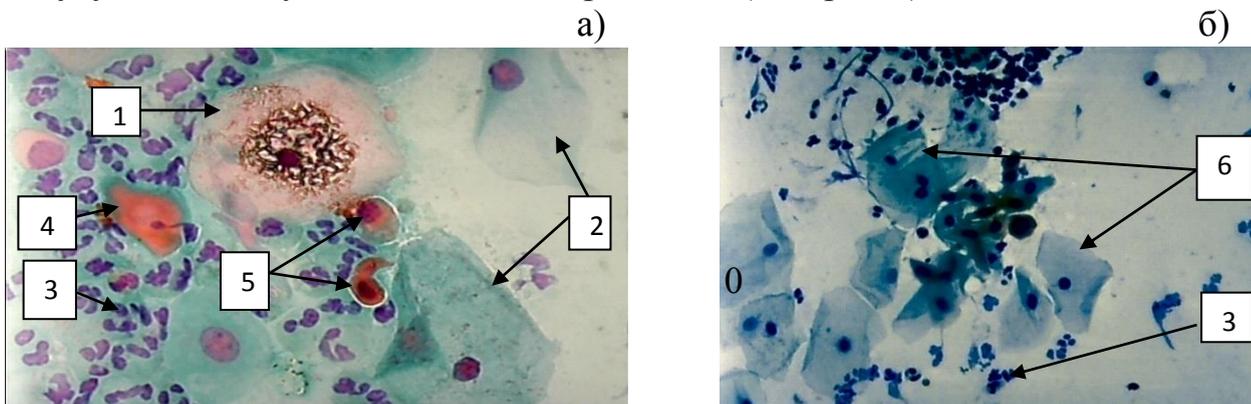
а) суртмада юза эпителийнинг катта кўп бурчакли хужайралари (1), цитоплазма кератин микдорига қараб ҳар хил пушти рангга бўялган, ядро эса нуқтасимон; улар орасида ёрқин апелсин рангли цитоплазмаси ядросиз йирик кўпбурчак хужайралар бор (2).

Хулоса: хужайрадаги реактив ўзгаришлар гиперкератоз учун ҳарактерли (Папаниколау бўйича бўялган, х200).

б) суртмада йирик силлиқ эпителий хужайралари (1), катта полигонал хужайралар кўп цитоплазма ва пикнотик ядролар билан, айримларида ядро учрамайди (2).

Хулоса: хужайрадаги реактив ўзгаришлар гиперкератозга ҳарактерли (Романовский-Гимза усулида бўялган, х200).

Бошқа ҳолат учун паракератоз цитоплазмаси зич, апельсин рангли майда хужайралар характерли бўлади. Одатда, паракератозда хужайра ядросининг майда ва аниқ контурли бўлиши характерли хусусиятдир. Типик бўлмаган ҳолларда эса гипертрофиялашган ва нотекис шаклда бўлади (9-а расм). Паракератоз, кўпинча ўсма жараёнининг бир маркери сифатида хизмат қилади, шу боис унинг аниқланиши дарҳол ўсма олди жараёнини истисно қилиш зарурлигини билдиради. Қолаверса паракератоз хужайралари Романовский-Гимза усули билан бўялганда қийин ажратилади (9-б- расм.).



9-расм. Оғиз шиллиқ қавати паракератознинг белгилари:

а) нейтрофил лейкоцитлар фонига суртма (3) юза эпителий хужайралари (1)тўқ пушти цитоплазма ва пикнотик ядроли катта кўпбурчак хужайралар, оралиқ эпителий хужайралари (2). Тўлиқ оч-яшил цитоплазма ва префикнотик ядроли катта кўпбурчакли хужайралар. Тўқ апельсин рангидаги цитоплазма ва кичик ядроли майда хужайралар (4)-типик паракератоз, шунингдек гипертрофиялашган нотўғри шаклдаги ядроларга эга (5) – атипик паракератоз.

Хулоса: атипик паракератозни яллиғланган хужайраларнинг реактив ўзгариш фонига силлиқ хужайраларнинг зарарланиши юқори даражада инкор қилиш имкониятини беради (Папаниколау бўйича бўяш, х200),

б) Суртмада етилган силлиқ эпителий хужайралари (6) кўрув майдонида нейтрофил лейкоцитлар ҳисобига бу хужайраларни дифференцировка қилишнинг имкони йўқ (3);

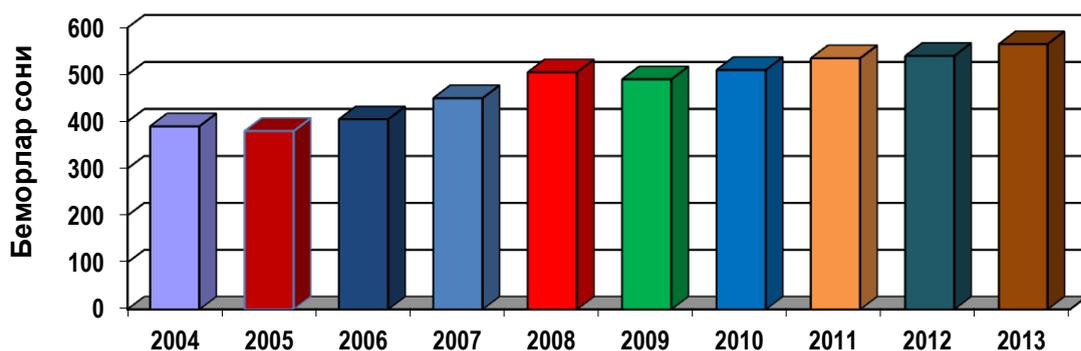
Хулоса: хужайраларнинг яллиғланишидаги реактив ўзгаришлари (Романовский-Гимза бўйича бўяш, х200,).

Шундай қилиб, юз териси ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати ҳосилаларини цитологик текширувида усулларнинг таққосланиши шуни кўрсатдики, Папаниколау усули касаллик ҳақида кўпроқ маълумот беради: айниқса жараённинг эрта босқичларида (ўсма олди ҳолатлари), хужайра қисмларининг рангли фарқланишига хизмат қилади ва бу цитолог ишини енгиллаштиради ҳамда мазкур бўяш усулининг кундалик фойдаланиш учун тавсия қилинишига сабаб бўлади (Дадамов А. Д., Иванова Н. Б. Рационализаторлик таклифи № 581, 14.06.2010 й.).

Диссертациянинг бешинчи боби «**Юз териси ва оғиз шиллиқ қавати-нинг карциномаларнинг ташхислаш ва даволаш**»деб номланган. Унда 2006-2015 йилларда ББ соҳаси ёмон сифатли ўсма касалликлари билан мурожаат қилган беморларнинг ретроспектив таҳлили ўсиш тенденциясига эгаллиги аниқланди (10-расм).

Тез таъсирланадиган соҳаларга пастки лаб, тил, оғиз бўшлиғи туби, лунж ва ретромоляр соҳа шиллик қавати, юмшоқ ҳамда қаттиқ танглай киради.

1 чи жадвалга эътибор берадиган бўлсак, оғиз бўшлиғи ва юз териси карциномаси билан оғриган беморлар умумий сонининг 60% дан кўпроғи касалликнинг III ва IV босқичида мурожаат қилган; I ва II босқичларда мос равишда 7,4% ва 31,7% ташкил этган. Тери ўсмаси билан оғриган беморлар нисбатан барвақт, яъни 60% дан кўпроқ бемор касалликнинг I ва II босқичида мутахассисга мурожаат қилган (1-жадвал).



10-расм. Бош ва бўйин карциномали беморлар сонини ошиши

1-жадвал

Госпитализация вақтида беморларда карцинома даражаси (TNM бўйича)

Жойлашуви	Беморлар сони	I даража		II даража		III даража		IV даража	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Оғиз ютқин	61	0	0	20	32,8	29	47,5	12	19,7
Пастки лаб	35	7	20,0	15	42,9	7	20,0	6	17,1
Оғиз бўшлиғи	155	6	3,9	25	16,1	99	63,9	25	16,1
Юз териси	140	16	11,4	24	17,1	40	28,6	20	14,3
Умумий:	391	29	7,4	124	31,7	175	44,8	63	16,1

Ўсма хужайрали биопсия орқали олингандаги морфологик текширилганда хужайра тузулмаларининг камайгани, строма шаклнинг бузилгани ва катта қисмининг ёғ тўқималари билан алмашгани, мушак ва коллаген толалар ассоцирланиши бузилгани кўринади, хужайраларнинг юқори полиморфизми, ядроларнинг ҳар хил шакл ва ўлчамда эканлиги кузатилади. Биопсия материалининг митотик индекси (МИ) 0,2% ва 2,8% оралиғида ($0,91 \pm 0,39$). Апоптотик индекси (АИ) 2,0% дан 6,3% гача ($4,62 \pm 0,53$). 80% митоз хромосомалар ортда қолиши, кубкутбли метафаза, хромосомалар тарқоқлиги, К-митоз каби патологиялар кўринишида. Мушак қавати шиши, некротик эле-

ментли лимфоид инфильтрация, хужайра полиморфизми ва кўп ядролилик кузатилади.

Кимёвий-нур терапиясидан кейинги тўқима операцион намунаси морфологик текшируви кўрсаткичлари биопсион намунадан олинган натижалардан фарқ қилмайди. Ҳуллас, МИ ($0,63 \pm 0,21\%$, $P > 0,05$) ташкил этди ва АИ сезиларли ўзгармади ($4,07 \pm 1,16\%$, $P > 0,05$). Бунда "Саратон марварид" ва лимфоид инфильтрацияси кўплиги аниқланди. Кучсиз даволашдан кейинги патоморфоз кам кўрсаткичли ($< 30\%$) ўсма хужайраларини камайиши кўринишида бўлди. Баъзи кесманнинг алоҳида бўлақларида нисбатан юқори – 2-3 даражадаги даводан кейинги патоморфоз аниқланди (2-жадвал).

Бир қатор гистологик ва цитологик текширувлар ўтказилганда лимфа тугунларидаги нормал ва ўсма хужайралар юқори ўхшашлиги кузатилди. Текширув материали бўлиб, одатда, жарроҳлик амалиёти вақтида олинган лимфа тугунлари ҳизмат қилди. Лимфа тугунлар ноаниқ фолликуляр шароитида интенсив цитализ билан гиперплазирлашган герминогенлашган марказлар фарқланади, ҳосила марказлари тўлиқ ёки қисман инволюция аниқланди.

КТ ва НТ лимфа тугунларида лимфоцитларни камайиши, кичик лимфоцитларнинг кўпайиши ва бласт хужайраларининг камайиши, қон томир ва синус билан қопланган ЛТ да нуқтали қон қуйилишлар кузатилади.

2-жадвал

Оғиз бўшлиғи саратон тўқиманинг кимёнув терапиядан сўнг митоз индекси (МИ), апоптоз индекси (АИ), тиббий патоморфози (ТП) (n = 10)

Тўқима	МИ (%)	АИ (%)	ТП(%)
Ўсма (даволашдан олдин)	$0,91 \pm 0,39$	$4,62 \pm 0,53$	-
Ўсма (КНТ-дан сўнг)	$0,63 \pm 0,21$ $P > 0,05$	$4,07 \pm 1,16$ $P > 0,05$	< 30
ЛТ (даволашдан олдин)	$0,30 \pm 0,06$	$2,83 \pm 0,82$	-
ЛТ (КНТ-дан сўнг)	$0,43 \pm 0,08$ $P > 0,05$	$3,80 \pm 0,83$ $P > 0,05$	< 30

Кўрсаткичларнинг ишончсиз ўзгаришлари МИ – 0,2% - 0,5%, АИ 2.2% ва 5,1%. ХТ ўтказилгандан сўнг ЛТ да ўсмаларнинг бир жойдан иккинчи жойга ўтиб кўпайиши даволаш чораларининг паст самарали эканини кўрсатади.

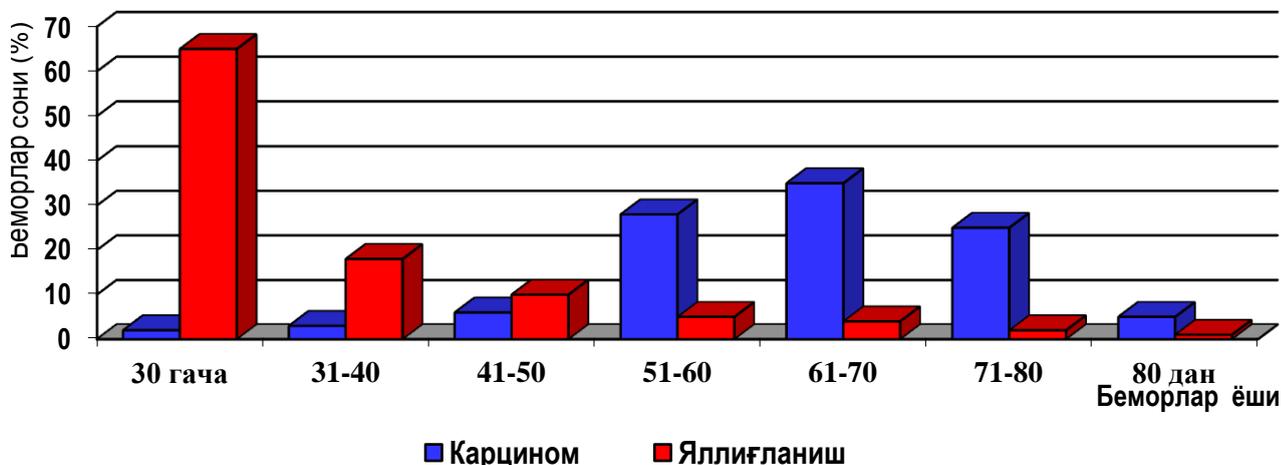
Юқорида айтилганларга асосланиб, юз-жағ соҳаси карциномаси билан оғриган беморлар сўлак таркибидаги ўзгарган хужайраларни кўрсатиш мақсад қилиб қўйилди: а) даволашдан олдин ва б) КНТ давомида (4 курсдан кам бўлмаган КТ ва 30 Гр НТ; n гуруҳларга мос 16 ва 20).

Беморлар TNM тизимида асосан касалликнинг II ва III босқичида эди. Жарроҳлик амалиётидан олдин ўсимта маҳаллий жойлашишига қараб КТ ёки НТ қабул қилди. КТ курси биттадан анъанавий схема (АЦОП) буйича кам

таъсирли дозадаги препаратлар: адриабластин – 50 мг (1-кун), циклофосфан 1000 мг, онковир (винкристин) 2-3 мг 1-кунда, преднизалон - 80 мг 1-5 кун. Беморлар ўртача неоадювант режимида 4-6 курс НТ қабул қилди. НТ "Рокус-М" аппарати ёрдамида ижро 50-60 Гр нурли юкламада ўтказилди.

Клиник кузатувлар юз-жағ соҳасидаги ҳимоя механизмлар маълум бир ёшга боғлиқ эканлигини кўрсатди. Юқори даражадаги ҳавфлилиқ даражаси катта ёшдаги гуруҳлар ҳисобланади, чунки шиллиқ қавати адаптив ҳимоя механизмлари (хужайра ва гуморал омиллар) камайиши ҳисобланади. Оғиз бўшлиғи ва томоқнинг сурункали яллиғланиш жараёнлари кейинчалик ўсма ва ўсмаолди касалликлари ривожланиши шароитида қаралди. Юз-жағ соҳасидаги ўсма ва яллиғланиш касалликларнинг даражаси таққосланганда, 50-60 ёшдаги беморлар орасида яллиғланиш жараёнларни кескин тушиб кетгани, ўсмаолди ва ўсма касалликлари эса сезиларли даражада кўтарилиши маълум бўлди (11-расм.)

Бизнинг кузатувларимиз шуни кўрсатдики, ўсмаолди касалликларига олиб келувчи ҳолатлар кейинчалик ўсма ривожланиши ва унинг малигнизациясига сабаб бўлиши мумкин. Ўсмаолди касалликлари нисбатан жарроҳлик амалиётида ижобий натижа олиш учун қулай босқич ҳисобланади. Афсуски, ҳозирги кунда ташҳислаш усулларининг ривожланганлигига қарамай, ҳар доим ҳам хужайра атипизми эрта талқин имкониятига эга эмас.



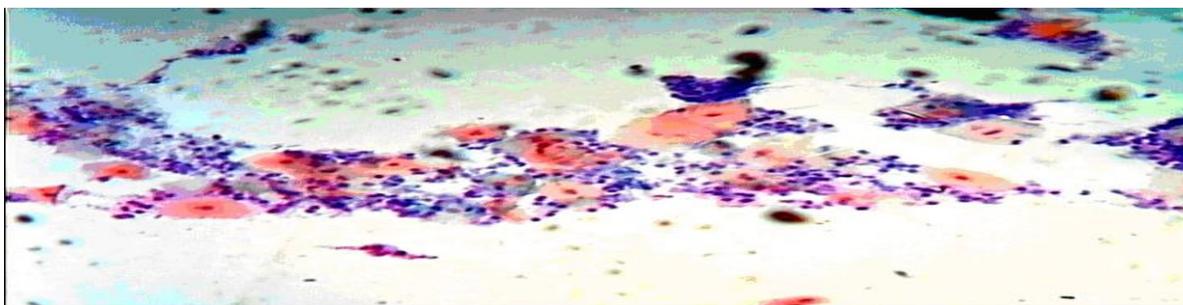
11-расм. Юз-жағ соҳаси карциномаси ва ўткир яллиғланишида ёшига боғлиқ динамикаси

Шиллиқ қаватнинг хусусий пластинкаси хужайраси плазматик хужайра томонидан синтез қилинувчи иммуноглобулинлар, хусусан IgA беввосита иммун жавобда иштирок этади. Оғиз бўшлиғи карцинома билан касалланган, кўп маротаба нур таъсирини олган беморлардан сўлак йиғиб олиш қийинчилик туғдиради. Баъзи беморларда сўлак йиғиб олишнинг, умуман, иложи бўлмайди.

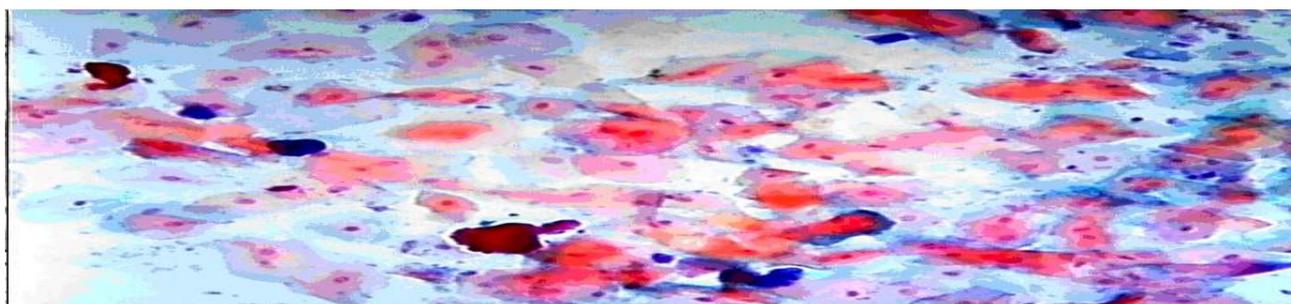
Тадқиқотнинг назорат гуруҳида сўлак таркибида кам миқдорда атрофи лейкоцитар ўралган эпителиал хужайраларнинг мавжудлигини кўрсатди (12-

расм). КНТ шароитида деградацияланувчи хужайралар сони кўпаяди, лейкоцитлар йўқолади (13 расм).

КНТ ўтказилиши давомида ривожланувчи ксеростомия оғиз бўшлиғи орган ва тўқималарнинг химоя қилиш даражасини камайтиради. Ҳосил бўлаётган ва нормал ҳолатда сўлак орқали инактивацияланувчи кислоталар сўлакни оксидланишига, шиллиқ қаватнинг шикастланишига олиб келади ва маҳаллий иммунитетнинг пасайишига шароит яратади.



12-расм. Соғлом кишининг сўлак цитологияси: катта пушти кўпбурчакли эпителиал хужайралари фониди лейкоцитлар хужайралари катта концентрацияси кузатилди (Папаниколау, ×200)



13-расм. Пастки лаб саратони билан касалланган беморнинг сўлаги. 60 Гр НТ дан ҳолат. Катта кўпбурчакли эпителиал хужайралари қатламлари. Оққон хужайралари мавжуд эмас (Папаниколау, ×200)

Иш давомида фойдаланилаётган икки хил бўяш усулларини солиштирганда, Папаниколау бўяш афзалликлари эпителиал хужайраларни ажратиш жараёнидаги бузилишларини кўриш имконини беради. Маълумки, эпителиал хужайраларнинг ўсмаолди ўзгаришлари гликоген утилизацияси билан боғлиқ бўлиб, Папаниколау усулида бўялганда турли даражада бўялган тўқ сарик тусли дискератозлар (гиперкератоз, паракератоз) кўринишида пайдо бўлади. Шуниси маълумки, эпителиал хужайралар ўсмаолди ўзгаришлари гликоген утилизация билан боғлиқ бўлиб, Папаниколау усулида бўялганда турли даражада бўялган тўқ сарик тусли дискератозлар (паракератоз, гиперкератоз) кўринишида пайдо бўлади. Эпителиал хужайраларни бўяшдаги афзалликлари алоҳида ахамияти юз териси ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати ўсмаолди ҳолатларини ташхислашда яққол кўринади. Хужайраларнинг дифференциациясининг бузилиши,

шубҳасиз, хужайрадаги ўсмаолди ўзгаришларига ва кейинчалик малигнизация ўтишига бевосита алоқадор.

Оғиз бўшлиқларидаги янги ҳосилаларини Люголнинг сувли эритмаси ёрдамида ўтказилган хромодиагностикаси текширувларимиз шуни кўрсатдики, малигнизация жараёни кератоцитлардаги гликоген даражасининг тушиши, шунингдек саратон хужайраларида уларнинг бутунлай йўқолиб кетиши билан боғлиқ экан.

Шундай қилиб, карцинома ҳолатларида соғлом одамларда кузатиладиган лейкоцитлар ва эпителиал хужайралар нисбати ўзгаради, комбинирланган КНТ эса аниқланган бузилишларни янада чуқурлаштиради. Сўлак ва унинг ўрганиш учун тақдим этилган параметрлар карциноманинг эрта ташхислашгина эмас, балки комбинирланган даволаш динамикасидаги оғиз бўшлиғининг ҳимоя реакциялари ҳолатини ҳам кўрсатиши мумкин.

Сўлакдаги гуморал иммунитет ҳолатини баҳолаш учун иммуноглобулин G, M, A синфлари кўрсаткичлари ўрганилди. Маълумки, иммуноглобулинларнинг даражаси, аввало, лимфоцитар звенога, қолаверса, иммунокомпетент хужайра омили фаоллигига бевосита боғлиқ бўлади. Текширилувчилар сўлагидаги иммуноглобулин ва рН таркиби индивидуал қийматларда сезиларли фарқ қилди (3 жадвал).

3-жадвал

Оғиз бўшлиғи карциномаси бор беморлар кимёвий нур терапияси фониди сўлакдаги иммуноглобулин G, M, A ва рН

Кўрсаткичлар	Ig G (мг %)	Ig M (мг %)	Ig A (мг %)	pH (ед.)
Соғлом	18,0±5,5	61,1±10,9	6,0±2,0	6,81±0,12
Касал	21,6±9,2	71,8±10,9	20,5±4,1	6,00±0,18
P	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001

Беморлар сўлагидаги барча синф иммуноглобулинлар назорат гуруҳидагиларнинг кўрсаткичларидан юқори бўлди, лекин ишончли (3 мартадан юқори) кўпайиш IgA да кузатилди - 6,0±2,0 дан 20,5±4,1 гача (P<0,05). Соғлом одамларда сўлак кислоталиги 6,81±0,12 ни ташкил қилди. Беморларда эса, кислоталик кўрсаткичларининг нисбатан кўп ажралиши кузатилди, лекин ўртача кўрсаткич назоратдан ишончли паст бўлиб чиқди – 6,0±0,18 (P < 0,05). Таъкидлаш жоизки, сўлак ёшга боғлиқ муайян динамикага эга бўлиб, эрта ва ҳаётнинг етук даврларида рН кучсиз ишқорий муҳитда бўлиши, кексаликда эса кислоталилик ортишга тенденциясига мойил бўлади.

Молекуляр-ирсий текширувларда аниқланганки, TP53 генининг Arg72Pго полиморф маркерининг 72Arg аллели ДНК репарацияси ва G1 фазасида хужайраларнинг ушланиб қолишидан огоҳлантирувчи 72Pго аллелига нисбатан апоптоз механизмини самаралироқ ишга туширади. Биз текширувдан олдин TP53 гени полиморф Arg72Pго маркерининг генотип ва аллелларини соғлом шахслар ва бош-бўйин карциномаси (ББК) мавжуд беморларда

тарқалишини кўрсатиб беришни мақсад қилиб қўйган эдик. TP53 гени полиморф Arg72Pro маркерининг генотип ва аллеллари билан карцинома ривожланиши частотаси ўртасидаги ассоциатив боғлиқлиги эҳтимоллигини кўриб чиқдик.Текширувларимизда ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар ва ББК ли беморлар кўп авлодларда ўрганилди.

Генда рестрикция маҳсулотларини бўлишида ҳар хил ўзига ҳос фрагментлар йиғиндиси аниқланди: 252 н.п. узунликдаги фрагмент 72Arg/72Arg генотипга мос келди, фрагментлар 228 н.п. ва 24 н.п. – 72Pro/72Pro га ва фрагментлар - 252, 228, 24 н.п.- 72Arg/72Pro га тўғри келди.

ББК ли беморлар орасида TP53 гени полиморф Arg72Pro маркерининг генотипларининг тарқалиш даражаси куйидагича бўлди: 72Arg/72Arg генотип -0.11, 72Arg/72Pro генотип -0.68, 72Pro/72Pro генотип– 0.21 ($\chi^2=99.308$; $P=0.000$). Аллелларнинг тарқалишига нисбатан бир хиллиги кузатилади: аллел 72Arg- 0.453 ва аллел 72Pro -0.547 ($P>0.05$).

72Arg/72Arg:72Arg/72Pro:72Pro/72Pro генотиплар нисбати соғлом одамларда куйидагича бўлди: 0.27:0.52:0.21 ($\chi^2=21.57$; $P=0.000$) аллелларнинг нисбатан бир хил тарқалганида: аллел 72Arg – 0.536 ва аллел 72Pro – 0.464; $P>0.05$. Гетерозигот 72Arg/72Pro генотипининг устунлиги касаллар шунингдек соғлом кишилар гуруҳида, касаллар орасида ишончли тўпланиши билан аниқланди: 0.68 - 0.51-га қарши ($P=0.03$). Бир вақтнинг ўзида беморларда гомозигота 72Arg/72Arg генотипи ташувчанлик даражаси пасайиши кузатилди: соғломларда 0.11- 0.27-га қарши ($P=0.005$). Олинган натижалар ББК ва TP53 гени полиморф Arg72Pro маркери ўртасида боғлиқлик борлигини кўрсатмоқда, жумладан 72Arg/72Pro генотипи тўпланиши [OR:2.04(95%СИ:1.11-3.76) ва 72Arg/72Arg генотипи [OR:0.34(95%СИ: 0.15-0.73) даражаси пасайиши билан (4-жадвал).

4-жадвал

ББК бор беморлар ва соғлом одамларда Arg72Pro полиморф маркери ва TP-53 гени генотипларини учраш частотаси.
Умумий наслий модел (χ^2 тест, $df=2$)

Генотиплар	Касаллар	Соғлом	χ^2	P	OR	
	n=117	n=70			Аҳамияти	95% ишончли интервал
Arg/Arg	0.111	0.271	8.62	0.01	0.34	0.15-0.73
Arg/Pro	0.684	0.514			2.04	1.11-3.76
Pro/Pro	0.205	0.214			0.95	0.46-1.96

Демак, ББ соҳаси карциномаси даражаси Arg72Pro ген TP53 полиморф маркери билан боғлиқ. Жумладан,72Arg/72Arg генотипи паст даражада бўлган беморларни (соғлом одамлар билан таққослаганда 2,5 марта паст) кузатганимизда ирсий омилнинг ўзига хослигидан далолат беради.

Бугунги кунда эрта ташхислаш, башоратлаш ва хавф гуруҳлари шакллантиришда маркерлар кенг қўлланилмоқда. Кейинги тадқиқотлар оксил таркибидаги ўзгаришлар орқали маълум бир клиник белгиларини хариталаш, онкологик касалликларни таснифлаш ва даволашда генетик детерминланган ҳолатларда асосланган янги ёндашув имкониятларини беради.

Кам миқдордаги нурланиш организмда адаптив реакцияларни келтириб чиқаришини назарда тутган ҳолда, ЛТ муолажасидан 3 ҳафта олдин бир марталик (ТГТ- 2 Гр) нурланишдан сўнг, беморлар қонининг цитологик тасвирида қониқарли эффектни аниқлашга уриниб кўрилди. Беморларда бир марталик дастлабки нурланишга бўлган реакцияни аниқлашга эришилди, бироқ ўзгариш мавжуд адабиётларда (“нур гормезис” синдроми) кенг тарқалган экспериментал маълумотлар каби алоҳида характерга эга бўлмади. Шунга қарамай, бирламчи нурланишни қабул қилган беморларда «Назорат» гуруҳига қараганда НТ курсини осон кечиришди (5-жадвал).

Маълумки, ҳориж клиникаларида таҳминий нурланиш имкониятини аниқлаш мақсадида жарроҳлик амалиёти тугашидан олдин жароҳат соҳасига 4-6 Гр дозада нур юбориш кенг қўлланилади. Кучсиз ривожланган адаптив жавоб учун бир марталик таҳминий ТГТ таъсири кейинги нурланишгача 30 Гр, ҳайвонларда ўтказилган экспериментал тажриба маълумотлари ишончлилик даражасига, эритроцитлар ошишини ҳисобга олганда мос келмайди ва яна текширувлар ўтказишни талаб қилади.

5-жадвал

Нур терапиясидан сўнг бош ва бўйин соҳаси карцинома билан оғриган беморларда қон параметрларига олдиндан нурлантирган (ОН) таъсири (30 Гр)

Кўрсаткич	Нв г/л	Эритроц. · 10 ¹² /л	Лейкоц. · 10 ⁹ /л	Лимфоц. %	Тромб. · 10 ⁹ /л	СОЭ мм/соат	Ранг.кўрс. (бирлик)
Норма	120-160	3,9-5,0	4,0-9,0	19-37	180-320	2-15	0,85-1,05
ОН касаллар (n=30) «Назорат»	97,4±3,7	3,5±0,3	4,3±1,7	22,0±6,5	259±14,3	19±25,7	0,82±0,04
ОН-маган касаллар (n=10) «Тажриба»	106,4±3,9 P>0,05	4,4±0,1 P<0,01	5,0±0,2 P>0,05	27,0±4,1 P>0,05	290±20,2 P>0,05	22,0±1,6 P>0,05	0,96±0,05 P<0,05

Ўтказилган клиник-лаборатор текширувлардан шундай хулоса қилиш мумкинки, ҳужайра малигнизация жараёни маълум вақтни ўз ичига олади ва ёмон сифатли ўсмани камайтириш ёки бутунлай йўқотиш, рақ олди ҳолатини юзага келтиради. Бизнинг кузатувларимиз оғиз бўшлиғидаги доимий механик кучлар таъсирида шиллиқ қаватда малигнизация жараёни қисқа вақтда содир бўлиши кузатилади.

Оғиз бўшлиғи ҳосилалари янги ҳосилалар эрта диагностикаси масалалари, мурожаат қиладиган беморлар сони кўп бўлганлиги сабабли амбулатор

стоматолог вазифасига юклатилади.Тавсия қилинган комплекс профилактика, диагностика, ва даволаш ишлари касалликни камайтириш, даволанганлар сони ва беморлар ҳаёт сифатини оширишга қаратилган.

ХУЛОСА

«Юз териси ва оғиз бўшлиғи шиллик қавати ўсмаларининг эрта комплекс диагностикаси ва даволаш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1.Таклиф қилинган усул орқали тайёрланган цитологик препаратни Папаниколау бўйича бўялиши препаратга юқори сифат беради. Ойнадаги хужайралар қатлами ва зичлиги белгиланмайди. Хужайраларнинг цитоплазмасини махсус бўяш (парабазал, оралик, юзаки), эпителий хужайраларининг эрта босқичида малигнизация белгиларини аниқлаш имконини беради.

2.Ташхислаш мақсадида хужайралар малигнизациясининг патоморфологик критерияларини акс эттирувчи Люгол сувли эритмаси ва толуидин кўки хромотестлари ишлаб чиқилди. Тестлар амбулатор стоматологик қабул учун мўлжалланган бўлиб, қўллаш учун қулай ва оғиз бўшлиғи карциномасини эрта ташхислаш ҳамда сифатли скрининг имконини беради.

3. КНТ дан сўнг ўтказилган митотик индекс, апоптотик индекс ва патоморфоз даволаш даражаси (бирламчи ўсма ва лимфатик тугунлар) маълумотлари бўйича ўсма тўқималарининг морфологик анализида биопсия материалидаги кўрсаткичлардан аниқ фарқли ўзгаришлар учрамайди, яъни ўтказилган даво чоралари самарадорлиги етарли эмаслигидан далолатдир.

4. Иммуногистохимёвий анализ Т-бласт лимфоманинг СДЗ иммуноглобулин оқсилли парчалари экспрессияси, бу вақтда В-хужайрали лимфомага СД79а экспрессияси характерли аниқланди. Барча лимфобластли лимфомаларга эса Vcl-2 бўялиш аҳамиятли бўлиши аниқланди.

5. УТДГ ва СЭГ билан бирга ишлатиб, ишлаб чиқилган алгоритмига мувофиқ бош ва бўйин соҳасида юмшоқ тўқимали ҳосила бор деб шубҳа қилинган барча беморларда текширув ўтказилди. Малигнизация неоангиогенез ҳисобига томирлар суьратини ошишига, маълум соҳада деформация коэффицентининг ошишига олиб келади. Усул ҳосилани визуаллаштириш, касалликни эрта босқичда дифференциал ташхислаш имқонини беради.

6. Ўзбек миллати вакиллари TP53 генининг Arg72Pro полиморф маркерининг генотипик таҳлили шундан далолат берадики, соғлом кўнгиллилар ҳамда карцинома бор беморларда ҳам Arg72Pro гетерозигота варианты устунлик қилади. Arg72Arg генотип назорат гуруҳида карцинома бор беморларга нисбатан 2,5 марта кўп учрайди, яъни касаллик ривожланиши маркер билан боғлиқлигидан далолат беради.

7. ББ соҳаси ўсмаларида кимёвий-нур терапия сўлакнинг ҳимоя функциясини пасайтиради. КН билан даволанганда IgA (назоратда $6,0 \pm 2,0$ мг%, карциномали беморларда $20,5 \pm 4,1$ мг%; $P < 0,001$) тез ошиб кетади. Сўлакнинг кислоталилиги ҳам шубҳасиз ошади (назоратда $6,8 \pm 0,12$ ва

беморни даволаш жараёнида $6,0 \pm 0,18$; $P < 0,01$). 30-40 Гр чегарасида нур қабул қилган беморларни сўлагини цитограммасида йирик полигонал эпителиал хужайралар фонида лейкоцитлар аниқланмайди.

8. Хирургик амалиёт жараёнида базал хужайрали раkning қайталаниш хавфини пасайтириш мақсадида яқин фокусли рентген даволаши жарроҳлик аралашуви билан бирга қўллаш тавсия қилинган.

9. Онкологик беморлар оғиз бўшлиғи кимёвий-нур стоматитларини профилактикаси мақсадидаги санация ва айниқса, бош ва бўйин соҳасида жойлашган ўсмаларда дастлаб махсус кимёвий-нур даволаш ўтказилиши шарт. Радиопротектив эффективлиги облепиха ёғи аппликация қилинганда 18-20 Гр дозадан ошмаслиги керак.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ДАДАМОВ АШОТ ДАНИЛОВИЧ

**РАННЯЯ КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ ЛИЦА И
СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА**

14.00.21- Стоматология

14.00.14 - Онкология

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

Ташкент – 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2016.1.DSc/Tib443

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net)

Научные консультанты:

Жилонов Абдубори Астанаевич
доктор медицинских наук, профессор
Абдихакимов Абдулла Нусратуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Супиев Турган Курбанович (Казахстан)
доктор медицинских наук, профессор, академик

Светицкий Павел Викторович (РФ)
доктор медицинских наук, профессор

Боймуратов Шухрат Абдужалилович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Академия полости рта и челюстно-лицевой хирургии (Дрезден, Германия)

Защита диссертации состоится « » 2017 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01. при Ташкентской медицинской академии по адресу: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №__). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. (Тел/факс: +99871- 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан « » _____ 2017 года.
(протокол рассылки № ____ от «___» _____ 2017 года).

Ш.И.Каримов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней,
заслуженный деятель науки РУз, академик АН РУз и РАН, д.м.н., профессор

Р.Д. Суннатов

Учёный секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., доцент

Х.П. Камиллов

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на широкое использование понятия «предрак» как в практической, так и в теоретической онкологии, до сих пор нет единого мнения о сущности предраковых изменений в опухолевой ткани. Более 60% больных со злокачественными новообразованиями диагностируются в поздних (III-IV) клинических стадиях. По данным ВОЗ на новообразования области головы и шеи (ГШ) приходится до 12%, ежегодно в мире регистрируется свыше 500 000 новых случаев заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи, из которых две трети происходят в развитых странах. При этом пятилетняя выживаемость пациентов с учётом проводимого лечения не превышает 50%.

В Узбекистане также имеет место рост числа злокачественных новообразований в области ГШ, отмечается высокий процент послеоперационных осложнений и рецидивов. Несмотря на значительный прогресс в использовании лучевых методов в диагностике опухолей, тем не менее, остаются сложности верификации и прогнозирования на начальных этапах заболевания, свидетельствующие о необходимости дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики и лечения больных. В нашей республике, благодаря интеграции стоматологической и онкологической служб, проводятся запланированные мероприятия, направленные, в частности, на своевременную санацию полости рта, дальнейшее совершенствование методов ранней диагностики, лечение и профилактику эпителиальных новообразований челюстно-лицевой области и шеи.

В мире широко проводятся научные исследования по ранней диагностике, лечению и профилактике карцином кожи лица и слизистой полости рта, в частности: особое место в диагностике уделяется дальнейшей разработке и внедрению в медицину лучевых методов, УЗ-исследований, включая доплерографию и соноэластографию, цитоморфологическим разработкам с использованием иммуногистохимических методик, обоснованию методов хромодиагностики новообразований. Определённым прорывом в вопросах этиологии эпителиальных злокачественных новообразований следует указать на роль вирусов-канцерогенов в развитии патологии. Несмотря на полиэтиологичность проблемы канцерогенеза, учеными прилагаются усилия по разработке классификаций для диагностики болезни на стадии предрака до появления жалоб и клинических симптомов. ВОЗ, к сожалению, до сегодняшнего дня не располагает классификацией предраков для полости рта и челюстно-лицевой области в целом.

Данное исследование в определенной степени способствует решению государственных задач, предусмотренных Постановлениями Президента и Кабинета министров Республики Узбекистан и, в частности, «О современном материально-техническом оснащении онкологической службы на 2012-2015 годы» за № 91 от 29.03.2012 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан за № 2866 от 04.04.2017 года о дальнейшем развитии онкологической службы в Республике на 2017-2021 годы. Предусмотрено поднять ка-

чество оказания профилактических мероприятий, диагностических и лечебных процедур до уровня международных стандартов. Особое внимание уделяется внедрению новых методов ранней диагностики новообразований, что позволит проводить скрининг больных на стадиях доклинических проявлений, повысить эффективность хирургических (малоинвазивных) вмешательств на базе нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетным направлением развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.

Научно-исследовательские работы по профилактике, ранней диагностике и лечению эпителиальных новообразований области «Голова, шея» ведутся во многих научно-исследовательских центрах и лабораториях, а также в высших образовательных учреждениях мира, в частности: Center for research of cancer (Munich, Germany); Munster multidisciplinary cancer Center (Germany); German Cancer Research Center (Heidelberg, Germany); Department of Pathology and Molecular Medicine (Queens's University, Kingston, ON, Canada); Cancer Center Anderson (TX, USA); Cancer Institute Dana-Farber (USA); Sloan-Kettering cancer center (USA); Cancer Institute Gustave Roussy (Paris, France); the national Cancer Institute (Milan, Italy); the Royal Marsden (London, England); научно-исследовательский институт онкологии им. П. А. Герцена (Москва, Россия); научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова (СПб, Россия); РОНЦ им. Н. Н.Блохина (Москва, Россия); РОНЦ МЗ РУз. (Ташкент, Узбекистан).

Получен ряд важных практических результатов в диагностике карцином, в частности: показано преимущество приготовления цитологических препаратов на влажной основе и их окраска по методике Папаниколау (Bethesda, USA); показана роль онковирусов в развитии карцином (Center for cancer research, Munich, Germany); доказана роль усиления сосудистого рисунка при малигнизации ткани, позволившая улавливать признаки нарушения дифференцировки эпителиальных клеток на самых ранних этапах (Cancer Institute Dana-Farber, USA), разработана трактовка нарастающего гемангио- и лимфангиогенеза при карциномах, визуализирующаяся при доплерографии и тесно связанная с клиникой и прогнозом болезни (German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany); другие исследователи усиление сосудистого рисунка карцином при прогрессирующем их росте связывают с появлением лимфовенозных анастомозов (Department of Pathology and Molecular Medicine - Queens's University, Kingston, ON, Canada). Неоднозначно интерпретированы и трактуются роль, место и объем хирургических вмешательств, химиолучевой терапии в комплексном лечении больных.

В мире продолжают исследования по выявлению механизмов канцерогенеза, профилактике предрака и рака кожи лица и слизистой полости рта. Поскольку рак полости рта сегодня все чаще охватывает молодые группы

населения, у которых причиной, очевидно, является вирус, широко проводятся лабораторные исследования на носительство онковирусов: HPV- 16, EBV.

Последние годы за рубежом с целью ранней диагностики предраковых состояний и рака полости рта используется двухкомпонентная тест-система ВизиЛайт Плюс, состоящая из хемилюминесцентного источника света и синего метакроматического красителя ТиБлю.

Степень изученности проблемы. Механизм патофизиологических нарушений при канцерогенезе остается не до конца раскрытым. До сих пор плохо представляется патогенез метастазирования, не прекращаются споры относительно роли неоангиогенеза в малигнизации опухолей и регионарных лимфоузлов (ЛУ), неоднозначны подходы к химиолучевому лечению, месту хирургических вмешательств в комбинационных схемах (Demichelli R., 2008, Матякин Е. Г. и др. 2009). Данные литературы свидетельствуют об ассоциативной связи полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 с карцинами различных локализаций. Кодированный геном белок осуществляет регуляцию клеточного цикла, способен вызывать как репарацию ДНК, так и ее блокировку (Yamazaki Y. et al., 2008, Денисов Е. В. и др., 2010, Агеева А. М. и др., 2010).

В Республике Узбекистан также имеется ряд значимых исследований по рассматриваемой проблеме: весомым вкладом в лечение онкологических больных в свое время явился предложенный впервые в Узбекистане профессорами Б. Л. Бронштейном и В. Г. Ходжаевым метод регионарной химиотерапии опухолей челюстно-лицевой области (1964).

И сегодня в отчетах онкологических клиник и диспансеров в реестре заболеваний такой диагноз, как предрак, практически не встречается. Морфологи объясняют это сложно улавливаемыми изменениями в клетках на ранних стадиях малигнизации.

В Узбекистане последние годы проводятся совместные исследования, свидетельствующие об интеграции смежных специалистов и, в частности, стоматологов и онкологов области «Голова и шея» (Азимов М. И., 2014, Абдуллаев Ш. Ю., 2014, Жилонов А. А., 2015, 2017, Юсупов Б. Ю., 2010, Хасанов А. И., 2011). Научные разработки по профилактике, ранней диагностике и лечению эпителиальных новообразований различных локализаций ведутся в клиниках и лабораториях при РОНЦ (Гильдиева М. С., 2016, Еникеева З. М., 2016, Пулатов Д. А., 2016), кафедре онкологии ТашИУВ (Гафур-Ахунов М. А., 2010, Мухаммедаминов Ш. К., 2012, Мамадалиева Я. С., 2013), кафедре онкологии и лучевой диагностики ТМА (Атаханова Н. Э., 2014).

В этой связи представлялось интересным выявить возможную коррелятивную связь полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 с частотой карцином ГШ у больных узбекской национальности во многих поколениях.

Связь темы диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с утвержденным планом совместных исследований кафедры хирургической стоматологии Ташкентской медицинской академии, лаборатории «Биология

опухолей» РОНЦ МЗ РУз. и лаборатории иммунологии института иммунологии АН РУз.

Цель исследования: разработка и совершенствование методов ранней комплексной диагностики, лечения и профилактики новообразований кожи лица и слизистой полости рта.

Задачи исследования:

изучить влияние различных экзогенных факторов на частоту новообразований кожи лица и слизистой полости рта;

разработать методику приготовления тонкого цитологического препарата (Phin Prep) на влажной основе для диагностики новообразований кожи лица и слизистой полости рта;

оценить значимость окраски по Папаниколау и классификации Bethesda System 2001 в ранней диагностике предрака и рака полости рта;

изучить степень клеточной пролиферации, апоптоза, лечебного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах при химиолучевом лечении;

выявить возможную ассоциативную связь полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 со злокачественными опухолями ГШ;

показать с помощью соноэластографии (СЭГ) и УЗ-доплерографии (УЗДГ) имеющуюся связь малигнизации с ангиогенезом, увеличением коэффициента деформации ткани с целью широкого внедрения методик в практику;

усовершенствовать методики проведения лучевой терапии: близкофокусной рентгенотерапии (БФРТ) и телегамматерапии (ТГТ) при карциномах кожи лица и слизистой полости рта;

дать клиническую оценку оперативным вмешательствам при доброкачественных и опухолеподобных образованиях, предраковых состояниях и карциномах кожи лица и слизистой полости рта;

выявить возможный эффект «лучевого гормезиса» на больных при однократном предварительном облучении новообразования.

Объектом исследования явились 430 больных (от 15 до 89 лет; 230 мужчин и 200 женщин) за период 2006-2015г.г.. 240 больных с доброкачественными и опухолеподобными образованиями ЧЛЮ (от 15 до 40 лет) и 190 - с предраками и карциномами области ГШ от 50 до 89 лет.

В контрольную группу вошли здоровые волонтеры двух возрастных периодов: 40 студентов (22-25 лет) и 40 здоровых волонтеров старше 30 лет.

Предметом исследования являлись тканевой и клеточный материал новообразований и лимфатических узлов (ЛУ), слизистая полости рта, кровь и слюна.

Методы исследований. В работе использованы клинические, биохимические, цитоморфологические, иммунологические, иммуно-гистохимические, лучевые, молекулярно-генетические, статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснована эффективность взятия материала для приготовления тонкого цитологического препарата на влажной основе (Phin Prep) с последующей

окраской по Папаниколау - как наиболее оптимальный вариант для выявления ранних форм рака кожи лица и слизистой полости рта;

доказана роль СЭГ и УЗДГ в ранней диагностике эпителиальных новообразований области ГШ; показано увеличение коэффициента деформации ткани со смещением окрашивания в сторону синего паттерна, а также усиление васкуляризации по мере малигнизации ткани; методики позволяют проводить скрининг и мониторинг больных;

впервые в Узбекистане проведено исследование по генотипированию полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 у представителей узбекской популяции, свидетельствующее о доминировании, в целом, гетерозиготного генотипа Arg72Pro. Тем не менее, в контрольной группе по сравнению с больными, генотип Arg72Arg встречается более чем в 2,5 раза чаще;

доказано, что морфологическая картина опухолевой ткани и метастазированных лимфатических узлов после проведенного химиолучевого лечения не претерпевает достоверных изменений в показателях митотического деления клеток, скорости апоптоза и степени лечебного патоморфоза;

установлено, что химиолучевое лечение приводит к снижению защитных свойств слюны: на фоне ее закисления и развивающейся ксеростомии нарушается соотношение иммуноглобулинов, имеет место резкое снижение количества лейкоцитов;

предложены к использованию в стоматологической практике тесты ранней хромодиагностики преинвазивных состояний и рака слизистой полости рта водными растворами Люголя и толуидинового синего.

Практические результаты исследования:

ранняя диагностика эпителиальных новообразований ЧЛЮ обеспечивается цитоморфологическим исследованием с окрашиванием по Папаниколау, позволяющим выявлять признаки малигнизации кератоцитов на ранних стадиях дифференцировки;

хромодиагностические тесты с использованием раствора Люголя и толуидинового синего, отражающие патоморфологию малигнизирующей клетки, должны рассматриваться в качестве раннего скрининга в диагностике эпителиальных новообразований;

с целью снижения риска развития рецидивов в процессе лечения больных с базальноклеточным раком рекомендовано сочетать близкофокусную рентгенотерапию с оперативным вмешательством;

с целью профилактики стоматитов санация полости рта у онкологических больных с локализацией опухоли в области головы и шеи должна предшествовать проведению специального химиолучевого лечения. Радиопротекторный эффект аппликаций облепиховым маслом имеет место при дозах не более 18-20 Гр;

УЗДГ и СЭГ следует проводить всем пациентам с подозрением на мягкотканые новообразования в области головы и шеи согласно разработанному алгоритму обследования. Методики позволяют визуализировать новообразование (первичную опухоль, лимфатические узлы), проводить дифференциальную диагностику на самых ранних этапах болезни.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом; методически правильным планированием лабораторных и клинических исследований; достаточным количеством обследованных больных и волонтеров; использованием современных биохимических, иммунологических, цитоморфологических, иммуно-гистохимических, молекулярно-генетических, лучевых, исследований; обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; полученные результаты были подтверждены заключениями Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые в Узбекистане проведены исследования по генотипированию полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 у представителей узбекской популяции, свидетельствующие об ассоциативной связи гетерозиготного генотипа Arg72Pro с карциномами головы и шеи (КГШ). Выявлены существенные изменения в цито-биохимических показателях слюны у больных с КГШ и, особенно, в условиях химиолучевой терапии (ХЛТ).

Практическая значимость исследования заключается в разработке метода влажного приготовления цитологического препарата и его окрашивания по Папаниколау, позволяющих выявлять ранние нарушения в дифференцировке эпителиальных клеток. Способ улучшает качество препарата, облегчает его интерпретацию, сокращает количество ошибок, что позволило его предложить для работы цитологических лабораторий. Разработан алгоритм поэтапных УЗ-исследований больных с мягкоткаными новообразованиями области ГШ с использованием современных методик УЗДГ и СЭГ, позволяющий проводить дифференциальную диагностику новообразований и ЛУ на самых ранних этапах обследования. Предложенные хромодиагностические тесты обеспечивают раннюю диагностику карцином полости рта. Предлагаемый комплекс диагностических и лечебных мер способен значительно снизить уровень заболеваемости, повысить процент излеченных больных, улучшить качество их жизни.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов по диагностике и лечению больных с новообразованиями кожи лица и слизистой полости рта разработаны материалы внедрения в практику:

Предложен метод влажного приготовления цитологического препарата и окрашивание его по методике Папаниколау, позволяющий выявлять признаки атипизма в клетках на самых ранних этапах дифференцировки. Материалы представлены в виде методической разработки на тему: «Эпителиальные злокачественные опухоли (карциномы) кожи лица, губ, органов полости рта. Эпителиальные злокачественные опухоли челюстей. Опухоли слюнных желез» (Ташкент - 2004, протокол ЦМК № 4 от 20 января 2004г.). Метод внедрен в работу цитологических лабораторий Ташкентского областного онкологического диспансера (ТООД) и Ташкентского государственного стоматоло-

гического института (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 15 сентября 2015г. за 8Н-д/41).

Методическое пособие “Юз-жағ хирургияси” (Ташкент - 2015, - раздел «Юз-жағ соҳаси онкологияси». Проведенные исследования по УЗ-доплерографии и соноэластографии на базе диагностического Центра “Andromed-Norev» позволили установить, что процесс малигнизации в мягких тканях и лимфатических узлах челюстно-лицевой области сопровождается усилением сосудистого рисунка заинтересованной области и повышением коэффициента деформации ткани; разработан алгоритм УЗ-обследования больных (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 8 сентября 2017г. за № 8Н-3/13).

Результаты исследования внедрены в работу цитологических лабораторий и клиник Ташкентского Государственного стоматологического института (протокол № 13 от 30.01.2015), Отделения “Голова, шея” Ташкентского областного онкологического диспансера (отчет о внедрении 18.02.2012), в учебный процесс кафедры онкологии ТашИУВ (протокол № 2 от 27.09.2014), диагностического Центра “Andromed Norev» (заключение Отдела по координации научно-исследовательской деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 8 сентября 2017 г. за № 8Н-3/13). Внедрение полученных результатов исследования в практику способствует ранней диагностике новообразований, проведению малоинвазивных хирургических вмешательств, улучшает качество жизни больных.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, из которых 30 статей, в том числе 22 из них в республиканских и зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертации.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеристика объектов и предмета исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, раскрыты научная новизна и практическая значимость результатов исследования, приведены сведения по внедрению результатов исследования в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Новообразования кожи лица и слизистой полости рта**» излагаются современные взгляды на этиологию, клинику

и лечение доброкачественных и опухолеподобных новообразований, предраковых состояний и карцином кожи лица и слизистой полости рта.

Наряду с известными факторами онкологического риска, такими как никотин, алкоголь, экология среды, способных привести к предраковым и злокачественным опухолям, особое место занимает одонтогенный фактор, как результат несвоевременной санации полости рта, низкого уровня проводимых диспансерно-профилактических мероприятий.

Анализ литературы показывает, что одной из главных причин высокой смертности больных с опухолями ЧЛО и, в частности, с локализацией в полости рта, следует считать позднюю диагностику и обращаемость к специалисту.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и методов исследований»** представлены методы клинического обследования, а также функциональные, лабораторные, молекулярно-генетические и лучевой диагностики.

Для решения задач, поставленных в работе, были использованы следующие методы: цитологический с окрашиванием по Романовскому-Гимза и Папаниколау, гистологический – исследовался биопсийный и операционный материал с окрашиванием гематоксилином и эозином; иммуно-гистохимический (Райхлин Н. Т., Петров С. В., 2004); морфологическая диагностика патологии лимфатических узлов (Wraith D., 2008); определение апоптозного индекса (Лушников Е. Ф., 2001), митотического индекса (Сычева Л. П. 2007); степени лечебного патоморфоза (Лушников Е. Ф., 2001, Miller I. D. et al. 2002); выделение лейкоцитов и эпителиальных клеток слюны (Ясиновский М.А. 1967); иммуноглобулины G, M, A слюны (Manchini G. et al., 1965); pH слюны определяли с помощью индикаторных полосок НПО «Биохим-реактив», РФ; КТ - МРТ-томография (Siemens, BRD); УЗДГ и СЭГ на аппарате HI Vision Prairies (Hitachi Medical Corporation) со встроенной программой эластографии с частотой датчика 5-13 мГц (L74M, Hitachi); молекулярно-генетическое генотипирование полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 – ПЦР-реакцией: выделение ДНК из цельной крови с помощью набора «Diatom DNA Prep 200»; для амплификации полиморфного участка – ПЦР набор «Gene Test», Россия.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационного анализа с вычислением среднеарифметической (M) и среднеарифметической ошибки (m). Данные обрабатывались с помощью стандартных программных пакетов MS Excel 2007, Statistica 6,0 (Statsoft). Для сравнения количественных параметров использовали t-тест Стьюдента. Для определения частот генотипов и аллелей полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 использовали χ^2 -критерий или точный критерий Фишера. Рассчитан относительный риск (OR) и 95% доверительный интервал. Достоверными считали различия при $P < 0,05$.

В третьей главе **«Диагностика и лечение больных с доброкачественными опухолями кожи лица и слизистой полости рта»** рассматриваются

вопросы, связанные с клиникой, диагностикой и лечением доброкачественных и опухолеподобных новообразований ЧЛО и шеи.

Особенности строения кожи лица, а именно: наличие волоса, большого количества сальных и потовых желез, незащищенность от физических воздействий делают ее уязвимой по сравнению с другими участками тела.

Проведенный ретроспективный анализ хирургических вмешательств на больных с доброкачественными и опухолеподобными образованиями ЧЛО за период 2006-2010 годы показал, что наиболее часто встречались опухоли мягких тканей (38%), среди которых преобладали фибромы, липомы, гемангиомы, имевшие приобретенный или же врожденный характер (рис. 1).

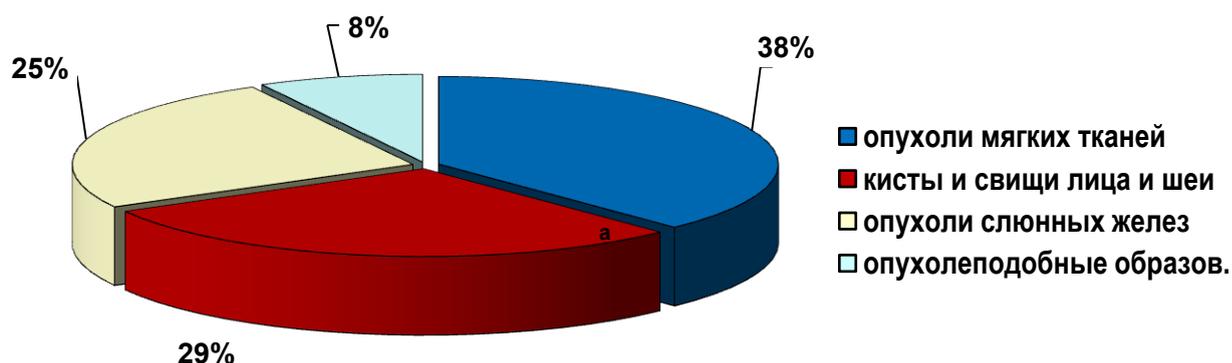


Рис.1. Структура доброкачественных и опухолеподобных образований ЧЛО

Хирургическое вмешательство для данной группы опухолей сводилось к выделению и удалению новообразования из окружающих тканей. Определенные трудности вызывали гемангиомы ЧЛО из-за ограниченных возможностей применения радикальных хирургических подходов.

Кисты и свищи лица и шеи, имевшие, как правило, врожденный характер, составили 29,0% от общего числа новообразований. Удаление атером чаще проводили в условиях поликлиники. Дермоидные кисты оперировались чаще по типу цистэктомий в условиях стационара.

Опухоли и кисты слюнных желез составили 25,0% от общего числа новообразований. Наиболее частая локализация – околоушные железы, твердое небо, граница твердого и мягкого неба. Покрываются неизменной слизистой или кожей, проецируясь соответственно в полость рта или же на кожу лица. При поздней обращаемости с локализацией на твердом небе наблюдались случаи перфорации небной кости с вовлечением в процесс придаточных пазух носа.

Группа опухолеподобных образований составила 8%. Клинические наблюдения показали, что после оперативных вмешательств на опухолеподобных образованиях количество рецидивов и вероятность малигнизации заметно возрастает. Представителями этой группы являлись эпулис (эпулиды), фиброматоз десен, нейрофиброматоз.

Установлено, что использование СЭГ, а также методик УЗДГ (ЦДК ЭДК), значительно повышают диагностическую ценность исследования, поз-

воляют визуализировать ранее недоступные структуры. Так, дермоидная киста, локализуясь по средней линии в зоне двубрюшной и челюстно-подъязычной мышц, представлена овальной формой, ровными контурами, с четко выраженной капсулой. Содержимое образования гипоэхогенное, дисперсное, признаков усиления васкуляризации по периферии нет. На СЭГ прокрашивание трехцветным паттерном с перераспределением зеленого и красного к передним по отношению к датчику отделам, что свидетельствует о густом содержимом данного образования (рис 2).

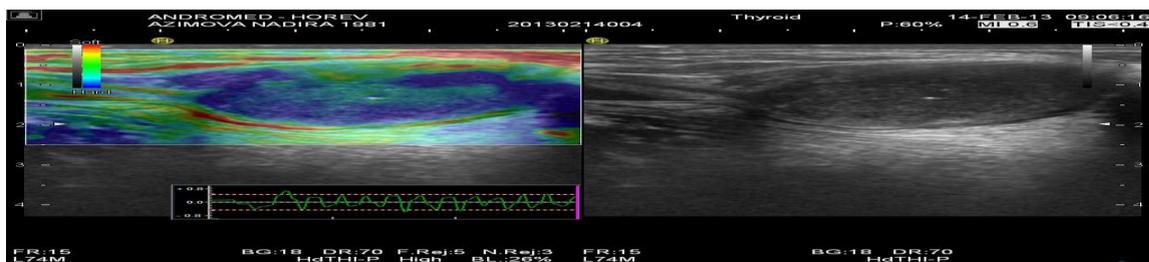


Рис. 2. Соноэластограмма дермоидной кисты подподбородочной области

Полиморфная аденома - одно из частых новообразований слюнных желез. СЭГ опухоли может быть представлена участками различной эластичности – от зелено-красного до стойкого синего: КД (SR) колеблется в зависимости от типа прокрашивания (характера роста) в широких пределах (от 1-2 ед., что соответствует нормальной ткани, до 30-40 ед. и более).

Преимущество УЗДГ представляется возможностью показать характер изменений микрососудистого окружения опухоли. Исследования показали, что если кисты и доброкачественные образования не изменяют сосудистый рисунок заинтересованного участка, то усиление ангиогенеза говорит за малигнизацию. Так, на эхограмме метастазированного ЛУ в центральных его отделах отмечается усиление сосудистого рисунка (рис. 3).

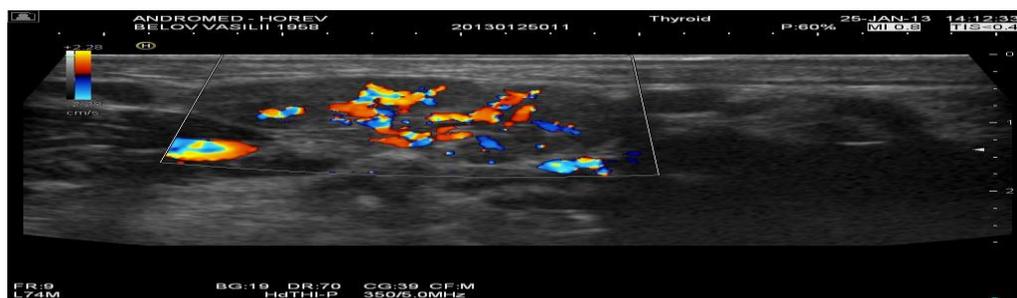


Рис.3. ЦДК подчелюстного ЛУ слева при раке дна полости рта. Дифференциация коркового слоя и центрального эхокомплекса не отмечается. В центральных отделах кровотоков усилен

Показана высокая информативность СЭГ при дифференциальной диагностике поражений ЛУ, проявляющаяся повышением коэффициента дефор-

мации (SR), а также изменением спектра цветового окрашивания тканей в зависимости от степени малигнизации (рис. 4).

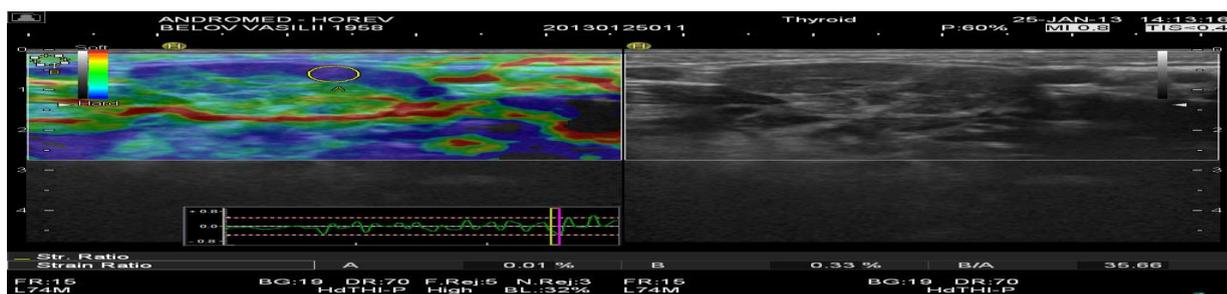


Рис.4. СЭГ подчелюстного ЛУ слева при раке дна полости рта. Центральные отделы покрашены зеленым паттерном (SR=2,17), периферические отделы – с преобладанием синего (SR=35,66)

Большой клинический интерес представляют УЗДГ- исследования ЛУ в тех случаях, когда у больного клинически не выявляется первичная опухоль в области ГШ. Диагноз лимфаденит в области ГШ сопряжен, зачастую, с неясностью процесса и неопределенностью в проведении лечебных манипуляций. В подобных случаях ранняя УЗДГ позволяет дифференцировать опухолевые и метастатические ЛУ от других видов поражений.

Как показывают наблюдения, раннее метастазирование в сторожевые ЛУ, независимо от локализации опухоли, резко ухудшает статус больного, снижает эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Базируясь на проведенных исследованиях, предлагается алгоритм поэтапного ультразвукового обследования больных с мягкоткаными новообразованиями ЧЛО и шеи на уровне общей лечебной сети, областных и городских диагностических центров, а также специализированных онкологических центров и диспансеров. Допплерография (ЦДК и ЭДК) в сочетании с СЭГ, предлагаемые на этапе уточняющей диагностики, позволяют проводить дифференциальную диагностику новообразований и вовлеченных в процесс ЛУ, отвечая на вопрос о характере их роста. При СЭГ доброкачественных опухолей коэффициент деформации КД (SR) не превышал 2,0 ед., для «переходных» тканей – находился в интервале от 2,0 до 8,0 ед., SR более 8,0 ед. свидетельствовал о злокачественном характере роста (рис. 5).

В четвертой главе диссертации: «**Факторы риска и ранняя диагностика предраков и раковых поражений полости рта**». Как показали наблюдения, в развитии злокачественных новообразований полости рта важная роль отводится агрессивным факторам, имеющим длительный контакт со слизистой и преодолевающим защитный барьер. Наблюдения показали, что карциномы полости рта независимо от пола в 70-85% случаев сочетались с курением, употреблением алкоголя, несвоевременным протезированием и низким уровнем санации полости рта и лишь в 15-30% - с травмами и употреблением наса (рис. 6).

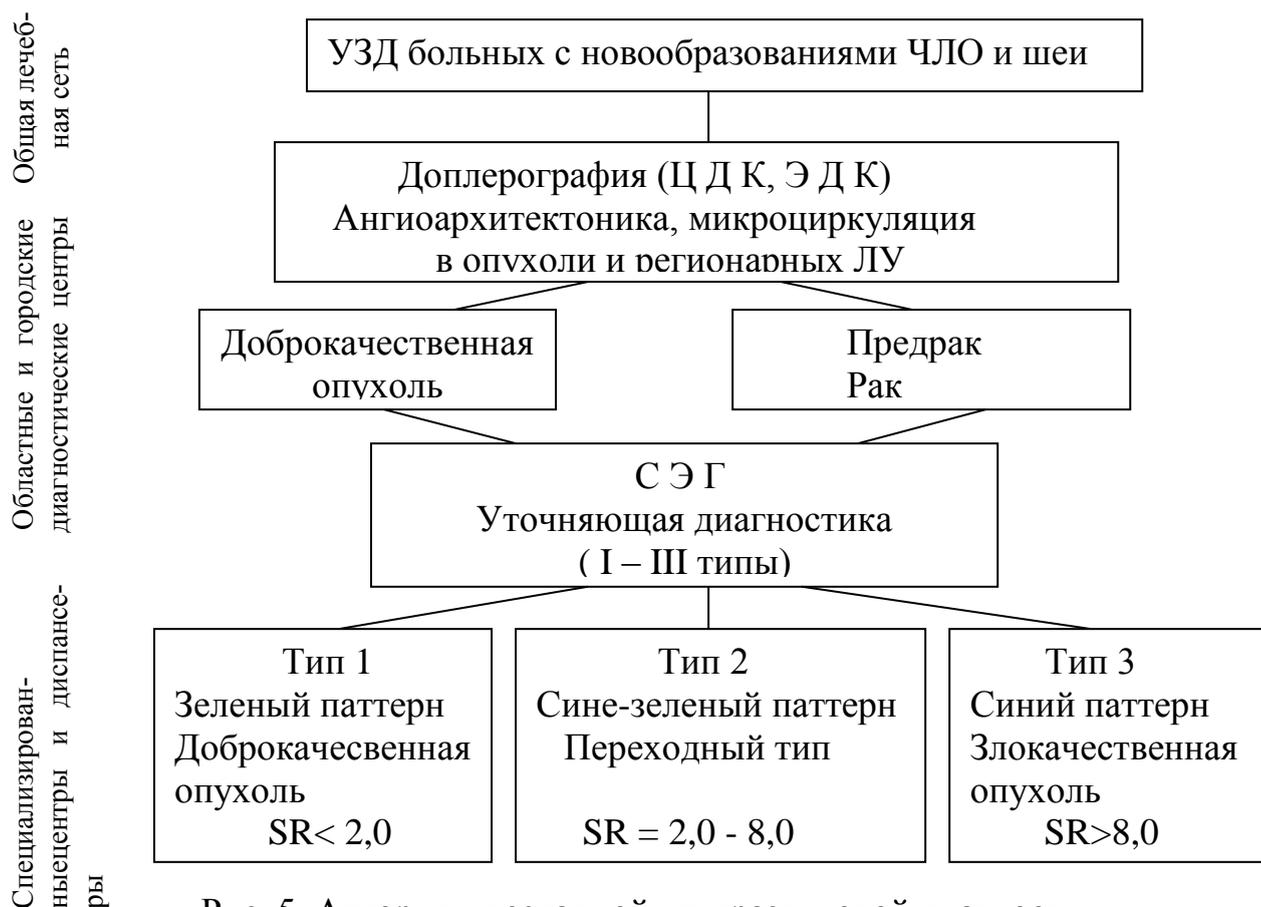


Рис. 5. Алгоритм поэтапной ультразвуковой диагностики мягкотканых новообразований ЧЛЮ и шеи

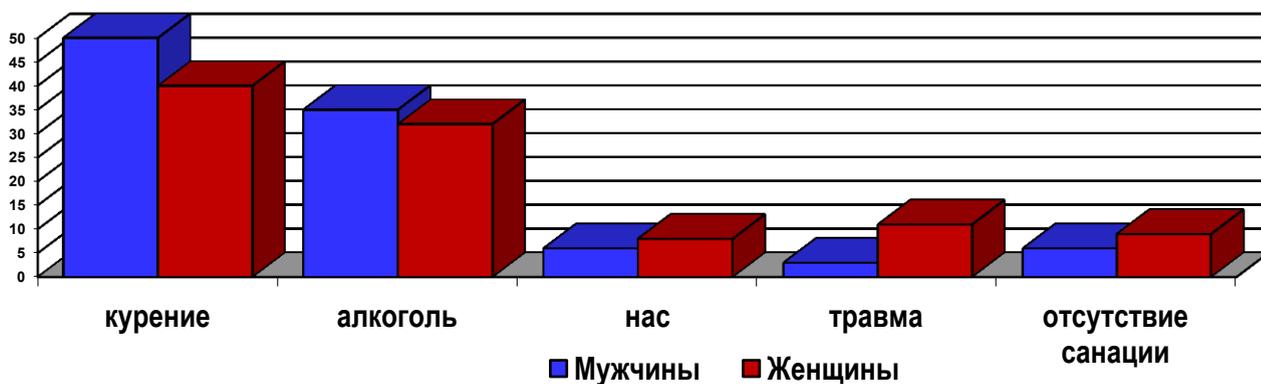


Рис.6. Факторы, способствующие развитию карцином полости рта (%)

Резкий подъем заболеваемости у мужчин и женщин отмечается в возрастном интервале от 40 до 70 лет. Снижение показателей после 70 лет объясняется уменьшением числа обращающихся в старших возрастных группах. Очевидно, при сочетанном воздействии на слизистую полости рта нескольких факторов вероятность появления карцином увеличивается. Как свидетельствуют наблюдения, вышеприведенные факторы являются неотъемле-

мыми спутниками канцеризации слизистой, приводящими в итоге к безудержной пролиферации клеток (рис.7.)

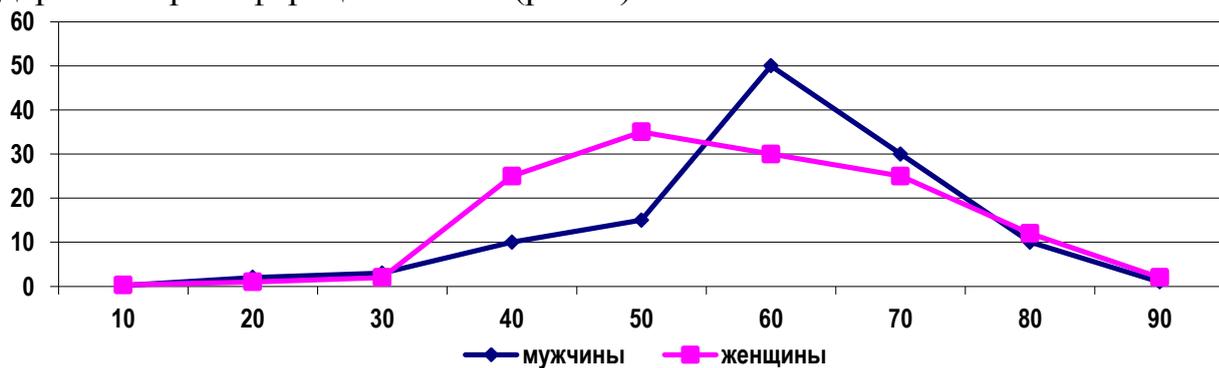


Рис.7. Частота карцином полости рта в зависимости от возраста и пола (%)

Известно, что существующие сегодня в онкологии химиолучевые методы лечения обладают целым рядом нежелательных побочных действий, проявления которых, в первую очередь, наблюдаются в полости рта.

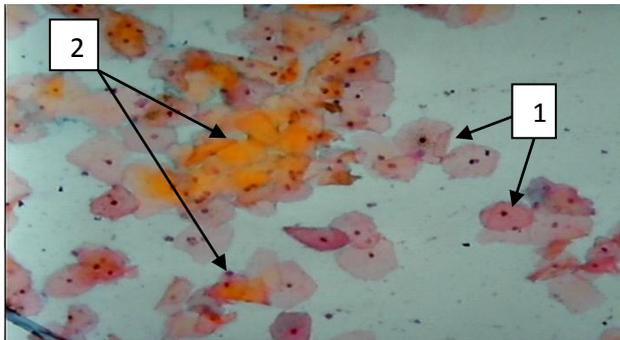
Исследования показывают, что при ХЛТ картина клинических изменений в полости рта часто однотипна: боль, выраженный отек слизистой и мягких тканей, нарушение функций органов полости рта. При ХЛТ новообразований, локализованных в области ГШ, эти нарушения особенно выражены, однако и при других локализациях опухолей стоматит довольно часто сопутствует ХЛТ. На фоне имеющих место изменений на слизистой полости рта, жалоб на зубную боль пациенты, как правило, не предъявляли.

Наблюдения свидетельствуют о низком уровне санации полости рта у онкологических больных на момент госпитализации. Имеются неопровержимые доказательства того, что неудовлетворительная санация способствует развитию химиолучевых осложнений в мягких тканях и челюстных костях. Поэтому лечению опухолей и, особенно, при локализации их в области ГШ, должна предшествовать тщательная санация полости рта. Предпочтительнее, видимо, проведение хирургической санации, так как именно зона деструкции периапикальных тканей при консервативном лечении зубов может стать очагом постлучевых осложнений и, в частности, постлучевых остеомиелитов.

С целью выбора метода окраски цитологических препаратов нами предварительно были проведены исследования в сравнительном аспекте с окрашиванием материала по Романовскому-Гимза и Папаниколау, выявившие некоторые преимущества последней в ранней диагностике. Одним из часто встречающихся реактивных изменений в клетках является дискератоз. Являясь результатом хронического воспаления, он способен сопровождать предраковые состояния и способствовать малигнизации клеток. Одна из форм дискератоза - гиперкератоз, при котором в цитологическом препарате обнаруживаются безъядерные клетки, не отличающиеся по форме от поверхностных, но имеющие при окраске по Папаниколау ярко-оранжевый цвет в результате содержания большого количества кератина в цитоплазме (рис.8-а.). При окраске по Романовскому-Гимза гиперкератоз обнаружить трудно, так

как весь препарат представлен в одном цвете, и отсутствие ядер легко может быть пропущено (рис.8-б.).

а)



б)

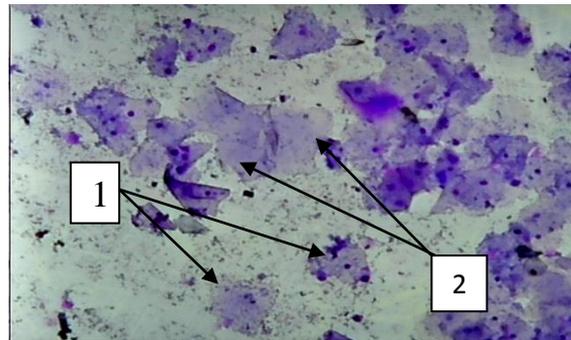


Рис.8.Слизистая полости рта, явление гиперкератоза:

а) в мазке большие полигональные клетки поверхностного эпителия (1), окрашенные в разные оттенки розового в зависимости от количества кератина в цитоплазме, ядра пикнотичные; большие полигональные клетки с ярко-оранжевой цитоплазмой и не имеющие ядер (2). Заключение: реактивные изменения клеток, характерные для гиперкератоза (Папаниколау, x200.)

б) в мазке пласты зрелых клеток плоского эпителия (1), большие полигональные клетки с обильной цитоплазмой и пикнотичными ядрами, у некоторых ядра отсутствуют (2). Заключение: реактивные изменения с признаками гиперкератоза (Романовский–Гимза, x200).

Для другого состояния – паракератоза - характерны маленькие плоские клетки с плотной оранжевой цитоплазмой. При типичном паракератозе ядра клеток маленькие с ровными контурами. При атипичном они становятся гипертрофированными и неправильной формы (рис. 9-а). Паракератоз часто служит маркером опухолевого процесса. При его обнаружении необходимо исключить наличие предракового процесса. Клетки паракератоза при окраске Романовского-Гимза выявляются с трудом (рис. 9-б).

а)



б)

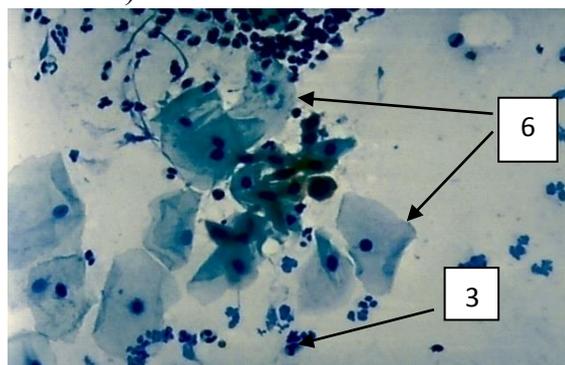


Рис. 9. Слизистая полости рта, явление паракератоза:

а) в мазке на фоне нейтрофильных лейкоцитов (3) клетки поверхностного эпителия

(1) - большие полигональные клетки с обильной розовой цитоплазмой и пикнотичными ядрами. Клетки промежуточного эпителия (2) - большие полигональные клетки, с обильной бледно-зеленой цитоплазмой и препикнотичными ядрами. Встречаются мелкие клетки с плотной оранжевой цитоплазмой и маленькими ядрами (4) - типичный паракератоз, а также с гипертрофированными, неправильной формы ядрами (5) - атипичный паракератоз. Заключение: атипичный паракератоз на фоне реактивных изменений клеток при

воспалении, необходимо исключить высокую степень возможных плоскоклеточных повреждений (Папаниколау, $\times 200$)

б) в мазке пласты клеток зрелого плоского эпителия (6) - дифференцировать этот эпителий не представляется возможным, нейтрофильные лейкоциты (3) в поле зрения. Заключение: реактивные воспалительные изменения клеток (Романовский-Гимза, $\times 200$).

Таким образом, проведенные в сравнительном аспекте исследования по окраске цитологического материала при новообразованиях кожи лица и слизистой полости рта свидетельствуют, что окрашивание по Папаниколау более информативно и, особенно, на начальных стадиях развития - предраковых состояниях, способствует цветовой дифференцировке клеточных включений, облегчает труд цитолога и рекомендовано нами для повседневной работы цитологических лабораторий (Дадамов А. Д., Иванова Н. Б. Рационализаторское предложение № 581 от 14.06.2010 г).

В пятой главе диссертации «**Диагностика и лечение рака кожи лица и слизистой полости рта**» дан ретроспективный анализ числа госпитализированных больных со злокачественными новообразованиями области ГШ за период с 2004 по 2013 г.г., выявивший тенденцию к росту (рис. 10.).

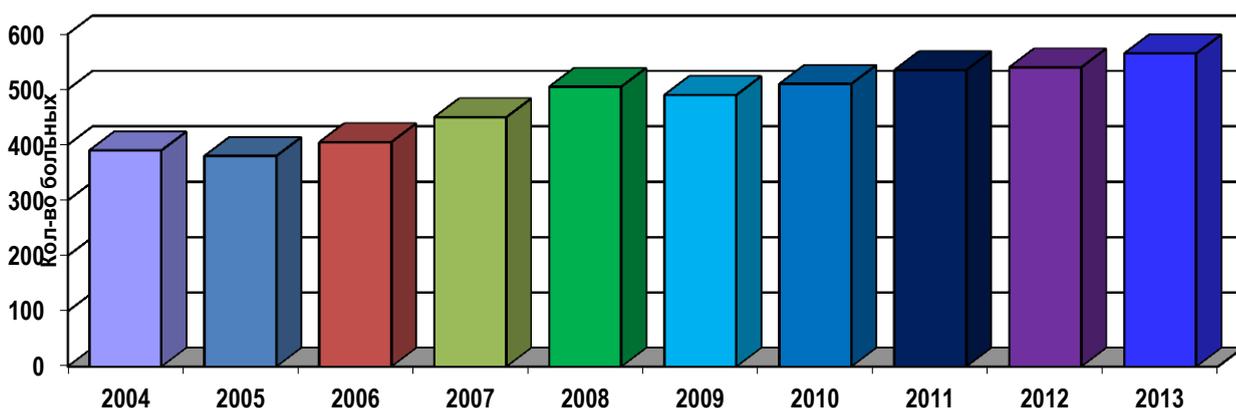


Рис.10. Динамика роста числа больных с карциномами ГШ

Из часто поражаемых локализаций следует отметить нижнюю губу, язык, дно полости рта, слизистую щек и ретромолярную область, твердое и мягкое небо. Как следует из таблицы 1, из общего числа обратившихся с карциномами полости рта, больные с III и IV стадией поражения составили более 60%; больные с I-ой и II-ой стадией - соответственно 7,4% и 31,7%. В то же время, больные с новообразованиями кожи обращались к специалисту относительно рано - уже в I и II стадиях болезни (табл. 1).

Морфологический анализ биопсий опухолевых тканей показал клеточную обедненность, деградированность стромы, замещение ее на многих участках жировой тканью, разобщенность мышечных и коллагеновых волокон.

Отмечается высокий полиморфизм клеток, ядра различной формы и размеров. Индекс пролиферации (МИ) биопсийного материала находится в

интервале от 0,2% до 2,8% ($0,91 \pm 0,39$). АИ – в пределах от 2,0% до 6,3% ($4,62 \pm 0,53$).

Таблица 1
Стадии поражения больных карциномами на момент госпитализации по TNM
(по данным отделения «Голова, шея» за 2011 г.)

Локализация	Кол-во больных	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ротоглотка	61	0	0	20	32,8	29	47,5	12	19,7
Нижняя губа	35	7	20,0	15	42,9	7	20,0	6	17,1
Полость рта	155	6	3,9	25	16,1	99	63,9	25	16,1
Кожа лица	140	16	11,4	24	17,1	40	28,6	20	14,3
Всего:	391	29	7,4	124	31,7	175	44,8	63	16,1

В 80% митозов имеет место патология в виде отставания и рассеивания хромосом, многополюсных метафаз, К-митозов. Отмечена отечность мышечного слоя, лимфоидная инфильтрация с некротическими элементами, полиморфизмом клеток, многоядерностью.

Морфологический анализ операционного материала тканей после проведенных ХЛТ воздействий достоверно не отличался от показателей, полученных на биопсийном материале. Так, МИ составил $0,63 \pm 0,21\%$, $P > 0,05$; АИ достоверно не изменился ($4,07 \pm 1,16\%$, $P > 0,05$). Много «раковых жемчужин», лимфоидная инфильтрация. Слабый лечебный патоморфоз выражался в виде незначительного (<30%) уменьшения количества опухолевых клеток. Лишь в отдельных участках срезов можно было наблюдать сравнительно высокий – 2-3 степени лечебный патоморфоз (табл. 2).

Таблица № 2.
Митотический индекс (МИ), апоптозный индекс (АИ), лечебный патоморфоз
ткани карцином полости рта послехимиолучевой терапии (n=10)

Ткань	МИ (%)	АИ (%)	ЛП (%)
Опухолевая (до лечения)	$0,91 \pm 0,39$	$4,62 \pm 0,53$	0
Опухолевая (после ХЛТ)	$0,63 \pm 0,21$ $P > 0,05$	$4,07 \pm 1,16$ $P > 0,05$	<30
ЛУ (до лечения)	$0,30 \pm 0,06$	$2,83 \pm 0,82$	0
ЛУ (после ХЛТ)	$0,43 \pm 0,08$ $P > 0,05$	$3,80 \pm 0,83$ $P > 0,05$	<30

Ввиду значительного сходства нормальных и опухолевых клеток в ЛУ, наряду с цитологическим, проводилось и гистологическое исследование. Материалом обычно служили ЛУ, удаленные во время оперативных вмешательств. ЛУ отличались гиперплазированными герминогенными центрами с

интенсивным цитолизом на фоне стертости фолликулярного рисунка, выявлялась полная или частичная инволюция зародышевых центров.

После ХЛТ в ЛУ отмечалось некоторое лимфоидное истощение, увеличение количества малых лимфоцитов и снижение при этом бластных клеток, точечные кровоизлияния в окружающих кровеносных сосудах и синусах. Недостоверные изменения в показателях МИ – 0,2-0,5%, АИ – 2,2-5,1% после проведенной химиолучевой терапии, как в первичной опухоли, так и в метастазированных ЛУ, свидетельствовали о недостаточной эффективности проводимого лечения.

На основании изложенного, была поставлена цель - показать возможные различия в клеточном составе слюны у больных с карциномами ЧЛЮ: а) до начала лечения и б) в результате ХЛТ (не менее 4 курсов ХТ и 30 Гр ЛТ, при n в группах соответственно 16 и 20).

Больные находились преимущественно во II и III стадии болезни по системе TNM. Перед хирургическим вмешательством, в зависимости от локализации новообразования, больные получали ХТ или же ЛТ. Курс ХТ проводился по одной из общепринятых схем (АЦОП) в нижеприведенных дозировках препаратов: адриабластин – 50мг (1-ый день), циклофосфан 1000мг, онковир (винкристин) 2-3 мг в 1-ый день, преднизолон – 80мг с 1 по 5 дни. Больные получали в среднем по 4-6 курсов ХТ преимущественно в неоадьювантном режиме. ЛТ при суммарной лучевой нагрузке 50-60 Гр проводилась на аппарате «Рокус-М».

Высокая степень озлокачествляемости в старших возрастных группах обусловлена, очевидно, снижением адаптационно-защитных механизмов слизистой (клеточных и гуморальных факторов), обеспечивающих в молодом возрасте сохранность тканей полости рта от экстремальных воздействий. Хронические воспалительные процессы полости рта и глотки следует рассматривать как фоновые состояния, способствующие в дальнейшем появлению предраковых состояний и рака. Сравнивая частоту воспалительных процессов и онкологических заболеваний в ЧЛЮ, следует отметить, что если к 50-60 годам количество больных с воспалительными процессами резко снижается, то в этом же возрастном интервале имеет место значительный рост числа предраковых и злокачественных поражений (рис. 11).

Как показали наши наблюдения, устранив причины, вызвавшие предрак, далеко не всегда удастся избежать дальнейшего роста опухоли и малигнизации. Тем не менее, предрак является сравнительно благоприятным этапом для получения обнадеживающих результатов от хирургических вмешательств. К сожалению, даже с учетом значительного прогресса в методах диагностики, и сегодня не всегда удается однозначно трактовать ранние признаки клеточного атипизма.

Иммуноглобулины и, в частности, IgA, секретируемый плазматическими клетками собственной пластинки слизистой оболочки, принимают непосредственное участие в иммунном ответе. Забор слюны у больных с карциномами полости рта, получивших многократные лучевые воздействия, ввиду выраженных симптомов ксеростомии, представляет немалые сложности.

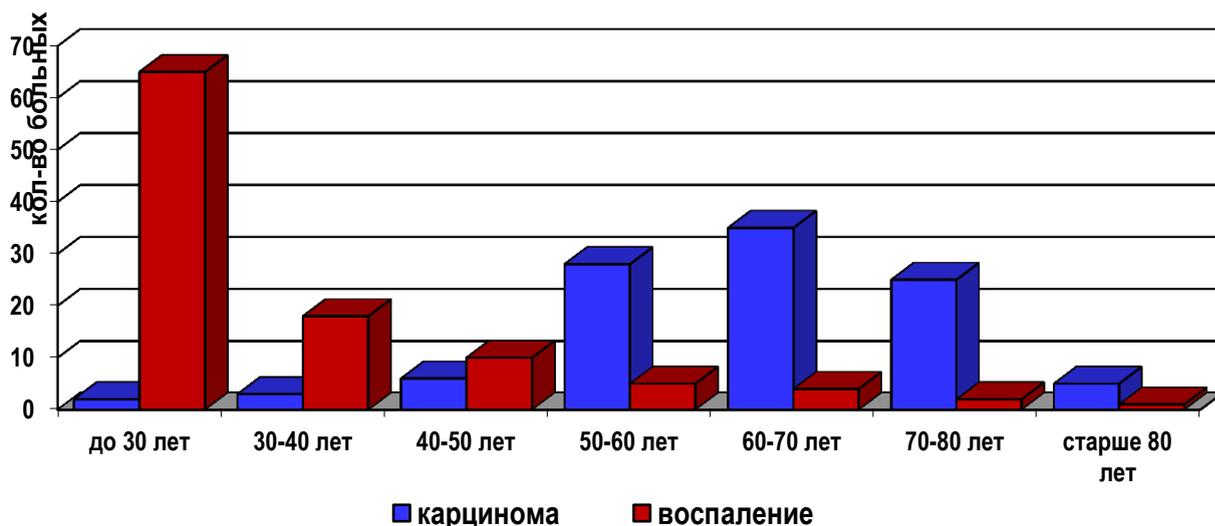


Рис.11. Возрастная динамика встречаемости карцином и острых воспалительных процессов в ЧЛЮ

В контрольной группе испытуемых показано, что в слюне имеет место умеренное количество эпителиальных клеток со значительным лейкоцитарным окружением (рис. 12). В условиях ХЛТ число деградирующих клеток увеличивается, однако исчезает лейкоцитарное окружение (рис. 13).

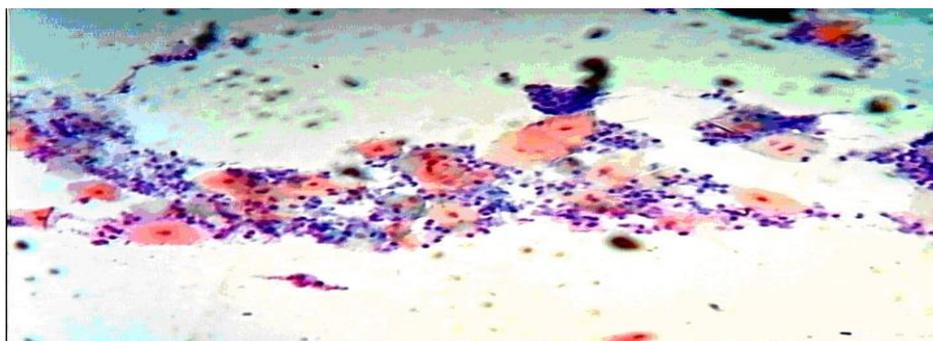


Рис.12. Цитология слюны здорового человека (Папаниколау, x200)

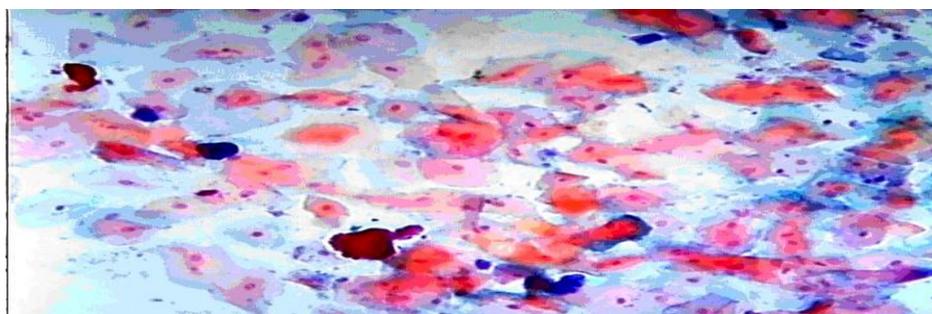


Рис. 13. Слюна больного при раке нижней губы после 60 Гр ЛТ. (Папаниколау, ×200)

Известно, что предраковые изменения в эпителиальных клетках сопряжены с усилением утилизации гликогена и проявляются в виде дискератозов (паракератоз, гиперкератоз), придающих цитоплазме клеток при окраске по Папаниколау различную степень оранжевого окрашивания. Отмеченные пре-

имущества в окрашивании эпителиальных клеток приобретают особое значение при диагностике предраковых состояний кожи лица и слизистой полости рта. Нарушение дифференцировки клеток, несомненно, имеет прямое отношение к предраковым изменениям в клетке и дальнейшей малигнизации.

Как показали наши исследования по хромодиагностике новообразований полости рта с использованием водного раствора Люголя, процесс малигнизации сопряжен со снижением уровня гликогена в кератоцитах, вплоть до полного его исчезновения в раковых клетках.

Ксеростомия, развивающаяся при проведении ХЛТ, снижает степень защиты органов и тканей полости рта. Образующиеся кислоты, в норме инактивируемые слюной, приводят к закислению слюны, поражению слизистой, создаются условия для ослабления местного иммунитета.

Таким образом, проведенные исследования показали, что оптимальное соотношение лейкоцитов и эпителиальных клеток, наблюдаемое у здоровых лиц, при карциномах нарушается, а проведение комбинированной ХЛТ еще более усугубляет выявленные нарушения. Слюна, предлагаемые для исследования в ней параметры, могут использоваться не только в целях ранней диагностики карцином, но и отражать состояние защитных реакций полости рта в динамике проводимого сочетанного лечения.

Для оценки состояния гуморального иммунитета в слюне изучались показатели иммуноглобулинов классов G, M, A. Как известно, уровень иммуноглобулинов также находится в прямой зависимости от состояния активности лимфоцитарного пула иммунитета. Содержание иммуноглобулинов и pH слюны испытуемых отличались значительным разбросом индивидуальных значений (табл. 3).

Таблица 3

Иммуноглобулины G, M, A и pH в слюне больных с карциномами полости рта на фоне ХЛТ (n в обеих группах = 10)

Показатели	IgG (мг %)	IgM(мг%)	IgA (мг %)	pH (ед.)
Здоровые	18,0±5,5	61,1±10,9	6,0±2,0	6,81±0,12
Больные	21,6±9,2	71,8±10,9	20,5±4,1	6,0±0,18
P	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01

Содержание всех классов иммуноглобулинов в слюне у больных превышало показатели контрольной группы, но достоверное (более чем в три раза) увеличение отмечалось лишь для IgA – с 6,0±2,0 до 20,5±4,1 (P<0,01). Показатель кислотности слюны у здоровых лиц составил 6,81± 0,12. У больных отмечался сравнительно больший разброс показателей кислотности, однако средний показатель оказался достоверно ниже контроля – 6,0±0,18 (P<0,01). При этом следует отметить, что слюна имеет определенную возрастную динамику pH: от слабощелочной в ранние и зрелые периоды жизни, склонна к закислению в пожилом и старческом возрасте.

Несмотря на многочисленные исследования, свидетельствующие о непосредственной роли гена TP53 в механизмах опухолевой супрессии, тем не менее, характер экспрессии гена, появление его мутационных форм, его роли в механизме патологии остаются объектом споров и дискуссий. Исследованиями установлено, что 72Arg аллель полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 значительно эффективнее запускает механизм апоптоза на уровне дыхательной цепи МХ. В отличие от него 72Pro аллель индуцирует задержку клеток в G1-фазе, обеспечивая репарацию ДНК и не приводя к апоптозу.

Целью нашего исследования было изучить распространенность генотипов и аллелей Arg72Pro полиморфного маркера гена TP53 у здоровых лиц и больных с карциномами головы и шеи (КГШ). Рассматривалась возможность ассоциативной связи между генотипами и аллелями полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 с частотой возникновения карцином. Исследования проведены на здоровых добровольцах и больных с КГШ узбекской национальности во многих поколениях.

При разделении продуктов рестрикции в геле выявлялись разные наборы специфических фрагментов: фрагменты длиной 252 п.н. соответствовал генотипу 72Arg/72Arg, фрагменты 228 и 24 п.н. – генотипу 72Pro/72Pro и фрагменты 252, 228 и 24 п.н. – генотипу 72Arg/72Pro.

Распределение частот генотипов Arg72Pro полиморфного маркера гена TP53 среди больных с КГШ было следующим: 72Arg/72Arg генотип – 0.11, 72Arg/72Pro генотип – 0.68, 72Pro/72Pro генотип – 0.21 ($\chi^2=99.308$; $P=0.000$). Распределение аллелей характеризовалось относительной равномерностью: 72Arg аллель - 0.453 и 72Pro аллель – 0.547 ($P>0.05$).

Соотношение 72Arg/72Arg:72Arg/72Pro:72Pro/72Pro генотипов у здоровых было следующим: 0.27:0.52:0.21 ($\chi^2=21.57$; $P=0.000$) при относительно равномерном распределении аллелей: 72Arg аллель – 0.536 и 72Pro аллель – 0.464; $P>0.05$. Доминирование гетерозиготного 72Arg/72Pro генотипа отмечено как в группе больных, так и здоровых с достоверным накоплением среди больных: 0.68 против 0.51 ($P=0.03$). Одновременно отмечена сниженная частота носительства гомозиготного 72Arg/72Arg генотипа у больных: 0.11 против 0.27 у здоровых ($P=0.005$). Полученные результаты указывают на ассоциацию КГШ с Arg72Pro полиморфизмом гена TP53; в частности, с аккумуляцией 72Arg/72Pro генотипа [OR: 2.04(95%CI: 1.11-3.76)] и снижением частоты 72Arg/72Arg генотипа [OR:0.34(95%CI: 0.15-0.73)] (табл. 4.).

Таким образом, исследования показали, что частота карцином области ГШ ассоциирована с полиморфным маркером Arg72Pro гена TP53. Низкий уровень генотипа 72Arg/72Arg у больных (в 2,5 раза ниже в сравнении со здоровыми) свидетельствует, очевидно, об определенной роли этого наследственного фактора в реализации патологического процесса.

Сегодня молекулярные маркеры находят все более широкое применение в ранней диагностике и прогнозировании, формировании групп риска. Дальнейшие исследования позволят провести характерные параллели между картированием клинических признаков и изменениями в структуре белка, а так-

же разработать принципиально новые подходы к классификации и лечению генетически детерминированных онкологических заболеваний.

Таблица 4

Частоты генотипов полиморфного маркера Arg72Pro гена TP-53 у больных с КГШ и здоровых лиц. Общая модель наследования (тест χ^2 , df=2)

Генотипы	Больные	Здоровые	χ^2	p	OR	
	n=117	n=70			Значение	95% доверительный интервал
Arg/Arg	0.111	0.271	8.62	0.01	0.34	0.15–0.73
Arg/Pro	0.684	0.514			2.04	1.11–3.76
Pro/Pro	0.205	0.214			0.95	0.46–1.96

Исходя из того, что малые лучевыенагрузки способны вызывать в организме адаптивные реакции, была предпринята попытка выявить положительный эффект в цитологической картине крови больных после предварительного 1- разового облучения (ТГТ -2 Гр) за 3 недели до начала сеанса ЛТ. Реакцию на 1-разовое предварительное облучение у больных удалось подтвердить, однако, в сравнении с экспериментальными данными, широко представленными в литературе (синдром лучевого „гормезиса“), изменения не носили столь выраженного характера. Тем не менее, больные, получившие предварительное облучение, сравнительно легко переносили курс ЛТ относительно группы «Контроль» (табл. 5).

Таблица 5

Влияние предварительного облучения на показатели крови больных с карциномами ГШ после ЛТ (30 Гр)

Показатели	Нб г/л	Эритроц. $\times 10^{12}/л$	Лейк. $\times 10^9/л$	Лимф. %	Тромб. $\times 10^9/л$	СОЭ мм/час	Цв.пок. един.
Норма	120-160	3,9-5,0	4,0-9,0	19-37	180-320	2-15	0,85-1,05
Больные без предварительного облучения (n=30) «Контроль»	97,4±3.7	3,5±0.3	4,3±1.7	22±6.5	259±14.3	19±25.7	0,82±0.04
Больные с предварительным облучением (n=10) «Опыт»	106,4±3.9 P>0,05	4,4±0.1 P<0,01	5,0±0.2 P>0,05	27±4.1 P>0,05	290±20.2 P>0,05	22±1.6 P>0,05	0,96±0.05 P<0,05

Практикуемое за рубежом облучение раневого поля на операционном столе в дозе 4-6 Гр при завершении операции следует рассматривать как возможный вариант предварительного облучения. Слабо выраженная реакция на 1-разовое ТГТ-воздействие с последующим облучением до 30 Гр, проявившаяся лишь достоверной реакцией со стороны эритроцитарного ростка, не согласуется с экспериментальными данными, полученными на животных, и требует дальнейших исследований.

Проведенное клинико-лабораторное исследование позволяет заключить, что процесс малигнизации клеток имеет определенные временные рамки и в этом аспекте огромный интерес, как резерв, способный снизить и даже предотвратить развитие злокачественной опухоли, представляют предраковые состояния.

Задачи по выявлению и ранней диагностике новообразований полости рта должны решаться врачами-стоматологами амбулаторного звена, на счету которых относительно высокая обращаемость больных. Предлагаемый в работе комплекс профилактических, диагностических и лечебных мер способен значительно снизить уровень заболеваемости, повысить процент излеченных больных, улучшить качество их жизни.

ВЫВОДЫ:

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Ранняя комплексная диагностика и лечение новообразований кожи лица и слизистой полости рта» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Предлагаемый способ приготовления цитологического препарата на влажной основе с окрашиванием по Папаниколау обеспечивает высокое качество препарата: не отмечается наслоения и скученности клеток на стекле. Специфическое окрашивание цитоплазмы клеток (парабазальных, промежуточных, поверхностных) позволяет выявлять признаки малигнизации клеток на ранних стадиях их дифференцировки.

2. С целью хромодиагностики карцином полости рта разработаны тесты с водными растворами Люголя и толуидинового синего, отражающие патоморфологические критерии малигнизации клеток. Эти тесты легко применимы и могут рассматриваться в качестве скрининговых в ранней диагностике карцином полости рта на амбулаторном стоматологическом приеме.

3. Морфологический анализ опухолевых тканей (первичной опухоли и лимфатических узлов) по данным митотического индекса, апоптозного индекса и степени лечебного патоморфоза после проведенной химиолучевой терапии не претерпевает достоверных изменений по сравнению с показателями биопсийного материала, что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимого лечения.

4. Иммуно-гистохимический анализ Т-бластных лимфом выявил экспрессию CD3 белкового кластера, в то время как для В-клеточных лимфом характерна экспрессия CD79a. В целом для лимфобластных лимфом характерна окрашиваемость на Vcl-2.

5. УЗДГ с использованием ЦДК и ЭДК в сочетании с СЭГ следует проводить всем пациентам с подозрением на мягкотканые новообразования в области ГШ согласно разработанному алгоритму обследования. Малигнизация сопровождается усилением сосудистого рисунка за счет неоангиогенеза, повышением коэффициента деформации заинтересованного участка. Методы позволяют визуализировать новообразование, лимфатические узлы и проводить дифференциальную диагностику на самых ранних этапах болезни.

6. Анализ генотипирования полиморфного маркера Arg72Pro гена TP53 у представителей узбекского этноса свидетельствует о доминировании гетерозиготного варианта Arg72Pro как у здоровых добровольцев, так и у больных с карциномами. В контрольной группе генотип Arg72Arg встречается более чем в 2,5 раза чаще, нежели у больных с карциномами, что может свидетельствовать о связи маркера с развитием болезни.

7. Химиолучевая терапия при опухолях ГШ снижает защитные свойства слюны. На фоне химиолучевого лечения резко увеличивается уровень IgA в слюне с повышением ее кислотности. В цитограмме слюны больных, получивших лучевую нагрузку в пределах 30-40 Гр, на фоне пластов крупных полигональных эпителиальных клеток отсутствуют лейкоциты.

8. С целью снижения риска развития рецидивов в процессе лечения больных с базальноклеточным раком рекомендовано сочетать близкофокусную рентгенотерапию с оперативным вмешательством.

9. С целью профилактики химиолучевых стоматитов санация полости рта у онкологических больных и, особенно, с локализацией опухоли в области головы и шеи, должна предшествовать проведению специального химиолучевого лечения. Радиопротекторный эффект аппликаций облепиховым маслом имеет место при дозах не более 18-20 Гр.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.01 AT THE TASHKENT
MEDICAL ACADEMY ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCES**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

DADAMOV ASHOT DANILOVICH

**EARLY COMPLEX DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NEOPLASMS
OF THE FACIAL SKIN AND THE ORAL MUCOSA**

14.00.21- Stomatology

**14.00.14- Oncology
(medical sciences)**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL (DSc) DISSERTATION
ON MEDICAL SCIENCES**

Tashkent- 2017

The theme of the doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № 31.03.2016/B2016.1.Tib443

Doctoral dissertation has been prepared in Tashkent state dental institute

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English) on website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" to address (www.ziynet.uz).

Scientific consultants:

Abdubory Astanayevich Jilonov
doctor of Medicine, professor

Abdulla Nusratullayevich Abdikhakimov
doctor of Medicine, docent

Official opponents:

Supiyev Turgan Kurbanovich (Kazakhstan)
doctor of Medicine, professor, akademician

Svetitsky Pavel Viktorovich (RF)
doctor of Medicine, professor

Shukhrat Abdujalilovich Boymuradov
doctor of Medicine, professor

Leading organization:

**Academy of Oral and Maxillofacial Surgery
(Dresden, Germany)**

The defense will take place on «__» _____ 2017 at 13⁰⁰ at a meeting of Scientific Council number DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at Tashkent Medical Academy (to address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobiy str. - 2. Phone/fax: (99871) 159-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The doctoral dissertation was registered in Information Resource Center at Tashkent Medical Academy with №, it is possible to review it in IRC (2 Farobiy street, Almazar district, Tashkent, the Republic of Uzbekistan. Tel/fax: (+99871) 159-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The abstract of dissertation sent out on « _____ » 2017 year
(mailing report № ____ on _____ 2017 year)

Sh.I.Karimov

Chairman of the Scientific council
awarding scientific degrees, MD, Professor, Academician

R.D. Sunnatov

Secretary of the Scientific council
awarding scientific degrees, M.D., Professor

Kh.P.Kamilov

Chairman of the academic seminar under the
Scientific council awarding scientific degrees,

DoctorofMedicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the dissertation topic. Despite the widespread use of the concept of "precancer" in both practical and theoretical Oncology, there is still no consensus about the nature of premalignant changes in tumor tissue. Despite the visibility of localization, more than 60% of patients with malignant neoplasms diagnosed in the late (III-IV) clinical stages.

According to the expert Committee of the world health organisation (WHO) for tumors of the head and neck (HN) accounts for 12% of the total number of cancer patients. Registered in the world annually more than 500 000 new cases of malignant tumors of the head and neck. Two-thirds occur in industrialized countries. Five-year survival of patients with accounting of treatment does not exceed 50%.

The increase in the number of malignant tumours of the General staff, the defeat of persons of working age, a high percentage of postoperative complications and recurrences, complexity verification and prediction in the early stages of the disease, indicate the need for further development of methods of early diagnosis and treatment of patients.

The aim of the research work was to develop and improve the integrated methods for early diagnosis, treatment and prevention of tumors of the facial skin and mucosa of the oral cavity.

The tasks of research:

to study the influence of various exogenous factors on the frequency of neoplasms of the skin and the oral mucosa;

to develop a methodology for preparation of thin cytological preparation (Thin Prep) on a wet basis for the diagnosis of tumors of the facial skin and oral mucosa;

to evaluate the significance of the Papanicolaou staining and Bethesda System (2001) classification in the early diagnosis of precancerous and cancers of the oral cavity;

to examine the degree of cell proliferation, apoptosis, therapeutic pathomorphosis in a tumor and LNs during radiotherapy treatment;

to reveal the possible association of the Arg72Pro polymorphic marker of the TP53 gene with malignant head and neck tumors;

to show an association of the malignancy with neoangiogenesis and an increased ratio of the tissue deformation by using sonoelastography (SEG) and ultrasound dopplerography (USDG) to broad implementation of these techniques into practice;

to improve the methods of radiation therapy: close-focus X-ray therapy and telegammatherapy (TGT) with carcinoma of HN;

to give a clinical assessment of surgical interventions in benign and tumor-like formations, precancerous conditions and carcinomas of the facial skin and oral mucosa;

to reveal the possible effect of "radiation hormesis" in patients under a single dose pre-irradiation (SDPI) of a tumor.

The object of the research were 430 patients (from 15 to 89 years; 230 men and 200 women) for the period between 2006 and 2015 years: 240 patients with benign and tumor-like formations of the HN between 15 and 40 years and 190 patients with pre-cancers and carcinomas of the HN aged from 50 to 89 years. The control group included healthy volunteers of two age periods: 40 students (22-25 years) and 40 healthy volunteers older than 30 years.

The subjects of the research were the cellular and tissue materials of tumors and lymph nodes, oral mucosa, blood and saliva.

The methods of the research: clinical examination, biochemical and cytomorphological, molecular genetics, immunological, radiological, and statistical methods.

The scientific novelty of the research work is the following:

we developed a new method for the preparation of thin cytological preparation on a wet basis (Thin Prep) with subsequent staining by Papanicolaou as the most appropriate to detect early forms of cancer of the skin and the oral mucosa;

according to our results, SEG and USDG allow with great certainty to ascertain an increase in the coefficient of deformation with displacement in staining to bluish pattern and an increase of vascularization in malignant tissues and lymph nodes, perform the screening and monitoring of patients;

genotyping of the Arg72Pro polymorphic marker of the TP53 gene in representatives of the Uzbek population carried out for the first time in Uzbekistan showed the predominance of the heterozygous Arg72Pro genotype in the general population. Nevertheless, Arg72Arg genotype occurred more than 2.5 times more likely in the control group compared to patients;

morphological analysis of the tumor tissue and metastasized LN after chemoradiotherapy (CRT) revealed no significant changes in indicators of mitotic cell division, rate of apoptosis and the therapeutic pathomorphism. Chemoradiation treatment leads to a reduction in the protective properties of saliva: in the background of its acidification and the developing xerostomia, there is a sharp decrease in the number of leukocytes;

new tests with aqueous iodine solution and toluidine blue for early chromodiagnosis of precancerous tumors and cancer of the oral mucosa were developed and proposed for using in dental practice.

The outline of the thesis. On basis of the conducted research on the theme of the doctoral dissertation „Early complex diagnostics and treatment of neoplasms of the facial skin and the oral mucosa” provided with the following conclusions:

The proposed method for the preparation of thin cytological preparation on a wet basis stained by Papanicolaou provides a high its quality: there is no layering and overcrowding the cells on glass. A specific staining of the cytoplasm of cells (parabasal, intermediate, superficial) can detect signs of malignancy of epithelial cells in the early stages of their differentiation.

For chrome-diagnosing of carcinomas of the oral cavity, the tests with aqueous solutions of Lugol and toluidine blue reflecting the pathological criteria for malignancy cells were developed. These tests are easy to apply and can be consid-

ered as a screening in the early diagnosis of carcinomas of the oral cavity in the outpatient dental observation.

Morphological analysis of tumor tissues (primary tumor and LNs) according to the mitotic index, apoptosis index and degree of therapeutic pathomorphism after chemoradiotherapy does not undergo significant changes as compared with the biopsy material, indicating the lack of effective treatment.

Immunohistochemical analysis of the T-blast lymphomas showed an expression of the CD3 protein cluster, while B-cell lymphoma was characterized by expression of CD79a. In general, lymphoblastic lymphoma is characterized by staining on Bcl-2.

USDG in conjunction with SEG should be performed in all patients with suspected soft tissue tumors in the HN according to the developed algorithm. Malignization is accompanied by increased vascular pattern due to neoangiogenesis and the increased coefficient of deformation of the concerned area. These techniques make it possible to visualize the tumor and LN, perform differential diagnosis in the very early stages of the disease.

Analysis of genotyping the Arg72Pro polymorphic marker of the TP53 gene in representatives of the Uzbek ethnic group shows the dominance of heterozygous Arg72Pro genotype both in healthy volunteers and in patients with carcinomas. In the control group, Arg72Arg genotype occurred more than 2.5 times greater than in patients with carcinomas, indicating a connection with the development of the disease.

Chemoradiation therapy for CHN reduces the protective properties of saliva. Against the background of chemoradiation therapy, the level of IgA in the saliva dramatically increases with an increase in acidity of the saliva. In the saliva cytochrome of patients, who received radiation dose in the range 30-40 Gy, leukocytes have been not identified on the background of large formations of polygonal epithelial cells.

To reduce the risk of relapse, we recommend combining the close-focal radiotherapy with surgery in the treatment of patients with basal cell carcinoma.

For the prevention of the chemoradiostomatitis, sanitation of oral cavity in cancer patient, especially, with the localization in the HN, should be preceded by a special chemo-radiotherapy. The radioprotective effect of the applications with sea buckthorn oil occurs at doses of no more than 18-20 Gy.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Махкамов Э. У., Богородицкая Т. А., Жилонов А. А., Дадамов А. Д., Каршиев Х. К. Случай проявления гистиоцитоза - X в челюстно-лицевой области // Медицинский журнал Узбекистана. – 1992. - №4. - С. 27-29 (14.00.00; №8).
2. Фазылов А. А., Саидкаримова У. А., Дадамов А. Д. Эхографическое исследование магистральных сосудов при онкологических заболеваниях головы и шеи // Медицинский журнал Узбекистана, - 1996. - №5. - С. 52-53 (14.00.00; №8)
3. Дадамов А. Д., Насыров А. Н., Юсупов Я. Ю. Применение облепихового масла в профилактике лучевых стоматитов // Stomatologiya. – Ташкент, 2000. - №2, - С. 80-82 (14.00.00; №12).
4. Хабибуллаев Ш. З., Дадамов А. Д. Хирургические аспекты лечения опухолей слюнных желез // Stomatologiya. – Ташкент, 2000. - №2. - С. 80-82 (14.00.00; №12).
5. Дадамов А. Д., Азимов М. И. Влияние экзогенных факторов на частоту новообразований полости рта // Stomatologiya. – Ташкент, 2002. - №4. - С. 25-26 (14.00.00; №12).
6. Садыкова Х. К., Дадамов А. Д., Ахмедов Б. К диагностике и лечению опухолей челюстно-лицевой области // Stomatologiya. – Ташкент, 2002. - №3, - С.36-37 (14.00.00; №12).
7. Садыкова Х. К., Дадамов А. Д., Янгуразова Д. Р., Храмова Н. В. Современные методы диагностики опухолей челюстно-лицевой области. // Stomatologiya. –Ташкент, 2003. - №2. - С. 70-71 (14.00.00; №12).
8. Дадамов А. Д., Дадамов А. А. Значимость санации полости рта в лечении онкологических больных // Stomatologiya. – Ташкент, 2004. - № 1-2. - С. 95-96 (14.00.00; №12).
9. Дадамов А. Д. К вопросам этиологии, диагностики и лечения новообразований кожи лица и слизистой полости рта // Stomatologiya. – Ташкент, 2009. - №2. - С. 98-102 (14.00.00; №12).
10. Жилонов А. А., Садыкова Х. К., Дадамов А. Д., Абидов Н. Ш. Применение многослойной спиральной компьютерной томографии в диагностике опухолей челюстно-лицевой области // Stomatologiya. – Ташкент, 2009. - №2. - С. 86-88 (14.00.00; №12).
11. Dadamov A. D. Therapy of maxillofacial region carcinomas // International Journal of Biomedicine. – 2010. - Vol. 1, №1. - P. 32-37 (Global Impact Factor (5) 0,654).
12. Дадамов А. Д. Биологические и клинические аспекты лучевого воздействия на организм человека // Патология. – Ташкент, 2010. - № 2. - С. 67-71 (14.00.00; №13).

13. Дадамов А. Д., Иванова Н. Б. Цитодиагностика новообразований кожи лица и слизистой полости рта // *Stomatologiya*. – Ташкент, 2010. - №1-2. - С. 108-111 (14.00.00; №12).
14. Дадамов А. Д. Онкология в стоматологии: интеграция, специализация и специальность, реальность и перспективы // *Stomatologiya*. – Ташкент, 2010. - №1-2. - С. 192-195 (14.00.00; №12).
15. Дадамов А. Д. Химиотерапия карцином челюстно-лицевой области // *Вестник Ташкентской медицинской Академии*. – 2011. - №1. - С. 22-26 (14.00.00; №13).
16. Dadamov A. D. TP53 Arg72Pro Gene polymorphism in patients with malignant head and neck tumors // *International Journal of Biomedicine*. – 2011. - Vol.1, № 4. - P. 217-220 (Global Impact Factor (5) 0,654).
17. Дадамов А. Д. Цитологическая картина слюны при лечении карцином полости рта // *Медицинский журнал Узбекистана*. – 2012. - №1. - С. 37-40 (14.00.00; №8).
18. Дадамов А. Д., Абдихакимов А. Н., Кеворков А. Г. Ассоциация полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с частотой встречаемости карцином головы и шеи // *Медицинский журнал Узбекистана*. – 2012. - №3. - С. 41-44 (14.00.00; №8)
19. Дадамов А. Д., Жилонов А. А., Каюмова Р. Р. Соноэластография в ранней диагностике новообразований челюстно-лицевой области. // *Stomatologiya*. –Ташкент, 2013. - №3-4. - С. 75-81 (14.00.00; №12).
20. Дадамов А. Д., Арипова Д. У., Садыкова Х. К., Мирзаев М. П. Современные возможности ультразвуковой диагностики опухолей слюнных желез // *Stomatologiya*. – Ташкент, 2015. - №1-2. - С. 103-107 (14.00.00; №12).
21. Дадамов А. Д., Рузибоев Р. Э. Ранняя диагностика предраковых и раковых поражений слизистой полости рта у работников лакокрасочной промышленности // *Журнал теоретической и клинической медицины*. – 2015. - №2. - С. 114-116 (14.00.00; №3).

И бўлим (И часть, И part)

22. Дадамова А. Д., Дадамов А. Д. Содержание липидов в слюне // *Тезисы II съезда стоматологов Узбекистана*. - Ташкент, 1986. - С. 41-42.
23. Дадамов А. Д. К циркадности ферментативной активности в слюне // *Теория и практика в стоматологии*. - Ташкент, 1990. - С. 41-44.
24. Дадамов А. Д., Литвиненко Т. П. Лечение воспалительных заболеваний слюнных желез в условиях поликлиники // *Сборник научных трудов*. - Ташкент, 1991. - С. 47-51.
25. Дадамов А. Д., Эгамтаев К. Э. К лечению опухолей слюнных желез // *Сборник ТашГосМИ*. - Ташкент, 1994. - С. 43-44.
26. Камышов С. В., Мирзамухамедов Х. К., Дадамов А. Д. Возможности ПХТ с оценкой эффективности в амбулаторной практике // В сборнике «Актуальные проблемы медицины». - Ташкент, 2001. - С. 17-20.

27. Дадамов А. Д., Мирзамухамедов Х. К., Насыров А. Н. К клинико-морфологической характеристике полиморфной аденомы // В сборнике «Актуальные проблемы медицины». - Ташкент, 2001. - С.20-22.
28. Хабибуллаев Ш. З., Дадамов А. Д. Замещение дефектов при хирургическом лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта // В сборнике «Актуальные проблемы медицины». - Ташкент, 2001. - С. 22-23.
29. Дадамов А. Д. О тактике к предраку челюстно-лицевой локализации // Материалы международного форума «Новые технологии в стоматологии». - Алма-Ата, 2002. - С. 83-86.
30. Дадамов А. А., Акбаров У. У., Дадамов А. Д. Морфологическая диагностика опухолей слюнных желез // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ, 28 сентября-1 октября. - Баку, 2006. - С. 57.
31. Дадамов А. А., Азимов М. И., Дадамов А. Д. Болезни слюнных желез в стоматологической клинике // Материалы конференции, посвященной 60-летию проф. А. А. Афанасьева. - Москва, 2006. - С. 37.
32. Дадамов А. А., Азимов М. И., Акбаров У. У., Дадамов А. Д. Клинико-морфологическая диагностика опухолей слюнных желез // Материалы конф. посв. 60-летию проф. А. А. Афанасьева. - Москва, 2006. - С. 38.
33. Дадамов А. Д., Еремин В. А., Тохтаматов, Дадамов А. А. Действие Букки-лучей на келоидную ткань // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. - Ташкент, 2008. - С. 514.
34. Дадамов А. Д. К механизмам клеточных поражений при лучевой терапии опухолей // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. - Ташкент, 2008. - С. 493.
35. Дадамов А. Д., Фазылов А. А. Роль и место комплексной ультразвуковой диагностики при выборе тактики хирургического лечения новообразований мягких тканей челюстно-лицевой области // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - Том 25, № 3. - С. 81-82
36. Дадамов А. Д. Допплерография в уточняющей диагностике опухолей головы и шеи // Материалы VII научно-практической конференции радиологов Узбекистана. - Ташкент, 2010. - С. 78-79.
37. Махмудов Э. С., Дадамов А. Д. Состояние структурно-функциональных показателей в условиях воздействия на растущий организм ксенобиотиков // Экологический вестник. - Ташкент, 2010. - №11. - С. 15-18.
38. Дадамов А. Д. Клеточный спектр слюны в диагностике и лечении предраковых заболеваний и карцином полости рта // Материалы науч.-практ. конференции с международным участием. - Алматы, 2012. - С. 158-160.
39. Дадамов А. Д., Фазылова С. А. Возможности соноэластографии в диагностике новообразований челюстно-лицевой области // Международный VI Невский радиологический форум. - СПб, 2013. - С. 24.
40. Abdurahmanjv K. Ph., Dadamov A. D. Sonoelastography soft tissue in the Diagnosis of Tumors of the Head and Neck // IFHNOS 5th World Congress, New York, USA, 2014. – P. 109.

41. Dadamov A. D., Abdurahmanov K. Ph., Kayumova R. R. The use of Ultrasonic Dopplerography and Sonoelastography in the Diagnosis of Tumors of the Salivare Glands // 3rd Congress of European ORL-HNS, Prague, Czech Republik, 2015. – P. 563.

42. Дадамов А. Д. Влияние экологии окружающей среды на частоту онкологических заболеваний // Республиканская научно-практическая конференция. – Фергона, 2015. - С. 174-175.

43. Дадамов А. Д., Абдурахманов К. Ф. Малые предварительные дозы облучения в повышении резистентности организма к лучам // Евразийский онкол. журн. – 2016. – Том 4, №2. - С. 220.

44. Дадамов А. Д. Допплерография и соноэластография в ранней диагностике новообразований головы и шеи // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. - Том 3, № 2. - С. 9-10.

45. Дадамов А. Д., Каюмова Р. Р. Ультразвуковая дифференциальная диагностика мягкотканых новообразований головы и шеи // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. - Том 3, №2. - С. 13-14.

46. Дадамов А. Д., Ирискулова Э. У. Изучение влияния полиморфизма Arg72Pro гена TP53 на встречаемость злокачественных опухолей головы и шеи // «Актуальные вопросы стоматологии». - Волгоград, 2017. - С. 119-122.

47. Амануллаев Р. А., Дадамов А. Д., Искандарова Д. З. УЗ-доплерография при использовании балонной дермотензии у больных с рубцовыми деформациями лица // Сборник теор. и практ. проблем образовательной системы.- Ташкент, 2017. - С.735-738.

48. Дадамов А. Д., Жилонов А. А. Лимфомы в структуре общей стоматологической заболеваемости // Конф. стоматологов. - Наманган, 2017. - С. 134-135.

49. Дадамов А. Д. Ультразвуковая доплерография и соноэластография мягкотканых новообразований головы и шеи // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2017. - №1-2. - С. 74-77.