

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ва ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МАМАРАСУЛОВА ДИЛФУЗАХОН ЗАКИРЖАНОВНА**

**ТУХУМДОН САРАТОНИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА  
ДАВОЛАШНИНГ МОЛЕКУЛЯР –ГЕНЕТИК ВА ГОРМОНАЛ  
ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ– 2018**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской диссертации**

**Content of the abstract of doctoral dissertation**

<b>Мамарасулова Дилфузахон Закиржановна</b> Тухумдон саратонини эрта ташхислаш ва даволашнинг молекуляр – генетик ва гормонал жиҳатлари.....	3
<b>Мамарасулова Дилфузахон Закиржановна</b> Молекулярно- генетические и гормональные аспекты в ранней диагностике и лечении больных раком яичников.....	29
<b>Mamarasulova Dulfuzahon Zakirjanovna</b> Molecular-genetic and hormonal aspects in early diagnostics and treatment of patients with ovarian cancer .....	55
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works .....	59

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ва ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**Мамарасулова Дилфузахон Закиржановна**

**ТУХУМДОН САРАТОНИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА  
ДАВОЛАШНИНГ МОЛЕКУЛЯР –ГЕНЕТИК ВА ГОРМОНАЛ  
ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ– 2018**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2017.1.DSc/Tib87 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифасининг [www.rscs.uz](http://www.rscs.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим портали [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Юлдашева Наргиза Шавкатовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Святова Гульнара Салаватовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Мамадалиева Яшнара Мамасалиевна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Полатова Джамила Шагайратовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**«1-клиник онкология диспансери» давлат бюджет соғлиқни сақлаш муассасаси (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.49.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат 14<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази мажлислар зали).

Докторлик диссертацияси билан Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (27-рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Ф.Г. Назиров**

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

**А.Х. Бабаджанов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.В. Девятов**

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

## КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ҳамда Онкологик тадқиқотлар халқаро агентлиги (IARC) томонидан қўллаб турилувчи саратон бўйича жаҳон маълумотлари базаси GLOBOCAN 2016нинг янгиланган варианты маълумотларига кўра, «тухумдонлар ва кўкрак саратони ҳозирги кунда ривожланган давлатларда репродуктив ёшдаги аёллар ичида энг тарқалган онкологик касалликлар бўлиб ҳисобланади»<sup>1</sup>. Дунё бўйича «тухумдон саратони (ТС) билан беморлар сони доимий равишда ўсиб бораётганлиги аниқланган»<sup>2</sup>. Учраши бўйича бачадон бўйни саратонидан кейин туради, лекин ўлим кўрсаткичи унга нисбатан баланддир. ТС ривожлантирувчи ҳавф омилларидан бири онкологик оғирлашган оилавий анамнез ҳисобланади. «Бугунги кунда BRCA1 ва BRCA2 генларида мутацияларнинг аниқланиши ТС ирсий мойиллик маркери ҳисобланади»<sup>3</sup>. Ушбу генлардаги мутациялар частотаси ва спектри аҳолининг этник келиб чиқиши ва географик жойлашишига боғлиқ. Ушбу жиҳатлар тўғрисидаги ахборот мутациялар пайдо бўлиши ва тарқалишини аниқлаш учун муҳим ҳисобланиб, олдимизда турган муҳим амалий вазифа – саратон касаллиги профилактикаси масаласини ҳал этишда муҳим аҳамиятга эга. ТС ташхиси қўйилган ҳолатларнинг тахминан 70% ида жараён 3-4 босқичда эканлиги аниқланади.

Дунё миқёсида репродуктив системада учрайдиган ҳавфли ўсма касалликларида олиб борилаётган кўплаб текширувлар скринингига ва ўз вақтидаги давога йўналтирилган, бу эса ТС бўлган беморларнинг умумий ҳаёт давомийлигига таъсир этади. ТС билан беморларни яшаб қолиш кўрсаткичларининг пастлиги ҳозирги кунда кеч ташхис қўйилиши сабаб бўлмоқда, касалликни белгиларсиз кечиши ва уни клиник номоян бўлиши кеч босқичларда юзага чиқади. Ирсий мойиллик ТС ривожланишининг омилларидан бири бўлиб ҳисобланади. «Ушбу жиҳатлар тўғрисидаги маълумот мутациялар пайдо бўлиши ва тарқалишини аниқлаш учун муҳим ҳисобланиб, олдимизда турган муҳим амалий вазифа – саратон касаллиги олдини олиш масаласини ҳал этишда муҳим аҳамиятга эга»<sup>4</sup>. Бундан ташқари, онкологик жараёнлар ривожланишида рухий-эмоционал хусусиятларнинг аҳамиятига тегишли айрим масалалар кўриб чиқилган. Кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатдики, индивидларнинг стрессга нисбатан жавоб реакцияси

<sup>1</sup> World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 297. World Health Organization website, 2012. [www.who.int/iris/handle/10665/244872](http://www.who.int/iris/handle/10665/244872)

<sup>2</sup> G..Chornokur, E.K.Amankwah, J.M.Schildkraut, and C.M.Phelan, "Global ovarian cancer health disparities," *Gynecologic Oncology*, vol. 129, no. 1. pp. 258–264, 2013.

<sup>3</sup> K.Kast, K.Rhiem, B.Wappenschmidt, E.Hahnen, J.Hauke, B.Blumcke, V.Zarghooni, N.Herold, N.Ditsch, M.Kiechle, M.Braun, C.Fischer, N.Dikow, S.Schott, N.Rahner, D.Niederacher, T.Fehm, A.Gehrig, C.Mueller-Reible, N.Arnold, N.Maass, G.Borck, N.de Gregorio, C.Scholz, B.Auber, R.Varon-Manteeva, D.Speiser, J.Horvath, N.Lichey, P.Wimberger, S.Stark, U.Faust, B.H.F.Weber, G.Emons, S.Zachariae, A.Meindl, R.K.Schmutzler, and C.Engel, "Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer.," *J. Med. Genet.*, 2016.

<sup>4</sup> A.Gentry-Maharaj and U.Menon, "Screening for ovarian cancer in the general population," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 26, no. 2, pp. 243–256, 2012. Cancer Research UK, "Ovarian cancer incidence statistics," *CancerStats*, 2014

хусусиятлари, асосан, симпатик МНС ва гипоталамо-гипофизар-буйрак усти безлари тизими ҳисобига, аллостаз ва гомеостаз мувозанатининг нозик жараёнларида ўз аксини топади.

Ҳозирги вақтда тиббий ёрдам сифатини яхшилаш кўпчилик давлатлар учун соғлиқни сақлаш ва тиббий хизмат кўрсатиш тизимини ислоҳ қилишнинг асосий таркибий қисмлардан бири бўлиб ҳисобланади. Ушбу йўналишда, хусусан, ТС диагностикаси сифати ва даволашнинг узок муддатдаги натижаларини яхшилашда, ижобий натижалаларга эришилган. Шу билан бирга, ТС билан беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш учун диагностиканинг янги усуллари, шунингдек, мураккаб юқори технологик амалиётлар самарадорлигини баҳолаш бўйича илмий асосланган натижалар зарур. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлар бўйича ҳаракатлар стратегиясида аҳолининг заиф гуруҳларининг тўлақон ҳаёт кечиришини таъминлаш мақсадида тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш вазифалари белгиланган<sup>1</sup>. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, ТС молекуляр-генетик, иммунологик ва биологик маркерлари аҳамиятини ўрганиш, диагностика ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 10 майдаги 266-сон «Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолияти тўғрисида»ги қарорлари ва давлат бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.**

Тухумдон саратони молекуляр-генетик ва иммунологик, биологик маркерларини аниқлаш ва улар асосида ташхислаш ва даволашда самарали усулларни ишлаб чиқиш ҳақидаги замонавий тақдимотларни илмий марказларда, жумладан: The national cancer Institute in Milan (Italy); Surgical

<sup>1</sup> 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

<sup>2</sup> D.L.Longo, L.C.Hartmann, and N.M.Lindor, "The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 5, pp. 454–468, 2016.

M.Montagnana, E.Danese, S.Giudici, M.Franchi, G.C.Guidi, M.Plebani, and G.Lippi, "HE4 in ovarian cancer: From Discovery to clinical application.," *Adv. Clin. Chem.*, vol. 55, pp. 1–20, 2011.

N.Chobanian and C.S.Dietrich, "Ovarian Cancer," *Surgical Clinics of North America*, vol. 88, no. 2, pp. 285–299, 2008. P.Sun, and S.A.Narod, "Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status," *Gynecol. Oncol.*, vol. 140, no. 1, pp. 42–47, 2016.

Clinics of North America; Munster multidisciplinary cancer center, Germany; West German cancer center; Cancer center Anderson (USA); German Cancer Research Center (Germany); Charité-University Medicine (Germany); Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University (Canada); University of Alabama at Birmingham and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center (Alabama); Н.Н.Александров номидаги Республика онкология ва тиббий радиология ИАТМ (Беларусь); РТФА Н.Н.Блохин номидаги РОИМ (Россия); Н.Н.Петров номидаги онкология ИТИ (Россия); Тарас Шевченко номидаги Киев миллий университети (Украина) ва Республика онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси) томонидан илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Глобал илмий тадқиқотлар асосида бир қатор муҳим илмий натижалар қўлга киритилди: ТС даволашнинг ягона радикал усули хирургик усул бўлиб қолмоқда; (Н.Н. Блохин номидаги Россия саратон илмий тадқиқот маркази, Москва, Россия); тухумдон саратонининг ривожланиш хусусиятларини ўрганишда замонавий кўп қиррали ёндашувлар аниқланган ва бу уларнинг ташхис ва даволашда самарадорлигини оширишга имкон берган (Royal Marsden, London, England). Сўнги йилларда тухумдон саратони билан оғриган беморларга узок муддатли омон қолишга эришилган ютуқларга қарамай, узок муддатли натижаларни қониқарли, деб бўлмади (Johns Hopkins Hospital, Meriland, USA). Аниқландики, бундай тадқиқотлар охириги вақтларда ҳосила генларининг экспрессияси характеристикасида популяцион фарқлар мавжудлиги ҳақидаги маълумотларга бўлган заруратни кучайтирган. BRCA1 ва BRCA2 генларининг ҳосила ўсишида иштирок этиши ушбу генлар билан боғлиқ бўлган бошқа бир ўсма касаллиги – сут беши ракиннинг генлар экспрессияси билан қиёсий таҳлил ўтказиш имконини берган. Ушбу жихат сут беши ракида BRCA1 ва эстроген рецептори(ESR1)нинг ўзаро таъсирига оид маълумотларда ҳам мавжуд. Айнан шундай ўзаро таъсир BRCA1 генининг супрессорлик функциясини аъзо учун махсуслигини аниқлашда ахамиятга эга (Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Canada). Ўзбекистонда тухумдон саратонини ташхиси ва даволаш бўйича яқка ишлар олиб борилган (Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Ҳозирги кунда дунёда, шу жумладан, ТС бўлган беморларга ташхис ва даволаш натижаларини такомиллаштириш бўйича ўрганиш ўтказилди: ташхис ва даволаш стандартлари ишлаб чиқиш, хар хил ўсма маркерларини даво тактикасини танлаш учун ва яшаш кўрсаткичини оширишдаги роли; қон зардобдаги гормонал профилини салбий генотипли BRCA бор беморларни ва беморларнинг яқин қариндош соғлом аёлларни ТСда комплекс баҳолаш; диагностик алгоритминини ишлаб чиқиш; ТС даволашда ва олдини олишда; диагностик қидирув оқилона кетма-кетлигини қуриш имконини берувчи диагностик алгоритмлар, верификацион ташхислаш ва профилактика чора-тадбирларга қаратилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнги йилларда ТС нинг иккита этиологик назариялари етакчилик қилмоқда: тинимсиз овуляция ва

гонотроп назариялари. Биринчи назария хар бир овуляция тухумдон эпителийсини жароҳатлайди ва битиш жараёни хужайралар бўлиниш жараёнини ва ўсиш омилига бой эпителиал хужайраларнинг тухумдон стромасига кириш жараёнини тезлаштиради. Иккинчи назарияга мувофиқ, гонадотропинларнинг кўп миқдорда бўлиши эпителий ўсишини тўғридан-тўғри стимулловчи таъсири туфайли ўсма ривожланиши ҳавфини оширади (Eggink FA, Vermue MC, Van der Spek C<sup>1</sup>). Ушбу генлардаги мутациялар частотаси ва спектри аҳолининг этник келиб чиқиши ва географик жойлашишига боғлиқ. Cho U. ва Kim B<sup>2</sup>. фикрига кўра, «ушбу жиҳатлари тўғрисидаги ахборот мутациялар пайдо бўлиши ва тарқалишини аниқлаш учун муҳим ҳисобланиб, бизнинг олдимизда турган муҳим амалий вазифа – саратон касаллиги олдини олиш масаласини ҳал этишда муҳим аҳамиятга эга».

A.Gentry-Maharaj тадқиқотлари натижаларига кўра, такрорланувчи ҳайз цикли тухумдонга канцерогенларни «тўплайди»<sup>3</sup>, жинсий гормонлар тухумдон эпителийсига ва саратон олди хужайраларини кўчириб ташловчи таъсирга эга, эстрогенлар тухумдон тўқималарида эпителий пролиферациясини оширса, прогестерон пасайтиради. ТС спорадик шаклининг супрессорлари – BRCA1/2 генлари бўлиши мумкин (K.Kast, &Gorsky B. et al., 2016)<sup>4</sup>. BRCA1 ва BRCA2 генларининг ТС спорадик шаклининг пайдо бўлиши ва ривожланишидаги ролини аниқлаш, унинг ўсма ҳосиласига экспрессияси характерини ўрганиш имконини беради. ТС да ушбу генларнинг ўзаро таъсирининг ўзига хослигини аниқлашга йўналтирилган тадқиқотлар, битта супрессор-геннинг турли локализацияларда ўсма касалликларини ривожлантиришига оид кўшимча маълумотларни бериши мумкин (J.Kotsopoulos, Patel T.A et al., 2016)<sup>5</sup>. Gouy S, Saidani M, Maulard F. тадқиқотлари шуни кўрсатдики, «индивидларнинг стрессга бўлган реакция хусусиятлари, асосан, симпатик МНС ва гипоталамо-гипофизар-буйрак усти безлари тизими ҳисобига аллостаз ва гомеостаз мувозанатининг нозик жараёнларида ўз аксини топган, индивидларни стрессга бўлган реакция хусусиятлари аллостаз ва гомеостаз

---

<sup>1</sup>Eggink FA, Vermue MC, Van der Spek C, Arts HJ, Apperloo MJ, Nijman HW, Niemeijer GC. The impact of centralization of services on treatment delay in ovarian cancer: A study on process quality. // Int J Qual Health Care. 2017 Aug 22:1-7.

<sup>2</sup>Cho U, Kim B, Kim S, Han Y, Song YS. Pro-inflammatory M1 Macrophage enhances metastatic potential of ovarian cancer cells through NF-κB activation. // Mol Carcinog. 2017 Oct 12.

<sup>3</sup>A.Gentry-Maharaj and U.Menon, “Screening for ovarian cancer in the general population,” Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., vol. 26, no. 2, pp. 243–256, 2012 Cancer Research UK, “Ovarian cancer incidence statistics,” CancerStats,2014.[Online].Available:<http://www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/cancerstats/types/ovary/incidence/uk-ovarian-cancer-incidence-statistics>.

<sup>4</sup>K.Kast, K.Rhiem, B.Wappenschmidt, E.Hahnen, J.Hauke, B.Bluemcke, V.Zarghooni, N.Herold, N.Ditsch, M.Kiechle, M.Braun, C.Fischer, N.Dikow, S.Schott, N.Rahner, D.Niederacher, T.Fehm, A.Gehrig, C.Mueller-Reible, N.Arnold, N.Maass, G.Borck, N.de Gregorio, C.Scholz, B.Auber, R.Varon-Manteeva, D.Speiser, J.Horvath, N.Lichey, P.Wimberger, S.Stark, U.Faust, B.H.F.Weber, G.Emons, S.Zachariae, A.Meindl, R.K.Schmutzler, and C.Engel, “Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer.,” J. Med. Genet., 2016.

<sup>5</sup>J.Kotsopoulos, B.Rosen, I.Fan, J.Moody, J. R.McLaughlin, H.Risch, T.May, P.Sun, and S.A.Narod, “Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status,” Gynecol. Oncol., vol. 140, no. 1, pp. 42–47, 2016.



мувозанатининг нозик жараёнларида ўз аксини топган, асосан симпатик МНС ва гипоталамо-гипофизар-буйрак усти безлари тизими ҳисобига» беморларнинг ҳаёт сифатига манфий таъсир этилишини айтиб ўтишган.

Тадқиқотларга кўра, ТС га чалинган беморларни ташхислаш ва даволаш сифати оширилиб бормокда ва янаташхис қўйиш усулларини ва даво сифатини оширишда, саратон касалиги қайталанишини олдини олишда янги тадқиқотлар шу беморларга фақат яхши самара бериши кузатилади.

**Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, қуйидаги илмий ишлар: А-9-050 «Тухумдон саратони билан оғриган беморларни патогенетик даво чора-тадбирларини ишлаб чиқиш учун цитогенетик ва молекуляр-биологик текширувлар олиб бориш»(2006-2008 йй.), ITD-1109-11.3-10849 «Турли локализациядаги хавфли ўсмаларнинг кўплаб дориларга чидамлилигини шаклланишини аниқлаш ва уни олдини олишда янги технологияларни ишлаб чиқиш» (2009-2011йй.) ва Ф-4.3.7. «Онкологик беморларда иммунитетнинг молекуляр факторларини аниқлаш» (2009–2014 йй.) асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** тухумдон саратони турли шакллари билан беморларда ирсий омиллар (BRCA1, 2), шунингдек, гормонал, иммунологик ва рухий-эмоционал статусларини комплекс баҳолаш асосида эрта ташхислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

BRCA1 ва BRCA2 генларининг аллеллари ва генотипларини тарқалиш частотаси хусусиятларини соғлом аёллар ва тухумдон саратони билан касалланган аёллар ўртасида ўрганиш;

тухумдон саратонининг асосий шакллари ривожланиши, касаллик кечиши ва даволаш самарадорлигида BRCA1 ва BRCA2 генларининг хиссасини аниқлаш;

клиник белгилар билан ва клиник белгиларсиз кечадиган тухумдон саратонида онкологик ҳавфни аниқлашда гормонал ва онкомаркерлар спектрининг бошқа онкологик кўрсаткичлар билан қиёслаб, сифатли ва миқдорий кўрсаткичларини ўрганиш аҳамиятини баҳолаш;

тухумдон саратони комбинирланган давосида иммунотерапия фониди адьювант ва ноадьювант полихимиотерапиядаи иммунологик жавобни баҳолаш, тухумдон саратони билан беморларни иммунологик статусини ўрганиш;

BRCA1, 2 мутациялари аниқланган холда, тухумдон саратони билан касалланган аёлларнинг яқин қариндош аёлларида CA125, HE4 маркерлари даражаси ва спектрини корреляцион баҳолаш;

тухумдон саратони билан касалланган беморларнинг психоэмоционал профили хусусиятларини ўрганиш, касалликни ривожланиши ва кечишига мумкин бўлган хиссасини аниқлаш мақсадида;

юқорида келтирилган молекуляр-генетик, гормонал, иммунобиорегулятор ва психоэмоционал омилларни аниқлашнинг информативлигини баҳолаш ва тухумдон саратони ривожланишида янги прогностик мезонлар ҳамда алгоритм ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Андижон вилоят онкология диспансерида 2008 йилдан 2015 йилгача ҳисобда турган тухумдон саратони билан оғриган 245 нафар бемор ва ёш ва жинси бир ҳил бўлган беморнинг 80 нафар соғлом яқин қариндошлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** вена қони ва қон зардоби молекуляр-генетик, цитогенетик ва иммунологик маркерларини аниқлаш учун, гистологик материал иммуногистокимё онкомаркерларини аниқлаш учун ишлатилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Клиник, рентгенологик, морфологик, иммунологик, иммуногистокимёвий, молекуляр-генетик, цитогенетик ва статистик тадқиқот усулларидан, ҳамда Люшер, Гамильтон, Спилберг усуллари бўйича беморлар психологик профилини аниқлаш усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор соғлом индивидлар ва ТС турли фенотипик вариантлари билан касалланган аёллар ўртасида BRCA1, BRCA2 (4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGТAAA) полиморф генларининг генотиплари ва аллеллари учраш частотаси таҳлили натижасида ўзбек популяциясида ТС ривожланиши ҳавф омилларининг генетик маркерлари аниқланган;

илк бор ТС бўлган аёллар ва уларнинг ТС бўлмаган яқин қариндош аёлларида BRCA салбий генотипи учраган ҳолда комплекс гормонал профили келтирилган;

гормонал, иммунорегулятор ва онкологик маркерлар сифатли ва миқдорий хусусиятлари, уларни ТС даги патогенетик ва регулятор информативлиги аниқланган;

тухумдон саратони билан беморларда иммун статуснинг Т-хужайрали звеноси миқдорий кўрсаткичларининг хусусиятлари ўрганилган ва онкологик жараён жаддалашиб боришининг Т-хелперлар сонининг камайиши ва Т-супрессорлар нисбий миқдорининг кўпайишига таъсир қилиши исботланган;

Люшер, Гамильтон ва Спилберг усуллари ёрдамида соғлом ва бемор аёлларнинг психосоматик профилининг қиёсий таҳлили ўтказилган;

ташхисни эрта верификация қилиш ва диагностик чора-тадбирлар кетма-кетлигини оптималлаштириш имконини берувчи, касаллик патогенезининг энг муҳим томонларини очиб бериш нуқтаи назаридан тухумдон саратонини текшириш, даволаш ва профилактика босқичлари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

тухумдон саратони билан касалланган беморларда BRCA1 генининг мутацияси мавжуд бўлиши касаллик кечиш прогнозини ёмонлашуви билан ўзаро мутаносиб бўлади: BRCA1 генида мутациянинг мавжудлиги CA125 ва HE4 ва ўсма маркерининг юқори бўлиши билан ассоциацияланган;

ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ўзбек аҳолиси молекуляр-генетик маркерлари жаҳон адабиётлари маълумотларига тўғри келган;

турли ҳил шаклларда полиморф BRCA1, BRCA2 генларнинг қиймати ва аллелларнинг тарқалишини ТС беморлар орасида ва соғлом аёлларни ичида таҳлили ўтказилган ва шу орқали юқори ҳавфга эга бўлган аёлларнинг генетик маркерлари аниқланган;

ўсма маркерлари CA125 ва HE4 ва уларнинг ROMA критерийси тухумдонларнинг ҳавфсиз ва ҳавфли ўсмаларини қиёсий ташхис ўтказиш учун аҳамиятини оширди ва ҳавфли ўсмаларни эрта босқичда аниқлашга ва клиник намоян бўлмаган касалликни қайталанишини аниқлашда кўмак берган;

босқичли ташхислаш ва диагностик алгоритмнинг жорий қилиниши ТС нинг олдини олишга, даво самарадорлигини оширишга ва ҳаёт давомийлигини чўзиш бўйича амалиётда яхши натижалар олинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот натижалари беморларнинг етарли даражадаги сони, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, иммунологик, рентгенологик, морфологик, иммуногистокимёвий, молекуляр-генетик, цитогенетик тадқиқотларга ва тухумдон саратони билан оғриган беморларни даволаш ва ташхисига бўлган замонавий илмий-амалий ёндашув ҳамда тасаввурларга асосланган. Белгиланган вазифалар ечими аниқ тиббий статистика усуллари билан амалга оширилган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижалари молекуляр-биология, иммунология, тиббий генетика ва онкологиянинг бугунги кундаги ютуқларига чинакам хисса қўшиб, тухумдон саратони кечишининг клиник-функционал хусусиятларини, даволашни ва прогнозини тадқиқ қилишда, кейинчалик ушбу касалликнинг ривожланишида ўзига хос келиб чиқадиган асоратларини ўрганишда, ташхис қўйиш ва даволашдаги янги рақобатбардош усулларни яратишга замин бўлиб хизмат қилади. Диагностик изланишларни рационал ўтказишга имкон берувчи, ташхисни верификациясига ва профилактик чора-тадбирларни мақсадга мувофиқ белгилашга қаратилган, касалликнинг патогенезини очиш нуқтаи назаридан ТС ни босқичли ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш алгоритмлари ишлаб чиқилган. Натижаларнинг баъзилари талабалар, курсантлар, клиник ординаторлар ва магистрларнинг тухумдон ўсмаларини ташхислаш ва даволаш бўйича ўқув жараёни дастурлари таркибини мукамаллаштиришга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, тавсия этилган комплекс йуналиш ва диагностик алгоритм ТС энг эрта босқичларида ишончли ташхис қўйишга кўмак беради ва бу орқали даволаш самарадорлиги ошади. BRCA1, BRCA2 генлари 5 та мутацияларининг махсуслиги, HE4, CA125 ўсма маркерлари ва уларнинг ROMA критерийси, иммунологик турғунлиги сезувчанлиги тухумдон онкологик касалликлари билан касалланиш ҳавфи юқори бўлган шахсларда тухумдон саратонини эрта ташхислашга ва касаллик зўрайишини прогнозлашда катта аҳамиятига эга бўлди. Шундай қилиб, жаҳон тажрибасига таянган ҳолда суҳбатлашишнинг индивидуал йўналтирилган стратегиясини қўллашни ва беморга нисбий диагноз ва прогноз ҳақида тушунча бериш бемор ва мутахассис ўртасида

бир-бирига ишонч ва ҳамкорлик асосида онкологик беморнинг умумий яшаб қолиш кўрсаткичлари яхшиланди.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тухумдон саратонини эрта диагностикаси ва даволаш натижаларини яхшилаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларига асосан:

«Тухумдон саратони ташхисотида BRCA 1,2 генетик мутацияларининг аҳамияти» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 2 февралдаги 8 Н-д/25-сон маълумотномаси). Таклиф этилган тавсиялар тухумдон саратони эрта ташхисотини 65% дан 78% гача кўтариш имконини берган;

тухумдон саратони эрта ташхисотида ROMA кўрсаткичларини ҳисоблаб, BRCA1 BRCA2 генетик мутациялари ва ўсма маркерлари верификациясини ҳисобга олган ҳолда молекуляр-генетик ва гормонал жиҳатларни моделлаш методологияси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 2 февралдаги 8 Н-д/25-сон маълумотномаси). Таклиф этилган дастур тухумдон саратонида гормонал, иммунорегулятор ва онкологик маркерлар сифатий ва миқдорий хусусиятларини белгилаш ва ташхисот сифатини 18,5% га яхшилаш имконини берган;

юқори дозали химиотерапияни қўллашга ёндашув ва тухумдон, бачадон бўйинчаси ва вульванинг маҳаллий тарқоқ шаклларида адъювант ва ноадъювант хронохимиотерапия тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 2 февралдаги 8 Н-д/25-сон маълумотномаси). Таклиф этилган усуллар тухумдон саратони билан беморлар диагностикаси ва даволашнинг бевосита натижаларини яхшилаш имконини берган;

тухумдон саратонини эрта ташхислаш ва даволашнинг молекуляр-генетик ва гормонал жиҳатлари бўйича бажарилган диссертация ишининг олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, Андижон, Наманган ва Фарғона вилоятлари онкология диспансерлари амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 2 февралдаги 8 Н-д/25-сон маълумотномаси). ТС касаллигига ташхис ва кенг қамровли даволаш комплекс ёндашувини қўллаш натижасида бевосита ва узок муддатли натижаларни яхшилаш ва парваришлар сифатининг ижобий кўрсаткичини 50,9% дан 73,9% гача ошириш имконини, даволаш тактикасини оптималлаштириш, ўсманинг қайталаниш ва метастазланиш частотасини камайтириш, ўлим кўрсаткичини камайтириш ва ҳаёт давомийлигини узайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация мавзуси бўйича, 13 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан 8 та хорижий республика ва 5 республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 47 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан 16 та мақола, улардан 9таси республика ва 7 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси ОАКнинг докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 206 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

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

Диссертациянинг **«Тухумдон ёмон сифатли ўсмаларининг шаклланиш патогенези тўғрисида замонавий дунёқараш»**, деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, канцерогенез борасида илмий тадқиқотлар натижалар, замонавий адабиётлар, молекуляр генетика, замонавий текширув (УТТ, МСКТ, BRCA1.2, генидаги мутацияни текшириш, ROMA индексини ҳисоблагана ҳолда CA125 ва HE4 ўсма маркерлари мажмуасини қўллашнинг аҳамияти, гормонал фон, иммун статус ва беморлар рухий-эмоционал ҳилатини ўрганиш) ва даволаш усуллари, шунингдек тухумдон саратонида махсус даволаш ўтказишнинг хусусиятларининг таҳлили ўтказилган тўртта бўлимдан иборат.

Диссертациянинг **«Клиник материалнинг умумий тавсифи, текшириш ва даволаш усуллари»**, деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи борасида маълумотлар, шунингдек, уларни текширишда қўлланган инструментал, лаборатор усулларнинг натижалари ҳамда тухумдон саратони билан беморлар морфологик текшириш натижалари, ген мутациялари ва ўсма маркерларини аниқлаш учун қўлланган замонавий текширувлар (ПЦР, иммунохемилюминисцент таҳлил) натижалари келтирилган.

Ҳозирги кунда ТС нинг стандарт диагностикасида, гинекологик кўрикдан ташқари, қорин бўшлиғи эхографик текшируви ва қон зардобидида ўсма маркерларини аниқлаш ҳам қўлланилади. ТС эрта босқичларида клиник белгилари намоён бўлмаганида, бошқа диагностик усулларнинг бир-бирига тўғри келмайдиган натижаларини талқин қилиш мураккаб бўлиб, касалликни эрта босқичларда аниқлаш имконини бермайди.

Аёлларда пре- ва постклимактерик даврда ТС ҳавфини баҳолаш учун ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, тухумдонни ҳавфли ўсмаси мавжудлик ҳавфи) алгоритми ишлаб чиқилган.

HE-4 ТС нинг эпителиал турлари эрта босқичларида юқори сезгирликка эга маркер бўлиб ҳисобланади, CA-125 + HE-4 мажмуасини қўллаш эса диагностик сезгирликни орттиради ва ҳавфли ўсманинг аниқ предиктори бўлиб ҳисобланади.

Комплекс текширувлар ТС билан 245 та беморларда ва назорат гуруҳини ташкил қилган 80 та мутлақо соғлом аёлларда ўтказилган Жами 325 та аёл текширилган. Тадқиқот 2008-2015 йиллар давомида Андижон вилоят онкология диспансерида олиб борилган. Текширилган аёлларнинг аксарияти репродуктив ёки пременопауза ёшида бўлганлар.

Республика онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалида даволанган беморларнинг архивдаги патоморфологик препарат (блок)лари генетик текширувлар учун хизмат қилди. BRCA1,2 мутацияларига генетик текширув стандарт протокол асосида ўтказилган.

СА-125 ва HE-4 ўсма антигенлари даражасини аниқлаш ва ROMA индексини ҳисоблаш Elecsys 2010 (Финляндия) аппаратида периферик қонни тест-системасида иммунохемилюминистент анализатори ёрдамида текшириш ёрдамида бажарилди. Маркерлар учун стандарт референт кўрсаткичлар қабул қилинган: СА-125 учун 35 ТБ/мл, HE-4 учун эса пременопаузада 70пмоль/л ва постменопаузада 140 пмоль/л. Бундан ташқари, ТС билан беморлар ва соғломларда жинсий гормонлар текширилди: эстрадиол, прогестерон, тестостерон ва пролактин.

Беморлар психосоматик ҳолатини текширишда чуқур ва кенг, текширилувчининг онгли назоратидан ҳоли ички диспозицияларини аниқлаш учун Люшер тестини қўлладик. Ҳавотирлик даражасини аниқлаш учун Ч.Д.Спилберг ва Ю.Л.Ханин шкаласи қўлланди. Депрессия ҳолатини баҳолашда Гамильтон шкаласи ишлатилди.

Олинган натижаларига статистик таҳлил амалий дастури (SPSS statistics 17 тури) ёрдамида ишлов бериб, ўртача арифметик (M), ўртача квадрат ғиш ( $\sigma$ ), стандарт ҳатолик (m), нисбий қийматлар (частота %) ҳисобланди. Ўртача кўрсаткичларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стьюдент мезони (t) бўйича аниқланди. Ҳавфлар нисбати (OR) логистик дастур ёрдамида аниқланди. Ишончлилиқ даражаси  $P < 0,05$  бўлган кўрсаткичлар статистик жиҳатдан ишончли, деб қабул қилинди. Бунда клиник ва лаборатор текширув натижаларини статистик ишлов бериш бўйича кўрсатмаларга амал қилинди.

Диссертациянинг «**Тухумдон саратони ривожланишида BRCA1,2 генлар генетик ассоциация вариантларини баҳолаш**», деб номланган учинчи бобида, ТС бирламчи диагнози билан беморлар орасида прогностик маркерлар ва ҳавф гуруҳларини аниқлашда клиник амалиётда биринчи ўринга чиқувчи молекуляр-генетик характеристикаларини ўрганиш бўйича маълумотлар келтирилган. Барча ўрганилган нусхалардан BRCA1BRCA1\_4153delA, BRCA1\_5382insC, BRCA1\_3819delGTAAA, BRCA1\_300T>G (Cys61GLY), BRCA1\_2080delA, BRCA1\_185delA, BRCA1\_3875delA, BRCA2\_2080delA 6174delT вариантлари бўйича генотиплашда 288 тадан 24 (9,3%) ҳолатда мутация аниқланди. ТС билан беморлар ва уларнинг яқин қариндошлари орасида генотип вариантларининг тақсимланиш характери бўйича ишончли фарқланишни аниқладик.

Олинган натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, BRCA1\_4153delA мутацияси ТС билан беморларнинг 6 тасида (2,9%,  $P > 0,05$ ) учради.

Ўрганилаган гуруҳда BRCA1\_5382insC мутацияси энг кўп учради – 18 (8,7%), соғлом яқин қариндошлар гуруҳида эса бу мутация бир ҳолатдагина (1,25%, (P>0,05)) аниқланди. BRCA1\_300T>G (Cys61GLY) мутацияси 2 та (1%, P>0,05), BRCA1\_3819delGTAAA – 3 та (1,4%, P>0,05) ва BRCA1\_2080delA – 2 та (1,4%, P>0,05) аёлда аниқланди.

Бирок, бемор ва соғлом гуруҳлар орасида ишончли фарқланишлар ( $\chi^2=3,92$ ,  $p=0,05$ ) аниқланди ва бу, тегишли равишда, 11,1% ва 1,25% ни ташкил қилди. Яъни, соғлом 80 та шахс орасида 1,25%, ТС билан беморлар гуруҳида эса – 11,1% ҳолатда мутация аниқланди (1-жадвал).

**1-жадвал**

**Тухумдон саратони билан беморлар ва соғлом яқин қариндошлар гуруҳларида BRCA1.2 генида мутацияси учраш частотаси**

Генетик вариант номлари		Тухумдон саратони		Соғлом аёллар		p-value, $\chi^2$
		N	%	N	%	
BRCA_185delAG	ndel	0	0	0	0	-
BRCA_4153delA	ndel	6	2,9	0	0	>0,05
BRCA_5382insC	ndel	18	8,7	1	1,25	>0,05
BRCA_3819delGTAAA	ndel	3	1.4	0	0	>0,05
BRCA_3875delGTCT	ndel	0	0	0	0	-
BRCA_300T>G(Cys61GLY)	ndel	2	1	0	0	>0,05
BRCA_2080delA	ndel	3	1,4	0	0	>0,05
BRCA2_6174delT	ndel	0	0	0	0	-
BRCA1,2	nn	185	88,9	79	98,75	( $\chi^2=3,92$ )
	ndel	23	11,1	1	1,25	$p=0,03$

Ўрганилган 8 та вариантлар орасида бешта мутация аниқланди – 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA. Бирок, ТС билан барча беморлар орасида энг кўп 5382insC (BRCA1) – 8,7% ҳолатда ва BRCA1\_4153delA – 2,9% ҳолатда учради (1-жадвал).

BRCA 1,2 нинг учта варианты ҳам кам частотада аниқланган: BRCA1 300T>G (Cys61GLY) ТС билан беморлар гуруҳида – 1% ва соғломлар гуруҳида аниқланмади; BRCA1\_2080delA ва BRCA1\_3819delG ТС беморлар гуруҳида 1,4% дан аниқланган. ТС билан беморларнинг яқин қариндошлари гуруҳида BRCA\_1 5382insC варианты 2% аёлларда аниқланди. Масалан, Россияда кўкрак беши ва тухумдон саратони ривожланиши билан BRCA генининг боғлиқлиги эҳтимоллиги бўйича BRCA1\_185 del AG,

BRCA2\_6174IT ва BRCA1\_3875del GTAAA мутацияларининг аҳамияти кўрсатилди, лекин бизнинг тадқиқотимизда бу мутация вариантлари бирорта ҳолда аниқланмади. Бу эса, ТС да ген диагностика панелига ушбу вариантларни кўшиш зарурати йўқлигини билдирди.

Андижон ҳудудида ТС билан беморлар ва соғлом аёллар орасида BRCA 1,2 генининг генетик вариабеллиги харктери аниқланди. Шундай натижалар бошқа мамлакатларда ҳам тақдим этилган ва уларда ҳам BRCA1 5382insC прогностик жиҳатдан аҳамиятли вариант, деб топилди.

Бундан ташқари, ТС ривожланишида BRCA мутацияларининг эҳтимол бўлган ҳиссасини ўрганиш мақсадида OR ва RR кўрсаткичлари таҳлили ўтказилди. ТС ва назорат гуруҳи таҳлилида RR кўрсаткичи 8,9567,  $p=0,0305$  (CI95% 1,2297-65,2376), OR кўрсаткичи эса – 9,8216,  $p=0,0266$  (CI95% 1,3037-73,9950) ни ташкил қилди.

BRCA1 генида мутация бўлган ТС билан беморларда ўтказилган хирургик амалиётлар таҳлил қилинганида, радикал амалиёт (оптимал циторедукция) 2 та (8,6%), оптимал бўлмаган циторедукция эса 18 та (78,3%) беморда ўтказилган. Генида мутация бўлмаган беморларда бажарилган амалиётлар: радикал амалиёт (оптимал циторедукция) – 35 та (18,9%), субоптимал циторедукция – 59 (32,0%) ва оптимал бўлмаган циторедукция — 91 та (49,0%) беморда ўтказилган.

BRCA генида мутация мавжуд бўлган ва бўлмаган амалиёт ўтказилган беморлар орасида нисбий ҳавф (RR) таҳлил қилинганида, мутациянинг аниқланиши касаллик жадаллашиб бориши билан ассоциацияланган:  $P$  value  $<0,0025$  бўлганида  $RR=1,2245$  бўлди (CI95%=1,0737-1,3965).

Олинган натижалар кўрсатдики, генида мутациялар бўлганларда қолдиқ ўсманинг ҳажми ишончли равишда юқори бўлиб, бу, ўз навбатида, жараён жадаллашуви ва касалликни прогностлашда уларнинг аҳамиятини кўрсатади.

BRCA1 генида мутация аниқланган беморларда тўлиқ самарага эришилмади, генида мутациясит бўлмаган беморларда эса 120 (64,8%,  $P<0,05$ ) ҳолатда тўлиқ самара кузатилди, жараённинг жадаллашуви, тегишли равишда, BRCA1,2 (-,+) бўйича 44 (23,7%) ва 22 (95,%) шаклида тақсимланди (2-жадвал).

## 2-жадвал

### BRCA гени мутацияси борлигига қараб даволаш самарадорлигининг қиёсий таҳлили

BRCAAnn/ndel бўйича беморлар сони (n)	Даволаш самарадорлиги, n (%)				
	Тўлиқ ремиссия	Қисман ремиссия	Стабил- лашув	Жадаллашув	Умумий самарадорлик
BRCA1,2ndel (23)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	22 (95,5)	1 (4,3)
BRCA1,2 nn (185)	120 (64,8)	9 (5,3)	12 (6,4)	44 (23,7)	129 (70,1)*

Изоҳ: \* - $P<0,05$ .



Тадқиқотимиз кўрсатишича, BRCA генида мутация бўлган беморларда эрта рецидив ҳоллари мутация бўлмаган беморлардан ишончли равишда фарқланди: тегишли равишда, 64,2% ва 12,4%. Нисбий ҳавф кўрсаткичлари бу икки гуруҳчада  $RR=7,7516$ ,  $P<0,0001$  ( $CI\ 95\%=5,0772-11,8346$ )ни ташкил қилди. Ўтказилган ҳисоблашлар мутациянинг мавжудлиги 6 ойгача бўлган қисқа муддатда рецидив жараёни билан боғлиқлигини кўрсатди, бу эса, ўз навбатида, ТС билан беморларни даволашнинг узок муддатдаги натижалари ва умумий яшаб қолиш кўрсаткичининг ёмонлашишида муҳим жиҳатлардан ҳисобланади.

Метастазланиш жараёнини ҳисобга олган ҳолда мутацияларни ташувчилик ўрганилганда, метастазланишга боғлиқ равишда мутациялар брлиги ва йўқлигида ишончи фарқланиш кузатилди. Хусусан, 8 та (34,7%) мутация ташувчи беморда эрта муддатларда рецидивлар аниқланди:  $OR=2,7556$   $P<0,0351$  ( $CI95\%=1,0732-7,0750$ ), генотипи тоза беморларнинг эса 30 тасида (16,2%) метастаз аниқланди.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, BRCA 1,2 генида мутациялар бўлган беморларда жараённинг кўпроқ тарқоқлиги кузатилиб, уларда ўтказилган химиотерапия генида ўзгаришлар бўлмаган беморларга нисбатан камроқ самара берган.

Таъкидланган ҳолатлар шуни исбот қиладики, мутацияларнинг мавжудлиги касалликнинг кечишига таъсир кўрсатади ва касалликнинг жадаллашиб кетишини пргнозлашда генетик маркер сифатида қўлланиши мумкин.

Диссертациянинг «**Тухумдон саратони кечиши прогнозида ва даволашда гормонал ва иммунологик статуснинг диагностика аҳамияти**», деб номланган тўртинчи бобида ТС билан беморларда жинсий гормонларни (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, хорион гонадотропини ва пролактин) текшириш ва иммунологик статусни ўрганиш, уни комбинациялашган давосида иммуностимуляторлар билан коррекция қилиш натижалари ёритилган.

Тадқиқот ҳайз фазасига боғлиқ равишда ўтказилди. Эстрадиол гормони соғлом шахсларда цикл фазасига қараб  $96,2\pm 7,4$  пкг/мл дан  $139,4\pm 11,3$  пкг/мл гача бўлди. ТС билан беморларда жараён босқичига қараб (жараённи III босқичида) куйидаги натижалар олинди:  $81,3\pm 10,5$  пкг/мл дан  $109,5\pm 9,4$  пкг/мл гача бўлди. Прогестерон соғлом аёлларда  $1,1\pm 0,4$  мг/мл дан  $9,1\pm 1,7$  мг/мл гача бўлди (циклнинг I ва II фазасида), учинчи босқичдаги беморларда эса циклнинг иккала фазасида ҳам куйидаги натижалар кузатилди –  $0,9\pm 0,4$  мг/мл дан  $5,7\pm 2,1$  мг/мл гача. ТС учинчи босқичидаги беморларда тестостерон даражаси  $0,47\pm 0,2$  мг/мл ни ташкил этди, кўрсаткич референс қийматлардан паст бўлди, соғлом аёлларда ҳам худди шундай кўрсаткичлар кузатилди –  $0,37\pm 0,1$  мг/мл. Соғлом аёлларда хорион гонадотропини  $7,4\pm 0,8$ ни ташкил этди, ТС билан беморларда ҳам деярли соғломлардагидек кўрсаткичга эга бўлди –  $8,7\pm 1,7$ . Таҳлил шуни кўрсатдики, жинсий гормонлар миқдори даражаси бўйича тадқиқот гуруҳларида ишончли фарқ топилмади. Жараённинг кейинги II-IV босқичларга тарқалишида ҳам

беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида ишончли фарқ кузатилмади. Жинсий гормонлар миқдори бўйича гуруҳларда фарқ аниқланмади.

Шундай қилиб, ТС билан беморлар турли ёш гуруҳларида баъзи гормонлар камайишга мойиллиги аниқланди, бу эса, гормонал мувозанат бузилишининг ТС ривожланиши билан тўғридан-тўғри боғлиқлиги йўқлигини ва ТС шаклланишини янада чуқурроқ ўрганиш зарурлигини англатади.

Маълумки, организмнинг ўсмага қарши курашиши иммунитетнинг хужайра звеносига ажратилади ва бунда асосий ролни Т-лимфоцитлар бажаради. Лимфоцитларни Т-хужайрали маркерлари экспрессиясини Т-лимфоцитлар CD3+, Т-хелперлар/индукторлар CD4+ ва Т-цитотоксик лимфоцитларнинг CD8+ нисбий сони ҳамда CD4+/CD8+ нисбати кўрсаткичи (иммунорегулятор индекс – ИРИ) бўйича аниқланди.

Кўриниб турибдики, ТС да лимфоцитлар умумий миқдори ишончли даражада пасайган. Лимфоцитларнинг нисбий ва абсолют кўрсаткичлари ( $5429,8 \pm 44,0$ ) назорат гуруҳи кўрсаткичларига қиёсан сезиларли даражада паст бўлган ( $6299 \pm 40$  ( $p < 0,05$ )).

CD4+/CD8+ (ИРИ) нисбати назорат гуруҳига нисбатан 1,8 баробар кам бўлган ( $p < 0,05$ ). Беморларнинг кўп қисмида иммунорегулятор индекс 1,0 дан паст бўлган. Кўриниб турибдики, Т-хелперлар нисбий миқдорининг камайиши ва Т-супрессорлар нисбий миқдорининг кўпайиши ҳисобига ИРИ ҳам камайган.

ТС билан беморлар зардобида IgG миқдори  $998,6 \pm 82,4$  мг% ни ташкил этган. Қон зардобида IgA ва IgM миқдорлари назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилган, бу эса шиллиқ қаватларда сурункали яллиғланиш жараёни мавжудлигидан далолат беради. Шу билан бирга, IgG миқдори ишончли фарқ қилмади, бу эса, ТС билан касалланган беморларда В-лимфоцитлар миқдорининг ўзгармаганлигидан далолат беради.

Химиотерапия ТС билан беморларни комбинирланган давосида муҳим ўрин тутди. У неоадьювант мақсадида операциядан олдин ва профилактик ҳамда даволаш мақсадида операциядан сўнг қўлланилиши мумкин. Полихимиотерапияни ўтказишда Виферон ёрдамида схемали (1000000МЕ суппозиторий, суткада 1 маҳал, №10) иммунотерапия фонидида ўтказилган. Ундан сўнг, ортиклар билан бирга бачадон ампутацияси ёки экстирпацияси ва катта чарви эркин қисмининг резекцияси ҳажмида циторедуктив операция бажарилиб, ўша схема бўйича 6-8 курс адьювант полихиотерапия (ПХТ) ўтказилган.

Ноадьювант полихимиотерапия IIb, IIc, III босқичлардаги тарқалган жараёнга эга бўлган 153 нафар беморга ўтказилган. Ўтказилган барча полихимиотерапия курслари иммуностимулятор фонидида ўтказилган. Назорат гуруҳини иммуностимуляторсиз полихимиотерапия олган 78 нафар бемор ташкил этди.

Олинган натижалар лейкоцитларнинг ўртача миқдори ТС билан беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайганлигини кўрсатди. Даволанишдан олдин лейкоцитлар миқдори ТС билан беморлар

гуруҳида  $5275,8 \pm 242,6$  кл/мкл ни, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич  $6500 \pm 295,0$  кл/мкл ни ташкил қилган ( $p < 0,05$ ). ТС билан касалланган беморлар гуруҳида даволашдан сўнг бу кўрсаткич  $5920 \pm 251,45$  кл/мкл ни ташкил этди, бу эса иккала гуруҳ орасида ишончли фарқ йўқлигидан далолат беради.

ТС да лимфоцитлар умумий миқдорининг ишончли камайганлиги кузатилди. Шундай қилиб, лимфоцитларнинг нисбий ва абсолют миқдори назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайган ( $p < 0,05$ ). Виферон билан даволашдан сўнг лимфоцитлар нисбий ва абсолют миқдори кўпайган ва меъерий кўрсаткичларга яқинлашиб,  $27,8 \pm 0,55\%$  ва  $1870 \pm 125,0$  кл/мкл ни ташкил этган.

Иммунитетнинг Т-хужайравий звеносининг таҳлили ТС билан беморларда Т-лимфоцитлар нисбий миқдори назорат гуруҳига нисбатан анча камлигини кўрсатди. Т-лимфоцитларнинг абсолют кўрсаткичлари ТС билан беморлар ва соғлом шахслар гуруҳларида ишончли фарқ қилди ( $p < 0,05$ ), Т-лимфоцитларнинг нисбий миқдори ТС гуруҳида даволанишдан олдин  $47,66 \pm 1,83\%$  ни ташкил этди, меъёрда эса  $59,4 \pm 1,48\%$  ( $p < 0,05$ ).

Виферон шамчалари билан даволанишдан сўнг иммуноглобулинларнинг зардобдаги концентрацияси меъерий кўрсаткичларга яқинлашди, чунки даволанишдан олдин бу кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайган эди. Шундай қилиб, даволанишдан олдин зардобдаги IgG миқдори  $998,6 \pm 82,4$  мг% ни ташкил этган, Виферон билан даволанишдан сўнг –  $1005,2 \pm 122,4$  мг%. Зардобдаги IgA ва IgM миқдорини даволанишдан олдин назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқ қилди.

Диссертациянинг «**Тухумдон саратони диагностикаси ва даволашда ахамиятли ахамиятли онкорегулятор кўрсаткичларни комплекс ўрганиш ва баҳолаш**», деб номланган бешинчи боби ТС билан беморларда ўсма маркерлари кўрсаткичларини (СА 125, HE4 ва ROMA индексини ҳисоблаш) ва руҳий ҳолатини ўрганишга бағишланган.

Тадқиқотимизда барча шахсларга (245 нафар) СА-125 ўсма маркери 6 марта ва 178 нафар беморларга HE-4 маркери икки ой ичида 2 марта текширилди. Шунингдек, таҳлилларни таққослаш ва тухумдон ёмон сифатли патологиясини аниқлаш мақсадида тадқиқотга беморларнинг биринчи бўғиндаги қариндшлари ҳам жалб этилди. 73 та (29,7%) беморда СА-125 миқдори 35-200 б/мл оралиғида 30% га ортган эди, ўртача  $88,4 \pm 23,0$  б/мл, 32% га ортиш эса 94 та (38,3%) беморда СА-125 кўрсаткичи  $>200$  б/мл, ўртача кўрсаткич эса  $171,35 \pm 36,7$  б/мл ни ташкил қилди. 78 та (31,8%) беморда 38% га ошиб,  $>601,25 \pm 107,6$  б/мл га етди. СА-125 максимал кўрсаткичи ТС дифференциалланмаган шакли касаллик рецидиви кузатилган беморларда кузатилди – 1805 б/мл. Соғломлар расида эса СА-125 кўрсаткичи  $25,36 \pm 3,18$  б/мл ни ташкил этди.

HE-4 маркери натижаларининг таҳлилида HE-4 ўртача кўрсаткичлари 53 та (29,7%) беморда  $214,35 \pm 37,44$  пМоль/мл эканлиги аниқланди. 57 та (32,0%) беморда HE-4 кўрсаткичининг 32%га ортиб,  $238,0 \pm 80,1$  пМоль/мл ни,

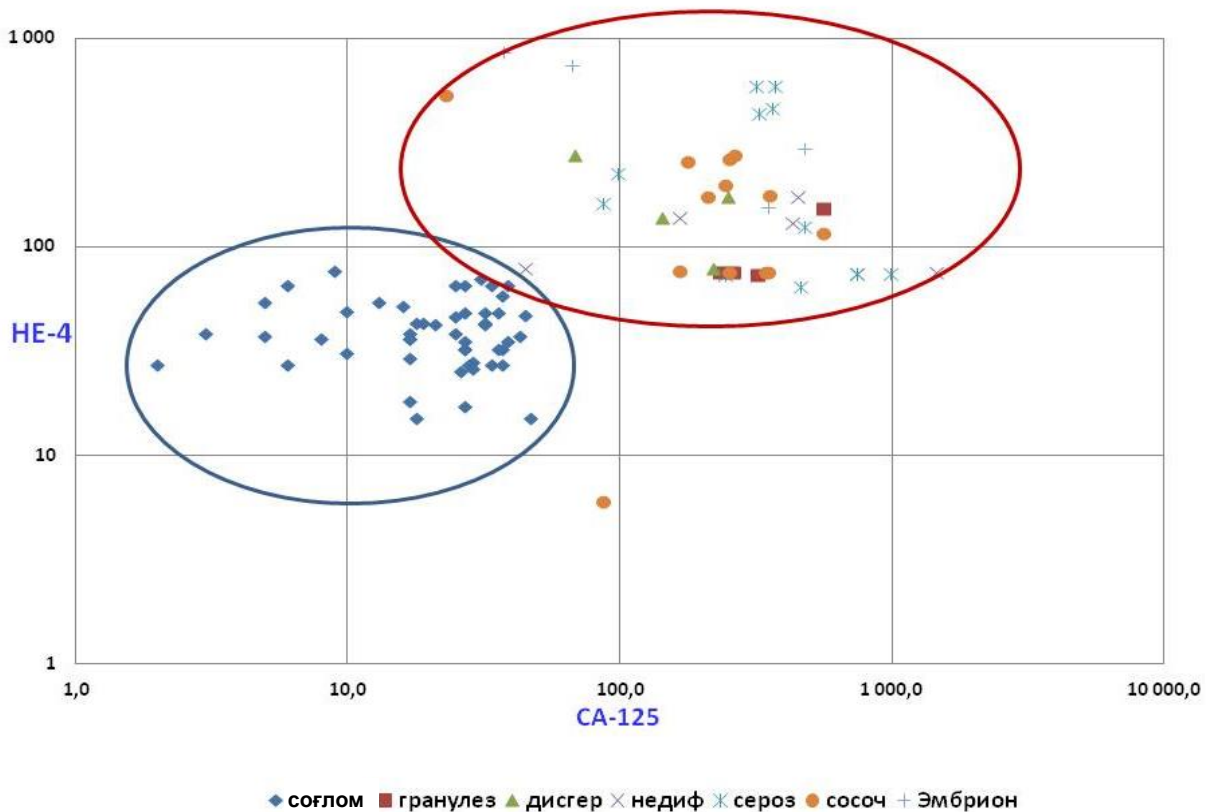
68 та (38,0%) беморда эса 38%га ортиб,  $>300$  пМоль/мл ни ташкил қилди ва ушбу гуруҳдаги кўрсаткич  $498,65 \pm 85,14$  пМоль/мл га тенг бўлди. ТС билан беморларда HE-4 маркери назорат гуруҳига нисбатан 4 марта юқори бўлди. HE-4 максимал кўрсаткичи ТС нинг сероз шакли жадаллашиб борган ҳолатда 1500 пМоль/мл дан ортди. Шу билан бирга, соғлом аёлларда HE-4 кўрсаткичлари  $53,14 \pm 4,69$  пМоль/мл дан ортмади. Патологик ўсма бўлмаган жараёнга нисбатан CA-125 нинг ортиши 80 та соғлом шахсдан 10 тасида (12,5%) кузатилди. Тухумдоннинг ўсма бўлмаган касалликларига HE-4 кўрсаткичи деярли ўзгармади. HE-4 концентрациясининг референт кўрсаткичдан 5-10 пМоль/мл га ортиши 2 та (2,5%) тухумдонда яхши сифатли жараён ва ҳосила бўлган репродуктив ёшдаги аёлда кузатилиб, кейинчалик тухумдоннинг ёмон сифатли жараёни аниқланди. Иккала маркер ўртасида коррелятив ассоциацияни аниқлаш CA-125 ва HE-4 ўртасида корреляция мавжудлигини – бу иккала маркерни ўзаро тўлдирувчи диагностик аҳамиятини ва иккала маркерни бирга текшириш лозимлигини кўрсатади.

ТС нинг эндометриоид ва муциноз шаклларида минимал референт кўрсаткичлар аниқланган. HE4 ва Ca-125 онкомаркерлари корелляцияси кўрилганида, касаллик босқичлари бўйича гуруҳларга ажралиши кузатилмади. ТС билан беморлар гуруҳида барча босқичларда тескари чизикли корреляцияга мойиллик кузатилди ( $R^2=0,17$ ).

Клиник жиҳатдан тасдиқланган касаллик рецидивларида иккала маркерларнинг ортиши кузатилди. Ушбу маркерларни бирга қўллаш тарқоқ жараёнда ТС эпителиал шаклини аниқлашнинг диагностик аниқлигини оширади.

Графикдан (1-расм) кўришиб турибдики, HE-4 ва CA-125 ларнинг нисбати соғломларда аниқ кластерни ташкил этиб, ТС билан беморлардан ажралиб туради. ТС билан беморлар кластери ичида гистологик шаклига қараб алоҳида кластерларга ажралишга мойиллик йўқ, шунингдек, ўрганилган ўсма маркерлари орасида чизикли корреляция ҳам йўқ. Фақатгина ТС гранула ҳужайрали шаклида тўғри чизикли корреляцияга мойиллик кузатилди ( $R^2=0,93$ ). Сўрғичли ва сероз шаклларда тескари корреляцияга мойиллик кузатилди: тегишли равишда,  $R^2=0,16$  ва  $R^2=0,14$ .

ТС билан беморларда BRCA1,2 генида мутация бор-йўқлигига қараб ўсма маркерларини ўрганиш ҳам қизиқиш уйғотади. CA-125 онкомаркер миқдори BRCA1,2 генида мутация бор-йўқлигига қараб ўрганилди. Жадаллашув нисбий ҳавфи (Relative Risk) статистикасини қўллаб қиёсий кўрсаткичлар таҳлилида қуйидаги натижалар олинди: I босқичли беморларда CA-125 ўсма маркери миқдори мутациялар бор ва йўқлар таққосланганида  $RR=5,6749$ ,  $P=0,0008$ , ишонч интервали CI 95% 2,0502-5,7081 ни ташкил этди. Жараённинг II босқичи таққосланганида  $RR=1,3869$ ,  $P=0,0677$ , ишонч интервали CI 95% 0,1397-1,0716, III босқичида –  $RR=2,6857$ ,  $P=0,0002$ , ишонч интервали CI 95% 1,6031-4,4995. Бу касалликнинг, айниқса, I босқичида ишончли кўрсаткичлар борлигини кўрсатади. Маркер миқдорининг ошиши ТС ни, айниқса, эпителиал шакллари эрта босқичларда аниқлашга хизмат қилади.



**1-расм. Соғломлар ва ТС турли шакллари билан беморларда HE-4 ва CA-125 нинг нисбати**

Касалликнинг I босқичида BRCA1,2 генида мутацияси бор бўлган беморларда CA125 кўрсаткичлари  $224 \pm 194$  б/мл га етган бўлса, мутацияси бўлмаган беморларда бу маркер кўрсаткичи 58б/мл дан 67 б/мл гача эди. Жараённинг III–IV босқичларида CA-125 маркерининг кўпайишга мойиллиги кузатилди, BRCA (+) бўлган беморларда кўрсаткич юқори бўлиб,  $3200 \pm 1350$  б/мл га етди, BRCA(-) бўлган беморларда эса  $510 \pm 230$  б/мл га тенг бўлди.

BCRA1 генида мутация бўлган беморларда HE-4 ўсма маркери миқдорининг ўзгаришлари кузатилганида аниқландики, ТС нинг эрта босқичларидаёқ менопауза ва постменопауза даврларида бу маркернинг баландлиги кузатилади. Генида мутация бўлган беморларда HE-4 ўсма маркерининг миқдори  $178 \pm 90$  пмоль/л га тенг бўлди, мутацияси бўлмаган ТС билан беморларда эса бу кўрсаткич  $140 \pm 86$  пмоль/л ни ташкил этди. Янада кечки босқичларда (III-IV босқич, N=79(44,3%)) бу маркернинг ортиб бориши кузатилиб, BRCA1,2 (+) бўлганида  $2345 \pm 600$  пМоль/л ва BRCA1,2 (-) да  $1235 \pm 560$  пмоль/л ни ташкил қилган.

Жараённинг босқичига қараб HE-4 кўрсаткичининг нисбий хавф кўрсаткичи (RR) билан қиёсий таҳлили шуни кўрсатди: BCRA салбий генотиби билан бўлган ТС биринчи босқичи билан беморларда HE-4 ўсма маркери юқори кўрсаткичининг учраши нормал генотибли беморларга нисбатан ишнчсли даражада кўпроқ бўлди:  $RR=2,1449$ ,  $P<0,0001$ , (CI 95% =

1,5250-3,0168). Ушбу кўрсаткичлар бўйича жараённинг II босқичдаги беморларда қиёсланганда, қуйидаги натижалар олинди:  $RR=1,0209$ ,  $P=0,045$  ( $CI_{95\%}=0,1387-1,0819$ ), III ва IV босқичларда эса кўрсаткичлар қуйидаги бўлди:  $RR=3,6857$ ,  $P=0,0002$  ( $CI_{95\%}=1,7041-4,6995$ ). Таҳлилимиз шуни кўрсатдики, ушбу онкомаркер ТС нинг I ва ўтказиб юборилган босқичларида энг аҳамиятлидир ва HE-4 маркерини ТС ни эрта ташхислаш ва ўтказиб юборилган шаклларида даволаш самарадорлигини баҳолашда қўллаш мумкин.

HE-4 ва CA-125 маркерлари мустақил таҳлиллар сифатида диагностик аҳамияти кўриб чиқилганида, бизнинг маълумотларимиз HE-4 маркери CA-125 маркерига нисбатан юқорироқ сезувчанлиги аниқланди ва касалликнинг барча босқичларида ишончли даражада аҳамиятли бўлиб чиқди. Жараённинг ўтказиб юборилган босқичларида ва/ёки полихимиотерапиянинг фойда бермаганида, HE-4 нинг меъёри  $53,14 \pm 4,69$  моль/л бўлган ҳолида, 600 пмоль/л дан 2345 пмоль/л гача чегарасида жадал ўсиб бориши кузатилди. Бу эса ТС клиник белгиларигача бўлганида HE-4 онкомаркерини диагностика мониторингига қўшиш зарурлигини аниқлатади, чунки тадқиқотларимиз бу маркер ТС ни тухумдоннинг бошқа касалликларидан дифференциал диагностикасида муҳим аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

ТС билан беморларда ROMA кўрсаткичлари тадқиқ қилинганда, пре ёки постменопаузага ва даволашга қараб ушбу кўрсаткич 16,4% дан 98,3% гача бўлди. Радикал амалиёт ёки полихимиотерапия ўтказилгандан сўнг бу кўрсаткич нормал даражагача тушди. Комбинирланган даво тўлиқ курсини олган ва назоратда бўлган 149 (60%) нафар беморда ROMA индекси аста-секин кўтарилганлиги қайд этилди. Беморларда касаллик рецидивини аниқлаш ва тегишли махсус даволаш мақсадида клиник белгилардан аввал бундай кўтарилишни чуқурроқ текширишга сабаб бўлди.

Бемор ва соғлом шахслар ўртасида нисбий ҳавф кўрсаткичи ва ROMA кўрсаткичи бўйича имкониятлар нисбатининг қиёсий таҳлили ушбу индекс юқори, ишончли аҳамиятга эгаллигини кўрсатди:  $RR=28,75$ ,  $P<0,0001$  ( $CI_{95\%}=7,3040-115,1652$ ) ва  $OR=99,6667$ ,  $P<0,0001$  ( $CI_{95\%}=23,9807-414,2273$ ).

Соғлом шахсларда ўрганилган онкомаркерлар турлича тақсимланди: CA-125 маркери 10 нафар (20%), HE-4 маркери эса 2 нафар (4%) шахсда ортган эди. Маркерлар баланд бўлган соғлом текширилганларда ёмон сифатли патолгияни инкор этиш учун синчков текширув ўтказилди ва кичик чанокда яллиғланиш жараёнлари аниқланди. Яллиғланиш жараёнларида HE-4 миқдори деярли ўзгармади.

80 нафар соғлом аёлда ROMA индекси кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, 2 нафар (2,5%) аёлда баландлиги кузатилди ва кейинги мурожаат қилганида уларнинг бирида эрта босқичдаги ТС, иккинчисида эса тухумдоннинг яхши сифатли ҳосиласи аниқланди, даволашдан кейин бу кўрсаткич меъёрга келтирилди.

Шундай қилиб, BRCA1 генида мутацияси бор бўлган ТС билан беморлар «маркер-мусбат» ҳисобланиб, касалликнинг эрта босқичларида ҳам

HE-4 ва СА-125 маркерлари касаллик диагностикасида ҳам, мониторингида ҳам муҳим аҳамиятга эгадир.

Ушбу бобда шунингдек ТС билан беморларнинг руҳий-соматик ҳолати ҳам ўрганилди.

Ҳозирги кунда тиббиёт инсон-ташқи муҳит мажмуасининг ўзаро муносабатининг (касаллик сифатида акс этган) натижалари билан шуғулланиб, уни шакллантирувчи ташқи муҳитга тиббиёт томонидан етарлича аҳамият берилмаган. Инсониятни ташқи муҳит билан боғлаб турувчи марказий нукталардан руҳият ҳисобланади. Инсон физиологиясининг нейроэндокрин бошқарилиш механизмлари руҳият билан чамбарчас боғлиқ. Шу сабабли, бу омилни ўрганиш ва клиник фаолиятининг барча жиҳатларига интеграциясига эҳтиёж мавжуд.

Таъкидлаб ўтилганлардан келиб чиқиб, даволаш тугаганидан кейин узоқ муддатларда (12-15 ой ўтгач) ТС билан беморларнинг руҳий-эмоционал ҳолати (РЭХ) хусусиятларини ўрганишга ҳаракат қилиб кўрдик. Андижон вилоят онкология диспансерида даволанган ва ундан кейин 2015-2016 йилларда кузатилган ТС билан 21 дан 85 ёшгача 50 нафар аёлнинг руҳияти ўрганилди. Назорат гуруҳига анамнезида онкологик ва руҳий касалликлар бўлмаган ҳамда текширув вақтида саломатлигига шикоятлари бўлмаган соғлом аёллар киритилди. ТС билан беморларда РЭХ Люшер, Спилберг ва Гамильтон усуллари ёрдамида баҳоланди. Маълумотномадаги берилганлар ва Люшер, Спилберг, Гамильтон синовлари натижалари таҳлил этилганида ТС билан беморлар анча кучли ҳавотирлик ва депрессия синдромига эга эканлиги аниқланди. Люшер бўйича изоҳлашга биноан касалликка имкон яратувчи шахсият хусусиятларини аниқлаш мақсадида сўровнома ўтказдик:

1. Ўзига ва атрофдагиларга нисбатан салбий муносабат;
2. Қайсарлик ва фёълнинг эгилувчан эмаслиги;
3. Кўнгил совиши ва шубҳаланиш;
4. Кек сақлаш ва кечиримсизлик;
5. Айбдорлик ҳисси ва виждон азоби;
6. Кўнгли нозиклик ва жиззакилик;
7. Ташвишлилик ва ишончсизлик;
8. Ўз ҳисларини жиловлай олмаслик;
9. Беқарорлик ва тажовузкорлик;
10. Таъсирчанлик ва асабийлик;
11. Норационал овқатланиш одати.

Барча текширилаётган беморларда 6 ёки 7 та белги аниқланди. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, юқорида келтирилган белгилардан бирортасининг мавжуд бўлиши организм қаршилиқ қобилиятини пасайтиради ва узоқ вақт ўтгач касалликларга олиб келади (шу жумладан, саратонга ҳам). Текширилган сғлом шахсларнинг кўпчилигида 2 тадан ортиқ бўлмаган белгилар аниқланди.

Ҳавотирлик ҳолати таҳлил қилинганда, ҳавотирлик кучлилигининг касаллик борлиги билан боғлиқлиги аниқланди. Солом шахслар гуруҳининг беморлар гуруҳидан кескин фарқланиб, паст даражали ҳавотирлик

кузатилган шахслар устунлиги билан тавсифланди. Соғлом шахслар ичида кўпчилиги, ёш гуруҳдаги ўртача ҳавотирликка эга бўлганларга нисбатан, паст ҳавотирликка эга бўлган. Ўртача ҳавотирликдан оғган ҳолатлар алоҳида эътибор талаб этади, чунки ортиқча ҳавотирлик инснинг бир нарсага қодирлигини баҳолашда ҳавтирликнинг пайдо бўлишини тақозо қилади. Бундай ҳолатда юзага келган вазият ва вазифаларнинг субъектив аҳамиятини бирмунча пасайтириш ва фаолиятни ўйлаб етиш ва муваффақиятга ишонч ҳиссининг шаклланишига урғу бериш лозим.

Беморларда ҳавотирлик даражасини аниқлашда Спилберг-Ханин жадвалини қўлладик, бунда қуйидаги натижалар кузатилди: ТС билан беморларда ҳавтирлик даражасининг юқори кўрсаткичлари 32 (64%) нафар беморда, ёши катта соғлом аёллардан - 2 (4%) нафарида, соғлом ёш аёлларнинг 7 (14%) нафарида кузатилди. Бу эса, ёмон сифатли ўсмалар билан беморлар касалликнинг босқичидан қатъий назар жиддий психологик ёрдамга мухтож эканлигидан далолат беради.

ТС билан беморларнинг 47 (94%) нафарида оғир депрессия эпизодлари учради, соғлом аёлларда эса бундай ҳолатлар деярли кузатилмади. Қиёсий баҳолашда ўрта оғирликдаги депрессия эпизодлари кўпроқ катта ёшли соғлом аёлларда ва ёшларда учради. Катта ёшли соғлом аёлларнинг 7 (14%) нафарида ўртача депрессия ҳолати кузатилди, соғлом ёш аёлларнинг эса 10 (20%) нафарида, яъни 1,4 баробар кўпроқ ҳолатда учради.

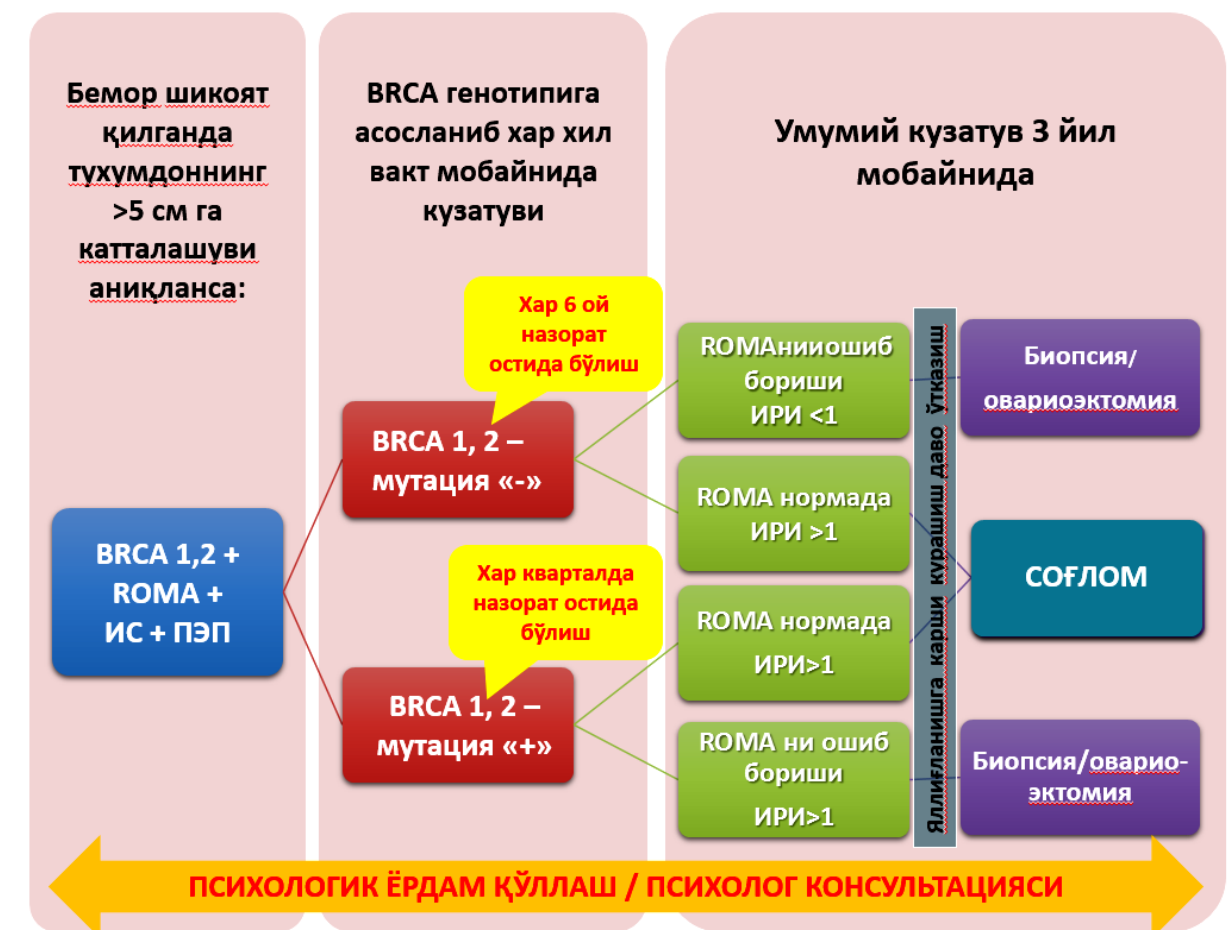
Шундай қилиб, ўрганилганлар шахслар сўрови ўтказилганида, ТС билан беморларнинг қуйидаги хусусиятлари аниқланди: депрессия – 86%, ҳавотирлик – 98%, ўта таъсирчанлик – 100%, эмоционал лабиллик – 75%, кескинлик – 40%, асабийлик – 80%, тушкунлик – 100%.

Ҳозирги вақтда бизнинг клиник амалиётимиз шароитида клиницистлар томонидан деонтологик стратегия қўлланилиб, беморнинг ўзига аниқ диагнози, унинг прогнози тўғрисидаги статистик маълумотлар ва жараён босқичлари ҳақида маълумот берилмайди. Бунинг ўрнига беморнинг қариндошлари билан суҳбат ўтказилади. Бундай тактика натижасида беморларда юқори даражадаги ҳавтирлик кузатилиб, позитив динамикада осонгина умидларга берилиб, касаллик белгилари пайдо бўлганида эса тушкунликка тушиш ҳолатлари осон кечади ва бу депрессив ҳолатларга ёки объектив ҳолатни инкор этиб, ташқи сабабларни излашга олиб келади. Баъзи ҳолларда беморларда қандай қилиб бўлсада касалликдан фориғ бўлиш йўллари излаш истаги ортиб боради ва ҳатто бемор ҳаётига ҳавф солиши мумкин бўлган муқобил тиббиётга ҳам мурожаат этиши мумкин. Шундай қилиб, жаҳон тажрибасини ўрганган ҳолда суҳбатлашишнинг индивидуал-йўналтирилган стратегиясини қўллашни ва беморга диагноз ва прогноз ҳақида тушунча беришни тавсия қиламиз. Бунинг учун амалиётдаги онколог клиницистлар учун психология бўйича тегишли тренинг ўтказилишини киритишимиз лозим.

Юқорида келтирилган тадқиқотларга асосланиб, бирламчи диагностика борасида қуйидаги чора-тадбирлар мажмуаси таклиф этилади: мутацияни аниқлаш мақсадида BRCA1,2 бўйича генетик типлаш, иммун ҳлатни



текшириш, СА-125 ва НЕ-4 ўсма маркерларини аниқлаш, ROMA индексини аниқлаш. Ишлаб чиқилган мониторинг наслий мойиллиги бўлган аёлларда ТС ривожланишининг кўпроқ ёки камроқ ҳавфи бўлган гуруҳларни ҳамда ТС эпителиал турининг спорадик шакллари аниқлаш имконини беради. Репродуктив ёки постменопаузал ёшдаги бирламчи мурожаат этган аёлларда ROMA, иммунорегулятор индекс меъёрдаги кўрсаткичи ва манфий генотип бўлиб, тухумдом катталашган (5 см дан ортиқ) бўлса, тегишли консерватив даволанишлари ва кейинги 3 йил давомида назорат остида бўлиб туришлари лозим. Агар бемор тухумдони ўлчамлари даволангандан сўнг меъёрга қайтса, кўрсатилган комплекс кўрсаткичлари ўзгармай қолса, аёл соғлом, деб ҳисобланади. Агар ДУ 20% дан ортиқ бўлса, консерватив даволашга берилмаса, 6 ой давомида кузатиб бориш тавсия этилади. ДУ ўсиши давм этса, диагностик лапароскопия ўтказилиб, биопсия линиши ва зарурат бўлганида тухумдон олиб ташланиши лозим. Беморни режалаштириладиган даволаш ёки хирургик амалиётга руҳий тайёрлаш учун психолог ёрдами зарур, унинг қўллаб-қувватлаши диагнозни аниқлаш ва профилактик нуқтаи назардан даволаш самарасига таъсир этиши мумкин (2-расм).



2-расм. Соғлом популяция орасида тухумдон саратонини эрта ташхислаш учун диагностик алгоритм.

Таъкидлаб ўтилган маълумотлар асосида ТС эпителиал ўсмаларининг наслий турларида клиник намоян бўлмаганида эрта аниқлаш,

рецидивланишини кузатиш ёки жадаллашувни баҳолаш мақсадида CA125 ва HE4 мажмуасини текшириш тавсия этилиш мумкин.

ROMA ДУ кўрсаткичининг кўпайиши, иммунорегулятор индекснинг 1 дан кам бўлиши, генда мутация бор ёки йўқлиги клиник белгилари намоён бўлишига қадар касаллик рецидивининг белгиси бўлиши мумкин ва прогностик аҳамиятга эгадир. Олинган натижалар таҳлили кўрсатдики, 7 (28,0%) нафар беморларда ДУ кўрсаткичи 1/2 дан кам ва ҳар ойлик қсиш 20% дан кам бўлганида, яқин 28 ой мобайнида рецидив кузатилмади. Агар ҳар ойлик ўсиш 20% дан ошганда 24 ойдан сўнг рецидивлар 8 (32,0%) нафар беморда кузатилди. 6 (24,0%) нафар беморда ДУ нинг 1/2 бўлиб, ойлик ўсиш 20% дан юқори бўлганида, рецидив яқин 12 ой ичида кузатилди, 4 (16,0%) нафар беморда эса ДУ маркери юқори бўлиб, ойлик ўсиш 20% дан кўп бўлганида, 6 ойдан сўнг рецидив аниқланди. BRCA1,2 генида мутациялари бўлган беморларни прогнози алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, бундай ҳолларда химиопрепаратларни синчиклаб танлашни, иммун тизимини қўллаб-қувватловчи препаратларни ҳамда таргет даво қўллашни маслаҳат берамиз.

Шубҳасиз, комплексни қўллаш нафақат касаллик рецидивини юқори аниқлик билан ташхислашга, балки касаллик кечишини кўпроқ эҳтимол билан прогнозлашга имкон беради.

Ёмон прогнозга эга бўлганлиги учун BRCA1,2 генида мутациялар бўлган беморларга алоҳида эътибор бериш лозим. Бундай ҳолларда, ДУ ROMA кўрсаткичи доим кўтарилиб борганда, узоқ муддат давомида назорат қилишга ҳожат йўқ, ҳар бир беморга индивидуал ёндашган ҳолда, ўз вақтида даволашни бошлаш лозим.

## ХУЛОСА

1. ТС билан 208 нафар беморлардан 11,1 % ида BRCA1,2 генининг 8 та мутациясидан 5 таси аниқланди – 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGТAAA, кўпроқ учровчи мутациялар ТС билан беморларнинг 8,7% ида 5382insC (BRCA1) ва 2,9% ида – BRCA1\_4153delA учради. 80 нафар соғлом қариндошлари ўртасида BRCA\_1 5382insC варианты 1 та (1,25%) аёлда аниқланди.

2. BRCA мутацияларининг ТС ривожланишига кўшган ҳиссаси ўрганилганда, салбий генотиби ТС ривожланиши ҳавфида статистик аҳамиятга коэффицентга эга эканлиги аниқланди: RR=8,9567, p=0,0305 ва OR=9,8216, p=0,0266.

3. BRCA-1 генида мутация мавжуд бўлган ва бўлмаган беморлар гуруҳидан амалиёт ўтказилганларида нисбий ҳавфнинг таҳлили шуни кўрсатдики, мутациянинг мавжудлиги касалликнинг жадаллашиб бориши билан ассоциацияланади: RR=1,2245, P value<0,0025. BRCA генида мутацияси бўлганлар орасида эрта рецидивланиш ҳолатлари генида мутация бўлмаган беморларга нисбатан ишончли фарқланишга эга бўлди: тегишли равишда, 64,2% ва 12,4%. Бу гуруҳчалар таққосланганида нисбий

ҳавф кўрсаткичи  $RR=7,7516$ ,  $P<0,0001$  ( $CI\ 95\%=5,0772-11,8346$ ) ни ташкил қилди.

4. Турли гистологик шаклдаги беморлар гуруҳида гормонал фон ўрганилганида, прогестерон миқдорининг баландлиги дисгерминома билан 16 бемордан 9 тасида (56,3%), эстрадиол миқдорининг баландлиги ўсманинг эмбрионал шакли билан 8 бемордан 3 тасида (37,5%), барча гистологик шаклларда пролактин ва тестостерон миқдорининг камайиши аниқланди.

5. ТС да лимфоцитлар сонининг ишончли камайиши кузатилди. Т-хужайрали звено барча нисбий ва абсолют кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайганлиги аниқланди ( $p<0,05$ ). Виферон билан даволагандан сўнг лимфоцитларнинг нисбий ва абсолют миқдорлари кўтарилди ва меъерий кўрсаткичларга яқинлашиб, тегишли равишда,  $27,8\pm 0,55\%$  ва  $1870\pm 125,0\%$  кл/мклни, Т-хелперлар нисбий миқдори  $28,5\pm 1,42\%$  ни ташкил этди, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин бўлди. Қон зардобида IgG миқдори  $998,6\pm 82,4$  мг% ни ташкил этди, Виферон билан даволагандан сўнг эса –  $1005,2\pm 122,4$  мг%. Далолашга қадар қон зардобида IgA ва IgM миқдори назорат гуруҳидаги кўрсаткичлар билан ишончли фарқ қилди.

6. СА-125 ва HE-4 маркерларини биргаликда аниқлаш, шунингдек уларнинг нисбат мезони (ROMA) иккала тестларни ўзаро тўлдириш принципи бўйича, яхши ва ёмон сифатли ўсмаларни дифференциал диагностикаси учун ҳам, ТС ни даволаш самарадорлигини мониторинги учун ҳам диагностик аҳамиятини оширади. ТС билан беморлар гуруҳида HE-4 ва Са-125 онкомаркерлари корреляцияси кўрилганида, касалликнинг барча босқичлари бўйича тескари чизиқли корреляция кузатилди ( $R^2=0,17$ ). ROMA индексининг диагностик аҳамияти таҳлил қилинганида, юқори ишончли миқдори кўрсатди:  $RR=28,75$ ,  $P<0,0001$  ва  $OR=99,6667$ ,  $P<0,0001$ .

7. ROMA индекси ўсма жараёнининг турли босқичларида I эрта босқичдаги беморларда ишончли даражада юқори бўлди (кўрсаткичлар пре ва постменопаузага боғлиқ равишда турлича бўлди) –  $RR=5,6749$ ,  $P<0,0001$ , II босқичдаги беморларда –  $RR=1,3869$ ,  $P=0,0677$ , III ва IV босқичларда –  $RR=2,6857$ ,  $P=0,0002$ .

8. Анкета маълумотлари ва индивидуал суҳбат асосида, ташқи муҳитдан қатъий назар беморларни бирлаштирувчи белгилар сифатида барча ҳолатларда когнитив диссонанс белгилари ва жабрланувчи синдроми белгилари аниқланди. ТС билан беморларда ҳавотирлик ва депрессия ҳолати соғлом аёлларга нисбатан баҳоланганида, депрессия ва ҳавотирлик даражаси шкала кўрсаткичларининг статистик аҳамиятли кўтарилиши кузатилди ( $p<0,05$ ). Касалликдан олдин кузатилган узоқ муддатли депрессия ҳолатлари (94%) ва юқори даражали шахсий ҳавотирлик (64%) кузатилган.

9. BRCA 1,2 гени 5 та мутациясини генотиплаш, СА-125 ва HE-4 мажмуасини текшириш, ROMA индексини ҳисоблаш ҳамда иммунологик статусни аниқлаш ТС ни эрта босқичларда ташхислашнигина эмас, балки касаллик рецидивини прогнозлаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА и ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ  
АКАДЕМИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**МАМАРАСУЛОВА ДИЛФУЗАХОН ЗАКИРЖАНОВНА**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТАШКЕНТ – 2018**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib87.**

Докторская диссертация выполнена в Андижанском Государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.rscs.uz](http://www.rscs.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Юлдашева Наргиза Шавкатовна</b> доктор медицинских наук
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Святова Гульнара Салаватовна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Мамадалиева Яшнар Мамасалиевна</b> доктор медицинских наук <b>Полатова Джамила Шагайратовна,</b> доктор медицинских наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» (Российская Федерация)</b>

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100115, г.Ташкент, ул. Кичик халка йули,10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: [cs.75@mail.ru](mailto:cs.75@mail.ru), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова (зарегистрирована за № 27). Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2018 года).

**Ф.Г. Назыров**  
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор, академик

**А.Х. Бабаджанов**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук

**А.В. Девятов**  
Председатель научного семинара при научном совете по  
присуждению ученых степеней  
доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения, а также обновленной версии базы мировых данных по раку GLOBOCAN 2016, поддерживаемой Международным агентством онкологических исследований (IARC), «рак яичников (РЯ) и молочной железы в настоящее время являются самыми распространенными онкологическими заболеваниями среди женщин репродуктивного возраста в развитых странах»<sup>1</sup>. По всему миру «отмечается постоянное увеличение количества больных РЯ»<sup>2</sup>. По встречаемости он уступает раку шейки матки, но по смертности он лидирует. Одним из факторов риска развития РЯ является онкологически отягощенный семейный анамнез. «Маркерами наследственной предрасположенности РЯ на сегодняшний день считаются мутации в генах BRCA1 и BRCA2»<sup>3</sup>. Спектры и частоты мутаций в указанных генах зависят от этнической принадлежности и географического положения популяций. Информация об этих характеристиках важна с точки зрения понимания процессов возникновения и распространения мутаций и необходима для решения практической задачи – профилактики рака. Примерно 70% диагностированных случаев РЯ приходится на 3-4 стадию развития опухоли яичников.

На мировом уровне проводится множество исследований, направленных на скрининг злокачественных новообразований репродуктивной системы и проведения своевременного лечения, которое влияет на общую продолжительность жизни больных с РЯ. Причинами низкой выживаемости пациентов с РЯ на сегодняшний день является поздняя диагностика заболевания, в связи с бессимптомным течением и манифестации её на более запущенных стадиях. Одним из факторов развития РЯ является онкологически отягощённый анамнез. «Информация об этих характеристиках важна в понимании процессов возникновения и распространения мутаций, а также необходима для решения практической задачи-профилактики рака»<sup>4</sup>. Кроме того, были рассмотрены некоторые вопросы роли психоэмоциональных особенностей в развитии онкологических процессов. Многочисленными исследованиями показано, что особенности реакций индивида на стресс отражаются в тонких процессах

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 297. World Health Organization website. 2016. [www.who.int/iris/handle/10665/244872](http://www.who.int/iris/handle/10665/244872)

<sup>2</sup> G.Chornokur, E.K.Amankwah, J.M.Schildkraut, and C.M.Phelan, "Global ovarian cancer health disparities," *Gynecologic Oncology*, vol. 129, no. 1. pp. 258–264, 2013.

<sup>3</sup> K.Kast, K.Rhiem, B.Wappenschmidt, E.Hahnen, J.Hauke, B.Bluemcke, V.Zarghooni, N.Herold, N.Ditsch, M.Kiechle, M.Braun, C.Fischer, N.Dikow, S.Schott, N.Rahner, D.Niederacher, T.Fehm, A.Gehrig, C.Mueller-Reible, N.Arnold, N.Maass, G.Borck, N.de Gregorio, C.Scholz, B.Auber, R.Varon-Manteeva, D.Speiser, J.Horvath, N.Lichey, P.Wimberger, S.Stark, U.Faust, B.H.F.Weber, G.Emons, S.Zachariae, A.Meindl, R.K.Schmutzler, and C.Engel, "Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer.," *J. Med. Genet.*, 2016.

<sup>4</sup>A.Gentry-Maharaj and U.Menon, "Screening for ovarian cancer in the general population," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 26, no. 2, pp. 243–256, 2012 *Cancer Research UK*, "Ovarian cancer incidence statistics," *CancerStats*, 2014

баланса гомеостаза и аллостаза, главным образом за счет стимуляция симпатической ЦНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

В настоящий период улучшение качества медицинской помощи для большинства стран является одним из основных звеньев реформы системы здравоохранения и оказания медицинских услуг. В этом направлении, в частности, в улучшении качества диагностики и отдаленных результатов лечения РЯ, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы оказания медицинской помощи больным с РЯ требуются научно-обоснованные результаты по оценке эффективности новых методов диагностики, а также сложных высокотехнологичных вмешательств. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы поставлены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности<sup>1</sup>. Реализация данных задач, в том числе, исследование роли молекулярно-генетических, иммунологических и биологических маркеров, разработка эффективных методов диагностики и лечения, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-2866 от 4 апреля 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлением Кабинета Министров №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.** Научно-исследовательские работы, направленные на изучение молекулярно-генетических, иммунологических, биологических маркеров, изучение

---

<sup>1</sup> Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах.

<sup>2</sup> D.L.Longo, L.C.Hartmann, and N.M.Lindor, "The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 5, pp. 454–468, 2016. M.Montagnana, E.Danese, S.Giudici, M.Franchi, G.C.Guidi, M.Plebani, and G.Lippi, "HE4 in ovarian cancer: From Discovery to clinical application.," *Adv. Clin. Chem.*, vol. 55, pp. 1–20, 2011. N.Chobanian and C.S.Dietrich, "Ovarian Cancer," *Surgical Clinics of North America*, vol. 88, no. 2. pp. 285–299, 2008.P.Sun, and S.A.Narod, "Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status," *Gynecol. Oncol.*, vol. 140, no. 1, pp. 42–47, 2016. D.L.Longo, L.C.Hartmann, and N.M.Lindor, "The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 5, pp. 454–468, 2016. M.Montagnana, E.Danese, S.Giudici, M.Franchi, G.C.Guidi, M.Plebani, and G.Lippi, "HE4 in ovarian cancer: From Discovery to clinical application.," *Adv. Clin. Chem.*, vol. 55, pp. 1–20, 2011.



психосоматики, разработки эффективных методов диагностики и лечения при РЯ, проводятся в крупных международных медицинских центрах, таких как: The national cancer Institute in Milan (Italy); Surgical Clinics of North America; Munster multidisciplinary cancer center Germany; West German cancer center; Cancer center Anderson (USA); German Cancer Research Center (Germany); Charité-University Medicine (Germany); Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University (Canada); University of Alabama at Birmingham and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center (Alabama); Республиканский НПЦ Онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова (Беларусь); РОНЦ им. Н.Н.Блохина, РАМН (Россия); НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (Россия); Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко (Украина) и Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии (Республика Узбекистан).

На основании проведенных глобальных научных исследований терапии РЯ получен ряд важных научных результатов: установлено, что единственным радикальным способом лечения РЯ остается хирургический; (Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия); определены современные разносторонние подходы к изучению особенностей развития злокачественных новообразований яичников, что позволило улучшить эффективность их диагностики и лечения (Royal Marsden, London, England). Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении РЯ, выражающиеся в долгосрочности выживаемости, отдаленные результаты нельзя признать удовлетворительными (Johns Hopkins Hospital, Meriland, USA). Выявлено, что участие генов BRCA1 и BRCA2 в опухолевом росте дают достоверный анализ экспрессии генов и связанном с этими генами раком другой локализации – раке молочной железы; доказано, что этот аспект существенен также в плане данных о взаимодействии генов BRCA1 и рецептора эстрогена (ESR1) при раке молочной железы; исследовано, что именно такое взаимодействие рассматривается как определяющее органоспецифичность супрессорной функции гена BRCA1 (Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Canada). В Узбекистане были проведены единичные работы по улучшению диагностики и лечения РЯ (РНПЦОиМР).

В настоящий период в мире проводятся исследования по улучшению диагностики и результатов лечения больных с РЯ, в том числе: разработка стандартов диагностики и лечения, изучение роли различных маркеров для выбора дальнейшей тактики лечения с улучшением показателей выживаемости; комплексная оценка гормонального профиля сыворотки крови при РЯ с неблагоприятным генотипом BRCA у женщин с и без РЯ первой линии родства; разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики РЯ, позволяющие выстроить рациональную последовательность диагностического поиска, направленного на верификацию диагноза и целесообразного построения профилактических мероприятий.

**Степень изученности проблемы.** В последние годы доминируют две этиологические теории РЯ: непрерывная овуляция и гонадотропная теория.

Первая предполагает, что каждая овуляция травмирует эпителий яичников, что увеличивает процесс заживления клеточного деления и вероятность попадания эпителиальных клеток в строму яичников, богатую факторами роста. В соответствии со второй теорией, высокий уровень гонадотропинов увеличивает риск развития опухоли путем прямой стимуляции роста эпителия» (Eggink FA, Vermue MC, Van der Spek C<sup>1</sup>). Спектры и частоты мутаций в указанных генах зависят от этнической принадлежности и географического положения популяций. По мнению Cho U. и Kim B.<sup>2</sup>, «информация об этих характеристиках важна с точки зрения понимания процессов возникновения и распространения мутаций и необходима для решения практической задачи – профилактики рака».

Согласно данным исследования A.Gentry-Maharaj «повторяющиеся менструации «заносят» канцерогены в яичники<sup>3</sup>, половые гормоны оказывают прямой эффект на яичниковый эпителий, эстрогены увеличивают пролиферацию эпителия, а прогестерон понижает его». «Супрессорами спорадической формы РЯ могут быть те же гены - BRCA1/2» (K.Kast<sup>4</sup>). Прояснению значения генов BRCA1 и BRCA2 для возникновения и развития спорадической формы РЯ может способствовать изучение характеристик их экспрессии в раковой опухоли. «Необходимость такого исследования усиливают накапливающиеся в последнее время данные о наличии популяционных различий характеристик экспрессии генов в опухоли» (J.Kotsopoulos<sup>5</sup>). Исследования Gouy S, Saidani M, Maulard A.<sup>6</sup> показали, что «особенности реакций индивида на стресс отражаются на тонких процессах баланса гомеостаза и аллостаза, главным образом за счет стимуляции симпатической ЦНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси», что несомненно негативно отражается на качестве жизни пациентов.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что качество диагностики и лечения больных РЯ заметно улучшились, однако остается очевидным, что разработка более эффективных и доступных методов ранней диагностики для улучшения результатов лечения и

---

<sup>1</sup> Eggink FA, Vermue MC, Van der Spek C, Arts HJ, Apperloo MJ, Nijman HW, Niemeijer GC. The impact of centralization of services on treatment delay in ovarian cancer: A study on process quality. // *Int J Qual Health Care*. 2017 Aug 22:1-7.

<sup>2</sup> Cho U, Kim B, Kim S, Han Y, Song YS. Pro-inflammatory M1 Macrophage enhances metastatic potential of ovarian cancer cells through NF-κB activation. // *Mol Carcinog*. 2017 Oct 12.

<sup>3</sup> A.Gentry-Maharaj and U.Menon, "Screening for ovarian cancer in the general population," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 26, no. 2, pp. 243–256, 2012 *Cancer Research UK*, "Ovarian cancer incidence statistics," *CancerStats*, 2014

<sup>4</sup> K.Kast, K.Rhiem, B.Wappenschmidt, E.Hahnen, J.Hauke, B.Bluemcke, V.Zarghooni, N.Herold, N.Ditsch, M.Kiechle, M.Braun, C.Fischer, N.Dikow, S.Schott, N.Rahner, D.Niederacher, T.Fehm, A.Gehrig, C.Mueller-Reible, N.Arnold, N.Maass, G.Borck, N.de Gregorio, C.Scholz, B.Auber, R.Varon-Manteeva, D.Speiser, J.Horvath, N.Lichey, P.Wimberger, S.Stark, U.Faust, B.H.F.Weber, G.Emons, S.Zachariae, A.Meindl, R.K.Schmutzler, and C.Engel, "Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer.," *J. Med. Genet.*, 2016.

<sup>5</sup> J.Kotsopoulos, B.Rosen, I.Fan, J.Moody, J. R.McLaughlin, H.Risch, T.May, P.Sun, and S.A.Narod, "Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status," *Gynecol. Oncol.*, vol. 140, no. 1, pp. 42–47, 2016.

долгосрочной профилактики риска развития рецидивов, а также оптимизация лечебно-диагностических этапов будет способствовать улучшению результатов лечения этого контингента больных.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии по темам: А-9-050 «Цитогенетические и молекулярно – биологические исследования для разработки патогенетического лечения больных раком яичников» (2006-2008 гг.); ITD -1109-11.3-10849 «Разработка новых технологий в изучении формирования множественной лекарственной устойчивости при злокачественных опухолях различной локализации и путей ее преодоления» (2009-2011 гг.); Ф-4.3.7. «Изучение молекулярных факторов иммунитета у онкологических больных» (2009–2014гг.).

**Целью исследования** является разработка алгоритма ранней диагностики и лечения РЯ на основе комплексной оценки наследственных (BRCA1, 2) факторов, а также гормонального, иммунологического и психоэмоционального статусов больных с различными формами РЯ.

**Задачи исследования:**

изучить особенности распределения частот генотипов и аллелей генов BRCA 1 и BRCA 2 у здоровых женщин и пациенток с раком яичников;

определить вклад генов BRCA 1 и BRCA 2 в формировании основных форм заболевания, течения и эффективности лечения рака яичников;

оценить показатели качественного и количественного состава спектра гормональных факторов и онкомаркеров в выявлении риска у женщин с и без клинических проявлений рака яичников;

изучить иммунологический статус больных РЯ, провести оценку иммунологического ответа на неоадьювантную и адьювантную полихимиотерапию на фоне иммунотерапии в комбинированном лечении;

провести корреляционную оценку спектра и уровней опухолевых маркеров CA125, HE4 и индекса ROMA у родственниц первой линии родства больных РЯ, с учетом выявленных мутаций BRCA 1, 2;

изучить особенности психоэмоционального профиля больных раком яичников, с целью определения возможного вклада в развитие и течение заболевания;

оценить информативность выявленных молекулярно-генетических, гормональных, иммунобиорегуляторных и психоэмоциональных онко-факторов и разработать алгоритмы ранней диагностики и доклинических проявлений рецидива РЯ.

**Объектом исследования** являлись 245 больных с раком яичников пролеченных в Андиганском областном онкологическом диспансере за период с 2008 по 2015 годы, и 80 здоровых женщин, являющихся и родственницами первой линии.

**Предмет исследования** составляет анализ результатов исследования венозной крови пациентов для проведения гормональных, иммунологических исследований, также опухолевых маркеров и парафиновые блоки с опухолевой тканью.

**Методы исследования.** Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: клинические, морфологические, генетические, иммунологические, гормональные, а также изучены психологический профиль больных по методикам Люшера, Гамильтона, Спилберга и статистический анализ.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных генов BRCA1, BRCA2 (4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 185delAG, 6174delT) среди женщин с различными фенотипическими вариантами РЯ и здоровых индивидов, в результате которого выявлены генетические маркеры повышенного риска развития РЯ в узбекской популяции;

разработана комплексная оценка гормонального профиля сыворотки крови при РЯ с неблагоприятным генотипом BRCA у женщин и здоровых пациенток первой линии родства;

установлены особенности качественного и количественного спектра мутации в гене BRCA1, 2, онкологических маркеров, гормональных, иммунорегуляторных показателей, а также их патогенетическая и регуляторная информативность при РЯ;

определены особенности количественных параметров Т-клеточного звена иммунного статуса у больных с РЯ и доказано влияние прогрессирования онкологического процесса на снижение числа Т-хелперов и повышение относительного содержания Т-супрессоров;

проведен сравнительный анализ психосоматического профиля больных и здоровых женщин с использованием методик Люшера, Гамильтона и Спилберга;

разработаны этапы обследования, лечения и профилактики РЯ с точки зрения раскрытия важнейших моментов патогенеза заболевания, позволяющие оптимизировать последовательность диагностических мероприятий с возможностью ранней верификацией диагноза.

**Практические результаты исследования:**

определено, что наличие мутации в гене BRCA-1 у больных с РЯ ассоциируется с прогностически неблагоприятным течением заболевания: наличие мутации в гене BRCA-1 ассоциирован с повышением опухолевых маркеров CA125 и HE4;

проведенный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных генов BRCA1, BRCA2 при различных вариантах РЯ и у здоровых женщин позволил определить генетические маркеры повышенного риска развития этой патологии в узбекской популяции;

использование опухолевых маркеров СА-125 и HE-4, а также критерия их соотношения (ROMA) позволило повысить значимость

дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичника, а также увеличить вероятность выявления РЯ и его рецидива на ранних стадиях;

внедрение алгоритмов поэтапной диагностики, лечения и профилактики РЯ в практическое здравоохранение позволило улучшить результаты лечения и прогноз выживаемости.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики и лечения, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Полученные результаты вносят существенный вклад в современные достижения медицинской генетики, онкогинекологии, иммунологии, эндокринологии и психологии. Проведенные генетические исследования позволили изучить особенности возникновения и развития заболевания с возможными осложнениями, а также определить направления для формирования новых конкурентных методов диагностики и лечения. Разработанный алгоритм поэтапной диагностики, лечения и профилактики РЯ позволил выстроить рациональную последовательность диагностического поиска, направленного на верификацию диагноза и оптимизацию построения профилактических мероприятий. Отдельные результаты работы дадут возможность в усовершенствовании содержания и структуры программы обучения магистров, клинических ординаторов и курсантов по диагностике и лечению больных с РЯ.

Практическая ценность работы заключается в том, что предложенный комплексный подход и диагностический алгоритм обеспечили достоверную диагностику РЯ на самых ранних стадиях развития процесса, и тем самым, способствовали значительному повышению эффективности лечения. Показано, что генотипирование 5 мутаций BRCA 1,2, исследование комплекса CA-125 и HE-4 с вычислением индекса ROMA, и иммунологического статуса позволяют диагностировать РЯ не только на ранних стадиях заболевания, но и прогнозировать рецидивирование заболевания. Применение индивидуально-ориентированной стратегии собеседования и оповещения больного относительно диагноза, прогноза и тактики лечения позволило перевести онкологическую помощь в формат созидательного, осознанного сотрудничества между больным и специалистом, что в свою очередь также улучшило общую выживаемость онкологического пациента.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам научного исследования по улучшению результатов ранней диагностики и лечения РЯ:

разработаны методические рекомендации «Значение генетических мутаций BRCA 1,2 в диагностике рака яичников» (справка Министерства здравоохранения № 8 Н-д/25 от 2 февраля 2014 года). Предложенные

рекомендации позволили улучшить качество ранней диагностики рака яичника с 65% до 78%;

разработана методология моделирования молекулярно-генетических и гормональных аспектов ранней диагностики рака яичников с учетом верификации мутаций BRCA1, BRCA2 и опухолевых маркеров с вычислением значений ROMA (справка Министерства здравоохранения № 8 Н-д/25 от 2 февраля 2014 года). Предложенная диагностическая программа позволяет установить особенности качественного и количественного спектра гормональных, иммунорегуляторных и онкологических маркеров при раке яичников и улучшить качество диагностики на 18,5%;

разработан подход к применению высокодозной химиотерапии и методика моделирования адьювантной и неоадьювантной хронохимиотерапии при местнораспространенных формах рака яичников, шейки матки и вульвы (справка Министерства здравоохранения № 8 Н-д/25 от 2 февраля 2014 года). Предложенные методики позволили улучшить непосредственные результаты диагностики и лечения больных с раком яичников;

Полученные научные результаты диссертационной работы по изучению молекулярно-генетических и гормональных аспектов ранней диагностики и лечения рака яичников внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в Андижанский, Наманганский и Ферганский областные онкологические диспансеры (справка Министерства здравоохранения № 8 Н-д/25 от 2 февраля 2014 года). Применение предложенного комплексного подхода в диагностике и комплексном лечении больных раком яичника позволило улучшить ближайшие и отдаленные результаты и увеличить положительный показатель уровня качества оказываемой помощи с 50,9% до 73,9%. Полученные результаты исследования позволили улучшить качество диагностики и лечение больных раком яичников, оптимизировать тактику лечения, снизить частоту рецидивов и метастазов опухоли, сократить летальность и увеличить продолжительность жизни.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы доложены на 13 научно-практических конференциях. На 8 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 16 журнальных статей, 9 из которых в республиканских и 7 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Объем работы составляет 206 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное представление о патогенезе формирования злокачественной опухоли яичника»** посвящена обзору литературы, состоящий из четырех подглав, в которых проводится анализ результатов научных исследований, современной литературы по изучению канцерогенеза, молекулярной генетики, современные методы диагностики (УЗИ, МСКТ, исследование мутации в гене BRCA1.2, значение использования комплекса опухолевых маркеров СА125 и НЕ4 с расчетом индекса ROMA, гормональный фон, иммунологический статус и изучение психоэмоционального профиля больных) и лечения, а также особенности проведения специализированного лечения при раке яичников.

Во второй главе **«Общая характеристика клинического материала и методы исследования и методика лечения»** - диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных при проведении исследования инструментальных, лабораторных, а также морфологических заключений больных с заболеваниями рака яичников с использованием современных технологий (ПЦР, Иммунохемилюминисцентный анализ) для определения генных мутаций и опухолевых маркеров.

В настоящее время стандартными методами диагностики РЯ помимо гинекологического осмотра, являются эхографические исследования брюшной полости и определение опухолевых маркеров в сыворотке крови. В случаях отсутствия клинических проявлений на ранних стадиях РЯ, интерпретация разноречивых результатов других диагностических методов бывает затруднительной, что не позволяет решить вопроса о выявлении на ранних стадиях процесса.

Для оценки риска рака яичника у женщин в пре- и постклимактерическом периоде разработан алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, риск наличия злокачественной опухоли яичника).

НЕ-4 является самым чувствительным маркером эпителиального рака яичников на ранней стадии, а использование комбинации СА-125 + НЕ-4 повышают диагностическую чувствительность и является точным предиктором злокачественности.

Комплексное исследование проведено 245 больным раком яичников (РЯ), и 80 – практически здоровым женщинам, которые составили контрольную группу. Всего обследовано 325 женщин. Исследования проводились в период 2008-2015 годы в Андижанском областном онкологическом диспансере.

Подавляющее большинство обследованных женщин были в репродуктивном и пременопаузальном возрасте.

Материалом для генетического исследования явились архивные патоморфологические препараты (блоки), больных пролеченных в Андижанском филиале Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и медицинской радиологии. Генетическое исследование на мутации BRCA1,2 производилось посредством стандартного протокола.

Определение уровня опухолевого антигена СА-125, НЕ-4 с расчетом индекса ROMA исследовали иммунохемилюминистентным анализатором на плашках тест-системой из периферической крови на аппарате Elecsys 2010 (Финляндия). За референтные значения маркеров были взяты общепринятые нормы, для СА-125 до 35 Ед/мл, для НЕ-4 в пременопаузе - до 70 пмоль/л и в постменопаузе – до 140 пмоль/мл. Кроме этого были исследованы у больных РЯ и у здоровых половые гормоны: эстрадиол, прогестерон, тестостерон и пролактин.

При исследовании психосоматического состояния пациентов, мы использовали тест Люшера, для определения глубокой и обширной, свободной от сознательного контроля испытываемого его внутренних диспозиций. Для определения уровня тревожности, использовали шкалу Ч.Д. Спилберга и Ю.Л.Ханина. При оценке депрессивного состояния использовали шкалу Гамильтона.

Полученные данные статистической обработаны, применяя пакет прикладных программ статистического анализа (SPSS statistics версия 17) с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию (t) Стьюдента. Отношение рисков OR было определено с помощью логистической регрессии. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

В третьей главе диссертации **«Оценка ассоциации генетических вариантов генов BRCA 1,2 с развитием рака яичников»** приводятся данные по изучению молекулярно–генетических характеристик рака яичников, которые выходят на первый план в клинической практике для выявления прогностических маркеров и групп риска среди пациентов с первичным диагнозом рак яичников. При генотипировании вариантов BRCA1 BRCA1\_4153delA, BRCA1\_5382insC, BRCA1\_3819delGTAAA, BRCA1\_300T>G (Cys61GLY), BRCA1\_2080delA, BRCA1\_185delA, BRCA1\_3875delA, BRCA2\_2080delA 6174delT во всех изученных образцах общее наличие мутации было обнаружено в 24 из 288 (9,3%) случаев. Нами выявлены достоверные различия характера распределения генотипических вариантов между пациентками РЯ и их ближайшими родственницами.



Анализ полученных результатов показал, что мутация BRCA1\_4153delA встречалась у 6 пациенток с РЯ, что составило 2,9% P>0.05. Наибольшее количество в исследуемой группе выявилась мутация BRCA1\_5382insC 18(8,7%), в группе здоровых ближайших родственниц эта мутация выявлена у одной исследуемой - 1,25% (P>0,05). Мутация BRCA1\_300T>G (Cys61GLY) обнаружена у 2 женщин (1%, P>0,05), BRCA1\_3819delGTAAA у 3 (1,4%, P>0,05) и BRCA1\_2080delAy 2 (1,4%, P>0,05)

Нами были установлены достоверно значимые различия ( $\chi^2 = 3,92$  p=0,05) между группой раковых больных и группой здоровых, что составило 11,1% и 1,25%, соответственно. В группе здоровых, среди 80 чел., мутации обнаружены в 1,25 % случаев, в то время как среди пациенток с раком яичника в 11,1% (табл. 1).

**Таблица 1**

**Частота встречаемости мутаций в гене BRCA1.2 в группах больных РЯ и здоровых родственников**

Наименование генетических вариантов		Рак яичника		Здоровые		p-value, $\chi^2$
		N	%	N	%	
BRCA_185delAG	ndel	0	0	0	0	-
BRCA_4153delA	ndel	6	2,9	0	0	>0,05
BRCA_5382insC	ndel	18	8,7	1	1,25	>0,05
BRCA_3819delGTAAA	ndel	3	1,4	0	0	>0,05
BRCA_3875delGTCT	ndel	0	0	0	0	-
BRCA_300T>G(Cys61GLY)	ndel	2	1	0	0	>0,05
BRCA_2080delA	ndel	3	1,4	0	0	>0,05
BRCA2_6174delT	ndel	0	0	0	0	-
BRCA1.2	nn	185	88,9	70	98,75	( $\chi^2=3,92$ )
	ndel	23	11,1	1	1,25	p=0,03

Среди всех изученных 8 вариантов нами выявлялись пять мутаций - 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, однако преобладающими явились 5382insC (BRCA1) в 8,7% и BRCA1\_4153delA у 2,9% от всех случаев больных раком яичников (табл. 1).

Три варианта BRCA 1,2 также выявлены с низкой частотой - BRCA1 300T>G (Cys61GLY) у 1 % случаев в группе РЯ и не обнаружен среди здоровых; BRCA1\_2080delAи BRCA1\_3819delGTAAA выявлялись по 1,4% среди пациенток РЯ. Среди родственниц пациенток с РЯ был выявлен вариант BRCA\_1 5382insC у 2% женщин. К примеру, по данным возможной связи гена BRCA с развитием рака молочной железы и яичников в России, показана значимость мутации BRCA1\_185 del AG, BRCA2\_6174IT и BRCA1\_3875del GTAAA, однако в нашем исследовании эти варианты не

выявлены ни в одном случае, что указывает на нецелесообразность включения данных вариантов генодиагностические панели при раке яичника.

Нами впервые установлен характер генотипической вариабельности гена BRCA 1,2 в Андижанском регионе, как среди пациенток РЯ, так и среди здоровых женщин. Аналогичные результаты были представлены в других странах, где также преобладающим, прогностически значимым вариантом был идентифицирован BRCA1 5382insC.

Кроме того, нами был проведен анализ показателей OR и RR, с целью изучения возможного рискового вклада мутаций BRCA в развитии рака яичника. При анализе групп с РЯ и здорового контроля, показатель RR составил 8,9567, при  $p=0,0305$  (CI95% 1,2297-65,2376), а показатель OR составил 9.8216, при  $p=0,0266$  (CI95% 1,3037-73,9950).

При анализе проведенных хирургических вмешательствах у больных раком яичников с наличием мутации в гене BRCA1.2 радикальная операция (оптимальная циторедукция) была выполнена у 2 (8,6) больных, неоптимальная циторедукцию выполнено у 18 (78,3) больных. В группе с отсутствием мутаций в гене получены следующие результаты: было выполнено у 35 (18.9) (оптимальная циторедукция), у 59(32) и неоптимальная циторедукция было проведено у 91 (49) больных.

Анализ относительного риска (RR) среди оперированных больных с и без наличия мутации в гене BRCA, показал, что выявление мутации достоверно ассоциировано с прогрессированием заболевания: RR=1.2245 при P value <0,0025 (CI95%=1.0737-1.3965).

Наши результаты показали, что объем остаточной опухоли достоверно выше у лиц носителей мутаций в гене, что в свою очередь демонстрирует их роль на прогрессирование процесса и прогнозирование заболевания.

Полный эффект не наблюдался у больных имеющие мутации в гене BRCA 1.2 по сравнению с больными, у которых отсутствовали мутации в гене, где был получен полный эффект у 120 (64,8%,  $P<0,05$ ), прогрессирование процесса наблюдалось у 44(23.7) и у 22(95.5) BRCA12(-,+ соответственно (табл. 2).

**Таблица 2**

**Сравнительный анализ лечебного эффекта в зависимости от наличия мутаций гена BRCA**

Число лиц по BRCA <sub>Ann/ndel</sub> (n)	Эффективность лечения n (%)				
	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование	Общая эффективность
BRCA1.2 <sub>ndel</sub> (23)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	22 (95,5)	1 (4.3)
BRCA1.2 <sub>nn</sub> (185)	120 (64,8)	9 (5,3)	12 (6,4)	44 (23,7)	129 (70,1)*

Примечание: \* - $P<0,05$ .

Наши исследования показали, что случаи с ранним рецидивированием у лиц с мутациями в гене BRCA достоверно отличались среди пациенток без мутаций: 64,2% и 12,4%, соответственно. Показатели относительного риска

при сравнении этих субгрупп составили  $RR= 7,7516$ , при  $P<0,0001$  (CI 95%=5,0772-11,8346). Проведенные расчеты показали, что наличие мутаций связано с процессом рецидивирования в короткие сроки до 6 месяцев, что в свою очередь является одним из важных аспектов ухудшения отдаленных результатов лечения и общей выживаемости больных раком яичников.

Анализ носительства мутаций с учетом процессов метастазирования были получены достоверные различия по частоте встречаемости лиц с/без мутаций в зависимости от метастазирования. Нами показано, что у 8 (34.7) пациенток – носителей мутаций, был выявлен метастаз в ранние сроки, со следующими показателями:  $OR=2,7556$  при  $P<0,0351$  (CI95%=1.0732-7.0750), а у больных с интактным генотипом у 30(16.2).

Таким образом анализ проведенных исследований показал, что более распространенный процесс имели больные с наличием мутации в гене BRCA 1.2, и проводимая химиотерапия была менее эффективной по сравнению с пациентами которые не имели изменения в гене.

Вышесказанное свидетельствуют о том, что наличие мутаций влияет на течение заболевания, и может быть использовано как генетический маркер прогнозирования высокой прогрессии.

В четвертой главе **«Диагностическая значимость гормонального и иммунологического статусов в прогнозе течения и лечения рака яичников»** освещены результаты применения исследования половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, хорионический гонадотропин и пролактин) и иммунологический статус и коррекция иммуностимулятором при комбинированном лечении рака яичника.

Исследование проводилось в зависимости от фазы менструального цикла. Гормон эстрадиол у здоровых исследуемых варьировал от  $96,2\pm 7,4$  пкг/мл до  $139,4\pm 11,3$  пкг/мл в зависимости от фазы цикла. У больных РЯ при рассмотрении в зависимости от стадии процесса были получены следующие данные (при III стадии процесса):  $81,3\pm 10,5$  пкг/мл до  $109,5\pm 9,4$  пкг/мл. Прогестерон у здоровых колебался от  $1,1\pm 0,4$  мг/мл до  $9,1\pm 1,7$  мг/мл (I и II фаза цикла), в то время как у больных с третьей стадией мы получили следующие результаты  $0,9\pm 0,4$  мг/мл до  $5,7\pm 2,1$  мг/мл в обеих фазах менструального цикла. Уровень тестостерона составил  $0,47\pm 0,2$  мг/мл у больных с третьей стадией процесса рака яичников, показатель был ниже референсного значения, такие же показатели были и у здоровых исследуемых женщин  $0,37\pm 0,1$  мг/мл. Хорионический гонадотропин у здоровых варьировал на уровне  $7,4\pm 0,8$ , у больных с раком яичников он имел практически такие же значения, как у здоровых:  $8,7\pm 1,7$ . Анализ показывает, что по уровню содержания половых гормонов достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено. Дальнейшее распространение процесса II-IV стадии процесса не проявляется достоверными отличиями исследуемых гормонов у пациентов и контроля. По уровню содержания половых гормонов в исследуемых группах не было отличий.

Таким образом, у больных раком яичников было тенденция к снижению некоторых гормонов в разных возрастных группах, что говорит о том, что

нет прямой связи возникновения рака яичников при нарушении гормонального баланса и требует дальнейшего и более глубокого изучения причин возникновения ракового процесса в яичниках.

Известно, что ведущее значение в противоопухолевой защите организма придается клеточному звену иммунитета, где ключевую роль играют Т-лимфоциты. Экспрессию Т-клеточных маркеров лимфоцитов определяли по относительному числу CD3+ Т-лимфоцитов, CD4+ Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, а также по значению соотношения CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс – ИРИ).

Как видно, при РЯ наблюдалось достоверное снижение общего числа лимфоцитов. Так, относительные и абсолютные содержания лимфоцитов были достоверно снижены  $5429,8 \pm 44,0$  по сравнению с данными группы контроля  $6299 \pm 40$  ( $p < 0,05$ ).

Соотношение CD4+/CD8+ (ИРИ) было достоверно подавлено в сравнении со значением контрольной группы в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). У большей части пациентов иммунорегуляторный индекс был ниже 1,0. Очевидно, снижение ИРИ наблюдалось за счет подавления относительного числа Т-хелперов и повышения относительного содержания Т- супрессоров.

Уровень IgG в сыворотке крови у больных РЯ составил  $998,6 \pm 82,4$  мг%, Изучение IgA и IgM в сыворотке крови достоверно различались с данными контрольной группы, что свидетельствовало о наличии хронического воспалительного процесса на слизистых оболочках. При этом уровень иммуноглобулина G достоверно не отличался, что опять так же указывало на неизменность количества В-лимфоцитов у больных РЯ.

Химиотерапия, занимает важное место в комбинированном лечении больных раком яичников. Она, может быть использована с неоадьювантной целью перед операцией и с профилактической и лечебной целями АПХТ после операции. Полихимиотерапию проводили на фоне иммунотерапии Вифероном по схеме (1000000МЕ суппозитория 1 раз в сутки №10). Затем была циторедуктивная операция в объеме ампутации или экстирпации матки с придатками, резекция свободного края большого сальника, с последующим проведением 6-8 курсов адьювантной ПХТ с теми же схемами.

Неоадьювантную полихимиотерапию провели 153 больным, которые имели распространенный процесс, IIb, IIc, III стадией. Все проведенные курсы полихимиотерапии были проведены на фоне иммуностимулятора. Группу контроля составили 78 больных, получившие полихимиотерапию без иммуностимулятора.

Полученные нами результаты показали, что в среднем содержание лейкоцитов было достоверно понижено в группе больных раком яичников по сравнению с данными контрольной группы. Количество лейкоцитов в группе больных РЯ до лечения составило  $5275,8 \pm 242,6$  кл/мкл, тогда как в контрольной группе этот показатель составил  $6500 \pm 295,0$  кл/мкл ( $p < 0,05$ ). В группе больных РЯ после лечения данный показатель составил  $5920 \pm 251,45$  кл/мкл, что не имело достоверной разницы между двумя исследуемыми группами больных.

При РЯ наблюдалось достоверное подавление общего числа лимфоцитов. Так, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов были достоверно снижены по сравнению с данными группы контроля ( $p < 0,05$ ). Видно, что после лечения Вифероном относительное и абсолютное число лимфоцитов было повышено и приближено к значениям нормы и составило  $27,8 \pm 0,55\%$  и  $1870 \pm 125,0$  кл/мкл.

Так, анализ Т-клеточного звена иммунитета показал, что относительное содержание Т-лимфоцитов у пациенток РЯ было значительно ниже значений контрольной группы. Абсолютные значения Т-лимфоцитов у больных РЯ и в группе здоровых лиц достоверно различались между собой ( $p < 0,05$ ), относительное число Т-лимфоцитов в группе РЯ до лечения составило  $47,66 \pm 1,83\%$  против  $59,4 \pm 1,48\%$  значения нормы ( $p < 0,05$ ).

После лечения суппозиториями Виферона сывороточные концентрации иммуноглобулинов также приблизились к норме, т.к. до лечения эти показатели достоверно были снижены относительно контрольной группы. Так, до лечения уровень IgG в сыворотке крови составил  $998,6 \pm 82,4$  мг%, а после лечения Вифероном -  $1005,2 \pm 122,4$  мг%. Изучение IgA и IgM в сыворотке крови до лечения достоверно различались с данными контрольной группы.

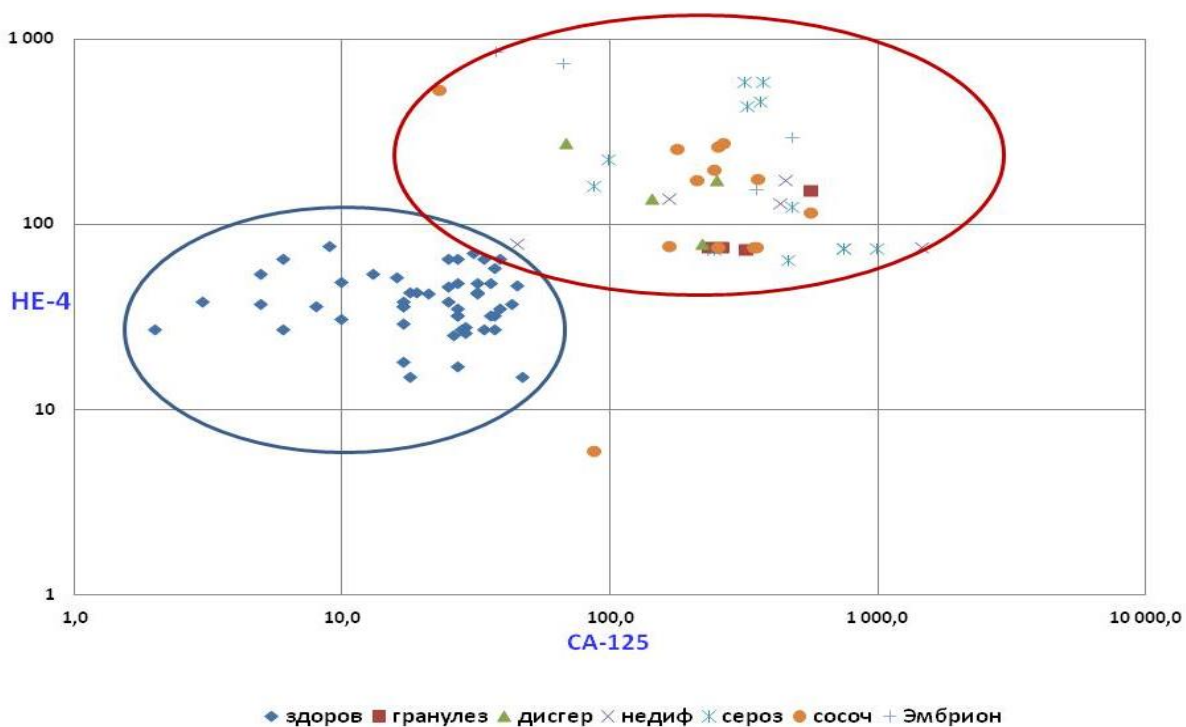
Пятая глава диссертации **«Комплексное изучение и оценка значимых онкорегуляторных показателей в диагностике и лечении рака яичников»** посвящена изучению показателей опухолевых маркеров (СА125, НЕ4 с расчетом индекса ROMA) и психологический профиль больных РЯ.

В нашем исследовании всем исследуемым (245 чел.) проведено 6 кратное исследование опухолевого маркера СА-125 и 178 больным был исследован НЕ-4, кратность которого составила 2 раза в течении двух месяцев. Также в исследование были включены (родственники первой линии родства) РЯ для сравнительной оценки анализов и выявления риска к злокачественной патологии яичников. У 73 (29.7) больных значение СА-125 было повышено на 30% в интервале 35-200 ед/мл, что составило в среднем –  $88,4 \pm 23,0$  ед/мл, повышение на 32 % выявлено у 94 (38.3) больных значение СА-125 было  $>200$  ед/мл, и среднее значение у них составило  $171,35 \pm 36,7$  ед/мл. У 78 (31.8) больных отмечалось повышение на 38% и уровень достигал  $>601,25 \pm 107,6$  ед/мл. Максимальное значение СА-125 было у больных с недифференцированной формой рака яичников с рецидивом образования – 1805 ед/мл. В то же время среди здоровых, показатели СА-125 составили  $25,36 \pm 3.18$  ед/мл.

При анализе данных исследований на опухолевой маркер НЕ-4 было установлено, что средний уровень НЕ-4 у 53 (29.7) пациентов составил  $214,35 \pm 37,44$  пМоль/мл. Повышение на 32% у 57 (32) больных значение НЕ-4 составило  $238,0 \pm 80,1$  пМоль/мл, у 68 (38) больных повышение маркера НЕ4 на 38 % и составляло  $>300$  пМоль/мл и значение в данной группе составило -  $498,65 \pm 85,14$  пМоль. Маркер НЕ-4 среди пациенток с РЯ был в 4 раза выше по отношению к контрольной группе. Максимальное значение НЕ-4 было у больной с серозной формой рака яичников при прогрессировании процесса –

свыше 1500 пМоль/мл. В тоже время у здоровых показатели HE-4 не превышали  $53,14 \pm 4,69$  пМоль/мл. Повышением уровня СА-125 на патологический неопухоловый процесс отреагировали 10 (12.5) из 80 здоровых. Уровень HE-4 практически не реагировал на неопухоловые заболевания яичников. Концентрация HE-4 выше референтного значения на 5-10 пмоль/л отмечена у 2 (2.5) пациенток репродуктивного возраста с доброкачественным процессом и образованием яичника в последующем был установлен злокачественный процесс яичников. Рассмотрение коррелятивной ассоциации между двумя маркерами показало, что обнаружена корреляция между СА-125 и HE-4, что это указывает на взаимодополняемую диагностическую значимость и необходимость проводить обследования обоих маркеров в совокупности.

Минимальные референтные значения определялись при эндометриоидных и муцинозных формах рака яичников. При рассмотрении корреляции онкомаркеров HE-4 и СА-125 нами не обнаружены отчетливого группирования в зависимости от стадии заболевания. В группе со злокачественными опухолями яичников по всем стадиям отмечается тенденция обратной линейной корреляции ( $R_2=0,17$ ).



**Рис. 1. Соотношение HE-4 и СА-125 среди здоровых и больных РЯ по гистологическим формам**

Клинически подтвержденные рецидивы заболевания сопровождались повышением уровней обоих маркеров. Одновременное использование указанных онкомаркеров повышает диагностическую точность установления эпителиальной формы рака яичников при распространенном процессе. Как видно из графика (рис. 1), соотношения онкомаркеров HE-4 и СА-125 в

группе здоровых создает отчетливый кластер, который отличается от групп больных РЯ.

Внутри кластера больных РЯ не отмечается тенденция отдельных кластеров в зависимости от гистологических форм, также между рассматриваемыми онкомаркерами не существует линейной корреляции, за исключением гранулезоклеточной формы рака яичника, где отмечается тенденция прямой линии корреляции ( $R^2=0,93$ ). В сосочковой и серозной формах отмечается тенденция к обратной корреляции:  $R^2=0,16$  и  $R^2=0,14$ , соответственно.

Интерес также представляет изучение опухолевых маркеров в зависимости от носительства мутации в гене BRCA1,2 и его отсутствием у больных РЯ. Нами изучен уровень онкомаркера СА-125 с наличием и без мутации в гене BRCA1,2. При анализе сравнительных показателей с использованием статистики относительного риска прогрессирования (Relativ Risk), получены следующие результаты: у больных с первой стадией уровень опухолевого маркера СА-125 при сравнении больными имеющими мутации и отсутствием его  $RR=5.6749$ ,  $P=0.0008$ , доверительный интервал CI 95% составил от 2.0502-5.7081. При сравнении II стадии процесса мы получили следующие данные  $RR=1.3869$ ,  $P=0.0677$ , доверительный интервал составил CI 95% 0.1397-1.0716, при III стадии  $RR=2.6857$ ,  $P=0.0002$  и CI 95% 1.6031-4.4995. Это показывает, наличие достоверных значений особенно при I стадии заболевания. Повышение маркера может служить признаком для выявления на ранних стадиях процесса, особенно эпителиальных форм РЯ.

Если при I стадии процесса у больных с мутациями в гене BRCA1,2 показатель СА125 достигало  $224\pm 194$  ед/мл, то у больных с отсутствием мутаций значения этого онкомаркера варьировало от 58 ед/мл до 67 ед/мл. При III-IV стадии процесса отмечалась тенденция повышения маркера СА-125, у больных с BRCA (+) значения были выше, и достигали  $3200\pm 1350$  ед/мл в сравнении с больными BRCA(-), где уровень был  $510\pm 230$  ед/мл.

При рассмотрении изменений уровня опухолевого маркера HE-4 у больных с наличием мутации в гене BRCA1 выявлено, что даже при ранних стадиях РЯ отмечается повышение этого маркера в менопаузальном и постменопаузальном периоде. У больных с мутацией в гене уровень опухолевого маркера HE-4 на ранних стадиях процесса составил  $178\pm 90$  пмоль/л, в то время как у больных РЯ без мутации составил  $140\pm 86$  пмоль/л. Отмечается тенденция повышения маркера в более поздних (III-IV ст.  $N=79$  (44.3)) стадиях, что составило  $2345\pm 600$  пМоль /л при BRCA1,2 (+), и  $1235\pm 560$  пмоль/л при BRCA1,2 (-), соответственно.

Сравнительный анализ показателей HE-4 относительного риска (RR) в зависимости от стадии процесса показал: встречаемость высокого уровня опухолевого маркера HE-4 у больных с первой стадией РЯ неблагоприятным генотипом BCRA была достоверно выше, чем у аналогичных пациентов с нормальным генотипом -  $RR=2.1449$  при  $P<0.0001$ , (CI 95% = 1.5250-3.0168). При сравнении по этим показателям с II стадией процесса было получены:  $RR=1.0209$  показатели составили  $P=0.045$  (CI95%=0.1387-1.0819), а при III и

IV стадиях показатели были:  $RR=3.6857$  при  $P=0.0002$  ( $CI\ 95\%=1.7041-4.6995$ ). Наш анализ показал, что наиболее значим данный онкомаркер на I и запущенных стадиях РЯ, что можно принять как необходимость использовать HE-4 для раннего выявления процесса и в оценке эффективности лечения при запущенных формах рака яичника.

Если рассматривать диагностическую значимость HE-4 и CA-125, как самостоятельные тесты, то наши данные показывают, что HE-4 обладал большей чувствительностью, чем CA-125, так он был достоверно значим во всех стадиях заболевания. При запущенных стадиях процесса и/или неэффективности полихимиотерапии нами отмечался прогрессирующий рост HE-4 в пределах от 600 до 2345 пмоль/л., при норме  $53,14\pm 4,69$  пмоль/л. Это говорит о необходимости включения онкомаркера HE-4 в диагностический мониторинг для диагностики доклинических проявлений РЯ, так как наши исследования показали, что данный маркер играет большую роль в дифференциальной диагностике РЯ с другими образованиями яичников.

При исследовании больных раком яичников индекс ROMA (Risk ovarian malignance algoritm) варьировало от 16,4% до 98,3%, в зависимости от пре или постменопаузы и получения лечения. После радикального оперативного вмешательства или проведения полихимиотерапии это значение снижалось до нормального уровня. Пациенты, получившие полный курс комбинированного лечения и находившиеся под наблюдением у 149(60) показали постепенное повышение индекса ROMA. Доклиническое повышение явилась показанием для дообследования больных с целью выявления рецидива заболевания для проведения соответствующего специализированного лечения.

Сравнительный анализ относительного риска и отношения шансов по показателю ROMA среди больных и здоровых показал, что данный индекс имеет высокую, достоверную значимость:  $RR=28.75$  при  $P<0.0001$  ( $CI95\%=7.3040-115.1652$ ) и  $OR=99.6667$  при  $P<0.0001$  ( $CI95\%=23.9807-414.2273$ ).

Среди здоровых лиц изученные онкомаркеры выявлялись по-разному: CA-125 был повышен у 10(20%), HE-4 у 2 (4%) и ROMA 2 (2.5%). У здоровых исследуемых с повышенными маркерами было проведено тщательное обследование для исключения злокачественной патологии и были выявлены неспецифические воспалительные процессы малого таза. Уровни HE-4 почти не менялись при воспалительных процессах.

Анализ результатов показателей индекса ROMA у здоровых женщин 80(100) повышен у 2 пациенток (2.5%), и при последующем наблюдении у одной из них диагностировано злокачественное образование яичников на ранней стадии, а у второй пациентки с повышенным показателем индекса обнаружено доброкачественное образование яичника, и после лечения данный индекс также нормализовался.

Таким образом, больные РЯ с мутацией в гене BRCA1 являются «маркероположительными» и даже при начальных стадиях заболевания маркеры HE-4 и CA-125 могут использоваться как в диагностике так мониторинге течения заболевания.



В пятой главе также нами было изучено психосоматическое состояние больных РЯ.

В настоящее время медицина занимается последствиями (проявляющимися в виде болезней) взаимодействия комплекса человек-среда, при этом формирующей среде с позиции медицины не уделяется никакого внимания. Одним из центральных элементов, связывающих человека со средой, является психика. Механизмы нейроэндокринной регуляции физиологии человека тесно связаны с психикой. В связи с этим есть необходимость изучения и интеграции этого фактора во все аспекты клинической деятельности.

В связи с изложенным, нами была предпринята попытка изучения особенности психоэмоционального профиля (ПЭП) больных раком яичников в отдаленном периоде (через 12-15 месяцев после завершения лечения). Нами было проведено психологическое обследование 50 женщин в возрасте от 21 до 85 лет с верифицированным диагнозом рак яичников, которые проходили лечение и наблюдались после его завершения в АООД 2015 по 2016 г. В контрольную группу вошли здоровые женщины не имеющие в анамнезе онкологических и психиатрических заболеваний, а также не предъявляющих жалобы на состояние здоровья на момент обследования. Оценка ПЭП больных раком яичников осуществлялась с помощью методики Люшера, Спилберга и Гамильтона. При анализе анкетных данных и проведенных по методикам Люшера, Спилберга и Гамильтона тестов было установлено, что пациентки с РЯ имели более выраженную тревожность и депрессивный синдром. Мы провели анкетирование на выявление черт личности способствующих заболеванию, согласно интерпретации по Люшеру:

1. Негативное отношение к себе и окружающим;
2. Упрямство и негибкость характера;
3. Разочарование и подозрительность;
4. Злопамятность и неспособность прощать;
5. Чувство вины и самобичевание;
6. Ранимость и обидчивость;
7. Озабоченность и неуверенность;
8. Ослабленный контроль за своими чувствами;
9. Нестабильность и агрессивность;
10. Возбудимость и нервозность.
11. Привычка к нерациональному питанию

У всех исследуемых больных наблюдалось 6 или 7 черт. Согласно литературе наличие какой-либо из указанных черт характера снижает сопротивляемость организма и в долгосрочной перспективе приводит к болезням (в том числе и раку). У обследованных здоровых выявлено не больше 2 черт в большинстве случаев.

При анализе состоянии тревожности выявлена тенденция выраженности тревожного состояния, коррелирующая с наличием заболевания. В группе здоровых наблюдалось выраженное отличие от группы больных, которое выражалось в превалировании людей с низким уровнем тревожности. При

этом у здоровых лиц, большинство имело низкую тревожность по сравнению с группой молодых, где большинство наблюдаемых находилось в группе умеренной тревожности. Значительные отклонения от уровня умеренной тревожности требуют особого внимания; высокая тревожность предполагает склонность к появлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности. В этом случае следует снизить субъективную значимость ситуации и задач и перенести акцент на осмысление деятельности и формирование чувства уверенности в успехе.

При рассмотрении тревожности больных мы использовали таблицу Спилберга – Ханина, при которой наблюдались следующие результаты: у больных с раком яичников высокая тревожность наблюдалась у 32 (64%), у здоровых долгожителей - 2 (4%), у молодых – 7 (14%), высокая тревожность у больных по сравнению с здоровыми: 2(4%) - у здоровых долгожителей и 7 (14%) у молодых здоровых. Это, говорит о том, что пациенты со злокачественными новообразованиями нуждаются в серьезной психологической поддержке вне зависимости от этапа заболевания.

Тяжелые депрессивные эпизоды – 47 (94%) встречался у больных раком яичников чаще, чем у здоровых, где практически не наблюдалось тяжелого депрессивного состояния. Умеренные депрессивные эпизоды имели различия при сравнительной оценке у здоровых долгожителей и молодых. У здоровых долгожителей умеренно депрессивный синдром обнаружился у 7 человек (14%), в то время как у молодых здоровых он был на 1.4 был выше, что составило 10 человек (20%).

Таким образом, при анкетировании исследуемых, можно отметить такие личностные особенности больных с РЯ, как депрессивность (86%), тревожность (98%), чрезмерная чувствительность к обидам (100%), эмоциональная лабильность (75%), напряженность (40%), раздражительность (80%), неуверенность (60%), подавленность (100%).

В настоящее время в условиях нашей клинической практики, клиницистами применяется деонтологическая стратегия, не предусматривающая сообщение самому пациенту точного диагноза, а также статистических данных по поводу прогноза выживаемости при данной форме и стадии процесса. Вместо этого проводится беседа с родственниками, но не с самим пациентом. В результате такой тактики, пациенты испытывают повышенную степень тревожности, легко обнадеживаются при позитивной динамике и глубоко разочаровываются при развитии симптоматики, что приводит к депрессивным состояниям, либо отрицанию объективного состояния и поиску внешних причин. В некоторых случаях поведение больных выражалось в отчаянном поиске путей излечения любыми способами, включая альтернативную медицину и способы, которые могут заключать в себе опасность. Таким образом, на основании изучения мировой практики мы предлагаем к рассмотрению применение индивидуально-ориентированной стратегии собеседования и оповещения больного относительно диагноза и прогноза. Для этого необходимо ввести соответствующий необходимый тренинг по психологии для практикующих клиницистов онкологов.

Исходя из проведенных исследований, предлагаются следующие комплексные мероприятия по первичной диагностике; генетическое типирование BRCA1,2 на выявление мутации, исследование иммунологического статуса, определение опухолевых маркеров СА-125 и НЕ-4, определение индекса ROMA. Разработанный мониторинг позволит определять группы повышенного и пониженного риска РЯ у женщин с наследственной предрасположенностью, а также спорадические формы эпителиального рака яичника. Впервые обратившиеся женщины репродуктивного или постменопаузального возраста, при нормальных показателях ROMA, иммунорегуляторного индекса с отрицательным генотипом и имеющие увеличенный яичник (более 5 см), должны проходить соответствующее консервативное лечение, с дальнейшим наблюдением в течении 3 лет. Если у больной после лечения уменьшается размер яичника до нормы, а показатели предложенного комплекса не изменяются, то пациентка считается здоровой. Если прирост превышает 20% ДУ, не поддается консервативному лечению, рекомендуется наблюдение в течение 6 месяцев. При непрекращающемся росте ДУ, необходимо провести диагностическую лапароскопию с забором биопсии, при необходимости удалить яичник. Помощь психолога необходима при психологической подготовке пациентки к предстоящему лечению или оперативному вмешательству, так как поддержка психолога может повлиять на эффективность постановки диагноза и проведение лечения с профилактической точки зрения (рис. 2).



Рис. 2. Доклиническое выявление ранних форм рака яичника среди здоровой популяции.

Кроме этого, перспективным является диагностирование доклинического проявления на этапе заболевания. На основании выше изложенных данных, можно рекомендовать при наследственных формах РЯ при эпителиальных опухолях комплекс СА125 и НЕ4 для раннего диагностирования на доклиническом этапе рецидивирования или прогрессирования процесса при РЯ.

Повышение ДУ показателя ROMA, понижение иммунорегуляторного индекса до  $>1$ , с наличием мутации в гене или отсутствие его, говорит о доклиническом проявлении рецидива и имеет прогностическое значение. Анализ полученных результатов показал, что у 7 (28,0%) пациенток с уровнем менее 1/2 ДУ и ежемесячным приростом менее 20% от предыдущего значения маркера, рецидива ближайšie 28 месяцев не наблюдалось. Если прирост превышал 20%, рецидив был диагностирован через 24 месяца у 8 (32,0%) пациенток. У 6 (24,0%) пациенток со значением 1/2 прироста ДУ свыше 20% в месяц, рецидив регистрировался в ближайšie 12 мес., а у 4 (16,0%) при повышенном ДУ маркера и при приросте свыше 20%, рецидив обнаружили спустя 6 мес. Но особое значение имеет прогноз больных, имеющих мутации в гене BRCA1,2, в таких случаях мы рекомендуем тщательный подбор химиопрепаратов в комплексе с применением препаратов поддерживающих иммунную систему, а также включение таргетной терапии.

Очевидно, что использование комплекса позволяет не только диагностировать наличие рецидива с достаточно высокой точностью, но и с большей вероятностью прогнозировать его развитие.

Необходимо обратить особое внимание на пациенток, имеющих мутации в гене BRCA1,2 из-за вероятности плохого прогноза. В таких случаях при постоянном росте ДУ ROMA, нет необходимости наблюдения в течении долгого периода, нужно своевременно начать лечение с учетом индивидуального подхода к каждому пациенту.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из 208 пациенток РЯ у 11.1% лиц были выявлены 5 из 8 мутаций гена BRCA 1,2— 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, преобладающими явились 5382insC (BRCA1) в 8,7% и BRCA1\_4153delA у 2,9% от всех случаев больных раком яичников. Среди 80 здоровых родственниц был выявлен вариант BRCA\_1 5382insC у 1(1,25%) женщин.

2. Изучение вклада мутаций BRCA в развитии рака яичников, показало, что неблагоприятный генотип имеет высокий, статистически значимый коэффициент риска развития РЯ: RR составил 8,9567, при  $p=0,0305$  и OR составил 9.8216, при  $p=0,0266$ .

3. Анализ относительного риска (RR) среди прооперированных больных с/без наличия мутации в гене BRCA, показал, что наличие мутации достоверно ассоциировано с прогрессированием заболевания: RR=1.2245 при  $P \text{ value}<0,0025$ . Среди лиц – носителей мутаций в гене BRCA случаи с ранним рецидивированием достоверно отличались среди пациенток без

мутаций: 64,2% и 12,4%, соответственно. Показатели относительного риска при сравнении этих субгрупп составили  $RR= 7.7516$ , при  $P<0,0001$  ( $CI\ 95\%=5.0772-11.8346$ ).

4. При изучении гормонального фона в группах больных с различными гистологическими формами, повышенный уровень прогестерона обнаружен у больных с дисгерминаомами в 9 из 16 случаев (56,3%), гормон эстрадиол повышен в эмбриональных формах опухоли у 3 из 8 (37,5%), отмечались понижения уровня пролактина и тестостерона во всех гистологических формах.

5. При РЯ наблюдалось достоверно значимое понижение общего числа лимфоцитов. Относительное и абсолютное содержание всех показателей Т-клеточного звена были достоверно снижены по сравнению с данными группы контроля ( $p<0,05$ ). После лечения Вифероном относительное и абсолютное число лимфоцитов было повышено и приближено к значениям нормы и составило  $27,8\pm 0,55\%$  и  $1870\pm 125,0$  кл/мкл и относительное число Т-хелперов составило  $28,5\pm 1,42\%$ , что было приближено к значению контрольной группы. Уровень IgG в сыворотке крови составил  $998,6\pm 82,4$  мг%, а после лечения Вифероном -  $1005,2\pm 122,4$  мг%. Изучение IgA и IgM в сыворотке крови до лечения достоверно различались с данными контрольной группы.

6. Сочетанное определение двух маркеров СА-125 и НЕ-4, а также критерий их соотношения (ROMA) значительно повышает диагностическую значимость обоих тестов по взаимодополняющему принципу, как для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, так и для мониторинга эффективности терапии рака яичников. При рассмотрении корреляции онкомаркеров НЕ-4 и Са-125 в группе раковых больных по всем стадиям отмечается тенденция обратной линейной корреляции ( $R^2=0,17$ ). Анализ диагностической значимости индекса ROMA показали высокую, достоверную значимость:  $RR=28.75$  при  $P<0.0001$  и  $OR=99.6667$  при  $P<0.0001$ .

7. Индекс ROMA в различных стадиях опухолевого процесса был достоверно высок среди пациенток с I ранними стадиями опухолевого процесса (данные варьировали в зависимости от пре и пост менопаузы) -  $RR=5.6749$  при  $P<0.0001$ , среди лиц на II стадии -  $RR=1.3869$  при  $P=0.0677$ , и при III и IV стадии процесса  $RR=2.6857$  при  $P=0.0002$ .

8. На основании анкетированных данных и индивидуальных бесед, во всех случаях были выявлены признаки когнитивного диссонанса и синдрома жертвы, как факторы, объединяющие больных вне зависимости от внешней среды. При оценке тревожности и депрессивного состояния больных с РЯ по сравнению с здоровыми отмечаются статистически достоверное повышение значений шкал, депрессии и уровня тревожности ( $p<0,05$ ). Предшествующие болезни длительные депрессивные реакции (94%) и высокий уровень личностной тревожности (64%).

9. Генотипирование 5 мутаций BRCA 1,2, исследование комплекса СА-125 и HE-4 с вычислением индекса ROMA, и иммунологического статуса позволяют диагностировать РЯ не только на ранних стадиях заболевания, но и прогнозировать рецидивирование заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC  
and PRACTICAL MEDICAL CENTER OF SURGERY NAMED after  
ACADEMICIAN V.VAKHIDOV and TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**MAMARASULOVA DILFUZAHON ZAKIRJANOVNA**

**MOLECULAR- GENETIC AND HORMONAL ASPECTS IN EARLY  
DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH OVARIAN  
CANCER**

**14.00.14 – Oncology**

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

**TASHKENT – 2018**

**Subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the №B2017.1.DSc/Tib87.**

The doctoral dissertation carried out at the Andijan state medical institute.

Abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian and English (abstract)) on the web page of the Scientific Council ([www.rscs.uz](http://www.rscs.uz)) and Informational and educational portal «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Research consultant:** **Yuldasheva Nargiza Shavkatovna**  
doctor of medical science

**Official opponents:** **Svyatova Gulnara Salavatovna**  
doctor of medical science, professor

**Mamadaliyeva Yashnar Mamasaliyevna**  
doctor of medical science

**Polatova Jamila Shogayrayovna**  
doctor of medical science

**Leading organization:** **SBHCI «Clinical oncological dispensary №1» (Russian Federation)**

The defense will be take place on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 at \_\_\_ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov and Tashkent Medical Academy. (Address: 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str. 10, Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov; Phone: (99891) 227-69-10; fax: (99871) 227-26-42; e-mail: [cs.75@mail.ru](mailto:cs.75@mail.ru)).

The doctoral dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov (Registration number №27), (Adress 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str., 10. Phone: (99871) 227-69-10; fax (99871) 227-26-42).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018.  
(mailing report № \_\_\_ of \_\_\_\_\_ 2018).

**F.G. Nazirov**

Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor, academician

**A.Kh. Babadjanov**

Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine

**A.V. Devyatov**

Chairman of the scientific seminar at the scientific council to award a scientific degrees, doctor of medicine, professor



## INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

**The aim of the research work** is to develop an algorithm for early diagnosis and treatment of ovarian cancer based on a comprehensive assessment of hereditary factors (BRCA1,2), hormonal, immunological and psychoemotional status of patients with various forms of ovarian cancer.

**Research objectives:** were 245 patients with ovarian cancer treated at the Andijan Regional Oncology Dispensary for the period from 2008 to 2015, and 80 healthy women who are relatives of the first line.

**The scientific novelty of the research consists of following:**

the analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of the polymorphic genes BRCA1, BRCA2 (4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 185delAG, 6174delT) among women with different phenotypic variants of OC and healthy individuals resulted in the identification of genetic markers of increased risk of development RY in the Uzbek population;

the complex estimation of a hormonal profile of a blood serum at OC with an unfavorable genotype BRCA1,2 at women and healthy patients of the first line of relationship is developed;

the features of the qualitative and quantitative spectrum of the mutation in the BRCA1, 2 gene, oncologic markers, hormonal, immunoregulatory parameters, as well as their pathogenetic and regulatory information in the OC;

the specific features of the quantitative parameters of the T-cell link of the immune status in patients with ovarian cancer have been determined, and the effect of the progression of the oncological process on the decrease in the number of T-helpers and an increase in the relative content of T suppressors has been proved;

a comparative analysis of the psychosomatic profile of patients and healthy women using the techniques of Lusher, Hamilton and Spielberg;

stages of examination, treatment and prevention of ovarian cancer have been developed from the point of view of disclosure of the most important moments of the pathogenesis of the disease, allowing to optimize the sequence of diagnostic measures with the possibility of early verification of the diagnosis.

**Introduction of the results of the research.** Based on the results of a scientific study to improve the results of early diagnosis and treatment of OC:

methodical recommendations "The importance of genetic mutations BRCA 1,2 in the diagnosis of ovarian cancer" (reference of the Ministry of Health No. 8 N-d / 25 of February 2, 2014). The suggested recommendations allowed to improve the quality of early diagnosis of ovarian cancer from 65% to 78%;

programs were developed "Application of genetic mutations BRCA1, BRCA2 and tumor markers with calculation of ROMA values, for early diagnosis of ovarian cancer", " Modeling program for molecular and genetic aspects in the diagnosis and treatment of ovarian cancer", "The modeling program of adjuvant and neoadjuvant and symptomatic chronochemotherapy of locally distributed forms cancer of the ovaries, cervix and vulva "(certificate of the Ministry of Health No. 8 N-d / 25 of February 2, 2014). Proposed programs allow to establish the

features of the qualitative and quantitative spectrum of hormonal, immunoregulatory and oncologic markers in ovarian cancer and to improve the quality of diagnosis by 18.5%;

An approach to the use of high-dosage chemotherapy and a technique for modeling adjuvant and neoadjuvant chronochemotherapy with locally advanced forms of ovarian, cervical and vulvar cancers have been developed (reference from the Ministry of Health No. 8 N-d / 25, February 2, 2014). The proposed methods allowed to improve the immediate results of diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer;

The obtained scientific results of the thesis on the study of moleculo-genetic and hormonal aspects of early diagnosis and treatment of ovarian cancer have been introduced into practical health care activities, in particular, the Andijan Regional Oncology Center, the Namangan Regional Oncology Clinic, the Fergana Regional Oncology Center (certificate of the Ministry of Health No. 8 H- d / 25 of February 2, 2014). The application of the proposed integrated approach in the diagnosis and complex treatment of patients with ovarian cancer has allowed to improve the immediate and long-term results and to increase the positive indicator of the quality of care provided from 50.9% to 73.9%. The obtained results of the study allowed to improve the quality of diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer, optimize treatment tactics, reduce the frequency of relapses and metastases of the tumor, reduce mortality and increase life expectancy.

**Structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of cited literature. The volume of the text material is 206 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мамарасулова Д.З., Юлдашева Н.Ш. Неoadьювантная химиотерапия и результаты операций у больных раком яичников. // Медицинский журнал Узбекистана. -Ташкент, 2007 - № 6.- С. 14-15 (14.00.00, №8).
2. Мамарасулова Д.З., Хасанов Д.Ш.Тухумдон ракининг даволашга янгича ендашув. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2014 - № 1.- С. 69-72. (14.00.00, №14).
3. Мамарасулова Д.З., Яккуббекова С.Т. Изменения в яичниках в постменопаузальный период при эхографическом исследовании // Uzbekiston terapiya axborotnomasi. - Ташкент, 2015 - №3.- С. 250-252. (14.00.00, № 7).
4. Мамарасулова Д.З., Хасанов Д.Ш., Зияева С.Т.Хирургическое лечение рака яичников.// Uzbekiston terapiya axborotnomasi. – Ташкент , 2015 - №3. - С.253-254. (14.00.00, № 7).
5. Мамарасулова Д.З., Джалалова Ф.М., Зияева С.Т. Эндокринологические особенности постменопаузы в аспекте канцерогенеза. // Uzbekiston terapiya axborotnomasi. – Ташкент, 2015 - №2. - С. 256-257. (14.00.00, № 7).
6. Худайбердиева Г., Якуббекова С.Т., Мамарасулова Д.З.Анализ анамнестических данных больных раком яичников находящихся на “D” учете в Андижанском областном онкологическом диспансере. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. - №3. - С.264-266. (14.00.00, №15).
7. Мамарасулова Д.З., Эргашева З.А., Азизов Ю.Д. Оценка генетического риска развития рака яичника- мутации генов BRCA1, BRCA2 в Андижанской области. // Клиническая онкология. – Киев , 2016 - № 2. - С. 37-39(14.00.00, № 68).
8. Мамарасулова Д.З., Набиева Д. Исследование гормонального статуса у больных раком яичников с различными гистологическими видами опухоли // Журнал клинической и теоретической медицины.– Ташкент № 4 , - С 133-136. (14.00.00, №3).
9. Мамарасулова Д.З., Р.А Хакимова., З.А Эргашева.Онкомаркеры СА125 и НЕ4 и их диагностическая ценность у больных раком яичника. // Клиническая онкология. – Киев , 2016 - № 3. - С. 55-56. (14.00.00, № 68).
10. Mamarasulova D.Z., Ergasheva Z.A.,Ziyaeva S.T. Evolution of the result of treatment in patients with locally common forms of ovarian cancer in andijan regional oncological dispancery// European science review . – Vienna, 2016 –№ 3-4 (March – April). - P. 131-132. (14.00.00, № 19).
11. Mamarasulova D.Z., Ergasheva Z.A. Assessment of BRCA1,2 gene mutation as genetic risk factor for ovarian cancer. // European science review . – Vienna, 2016 –№ 5-6(May – June). - P. 70-73. (14.00.00, № 19).

12. Мамарасулова Д.З., Хакимова Р.А., Эргашева З.А. Онкомаркеры СА 125 и HE 4 и их диагностическая ценность у больных раком яичника // Клиническая онкология. – Киев, 2016 - № 3. - С. 1-2. (14.00.00, № 68).

13. Мамарасулова Д.З., Набиева Д.У. Генетические мутации у больных раком яичников //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2016, (3). – С144-147. (14.00.00, № 3).

14. Каримов М.А., Мамарасулова Д.З., Турсунов Г.А. Онкологияда хронохимиотерапиянинг токсик асоратларини баҳолаш.//Uzbekiston terapiya axborotnomasi - Ташкент, 2015 - № 3. - С. 215-218. (14.00.00, № 7).

15. Mamarasulova D.Z. Personalized medicine: new or well-forgotten old?// European science review . – Vienna, 2017 –№ 3-4 (March- April).-P. 51-54. (14.00.00, № 19).

16. Мамарасулова Д.З., Юлдашева Н.Ш. Противоопухолевой иммунитет больных раком яичника. // Клиническая онкология. – Киев, 2016 - № 2. - С. 1-2. (14.00.00, № 68).

### **II бўлим (II часть; II part)**

17. Мамарасулова Д.З. Значение генетических мутаций BRCA1,2 в диагностике рака яичников.// Методические рекомендации. – Ташкент, 2014.

18. Мамарасулова Д.З. Применение генетических мутаций BRCA1 BRCA2 и опухолевых маркеров с вычислением значений ROMA для ранней диагностики рака яичников // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, Патент РУз. 25.04.2016г., № DGU 03720.

19. Юлдашева Н.Ш., Мамарасулова Д.З. Программа моделирования молекулярно-генетических и гормональных аспектов в диагностике и лечения рака яичников. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, 03.09.2015г. № DGU . 03092

20. Юлдашева Н.Ш., Зияева С.Т., Каримов М.А., Мамарасулова Д.З. Программа моделирования адьювантной и неоадьювантной и симптоматической хронохимиотерапии местнораспространенных форм- рака яичников, шейки матки и вульвы. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, 09.03.2015г. DGU .03088

21. Юлдашева Н.Ш., Мамарасулова Д.З., Абдуганиева М.О. Лекарственная резистентность у больных с местнораспространенным раком яичников. // Вісник проблем біології медицини, журнал № 2. – Украина 2013. – С,216-220.

22. Мамарасулова Д.З. Лечение рака яичников после нерадикальных операций // Монография . LAP Lambert Academing publishing. Bahnhof strabe 28, 66111 Saarbrucken, - Deutschland.-2016. P-69.

23. Мамарасулова Д.З. Эпидемиологический подход к возникновению рака яичников. // Журнал Вестник врача №3 . –Самарканд, 2009. -С, 2007. - С.218-220.

24. Мамарасулова Д.З. Оценка риска заболеть раком яичников по данным индивидуального семейного анамнеза. // Ранняя диагностика

злокачественных новообразований и современные подходы к лечению распространенных форм рака различной локализации, Сб.н.трудов школы-семинара.- Ташкент, 2009. –С80.

25. Мамарасулова Д.З. Репродуктивная функция и гормонал—активные опухоли рака яичников.// Ранняя диагностика злокачественных новообразований и современные подходы к лечению распространенных форм рака различной локализации, Сб.н.трудов школы-семинара.- Ташкент, 2009. –С82.

26. Мамарасулова Д.З. Юлдашева Н.Ш. Узи и КТ в диагностике рецидивов и метастазов рака яичников.// Современные методы медицинской визуализации и интервенционной радиологии. VII –научно-практическая конференция радиологов Узбекистана. - Ташкент, 2010. –С166-167.

27. Мамарасулова Д.З. Сулейманов С.Ф. Использовании химиотерапии и повторных операций рспространенными формами рака яичников. // Вісник проблем біології медицини, журнал № 2. – Украина 2010. –С, 161-163.

28. Юлдашева Н.Ш., Мамарасулова Д.З., Агеева Т.П. Мониторинг течения заболевания, доклиническая диагностика рецидивирования рака яичников.//VI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Материалы съезда-. Душанбе 2010.-С,276

29. Юлдашева Н.Ш., Мамарасулова Д.З.,3 Умарова Н.А. Патогенетические апекты гормональных нарушений при возникновении рака рака яичника.//VI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Материалы съезда-. Душанбе 2010.-С,276.

30. Dilfuza Mamamraiova. Results of the primery treatment of patients with serouse ovarian cancer stage II in relation to degree of process differentiation. // European Journal of cancer, EACR 22, -Barselona, 2012. S-288 (130).

31. Dilfuza Mamamraiova. Clinical Characteristics of uzbek patients with BRCA mutated ovarian caner. // European Journal of cancer, EACR 22, - Barselona, 2012. S-288 (1137).

32. Mamarasuova D.Z., Tursunov D, M., Ziyaev Ya. F., Prevelence of cervical and uteris , ovarian cancer in Andijan region. //17 ECCO,38ESMO, 32 ESTRO, European cancer congress.- Amsterdam, 2013. Vol - 1451

33. Мамарасулова Д.З., Хасанов Д.Ш., Каримов М.А., Жалолов О.К., Органсохраняющие оперативные вмешательства в современной онкологии. // Удовствереие на рационализаторское предложение -2061, -Андижан 28.02.2014.

34. Мамарасулова Д.З., Хасанов Д.Ш., Джалалова Ф.М. Опухолевые маркеры в современной онколоической практике. // Удовствереие на рационализаторское предложение -2059, -Андижан. 21.02.2014.

35. Мамарасулова Д.З., Джалалова Ф.М., Абдуганиева М.О. Проведение гормональных исследований больных раком яичников. // Удовствереие на рационализаторское предложение -2058, -Андижан 21.02.2014.

36. Мамарасулова Д.З., Джалалова Ф.М. Ситуация онкологических заболеваний в Андижанской области Республики Узбекистан // VIII-съезд

онколгов и радиологов стран СНГ и Евразии. - Евроазиатский онкологический журнал: Тез.докл. Казань, 2014.- №3.- С.- 66.

37. Мамарасулова Д.З., Джалалова Ф.М. Анализ заболеваемости женской репродуктивной системы по данным Андижанского областного онкологического диспансера за 5 лет. // VIII-съезд онколгов и радиологов стран СНГ и Евразии. - Евроазиатский онкологический журнал: Тез.докл. Казань, 2014.- №3.- С.- 66.

38. Мамарасулова Д.З., Джалалова Ф.М. Гормональный статус больных раком яичников. // VIII-съезд онколгов и радиологов стран СНГ и Евразии. - Евроазиатский онкологический журнал: Тез.докл. Казань, 2014.- №3.- С.- 567.

39. Мамарасулова Д.З., Каримов М.А., Джалалова Ф.М. Генетические мутации у больных раком яичников // 78- научно-пректическая конференция с международным участием посвященного 95-летию Ю.М. Лубенского. – Цборник материалов.: Тез.докл. Красноярск, 2014.- С.- 381.

40. Мамарасулова Д.З. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников. // Методическое пособие. – Ташкент, 2010.

41. Мамарасулова Д.З. Тухумдонлар усмасини диагностика ва даволаш усулларини мукаммалаштириш. // Методическое пособие. – Ташкент, 2010.

42. Мамарасулова Д.З., Набиева Д.У. Исследование Гормонального статуса у больных раком яичников. // Методическое пособие. – Ташкент, 2016.

43. Мамарасулова Д.З., Набиева Д.У. Опухолевые маркеры и цитокины для ранней профилактики и ранней диагностики рака яичников.// Методическое пособие.-Ташкент,2016.

44. Mamarasulova D.Z. Results of treatment of patients with ovarian cancer initial stage.// European journal of cancer ECCO 2017 European cancer congress 27-30 January 2017 Amsterdam, the Netherlands S94.,P 706.

45. Mamarasulova D.Z., Muhtarjanova H.N. Epidemiologic aspects of ovarian cancer in Andijan region.//Клиническая экспериментальная онкология., Материалы научно-практической конференции «Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы»,- Ташкент ,2017.-С.-43

46. Mamarasulova D.Z., Muhtarjanova H.N.Age characteristics of ovarian cancer Andijan region.//Клиническая экспериментальная онкология., Материалы научно-практической конференции «Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы»,- Ташкент ,2017.-С.-43

47. Muhtarjanova H.N. Mamarasulova D.Z., Ultrasound evaluation efficiency of combined treatment of patients with ovarian cancer. World Science, journal №11 (27), Vol4, November 2017., Warsaw, Poland.,P23.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

**Босишга рухсат этилди: 23.02.2018 йил**  
**Бичими 60x45<sup>1/16</sup>, «Times New Roman»**  
**гарнитурда рақамли босма усулида босилди.**  
**Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № 17.**  
**«Top Image Media» босмахонасида босилди.**

