

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

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

КАМЫШОВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**БАЧАДОН БЎЙНИ ВА ТУХУМДОНЛАР САРАТОННИ КОМПЛЕКС
ДАВОЛАШДА ЭКСТРАКОРПОРАЛ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИЯ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ - 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации (DSc)

Contents of the of Doctoral (D.Sc) Dissertation Abstract

Камышов Сергей Викторович

Бачадон бўйни ва тухумдонлар саратонини комплекс даволашда
экстракорпорал иммунофармакотерапия 3

Камышов Сергей Викторович

Экстракорпоральная иммунофармакотерапия в комплексном лечении
рака шейки матки и яичников 29

Kamishov Sergey Victorovich

Extracorporeal immunopharmacotherapy in complex treatment of cancer of
the cervix uterus and ovaries 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 59

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

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

КАМЫШОВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**БАЧАДОН БЎЙНИ ВА ТУХУМДОНЛАР САРАТОННИ КОМПЛЕКС
ДАВОЛАШДА ЭКСТРАКОРПОРАЛ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИЯ**

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 № В2018.2.DSc/Tib201 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифасининг www.rscs.uz ва «Ziyounet» ахборот-таълим портали www.ziyounet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Тилляшайхов Мирзаголеб Нигматович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Грицай Анатолий Николаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор Гофур–Охунов Мирза Алиёрович тиббиёт фанлари доктори, профессор Атаханова Нигора Эргашевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлиги «Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети» Федерал давлат бюджет олий таълим муассасаси

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 14⁰⁰даги 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 (57-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 (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ҳамда Онкологик тадқиқотлар халқаро агентлиги (IARC) томонидан қўллаб турилувчи саратон бўйича GLOBOCAN 2016 дунё базасининг янгиланган нусхаси маълумотларига кўра, «тухумдон саратони (ТС), бачадон бўйинчаси саратони (ББС) ва кўкрак беги саратони ҳозирги вақтда ривожланган мамлакатлардаги репродуктив ёшдаги аёллар ўртасида энг тарқалган бўлиб ҳисобланади»¹. Ўзбекистон Республикаси аёллари репродуктив тизими онкологик касалликлари таркибида «ББС кўкрак беги саратонидан кейинги иккинчи ўринда, касалланиш бўйича олтинчи ва барча онкологик касалликлардан ўлим таркибида еттинчи ўринни эгаллаган, бу ҳолат эса сифатли ва самарали ёрдам бериш мумкин бўлган касалликнинг эрта босқичларда ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини излаш заруратини белгилайди»². ТС аёллар ўртасида онкологик ўлим ўртасида етакчи сабаб бўлиб қолмоқда ва гинекологик ўсмалар ичида энг фатал тури билиб ҳисобланади. «Замонавий кимётерапия адекват ўтказилган ҳолда касаллик ремиссияга 75% ҳолатда эришиш мумкин, улардан 40%и тўлиқ регрессиядир, бироқ улардан тахминан 50%ида турл муддатларда (ўртача 16-18 ой) касаллик қайталаниши кузатилади»³. Ҳозирги кунда ББС ва ТС билан беморларни олиб бориш тактикасида хирургик амалиёт, кимётарпия ва баъзида нур даволашни ўз ичига олган комплекс ёндашув энг самарали ҳисобланади. Бу касалликларни даволашда кўп йиллар давомида сезиларли силжишлар йўқлиги кимётерапиянинг бирламчи чизиғи тартибини такомиллаштиришга олимларнинг интилишини изоҳлайди, янги ўсмага қарши кўп сонли дори воситаларининг пайдо бўлиши эса энг самарали комбинацияларни излашни давом эттиришга мажбур қилмоқда.

Дунё амалиётида ҳозирги вақтда тип бўйича генотиплаш ва гистокимёвий мансубликка боғлиқ равишда ўсманинг патогенези хусусиятларини верификация қилган ҳолда турли хавфли жараёнларда иммун тизимнинг ўсмага қарши потенциалини ўрганиш энг долзарб тадқиқотлардан бўлиб ҳисобланади. Ўсма ўчоғига нур билан таъсир этиш фониди гомеостазни аниқлаш, натижавий дозани оптималлаштириш учун дозиметрик мезонларни фаол ишлаб чиқиш, бутун организм ва аъзолар тизими ҳолатига потенциал патологик таъсирни баҳолаш кабилар замонавий онкологиянинг бошқа муҳим масалаларидан бўлиб қолмоқда. Ўсмага кимёвий ва нур таъсирларида патологик силжишларнинг ривожланиши барча омилларини ҳисобга олган ҳолда дунёнинг етакчи илмий институтларида иммун тизимнинг алоҳида компонентлари ва звеноларига танлаб таъсир қилишини идентификация қилишга қаратилган, гемостаз бузилишларини коррекция қилиш усун махсус

¹ World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 24. World Health Organization website. 2016. www.who.int/iris/handle/10442/133876

² Статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в 2015 году.-Ташкент. -2016. -312 с.

³ ESMO, Pocket Guidelines. «Gynaecological Malignancies» - 2016

иммуномодуляция қилувчи жараёнларни молекуляр-генетик ўрганиш олиб борилмоқда. Плазмаферез, қонни сорбентлар орқали перфузия қилиш, турли фаоллаштирувчилар билан қайта ишлаш ва ҳ.к. адаптоген усулларнинг ушбу жараёнларга таъсирини ўрганиш истиқболлари кашф этилмоқда.

Юртимиз соғлиқни сақлаш тизими ривожланишининг замонавий босқичида хавфли ўсмалар билан беморларни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган кўплаб чора-тадбирлар ўтказилмоқда. Бу йўналишда, хусусан, репродуктив ёшдаги ТС ва ББС билан касалланган аёлларни ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилашда, муайян ижобий натижаларга эришилган. Шу билан бирга, тиббий хизмат кўрсатиш тизимини такомиллаштириш учун тизимли ўсмага қарши давонинг янги усуллари ва экстракорпорал иммунофармакотерапия (ЭИФТ) замонавий усулларининг самарадорлигини баҳолаш бўйича илмий асосланган натижалар зарурдир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича ҳаракатлар стратегиясида аҳолининг заиф гуруҳларининг тўлақон ҳаёт кечиришини таъминлаш мақсадида тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш вазифалари белгиланган¹. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, ЭИФТ усулларини ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш йўли билан II-III босқичдаги ББС ва ТС билан беморларни даволаш самарадорлигини яхшилаш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 10 майдаги 266-сон «Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолияти тўғрисида»ги қарори ва 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 VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шархи.² Асосий иммун ўсмага қарши механизмлар ва замонавий фармацевтика

¹ ЎзР Президентининг 07.02.2017й.даги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони. Қонун ҳужжатлари тўплами.

² Диссертация бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шархи: Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H., Kastan M.B., Tepper J.E., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2014. R. Andrade de Mello, A.Tavares, G. Mountzios. *International Manual of Oncology Practice*. Springer International Publishing Switzerland, 2015 y. 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

воситалари, инвазив усулларни қўллаган ҳолда иммунотерапиянинг турли вариантлари ёрдамида бу механизмларнинг фаоллашувини ўрганишга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг кўплаб етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртлири, шу жумладан, National Institute for Physiological Sciences (Japan), KU Leuven (Belgium), Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie и Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (Germany), University of Copenhagen (Denmark), Albany Medical College (USA), The national cancer Institute in Milan (Italy); Surgical Clinics of North America; Munster multidisciplinary cancer center (Germany); West German cancer center; MD Anderson Cancer Center (USA); German Cancer Research Center (Germany); Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University (Canada); University of Alabama at Birmingham and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center (USA); «Н.Н. Блохин номидаги онкология Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат бюджет ташкилоти (Россия), «Н.Н. Петров номидаги онкология Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат бюджет ташкилоти (Россия) ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси) томонидан олиб борилмоқда.

II-III босқичдаги ББС ва ТС билан беморларни даволаш самарадорлигини яхшилаш бўйича дунёда ўтказилган тадқиқотлар натижасида ушбу касалликни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган турлича ечимлар таклиф этилган, шу жумладан: репродуктив тизим хавfli ўсмаларини анъанавий даволашда асосий ҳисобланган, хирургик усул билан бир қаторда кимётерапия алоҳида ёки нур ва радиотерапия билан биргаликда қўлланиши, кўпинча, етарлича самара бермаслиги кўрсатилган (Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie и Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie, Germany); кимётерапиянинг нур терапия билан биргаликда қўлланиши ўз-ўзича иммуносупрессияни чақириши, натижада эса суяк кўмигида қон ишлаб чиқариш сусайиши ва инфекция асоратлар ривожланиши исботланган. Натижада, ўсма ривожланиши туфайли сусайиб қолган иммун тизим яна бир қақшатқич зарбага учраши кузатилган (Munster multidisciplinary cancer center, Germany); ўсмадан муваффақиятли тузалиш кимётерапевтик комплексларнинг ўсмага қарши самарадорлиги ва даволашдан кейинги ўсма хужайралари билан курашишга етарли (ёки етарли бўлмаган) иммун тизим потенциали ўртасидаги мувозанатга боғлиқ бўлиши аниқланган (National Institute for Physiological Sciences, Japan); ББС ва ТС билан беморларни комплекс даволашда ЭИФТ самарали ва зарурий усул эканлиги аниқланган. ЭИФТда қўшимча равишда лейкоцитар фракциянинг ажратилиш ва организмдан ташқарида яллиғланиш ва иумн реакцияларда

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.

иштирок этувчи хужайралар фаоллигини ошириш ёки камайтиришга қаратилган дори воситаси билан ишлов берилиши тадқиқотчилар томонидан кўрсатиб ўтилган (University of Alabama at Birmingham and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center, USA).

Ҳозирги кунда дунёда ББС ва ТС билан беморларни хирургик даволаш натижаларини яхшилаш, ушбу онкологик касалликларнинг клиник кечиши ва прогнозини хирургик амалиёт ҳажмига, циторедуктив амалиётдан кейинги қолдиқ ўсма ўлчамларига ва кимё дори воситасини танлашга боғлиқ равишда ўрганишга бағишланган тадқиқотлар давом этмоқда. Шунга қарамай, ҳозирги кунда даволаш стратегияси ва ножўя таъсирларни коррекция қилиш имкониятлари тўғрисида яқка нуқтаи назар мавжуд эмас, шу сабабли янги самарали усуллар ва ёндашувларни қидириш ва тактика танлашни аниқлаш, иммунотерапиянинг турли усулларини ишлаб чиқиш, ўрганиш ва клиник амалиётга татбиқ этиш замонавий онкологиянинг долзарб йўналишларидан бўлиб ҳисобланади, чунки ушбу усулларни қўллаш анъанавий усулларнинг терапевтик имкониятларини кенгайтириши ҳамда уларнинг ножўя таъсирларини камайтириши, ва натижада, ББС ва ТС билан беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаши мумкин.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Eggink FA ¹ фикрига кўра, «ТС ҳозирги кунда ҳам аёллар ўртасида онкологик ўлим орасида тўртинчи етакчи ўринда ва ҳануз гинекологик ўсмалар орасида фатал бўлиб қолмоқда». «ББС энг кўп учрайдиган аёллар жинсий аъзолари хавфли ўсмаларидан бири бўлиб, дунё бўйича учраш эҳтимоллиги 100 минг аёл аҳолига 10 дан 40 гачани ташкил этади, улардан қарийб ярми эса касаллик кеч аниқлангани туфайли биринчи йил давомида вафот этадилар» (Shanker A ²). ТС қайталаниш эҳтимоллиги 75%ни ташкил этади, уни даволаш эса онкогинекологиянинг энг мунозарали бўлими ҳисобланади ва аксарият паллиатив характерга эга бўлади, шу сабабли, даволашнинг асосий мақсади ҳаёт давомийлигини узайтириш ва сифатини яхшилашдан иборат. «ББСда беш йиллик яшаб қолиш турли муаллифларнинг фикрига кўра, касалликнинг III-IV боқичларида 17-22%ни ташкил қилади. Ўлимнинг асосий сабаби эса саратоннинг қайталаниши бўлиб, даволанганларнинг 37% дан 50%гача ташкил қилади, бу эса фармакотерапия усулларини янада такомиллаштиришни талаб қилади» (A.Gentry-Maharaj ³).

Кўп йиллар давомида саратоннинг давоси хирургия, кимётерапия ва нур терапияга боғлаб қўйилган эди. Wright SE ⁴ фикрига кўра, «хавфли

¹ 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.

² Shanker A, Marincola FM (2011) Cooperativity of adaptive and innate immunity: implications for cancer therapy. Cancer Immunol Immunother 60:1061-1074

³ 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

⁴ Wright SE, Rewers-Felkins KA, Quinlin IS, Phillips CA, Townsend M, Phillip R, Dobrzanski MJ, Lockwood-Cooke PR, Robinson W (2012) Cytotoxic T-lymphocyte immunotherapy for ovarian cancer: a pilot study. J Immunother 35:196-204.

Ўсмаларнинг иммунотерапияси – нисбатан янги илмий йўналиш бўлиб, сўнгги ўн йилликда олинган натижалар унинг алоҳида аҳамиятини кўрсатади, онкологик касалликларни даволашда иммунотерапевтик ёндашувлар эса мустаҳкам далилий асосга эгадир». Онкоиммунология соҳасидаги кўпчилик тадқиқотчиларнинг (J.Kotsopoulos ¹, Cho U ²) натижаларига кўра, «ББС ва ТС билан беморларда кимё воситалари, нур усуллари ёрдамида комплекс ўсмага қарши даволашда сўнг аралаш генездаги иммунодепрессия кузатилади. Биринчидан, онкологик жараён ривожланишининг ўзи иммун назорат фаолиятида ўсма хужайраларининг чекловсиз кўпайишига имкон берувчи бирламчи нуқсон борлигини англатади; иккинчидан, ўсма хужайраларининг ўзи ҳам турли фаол субстанцияларни ишлаб чиқариш ҳисобига маҳаллий ва иммуносупрессив таъсир кўрсатади; учинчидан, замонавий ўсмага қарши комплекс даво (хирургик даво, нур ва кимётерапия) генераллашган имуносупрессияни индукция қилувчи кучли омил бўлиб ҳисобланади». Шу сабабли, онкологик беморлар иммунотерапевтик даво ўтказилиши кўрсатилган алоҳида беморлар гуруҳини ташкил этади.

Адабиётлардаги маълумотларнинг ўтказилган таҳлили шунини кўрсатдики, иммун тизим ҳозирги вақтда ўсмага қарши давонинг самарадорлигини оширишга қаратилган барча уринишларнинг марказида бўлиб, иммун тизимнинг ўсмага қарши потенциалини фаоллаштириш вазифаси эса замонавий онкологиянинг энг муҳим вазифаси ҳисобланади. Иммунотерапия вақт ўтиши сайин ўсмаларни даволашнинг энг истиқболли усули бўлиши мумкин, чунки физиологик жиҳатдан адекват усул бўлиб, бемор организмнинг неопластик жараён ва даволаш жараёнида вужудга келиши мумкин бўлган инфекцияли асоратлар билан курашиш учун табиий кучларини тиклайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг «Тухумдон саратони билан беморларни патогенетик даволашни ишлаб чиқиш учун цитогенетик ва молекуляр-биологик тадқиқотлар» (2006-2008йй.) мавзусидаги А-9-050-сон; «Турли локализациядаги хавфли ўсмаларда кўп сонли дорига турғунликнинг шаклланишини ўрганишда янги технологиялар ва уни бартараф этиш йўллари ишлб чиқиш» (2009-2011йй.) мавзусидаги ITD -1109-11.3-10849-сон; «Онкологик беморларда иммунитетнинг молекуляр омилларини ўрганиш» (2009–2014йй.) мавзусидаги Ф-4.3.7-сон илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

¹ 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.

² 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.

Тадқиқотнинг мақсади экстракорпорал иммунофармакотерапия усуллари ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш йўли билан II-III босқичдаги бачадон бўйинчаси ва тухумдон саратони билан беморларни комплекс даволаш самарадорлигини яхшилашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ББС ва ТС билан беморларда ЭИФТ усуллари специфик ўсмага қарши терапия билан бирга ўтказишга кўрсатмалар ва қарши кўрсатмаларни унификация қилиш;

ЭИФТ усуллари қон ишлаб чиқиш кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш;

II-III босқичли ББС ва ТС билан беморларда иммун тизим (ҳужайравий ва гуморал омиллар) кўрсаткичларини таҳлил қилиш;

ЭИФТ усуллари кимётерапиянинг токсик кўринишларига ва II-III босқичли ББС ва ТС билан беморларнинг ҳаёт сифатига таъсирини ўрганиш;

II-III босқичли ББС ва ТС билан беморларни комплекс даволашда қўлланган иммунотерапия усуллари самарадорлигини баҳолаш;

иммунотерапия усули индивидуал танлашда ўсманнинг молекуляр-биологик маркерларининг аҳамиятини ўрганиш;

II-III босқичли ББС ва ТСни комплекс даволашда экстракорпорал усулларни қўллаган ҳолда ҳамроҳ иммунотерапия алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2004 йилдан 2016 йилгача бўлган даврда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ (II-III клиник) босқичдаги репродуктив тизим хавfli ўсмалари (136 та ББС ва 132 та ТС) билан текширилган ва комплекс даволанган 268 нафар беморлар хизмат қилади.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ТС ва ББС билан беморларда комбинацияланган терапиянинг турли босқичларида текширилган ўсма биоптатлари ва периферик веноз қон таҳлиллари натижалари хизмат қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотнинг мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ечиш учун ушбу усуллардан фойдаланилди: клиник, лаборатор, инструментал, иммунологик, иммунофермент, иммуногистокимёвий текширув усуллари ҳамда оқова цитофлуориметрияни қўллаган ҳолда текширув.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi қуйидагилардан иборат:

бачадон бўйинчаси ва тухумдон саратонида ўсма жараёнининг эндоген кўринишларининг оғирлик даражасини баҳолаш учун инсоннинг қон зардобида айланиб юрган иммун комплексларни аниқлаш усули ишлаб чиқилган;

ўсманнинг ҳажми, дифференциаллашиш даражаси ва пролифератив фаоллиги, p53, VEGF ва Ki-67 маркерлари экспрессияси даражасини ҳисобга олган ҳолда бачадон бўйинчаси ва тухумдон саратони билан беморларда экстракорпорал иммунофармакотерапия ўтказиш хусусиятлари аниқланган;

бачадон бўйинчаси ва тухумдон саратонида иммунологик силжишлар хусусиятлари ўрганилиб, Т-хелперлар/индукторлар сонининг камайиши ва Т-

цитотоксик ва активацион лимфоцитларнинг ҳамда IgG, IgA ва айланиб юрган иммун комплексларнинг зардобдаги концентрациясининг ортиши хисобига иммунорегулятор индекс сусайиши аниқланган;

экстракорпорал иммунофармакотерапияни иммунотроп дори воситалари билан бирга қўллаш Т-хужайраларни фаоллаштиришга ва иммунитетнинг асосий гуморал омилларини меъёрлаштиришга ижобий таъсир қилиши исботланган;

II-III босқичли бачадон бўйинчаси ва тухумдон саратони билан беморларда гемопоз, иммун тизим ва ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилашга кўмаклашувчи комбинациялашган ўсмага қарши терапиянинг энг самарали усуллари аниқланган;

токсиклик даражаси, физик ҳолат (ECOG) ва ҳаёт сифати (SF-36) кўрсаткичларини аниқлаб, иммуностимуляция билан бирга ўсмага қарши давога комплекс ёндашув фонида кимётерапевтик таъсир хусусиятлари аниқлаштирилган;

бачадон бўйинчаси ва тухумдон саратони билан беморлар беш йиллик яшаб қолиш кўрсаткичларининг онкомаркерлар даражаси (p53, VEGF ва Ki-67) ва ўсманинг пролифератив фаоллиги билан корреляцион боғлиқлиги аниқланган, уларнинг юқори даражаси эса ҳамроҳ экстракорпорал иммунотерапия ўтказиш учун асос бўлиши кўрсатилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

ББС ва ТС билан беморларда экстракорпорал иммунофармакотерапия усулини қўллашга кўрсатмалар ва қарши кўрсатмаларни аниқлашнинг клиник ва лаборатор мезонлари ишлаб чиқилган;

ББС ва ТС билан беморларни ташхислаш ва даволашнинг самарадорлигини баҳолашда иммунорегулятор индекснинг сусайиши онкогинекологик касалликларда Т-хужайрали иммун танқислик ҳолати чуқурлигининг муҳим мезони эканлиги исботланган;

ББС ва ТСни даволашда Т-хужайрали звенони фаоллаштириш учун тималин ва иммунитетнинг асосий гуморал омилларини меъёрлаштириш учун циклоферон қўллаган ҳолда иммунотроп терапия ва экстракорпорал усулнинг комбинацияда қўллаш самарадорлиги баҳоланган;

ўсманинг II-III босқичларида кимётерапиянинг токсик кўринишларини камайтириш ва қайталанишнинг хавфини камайтиришда таклиф этилган иммунотерапия усуллариининг самарадорлиги исботланган;

таклиф этилган ўсмага қарши комплекс даво усулининг ECOG (ЖССТ) шкаласи бўйича субъектив ҳолат ҳамда SF-36 сўровномасига биноан ҳаёт сифатининг физик ва рухий компонентлари кўрсаткичларига таъсири аниқланган;

II-III босқич ББС ва ТС билан беморларни комплекс даволашда узлукли плазмаферез ва экстракорпорал иммунофармакотерапияни ўз ичига олган иммунотерапия схемаси энг яхши самарага эгалиги аниқланган;

ББС ва ТСни комплекс даволашда ҳамроҳ иммунотерапия алгоритми ишлаб чиқилган, экстракорпорал иммунофармакотерапия усулларини ўтказишга кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланган замонавий клиник-лаборатор, инструментал, иммунологик ва иммуногистокимёвий текширув усуллари билан асосланган. Тадқиқотдаги хулосалар Стьюдент мезони ва вариацион таҳлил, ишонч интерваллари ва ишонч эҳтимолликларини ҳисоблаш каби математик статистика замонавий усуллари қўллаган ҳолда ишлов берилган натижалар асосида чиқарилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг олинган натижалари тиббий генетика, онкогинекология ва иммунологиянинг замонавий ютуқларига сезиларли ҳисса қўшади. Ўтказилган клиник ва иммунологик тадқиқотлар ББС ва ТС шаклланиши ва ривожланиши хусусиятларини, иммунологик, айниқса, поликимётерапия билан комплексда иммунотерапия фонида кечиш хусусиятларини ўрганиш, шунингдек комплекс даволашнинг янги конкурент усуллари шакллантириш учун йўналишларни аниқлаш имконини берган. Ўсманинг ҳажми, дифференциаллашиш даражаси ва пролифератив фаоллиги, p53, VEGF ва Ki-67 маркерлари экспрессияси даражасини ҳисобга олган ҳолда ББС ва ТС билан беморларда экстракорпорал иммунофармакотерапия ўтказиш хусусиятлари аниқланган. Ишнинг айрим натижалари ББС ва ТС билан беморларни ташхислаш ва даволаш бўйича магистрлар, клиник ординаторлар ва курсантларни ўқитиш дастурининг таркиби ва структурасини такомиллаштириш имконини беради.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти II-III босқичдаги ББС ва ТС билан беморларда ЭИФТ усуллари ўтказишга кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар ишлаб чиқилиб, натижада қон ишлаб чиқилиши ва иммун статус кўрсаткичларини яхшилаш, эритроцитлар, лейкоцитлар ва лимфоцитлар ҳамда Т- ва В-лимфоцитлар сонини кўпайтириш, кимётерапевтик таъсирнинг токсиклиги кўринишларини камайтириш ва субъектив ҳолат ҳамда ҳаёт сифатининг физик ва рухий компонентларини яхшилаш имконини берганлигидан иборат. II-III босқич ББС ва ТС билан беморларни комплекс даволашда узлукли плазмаферез ва экстракорпорал иммунофармакотерапияни ўз ичига олган иммунотерапия схемаси энг яхши самарага эга бўлиб, беш йиллик яшаб қолиш кўрсаткичларини ошириш имконини берганлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ББС ва ТС билан беморларни даволаш натижаларини яхшилашга бағишланган тадқиқот бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Одам қони зардобиди айланиб юрган иммун комплексларни аниқлаш усули»га Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (IAP 20180218-сон патент, 2018 йил). Таклиф этилган усулни қўллаш ББС ва ТС билан аёллар иммун тизими ҳолатини баҳолаш ва коррекцияловчи даво тактикасини танлаш борасида ташхислаш сифатини яхшилаш имконини берган;

«Бачадон бўйинчаси ва тухумдонлар саратони билан бемор аёлларда ҳамроҳ экстракорпорал иммунофармакотерапия усули» услубий

тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 10 июлдаги № 8н-р/181-сон маълумотномаси). Таклиф этилган тавсиялар ББС ва ТС билан беморларда ташхислаш дастурини оптималлаштириш, беморларнинг энг мураккаб гуруҳларини аниқлаш ва комплекс даволаш тактикасини танлашнинг объектив мезонларини аниқлаш имконини берган;

бачадон бўйинчаси ва тухумдон саратони билан беморларни даволаш натижаларини яхшилаш бўйича бажарилган диссертация ишидан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг аутогемотерапия ва кимётерапия бўлимлари, марказнинг Самарқанд ва Жиззах филиаллари амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 20 июлдаги 8н-д/163-сон маълумотномаси). Таклиф этилган тадқиқот натижалари асосида ББС ва ТС билан беморларга ихтисослашган юқори технологияли тиббий хизмат кўрсатиш миқёси сезиларли кенгайтирилган, даволаш сифати ва ижобий натижалар частотасини яхшилаш, кимётерапия таъсиридан кейин III и IV даражали токсиклик белгиларини бартараф этиш ҳамда умумий беш йиллик яшаб қолиш кўрсаткичини 58,7%дан 69,3%гача ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 12 илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган, шу жумладан, 8 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларда.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 49 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан, 21 та мақола, улардан 14 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси ОАК диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 199 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертациянинг долзарблиги ва унга бўлган талаб асосланган, объекти ва предмети характерланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланиш устувор йуналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, натижаларнинг илмий ва амалий аҳамиятини очиб берилган, нашрлар ва диссертациянинг қисқача шакли ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **“Хавфли ўсмаларни комплекс даволашда иммунотерапиянинг ўрни (адабиёт таҳлили)”**, деб номланган биринчи бобида тухимдон ва бачадон бўйинчаси саратонини қўшма даволаш усуллари ҳақида замонавий қарашлар таҳлил қилинган. Қўшимча равишда, ўсмага қарши иммунитетни амалга ошишида муҳим бўлган асосий иммунологик механизмлар ва кўрсаткичлар тақдим этилган. Бундан ташқари,

иммунитетнинг асосий цитокинлари, хужайравий ва гуморал кўрсаткичлари батафсил тавсифланган.

Диссертациянинг **“Илмий изланишнинг материали ва текширув усуллари”**, деб номланган иккинчи бобида қўлланилган клиник, лаборатор ва инструментал, иммунологик ва иммуногистокимёвий тадқиқот усуллари батафсил ёритилган. Тадқиқот материаллари батафсил тавсифланган, натижаларнинг статистик ишлов берилиши тақдим этилган.

Диссертациянинг **“Тухумдон ва бачадон бўйинчаси саратонини комплекс даволашда ЭИФТ”**, деб номланган учинчи бобида комплекс даволашдан олдин текширилган беморларнинг клиник ва ташхислаш текширув натижаларини тақдим этилган. Жараённинг босқичларида бачадон бўйни саратони (ББС) ва тухумдон саратони (ТС) билан оғриган беморларнинг морфологик, клиник хусусиятлари батафсил баён этилган. Беморларни экстракорпоралимунофармакотерапия (ЭИФТ) усули билан даволашга ўтказиш учун клиник ва лаборатория мезонлари тавсифланган ва беморларда поликимётерапия (ПКТ) курсларини ўтказгандан сўнг барча токсиклик турлари тақдим этилади. ЭИФТни ўтказиш тартиби батафсил тавсифланган. ББС билан касалланган беморларда иммунотерапия амалиёт атрофи ва амалиёт вақтида амалга оширилган.

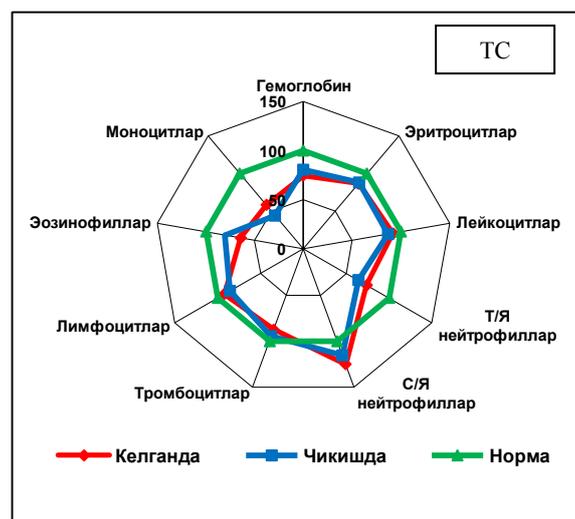
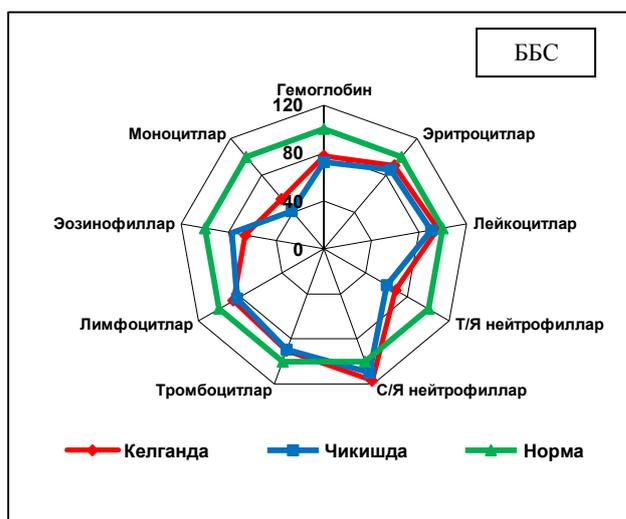
ЭИФТ усуллари махсус даволанишдан сўнг, токсик таъсирларни камайтириш, ҳамда беморларда жарроҳлик аралашувини амалга оширгандан сўнг умумий ҳолатни яхшилаш учун ишлатилган.

Ўтказилган текширувларнинг таҳлили бизга ББС билан касалланган беморларни тайёрлаш учун алифбо ишлаб чиқишга имкон берди, Шу жумладан ЭИФТ техникаси:

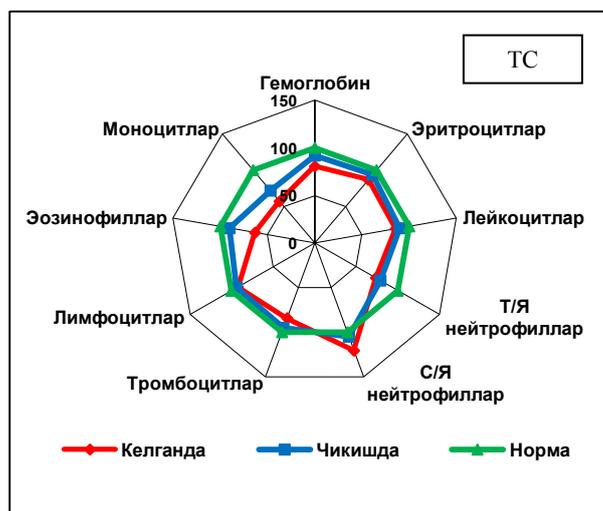
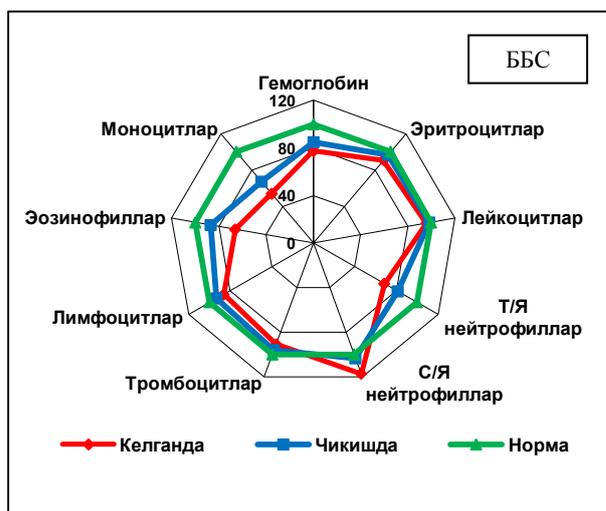
- a) анамнезга оид маълумотлар (коморбидлик);
- b) умумий клиник ва биокимёвий қон ва сийдик таҳлиллари;
- c) иммунологик кўрсаткичлар;
- d) СТС-NCIS шкаласи бўйича кимёвий даволаш токсиклиги даражасини аниқлаш;
- e) Карновский шкаласи ва ECOG (БССТ) бўйича беморларнинг умумий аҳволи (Performance status);
- f) SF-36 га мувофиқ беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш;
- g) ЭИФТ.

Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, ББС ва ТС билан касалланган беморларда ЭИФТ усуллари қўллаш бўйича тадқиқотларда клиник ва лаборатор мезонлари аниқланган.

Диссертациянинг тўртинчи боби **“ЭИФТ усуллариининг иммун тизими ва гематопозга таъсирини ўрганиш”** деб номланган. ББС ва ТС билан касалланган барча беморларда ЭИФТнинг гематопоз тизимига таъсирини таҳлил қилиш учун қон кўрсаткичлари ўрганилган (умумий ва биокимёвий таҳлиллар). ББС ва ТС касалликларида иммунотерапия таъсир этишининг турли усулларида беморларнинг назорат гуруҳларида қон кўрсаткичларининг ўзгариши, қуйида график тасвирлар кўринишида келтирилган (1-, 2- ва 3-расм).

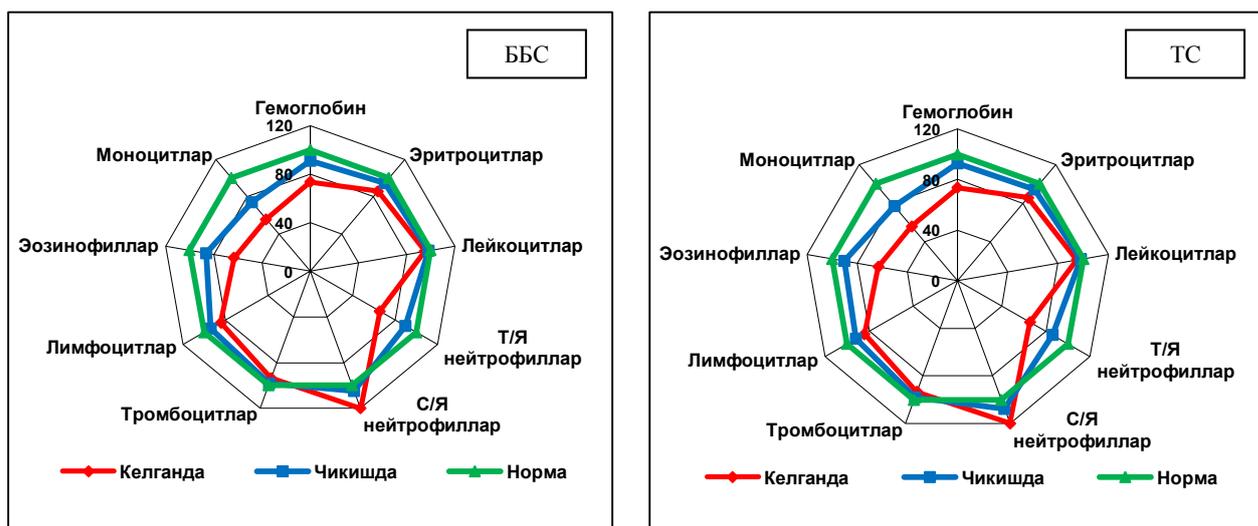


1 расм. ББС ва ТС ли беморлар гуруҳида ЭИФТ ўтказилмаганда қон умумий кўрсаткичларининг динамикаси (ўртача мўтадил қийматдан % га).



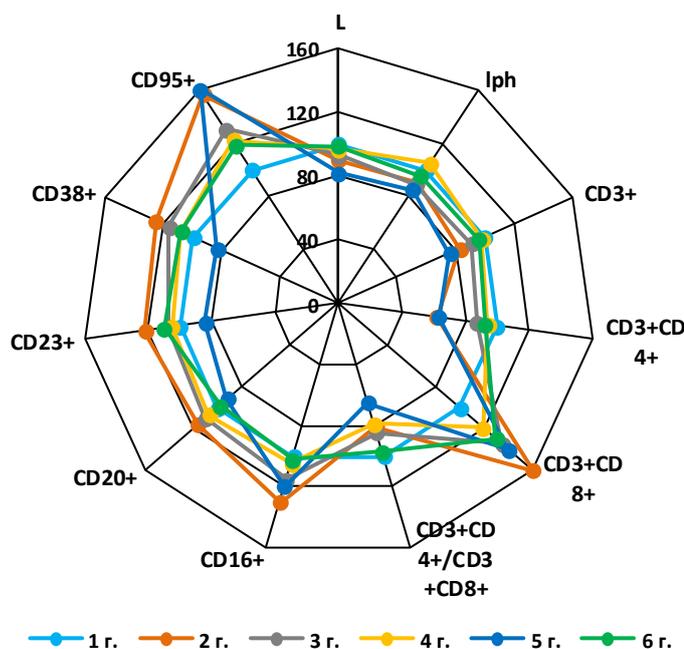
2 расм. ББС ва ТС ли беморлар гуруҳида ЭИФТ ўтказилган қон умумий кўрсаткичларининг динамикаси (ўртача мўтадил қийматдан % га)

Шунингдек, ЭИФТнинг беморлар иммунитетига таъсири ҳам ўрганилган: 1 гуруҳ - амалда соғлом 42 киши; 2 гуруҳ - ТС ли даволашдан олдинги 52 бемор (ПКТ дан олдинга давр); 3 гуруҳ - полиоксидонийли ЭИФТ олган 42 нафар ТС ли бемор; 4 гуруҳ –ЭИФТ + ПФ олган 43 ТС ли бемор; 5-гуруҳ (назорат) – иммунотерапия ўтказилмаган ТС ли 54 бемор; 6-гуруҳ тималинли ЭИФТ олган ТС ли 45 нафар бемор. Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатадики, ТС билан касалланган барча беморлар учун ПК да лейкоцитларнинг ўртача таркиби назорат гуруҳига нисбатан камайди.



3 расм. ББС ва ТС ли беморлар гуруҳида плазмофорезли ЭИФТ ўтказилганда қон умумий кўрсаткичларининг динамикаси (ўртача мўтадил қийматдан % га).

Лейкоцитларнинг энг юқори миқдори ЭИФТ + ПФ дан кейин ТС бўлган беморлар гуруҳида аниқланди ва $6280,9 \pm 280,7$ хужайра/мл ни ташкил қилди, энг паст контент эса фақат кимётерапия вақтида, иммунотерапия қўлланилмасдан олинган эди. Шундай қилиб, иммунотерапия қўлланилмаган беморлар гуруҳида лейкоцитлар даражаси $29,3 \pm 1,2\%$, ЭИФТдан кейин - $36,8 \pm 1,44\%$ ва ЭИФТ + ПФ дан кейин - $41,5 \pm 1,2\%$ ни ташкил этди. Амалга оширилган таҳлиллар шуни кўрсатдики, иммунотерапия (ЭИФТ, ЭИФТ+ПФ) ПКТ билан биргаликда хужайра иммунитетини оширади.



4 расм. Тухумдон саратони билан оғриган беморларда даволашдан олдин ва кейин хужайравий иммунитетни ўрганиш натижалари.

Шундай қилиб, иммунотерапия турига қараб, ТС билан оғриган беморларда CD3+ Т-лимфоцитларнинг иммунофенотиплари таҳлили ТС билан касалланган барча беморлардаги Т-лимфоцитларда CD3+ экспрессиясини ишончли равишда пасайтиришини кўрсатди.

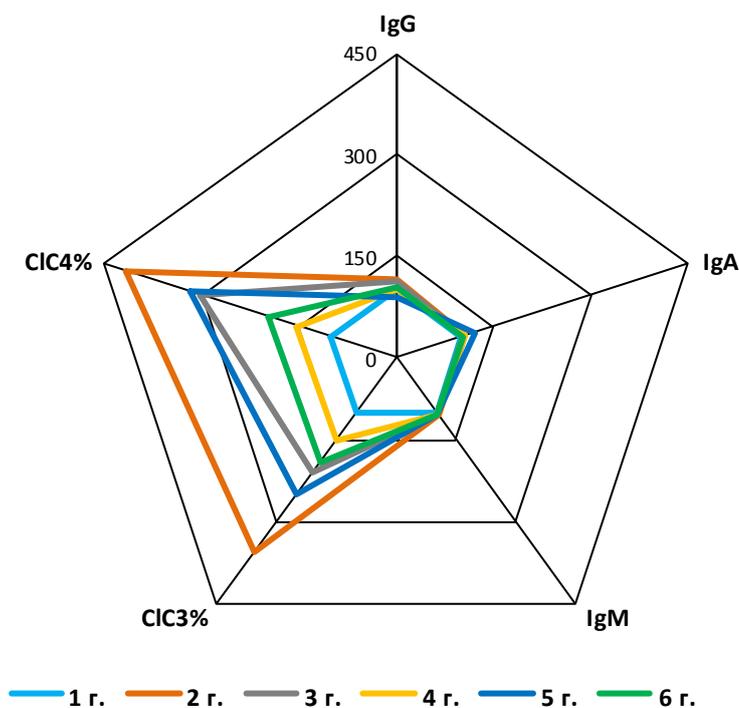
Иммунотерапиясиз ПКТ дан сўнг, беморлар гуруҳида CD3+ экспрессияси, ПХТ нинг токсик ва депрессив таъсир кўрсатиши CD3+ CD4+ нинг экспрессияси босилиши натижасида хужайра иммунитетига таъсир этади. ЭИФТ ва ЭИФТ+ПФ ўтказилган ТС билан касалланган беморлар гуруҳида ЭИФТ+ПФ дан кейин – 29%, ЭИФТ дан кейин 21,4±1,8% иммунотерапия ишлатилмасдан CD3+ CD4+ нинг кўрсаткичи аҳамиятли фарқ қилмади, даволаш бошланишидан олдин – 20,5±1,2%, назорат гуруҳида эса– 36,8±1,2%. Т-лимфоцитлар бўйича CD3+ CD8+ таҳлиллари шуни кўрсатдики, даволанишдан олдин CD3+ CD8+ сезиларли даражада кўпайган ва 36,8 ± 2,3% ни, иммунотерапиясиз ПКТдан кейин - 33,5±0,82%, ЭИФТ ва ЭИФТ+ПФ дан сўнг цитотоксик Т-лимфоцитлар сонининг сезиларли камайишига сабаб бўлган. ИРИдаги энг кичик пасайиш иммунотерапиясиз даволашдан олдин ва кейинги гуруҳда кузатилган. Шундай қилиб, иммунотерапиясиз ПХТ сўнг беморларнинг энг кам ИРИ қиймати 0,62±0,03, энг юқори ЭИФТ+ПФ - 1,42±0,03 дан кейинни ташкил этган (p<0,05). Натижада иммунотерапия ишлатилмасдан ПКТ ўтказилган беморлар гуруҳларида ТС касаллигида кучли иммунсупрессия хосдир.

Хужайра иммунитетини натижаларини полиоксидоний ва тамилдан фойдаланишга нисбатан таққослаштирилган таҳлил қилиш, Т лимфоцитлар тиминал препаратининг ишлатилиши фониди, тималиннинг хужайра иммунитетини янада фаоллаштиришини кўрсатди. Киллер хужайраларни CD16 + фенотиплари билан ўрганиш ТС билан касалланган беморларнинг барча гуруҳларида CD16+ экспрессиясини ишончли равишда ўсиши кузатилди. CD16+ нинг энг юқори экспрессияси ТС ли беморларнинг иммунотерапиясиз ПКТ дан олдинги ва кейинги гуруҳларида кузатилди, бу эса беморларнинг бошқа гуруҳларига нисбатан ишончли даражада кўпайган (p<0,05). Шундай қилиб, даволанишдан олдин беморлар гуруҳида CD16+ экспрессияси 25,6±1,3% ни, иммунотерапиясиз ПКТдан сўнг - 23,2±1,24% ни, ЭИФТ дан сўнг 21,5 ± 1,1%, ЭИФТ+ПФ дан сўнг - 18,2±1,3%, назорат гуруҳида - 16,8±1,2%. Тималин ишлатилган ТС бўлган 6-гуруҳ беморларда эса, ПКТ дан олдинги ва иммунотерапия қўлланилмаган ҳолатларга нисбатан, қотил хужайраларида сезиларли камайиш кузатилди.

ТС да плазманинг асосий иммуноглобулинлари бўлмиш IgG, IgA, IgM ларнинг миқдори таҳлил қилинди. IgG нинг энг юқори миқдори ТС ли беморларда даволанишга қадар, энг кам миқдори эса иммунотерапиясиз ПКТ ўтказилган беморларда кузатилди, бу эса иммун тизимини ПКТ таъсирида иммунодепрессияси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Энг яхши вазият ТСли беморларда ЭИФТ+ПФ дан кейин, IgG нинг миқдори нормал кўрсаткичларга яқинлашиши кузатилади.

ТС ли беморларнинг қон зардобидида IgM миқдори деярли барча гуруҳларида мўътадил даражада бўлган. ТС ли беморларнинг қон зардобидида

IgM миқдори даволашга қадар $1398,2 \pm 56,8 \text{ мг\%}$, ЭИФТ дан кейин - $1240,9 \pm 58,8 \text{ мг\%}$, ЭИФТ+ПФ дан кейин - $1190,8 \pm 42,7 \text{ мг\%}$, иммунотерапиясиз - $1102,5 \pm 32,4 \text{ мг\%}$, нормада - $1148,5 \pm 35,6 \text{ мг\%}$. Қон зардобида IgA ТС ли беморларнинг барча гуруҳларида, айниқса ЭИФТ+ПФ да ишончли равишда юқори бўлган, бу эса плазмафорез ва полиоксидонийнинг детоксификация қилиш ва иммуотропик дори сифатида иммунокорректив таъсирдан келиб чиққан.



5-расм. ТС ли беморларда даволанишдан олдин ва кейин гуморал иммунитетни ўрганиш натижалари

Тималин ва полиоксидоний билан ЭИФТ дан фойдаланиш адаптив иммунитетнинг асосий хужайравий кўрсаткичларини сезиларли даражада яхшилади. Ёндош иммунофармакотерапия билан бирга ТС билан касалланган беморларда цитокинлар ҳолати ўрганилган, беморлар куйидаги гуруҳларга бўлинган эди: 1-гуруҳ - амалда соғлом 42 киши; 2-гуруҳ - ТС ли 46 бемор ПКТ га қадар; 3 гуруҳ - ТС ли 54 бемор иммунотерапиясиз ПКТ сўнг; 4-гуруҳ - ТС ли 42 бемор тималинли комплекс ЭИФТ да ПКТ дан кейин; 5-гуруҳ - ТС ли 43 бемор ПКТ билан комплекс ЭИФТ+ПФ да ПКТ дан кейин; 6-гуруҳ - полиоксидоний билан иммунотерапия ўтказилган 38 нафар. Беморларнинг барча гуруҳлари соғлом шахслар гуруҳи (1-гуруҳ) билан таққосланганда IL-1β нинг қон зардобидаги даражалари статистик равишда ошган. ЭИФТ+ПФ ли комплекс ПКТ дан кейин беморларнинг 5-гуруҳига кўшимча равишда IL-1β таркибида сезиларли фарқ бўлмаган. Шундай қилиб, IL-1β ПКТ гача гуруҳида - 2,9 мартага, иммунотерапиясиз ПКТ дан кейинги 3-гуруҳда - 4,1 марта, 4-гуруҳда - ЭИФТ комплексидаги ПКТ дан кейин - 1,99 марта, комплекс ЭИФТ+ПФ да ПКТдан кейинги 5-гуруҳда - 1,58 марта ошган, бунда 1-гуруҳ билан сезиларли фарқ кузатилмади. Шу боис,

периферик қон зардобида IL-1 β нинг энг юқори даражаси иммунотерапия кўлланилмаган ПХТ дан сўнг беморлар гуруҳида аниқланди.

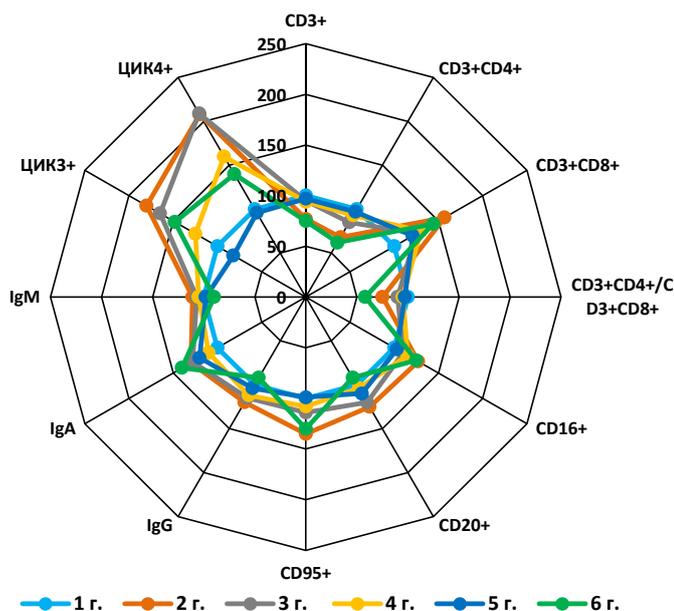
Интерферон тизими эффе́ктор хужайраларининг кўпайиши, фарқланиши ва фаоллашувини бошқарадиган иммун тизимининг ажралмас қисми ҳисобланади. IFN- γ текшируви ТС билан касалланган беморларнинг барча гуруҳларида 1 - соғлом инсонлар гуруҳига нисбатан, статистик жиҳатдан сезиларли даражада кўпиши аниқланган. Натижаларимиз адабиётлар маълумотлари билан мос келади. ПКТ ўтказилиши яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг қонда оширишига ёрдам беради. Бу жараён ўсма ангиогенезини ингибирловчи IFN- γ нинг ортиб бораётган миқдори фонида юз беради. Бизнинг маълумотларга кўра, ТС ли беморларни даволашда ПКТ комплексига иммунотерапия усуллари киритилиши билан, қон зардобида IFN- γ миқдорининг сезиларли ўсиши кузатилади. Натижада, прогрессив жараёнда неоплазма цитокинларнинг маҳаллий ва тизимли функцияларидан фойдаланган ҳолда макроорганизмнинг асосий гомеостатик жараёнларини бирлаштиради. IL-6 ни ўрганиш бизга ТС билан касалланган барча беморларнинг 1-гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада ўсишини аниқлаш имконини берди. Тадқиқотни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, беморларнинг барча гуруҳларини бир-бири билан солиштирганда IL-6 нинг қон зардобидаги даражалари статистик жиҳатдан кўпайган. IL-6 ни гуруҳлар ўртасида қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 1-гуруҳ билан таққосланганда IL-6 даражаси 2-гуруҳда ПКТ гача - 7,5 мартага, иммунотерапиясиз ПКТ дан кейинги 3-гуруҳда – 10, ЭИФТ комплексидаги ПКТ дан кейинги 4-гуруҳда - 5 марта, ЭИФТ+ПФ комплексида ПХТ дан кейинги 5-гуруҳда эса 2,5 мартагача кўтарилиши кузатилди. Кўриб турганимиздек, периферик қон зардобида IL-6 нинг энг юқори даражаси иммунотерапия усулларида фойдаланмасдан ПКТ дан сўнгги беморлар гуруҳида аниқланди. Иммунотерапия комплексидан фойдаланмай туриб, ПХТ дан сўнг юқори даражадаги IL-6 қийматлари намоён бўлмоқда. TNF- α текшируви барча ТС ли беморлар гуруҳида соғлом шахсларнинг 1-гуруҳи билан таққослаганда миқдори сезиларли даражада юқори эканлигини кўрсатди. Таҳлиллар шуни кўрсатдики, беморларнинг барча гуруҳларида TNF- α нинг зардобдаги даражаси бир-бирига нисбатан статистик жиҳатдан кўпайган. Беморларнинг 2- ва 4-гуруҳлари ўртасида TNF- α таркибида сезиларли фарқ аниқланмади. TNF- α гуруҳининг соғлом инсонлар гуруҳига (1-гуруҳ) нисбатан қиёсий таҳлиллари шуни кўрсатдики, TNF- α даражаси ПКТ гача бўлган 2-гуруҳда 5,7 баробар, иммунотерапиясиз ПХТ дан кейинги 3-гуруҳида – 8,6, ЭИФТ комплексида ПКТ дан кейинги 4-гуруҳда - 4,8 марта, ЭИФТ+ПФ комплексида ПКТдан кейинги 5-гуруҳда - 3,5 баробар кўтарилган. Шунинг учун периферик қондаги TNF- α нинг юқори даражаси иммунотерапиясиз ПХТдан кейин аниқланди. Натижада, тадқиқотлар шуни кўрсатдики, II-III босқичли беморларда саратон касалликларини комплекс даволашда, шунингдек, беморлар ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашда кимётерапиянинг ноъжужа таъсирини камайтириш бўйича энг самарали, иммунотерапия схемалари мавжуд, шу жумладан ЭИФТ ва ЭИФТ+ПФ кимётерапия токсиклигининг

асосий клиник белгилари, беморнинг субъектив ҳолатини яхшилайти. Бундан ташқари, онкологик ва гинекологик касалликларни даволашда ЭИФТ усулидан фойдаланиш беморларнинг беш йиллик умумий ва қайта тикланиш даражасини яхшилаши имконини беради. ТС билан касалланган беморларда ПКТ комплексида иммунотерапиянинг киритилиши яллиғланишга қарши цитокинлар таркибининг пасайиши ва кучли иммуностимуляторли цитокин бўлган интерферон миқдорининг ошиши билан тасдиқланади, бу эса детоксикацион ва иммуномодуляцион таъсирга эга. Шундай қилиб, иммунотерапиядан кейинги кимётерапиядан фойдаланиш табиий ва адаптив иммунитет ҳолатида ижобий динамикани келтириб чиқаради ва тималин билан ЭИФТ ни амалга оширгандан кейинги хужайра иммунитетини тиклашга Т-хужайра иммунитетининг фаоллашувига имкон беради. Шундай қилиб, ТС ни даволашда ЭИФТ усулини қўллаш саратон ва кимёнур интоксикациясини бартараф этиш қобилиятига ва шунингдек тананинг ўсмага қарши муҳофаа тизимини фаоллаштиришга ёрдам бериши мумкин.

Қуйида ЭИФТ нинг турли хил вариантларининг ББС ли беморларнинг иммунитет тизимига таъсирини ўрганиш натижалари келтирилган. Беморлар гуруҳи: 1-гуруҳ - 42; 2-даволашдан олдинги гуруҳ - 60 (ПКТ); 3 гуруҳ - тималин билан ЭИФТ - 44; ЭИФТ+ПФ циклоферон билан даволанган 4 гуруҳ - 45; 5-гуруҳ ЭИФТ+ПФ билан даволанган - 45; 6 гуруҳ - 62 ЭИФТ сиз. Т- хужайра иммунитетини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, даволанишдан олдин ББС бўлган беморларда CD3+ Т-лимфоцитларнинг нисбий таркиби назорат гуруҳидан пастроқ бўлган ($p < 0,05$). Шуни таъкидлаш керакки, ПКТ курсидан сўнг Т-лимфоцитлар таркиби 75% га камайтиди ва даволанишдан олдин назорат гуруҳига нисбатан бир оз камайтирилди. ЭИФТ олган ББС билан касалланган беморларда Т-лимфоцитларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, ЭИФТни олмаган беморлар кўрсаткичига нисбатан анча юқори. ББС касалликларида Т - хужайра иммунитетини, CD4+ Т хелпер/индуктор ва CD8+ Т цитотоксик лимфоцитлерини таҳлил қилаётганда, бошқа гуруҳларни нисбатан ЭИФТ қабул қилмаган беморларнинг CD4+ Т хелпер/индуктор кўрсаткичи кучли пасайиши кузатилди ($p < 0,001$). ЭИФТдан олдин ва ундан кейин ББС ли беморларда CD4+ Т хелпер/индуктор кўрсаткичи 1,5 марта камайтиди ва ЭИФТни олмаган беморларнинг кўрсаткичи билан солиштирганда 1,9 марта пасайган. Шундай қилиб, ПКТ ва ЛТ дан олдин Т хелпер/индуктор етишмовчилиги назорат гуруҳи билан солиштирганда 76%, ПКТ дан кейин – назоратга нисбатан 64% ва ЭИФТ дан кейин - назоратга нисбатан 92% бўлди. ББС да Т-лимфоцит популяциясининг етишмовчилиги, асосан, CD4+ Т хелпер/индукторлар сонининг бостирилиши билан боғлиқ. ББС ли беморлар гуруҳларида CD4+ Т-цитотоксик лимфоцитларнинг ифодаси текшириш ва асосий гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ мавжудлигини кўрсатди. Шундай қилиб, ББС билан касалланган беморлар гуруҳида CD8+ Т-цитотоксик лимфоцитларнинг нисбий сони 1,9 мартага, ЭИФТ - 1,4 мартага, ЭИФТ сиз - 1,64 марта кўпайган.

CD4+/CD8+ (ИРИ) нисбати табиий равишда асосий ва назорат гуруҳларида ишончли равишда фарқ қилган. Беморларнинг кўпчилигида ИРИ 1,0 дан паст бўлган, чуқур Т-хужайраларининг иммунитетидан далолат

берилади. Лимфоцитларда CD95+ экспрессияси ББС ли беморларда ЭИФТ олмаган беморларга нисбатан ПКТ ва ЛТ дан сўнг ишончли равишда юқори бўлган. Гуморал иммунитетни ўрганиш ББС да қон зардоби асосий иммуноглобулинларнинг таркибида мувозанат йўқлигини кўрсатди. В-лимфоцитларда CD20+ нинг экспрессияси беморларнинг даволанишидан олдин сезиларли даражада ошган. ЭИФТ фонида В-лимфоцитлар сонининг мўътадиллашиши кузатилади. Қон зардобидаги иммуноглобулинларнинг концентрациясини ўрганиш ПКТдан кейин асосий иммуноглобулинларнинг таркибида мувозанат аниқланди.



6-расм. ББС билан касалланган беморларда хужайра ва гуморал иммунитетнинг кўрсаткичлари хусусиятларининг фойдаланилган иммунофармакотерапияга боғлиқлиги

Лекин ЭИФТ билан даволанган беморлар гуруҳида асосий иммуноглобулинлар миқдорининг нормалашуви кузатилган, ЭИФТ олмаган беморларда IgA ва IgG кўтарилиши тарзидаги дисбаланс сақланиб қолган. Шундай қилиб, гуморал иммунитет ББС ли беморларнинг периферик қондаги IgA ва IgG миқдорида, айниқса ЭИФТ ни олмаган беморлар гуруҳида сезиларли даражада ошган. Шундай қилиб, ББСли беморларнинг иммунореактивлигининг хужайравий ва гуморал кўрсаткичлари ПКТ ва ЛТ дан олдин ва кейин ЭИФТ билан ва усиз даволаш натижалари таҳлил қилинди. ПКТ бошланишидан олдин иммунитет тизимининг хужайра ва гуморал таркибий қисмларида номуносиблик аниқланди. Бундан ташқари, ЭИФТни олмаган беморлар гуруҳида иммунитет тизимининг Т-хужайраларининг иммунитет танқислиги ва гуморал иммунитетнинг фаоллашуви билан кам даражада тикланиши кузатилмоқда. Олинган маълумотларга кўра, ББСли беморларнинг иммунореактивлигини даволанишдан олдин ва кейинги ҳолатини баҳолаш, бу

касаллик учун кимётерапия ва ЭИФТ давомида диагностика ва прогностик мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин.

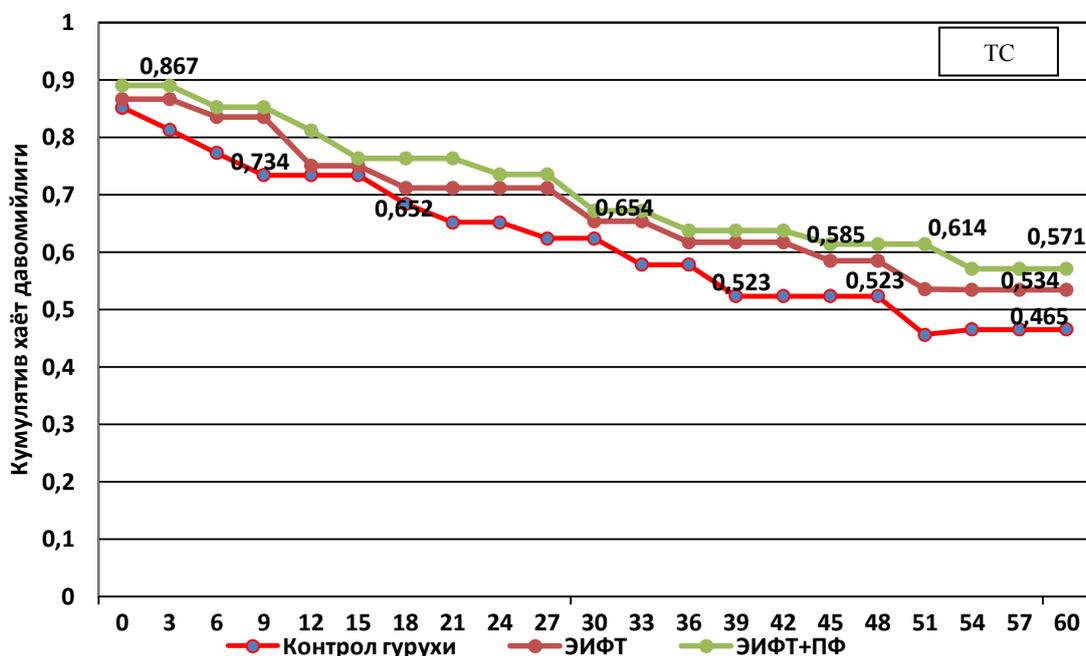
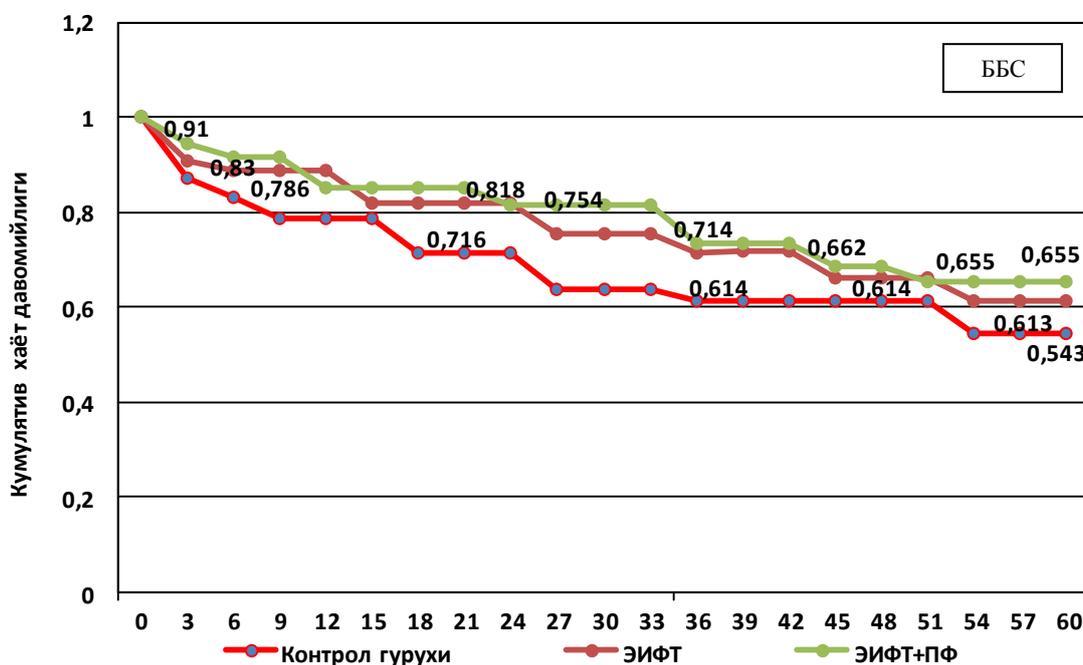
“ББС ва ТС ни комплекс даволашда ЭИФТ усулларининг самарадорлигини баҳолаш” деб номланган бешинчи бобида ББС ва ТС билан касалланган беморларда ПКТ да токсиклик даражасини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар келтирилган. ЭИФТ ни ўтказишда кимёвий терапия токсик таъсирининг сезиларли пасайиши кузатилади. ЭИФТ ва ПФ билан биргаликда ўтказилганда цитостатик даволашнинг салбий ҳолатлари таъсири сезиларли ошган.

ЭИФТ усулларининг беморларнинг ҳаёт сифатига таъсири баҳоланган, субъектив ҳолатдаги ўзгаришлар ЖССТ нинг ECOG шкаласи бўйича аниқланди. Шундай қилиб, иммунокоррекция усулларини ўтказиш беморларнинг умумий аҳволи оғирлигини камайтиришга ёрдам берди, бунда ЭИФТ ва ПФ бажарилган беморларда сезиларли таъсир кўрсатди. Саратон касалликларини даволашда муваффақиятининг муҳим мезонлари SF-36 сўровномасига мувофиқ ҳаёт сифатини ўрганишдир, унга мувофиқ иммунокоррекцияловчи чора-тадбирлар ўтказилгач, назорат гуруҳидаги иммунотерапиясиз беморларга нисбатан сезиларли даражада юқоридир, бу эса жисмоний ва руҳий саломатлик қисмларининг кўпайишига олиб келди.

Тегишли равишда олиб борилган тадқиқотлар ББС ва ТС II-III босқичларида комбинациялашган даволаш энг катта самарадорликни, интервалли плазмозферез билан иммунокоррекциядан кейинги ЭИФТ да кўрсатди, бу эса ПКТ нинг асосий клиник токсиклик кўрсаткичларини, нур асоратлари ифодаланишини пасайтиради ва турмуш даражасини ошириш имконини беради. ЭИФТ усулларининг даволанишнинг узоқ муддатли натижаларига таъсирини баҳолаш иммунотерапия билан биргаликда мураккаб даволанишдан сўнг умумий беморларнинг 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи куйидагиларни кўрсатди: 1-гуруҳда ПФ сиз ЭИФТ олган билан оғриган беморлар - $61,3 \pm 5,2\%$ ($p=0,037$); 2-гуруҳда дастлаб ПФ кейин ЭИФТ бажарилган – $65,3 \pm 6,1\%$ ($p=0,041$); 3-гуруҳда иммунотерапиясиз - $54,2 \pm 5,8\%$; 4-гуруҳда ПФ сиз ЭИФТ - $53,4 \pm 5,7\%$ ($p=0,036$); 5-гуруҳда ПФ – $57,1 \pm 5,3\%$ ($p=0,043$) ва 6-гуруҳда иммунотерапиясиз – $46,5 \pm 4,6\%$ (7-расм).

“ББС ва ТС ни комплекс даволашда иммунофармакотерапия усулларини танлаш омилларини интеграл баҳолаш” деб номланган олтинчи бобида иммунотерапиянинг индивидуал танловида ўсимтанинг молекуляр биологик маркерларининг аҳамияти ҳақида маълумотлар келтирилади. ББС ва ТС билан касалланган 30 беморда p53, Bcl-2, EGFR, VEGF, Ki-67 ўсма молекуляр биологик маркерлари экспрессиясини ўрганилган. ББС билан касалланган беморларда ўсма экспрессиясини ўрганиш 8 (26,7%) беморда салбий, 22 (73,3%) да ижобий p53 кўрсаткич қайд этилган. Шу билан бирга, Bcl-2 ни ўрганиш давомида, тескари қонунийлик аниқланди – ББС ли беморлардан 19 (63,3%) салбий, 11 (36,7%) - ижобий ўсма маркерлари аниқланди. Тегишли кўрсаткичлар EGFR белгисини ҳисобга олинганда, 21 (70,0%) ва 9 (30,0%) та беморларда, VEGF –6 (20,0%) ва 24 (80,0%) та беморларда, Ki-67 ўрганилганда –7 (23,3%) ва 23 (76,7%) та беморда

аниқланган. Шундай қилиб, ББС ли аксарият беморларда ўрганилаётган онкомаркерлар Vcl-2 ва EGFR дан ташқари ҳолатларда мусбат, бунда 63,3 ва 70,0% манфий бўлган.

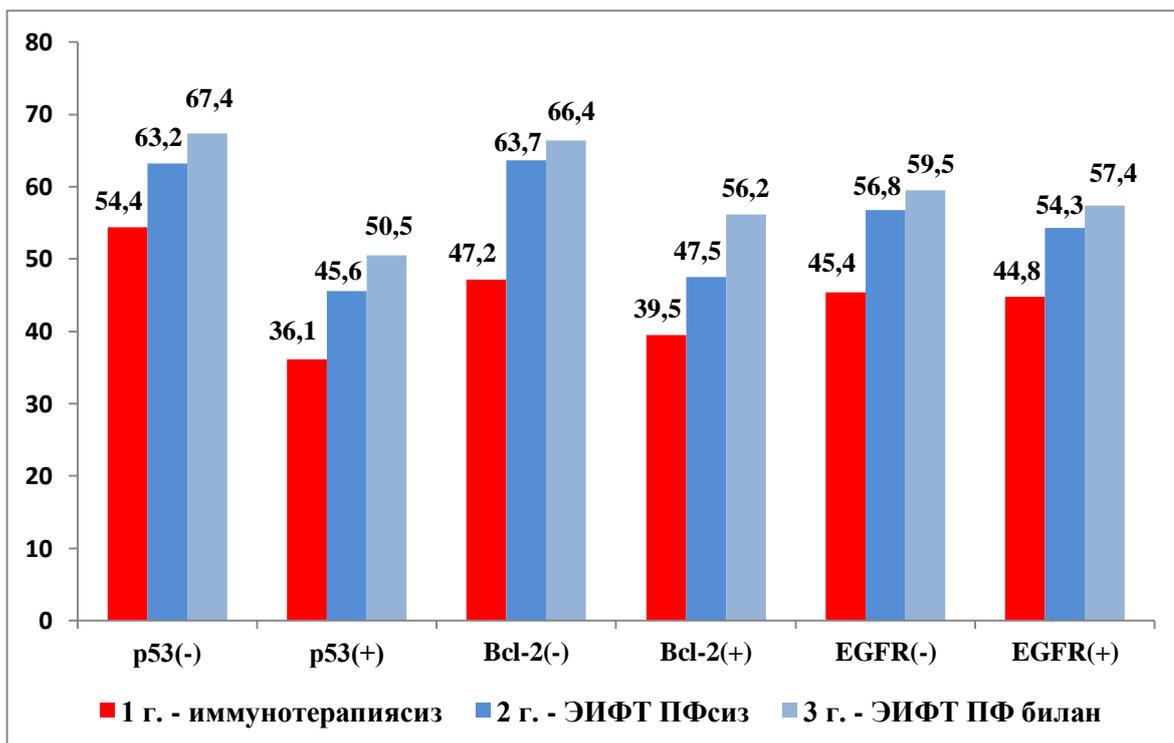


7-расм. ББС ва ТС билан касалланган беморларни комплекс даволашда иммунотерапия турига боғлиқлигини Kaplan E.L. et Meier P. бўйича беш йиллик яшовчанлигининг қиёсий баҳолаш.

Онкомаркер экспрессиясини 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи билан солиштирилганда энг юқори кўрсаткич ЭИФТ ва ПФ ўтказилган ушбу

беморлар гуруҳида кузатилган. Назорат гуруҳи беморларида p53 салбий бўлганда $59,4 \pm 5,8$ ва ижобий бўлганда – $44,0 \pm 6,0\%$ ни, ЭИФТ ва ЭИФТ+ПФ гуруҳларида тегишли равишда $63,2 \pm 7,7$ ($p > 0,05$) ва $67,4 \pm 8,4\%$ ($p > 0,05$) ни ташкил этган (8 расм).

Ki-67 пролифератив индекслари қайталаниш, умумий ва қайталанишсиз яшовчанлик кўрсаткичлари алоҳида прогностик сифатида қаралади, кимётерапия ва нуртерапияга сезувчанликни аниқлаш учун прогностик индикатор сифатида қаралади. Ki-67 индекси ўсимтанинг хавфлилик даражасини баҳолашга ва бошқа омиллар билан биргаликда касалликнинг боришини тахмин қилишга имкон беради.



8-расм. ББС ли беморларнинг ЭИФТ усуллари ва p53, Vcl-2, EGFR ўсма маркерларининг молекуляр-биологик экспрессиясига кўра 5 йиллик яшаш кўрсаткичлари.

Ушбу тадқиқотда Ki-67 ўсимта белгилари назорат гуруҳидаги 6 беморда топилмади, 5 йиллик яшаш кўрсаткичлари эса $58,4 \pm 6,9\%$ ни ташкил этди. Иммунотерапиясиз гуруҳда ушбу ижобий бўлганда ушбу кўрсаткич $31,8 \pm 3,8\%$ ни, ЭИФТ ва ЭИФТ+ПФ бўлган гуруҳларда Ki-67, манфий бўлганда, яшаш кўрсаткичлари $68,1 \pm 6,5$ ($p > 0,05$) ва $66,8 \pm 7,9\%$ ($p < 0,05$) ва мусбат бўлганда тегишли равишда - $48,6 \pm 6,3$ ($p < 0,05$) ва $50,4 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$) ни ташкил этди. Иммунотерапиясиз гуруҳда 5 йиллик хаёт кўрсаткичи Ki-67 томонидан ҳисобланган ПА индексининг паст даражасида $58,3 \pm 7,7$ ни, бу юқори бўлганда - $39,4 \pm 5,4\%$ ташкил этди (6.6-расм). ЭИФТдан фойдаланилган гуруҳларда, 5 йиллик хаёт кўрсаткичи ПА кўрсаткичи паст бўлганда $66,1 \pm 7,8$ ($p > 0,05$) ва $69,2 \pm 8,0\%$ ($p > 0,05$) $54,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$) ва $59,8 \pm 6,7\%$ ни ташкил этган ($p > 0,05$). Шундай қилиб, ББС билан касалланган беморларнинг кўпчилиги (тегишли равишда 73,3; 80,0 ва 76,7%) p53, VEGF

ва Ki-67 молекуляр биологик маркерларга эга бўлган эди. Шу билан бирга, Bcl-2 ва EGFR маркерлари беморларнинг мос равишда 36,7 ва 30,0% да аниқланди. Ўсимта маркерлари даражасини ва ББС ли беморларнинг 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш, p53, VEGF ва Ki-67, молекуляр биологик маркерлари ва пролифератив фаоллик даражаси (ПА) ўсимтанинг даволаш самарадорлигини аниқлашда энг катта прогноз кўрсаткичига эга эканлигини кўрсатди ТС ли беморларнинг аксариятида (тегишли равишда 83,3; 86,7 ва 80,0%) p53, VEGF ва Ki-67 молекуляр биологик маркерларига эга бўлган. Шу билан бирга, EGFR маркери ўз навбати беморларнинг 30,0% да аниқланди. p53, VEGF ва Ki-67 маркерларининг ижобий даражалари ТС билан касалланган беморларнинг 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичига сезиларли даражада салбий таъсир кўрсатди, EGFR маркери ҳолатларида ушбу эффект аниқ ифодаланмаган, бу эса касалликга прогностик аҳамиятининг пастлигини кўрсатмоқда. ББС ли беморларнинг, шунингдек тухумдон саратонида, 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичини оширишда, ПФ билан ЭИФТ билан биргаликда ўтказилган ёндош иммунотерапия схемаси энг юқори таъсирга эга. Ўсимта белгилари даражаси ва беморларнинг 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичини таҳлил қилиш ББС ва ТС ли беморларда p53, VEGF ва Ki-67нинг ижобий даражаси, юқори ПА билан биргаликда бўлиши, ЭИФТ билан ёндош иммунотерапияни қўллашга асос бўлади, бу стандарт ўсмага қарши даволаш самарадорлигини оширади. Муҳим омилларга: ўсма ҳажмлари, ўсма дифференциацияси даражаси, p53, VEGF, Ki-67 ўсма маркерлари даражаси, ўсимта пролифератив фаоллиги киритилган. Тадқиқотларимиз асосида ЭИФТ ни ББС ПА-ШС босқичлари ва ТС да комбинирланган даволаш билан биргаликда қўллашда алгоритм ишлаб чиқилди.

Олинган натижаларга асосланиб, ББС ва ТС билан касалланган беморларни даволашда ЭИФТ билан ёндош бўлган усулни танлаш учун алгоритм ишлаб чиқилди (1, 2 жад.).

1 жадвал

ББС ПА-ШВ босқичи билан оғриган беморларни комплекс даволашда ЭИФТ билан бирга қўллаш усулини танлаш алгоритми

Хавфли омиллар	Иммунотерапия тури
Ўсма ҳажми 15 дан 20 см гача	ЭИФТ + плазмаферез
Ўсманинг дифференцировка даражаси паст	
p53, VEGF, Ki-67 онкомаркерлар даражасининг мусбатлиги	
Ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги	ЭИФТ
Ўсма ҳажми 10 дан 15 см гача	
Ўсманинг дифференцировка даражаси ўртача	
p53, VEGF, Ki-67 онкомаркерлар даражасининг мусбатлиги	Иммунотерапиясиз
Ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги	
Ўсма ҳажми 10 см гача	
Ўсманинг дифференцировка даражаси юқори	Иммунотерапиясиз
p53, VEGF, Ki-67 онкомаркерлар даражасининг манфийлиги	
Ўсманинг паст пролифератив фаоллиги	

**ТС ПА-ШС босқичлари билан беморларни комплекс даволашда ёндош
иммунотерапия олиб бориш усулини танлаш алгоритми**

Хавфли омиллар	Иммунотерапия тури
Ўсма ҳажми 10 см. дан катта	ЭИФТ + плазмаферез
Ўсманинг дифференцировка даражаси паст	
p53, VEGF, Ki-67 онкомаркерлар даражасининг мусбатлиги	
Ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги	ЭИФТ
Ўсма ҳажми 10 см. дан катта	
Ўсманинг дифференцировка даражаси ўртача	
p53, VEGF, Ki-67 онкомаркерлар даражасининг мусбатлиги	Иммунотерапиясиз
Ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги	
Ўсма ҳажми 10 см. гача	
Ўсманинг дифференцировка даражаси юқори	Иммунотерапиясиз
p53, VEGF, Ki-67 онкомаркерлар даражасининг манфийлиги	
Ўсманинг паст пролифератив фаоллиги	

Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ББС билан касалланган беморларнинг аксариятида, Bcl-2 ва EGFR дан ташқари ўсма маркерлари мусбат бўлган, улар 63,3 ва 70,0% га манфий бўлган, аммо ТС да EGFR дан ташқариси ижобий бўлган, бу эса беморларнинг 70,0% да манфий бўлган.

Ўсма маркерлари даражасига кўра 5 йиллик яшаш кўрсаткичи тахлили, бизга ББС ва ТС ли беморларда p53, VEGF ва Ki-67 нинг ижобий даражаси, ўсма юқори ПА билан биргаликда ёндош ЭИФТ билан иммунотерапия олиб бориш учун асос бўлиб хизмат қилади, бу эса стандарт ўсмага қарши даволаш тизими самарадорлигини сезиларли даражада оширади.

Ушбу ўсма маркерларининг ижобий даражасида, юқори ПА билан биргаликда, ЭИФТни плазмаферез билан тавсия қилиш мумкин. ББС билан касалланган беморларнинг узоқ муддатли натижаларига таъсир этувчи индивидуал хавф омилларини интеграл баҳолашда асосида аниқлашда, 5 йиллик кузатув даврида беморларнинг ўлим кўрсаткичлари ББС ва ТС ли беморларда иммунотерапияли ва назорат гуруҳи ўзаро ҳақиқатга яқинлик усулида солиштирилган.

ХУЛОСА

1. ББС ва ТС ли беморларда ЭИФТ учун кўрсатма ва қарши кўрсатмаларнинг клиник ва лаборатор мезонлари ишлаб чиқилган. Ўсимта ҳажмини, дифференциация даражасини, p53, VEGF, Ki-67 маркерлар экспрессияси, пролифератив активлигини ҳисобга олувчи, иммунотерапия қўлланилиши учун алгоритм тақдим этилган.

2. ББС ва ТС II-III босқичларида ЭИФТ усулларини қўлланилиши натижасида, гематопоз (эритроцит, лейкоцитлар сонининг ортиши) кўрсаткичлари яхшиланиши; эндоген интоксикациянинг биокимёвий кўрсаткичларининг камайиши кузатилади.

3. ББС ва ТС билан оғриган беморларда хужайравий иммунитетда номутаносиблик иммунорегулятор индекс (ИРИ) нинг пасайиши, Т-хелпер/

индукторлар сонининг камайиши ва цитотоксик Т лимфоцитларнинг кўпайиши ҳисобига (\downarrow CD3+, \downarrow CD3+CD4+-клеток, \uparrow CD3+CD8+, \uparrow CD16+, \uparrow CD20+хужайра, шунингдек фаол лимфоцитлар кўпайиши \uparrow CD38+, \uparrow CD23+, \uparrow CD95+) билан ифодаланган. Гуморал тармоқ IgG ва IgA, ЦИКларнинг плазмадаги концентрацияси 3% ва 4% га ошиши билан ифодаланади.

4. Иммунотерапия билан боғлиқ равишда, ТС бўлган беморларда иммунотерапия вариантларидан фойдаланилмаган ПКТдан олдин ва кейин иммунсупрессия аниқ ифодаланган. ИРИ нинг бостирилиши, айниқса, иммунотерапиясиз кимётерапиясидан олдин ва кейин ташхислаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда онкологик касалликларда Т - хужайраларининг иммун этишмаслиги ҳолати оғирлиги учун муҳим бир мезон ҳисобланади. Гуморал иммунитет кимётерапиядан олдин ва кейин иммунотерапия вариантлари қўлланилмаганда ЦИК нинг кўпайиши билан тавсифланади.

5. Тималин қўлланилганда иммунитетнинг Т-хужайралари ва шунингдек ИРИ нинг янада ифодаланган фаолашиши кузатилади. ЭИФТ нинг полиоксидоний билан қўлланилишида яққол дезинтоксикацион таъсир кузатилади. Қон зардобининг IgA ва ЦИК 3% ва 4% кўрсаткичлари, ЭИФТ ни полиоксидоний ва плазмаферез билан қўлланилгандан сўнг мўътадил кўрсаткичга қайтади.

6. ТС даги цитокин спектри асосий яллиғланиш цитокинлари миқдорининг ошиши билан характерланади. Қон зардобида ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ФНО-альфанинг энг юқори кўрсаткичи иммунотерапия усулларидан фойдаланилмаган ПКТ дан кейин аниқланди. ЭИФТ+ПФ нинг цитокин даражасига таъсирининг самарадорлиги энг аниқ ифодаланиб, бу ИЛ-1 β , ФНО-альфа ва ИЛ-6 даражасининг пасайишида акс этади. Периферик қон зардобида IFN- γ нинг энг юқори кўрсаткичи беморларда ПКТ нинг ЭИФТ+ПФ ва ЭИФТ тималин билан кўшма қўлланилганда аниқланди.

7. Иммунотроп воситаларнинг тималин ва циклоферонли ЭИФТ билан таъсирини солиштирма таҳлили кўрсатадики, қўлланилган тималинли экстракорпорал иммунотерапия, иммунитетнинг Т-хужайра тизимини фаоллаштиради, циклофероннинг қўлланилиши иммунитетнинг асосий гуморал омилларини мўътадиллаштириш имконини беради (иммуноглобулинлар, ЦИК). ЭИФТ қабул қилмаган ББС ли беморлар гуруҳида, Т-хужайрали иммунодефицит шаклланиши ва гуморал иммунитет фаоллашиши кузатилади.

8. ББСда ЭИФТ комплексида циклоферон ва плазмаферезнинг киритилиши, эндоген интоксикацияни камайтиришнинг йўлларида биридик, ҳамда иммуностимуляцияловчи даволанишни амалга оширади. Энг юқори TNF- α кўсаткичлари ЭИФТнинг циклоферон билан таъсири натижасида кузатилади. Периферик қон зардобида TNF- α нинг энг юқори кўрсаткичи ББС да ПХТ гача ва иммунотерапиядан фойдаланилмаган ПХТ дан сўнгги беморларда аниқланди.

9. ББС ва ТС билан касалланган беморларда ўсма молекуляр биологик маркерларига кўра иммун тизими: Her-2/нец, p53 ва Ki-67 юқори экспрессиясида чуқур Т хужайравий иммунитет танқислиги, Т

лимфоцитларнинг асосий иммунорегулятор субпопуляциялари дисбаланси: CD4+T-хелперлар этишмовчилиги ва CD8+T-цитотоксик лимфоцитлар фаоллашуви, CD38+, CD56+, CD95+ экспрессиясининг ошиши билан характерланади. Гуморал иммунитет кичик микдорларда IgG ва ЦИК концентрациясининг ошиши билан тавсифланади. ФНО- α ва ИЛ-6 маркерлари гиперэкспрессияси, ББС ва ТС гиперэкспрессияси бўлмаган маълумотлари билан таққослаганда сезиларли даражада ошган.

10. ЭИФТ усулидан фойдаланиш ББС ва ТС билан касалланган беморларда кимётерапиядан сўнг III ва IV даражадаги токсиклик даражасини бартараф этиш имконини берди. Яримдан кўпроқ ҳолатларда кимётерапиянинг токсиклигининг асосий клиник кўриниши бутунлай бартараф этилади. Бундан ташқари, беморларда SF-36 сўровномасига мувофиқ ESOG (ЖССТ) шкаласига кўра субъектив ҳолати кўрсаткичлари яхшиланди, шунингдек ҳаёт сифати компонентлари жисмоний ва рухий кўрсаткичлари сезиларли даражада яхшиланди.

11. Иммунотерапия билан биргаликда мураккаб даволанишдан сўнг бачадон саратони II-III босқичларида беморларнинг умумий 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи куйидагича бўлган: плазмаферезсиз ЭИФТ олган беморлар гуруҳида - $61,3 \pm 5,2\%$ ($p=0,037$), ЭИФТни олдиндан плазма алмашинуви билан қабул қилган беморлар гуруҳи - $65,3 \pm 6,1\%$ ($p=0,041$) ва иммунотерапиясиз назорат гуруҳида - $54,2 \pm 5,8\%$. ТС II-III босқичларида 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи кўрсаткичлари куйидагича бўлган: плазмаферезсиз ЭИФТ олган 4 гуруҳида - $53,4 \pm 5,7\%$ ($p=0,036$), плазмаферез билан ЭИФТ олган гуруҳида - $57,1 \pm 5,3\%$ ($p=0,043$) ва иммунотерапиясиз назорат гуруҳида - $46,5 \pm 4,6\%$.

12. Онкомаркерлар даражаси ва беморларнинг 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи ўртасидаги корреляция таҳлили шуни кўрсатмоқдаки, ББС ва ТС билан оғриган беморларда p53, VEGF ва Ki-67 нинг мусбат даражаси, ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги ЭИФТ билан биргаликда иммунотерапия ўтказиш учун асос бўлиб хизмат қилади, бу эса ўсмага қарши стандарт тизимларнинг самарадорлигини сезиларли даражада ошириши мумкин. Онкомаркерларнинг мусбат даражасида, ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги билан бирга плазмаферез ва ЭИФТни иммунотерапия билан биргаликда ўтказишни тавсия этиш мумкин.

13. ББС ва ТС билан касалланган беморларнинг II-III босқичларида комплекс даволаниш жараёнида иммунотерапия схемаси энг самарали бўлиб ҳисобланади. Физиологик плазмаферездан кейин бажарилувчи ЭИФТ қон кўрсаткичларини яхшилади, лейко- ва лимфопенияни камайтиради, хужайрали ва гуморал иммунитетни нормаллантиради, кимётерапия токсиклигининг асосий клиник белгиларини камайтиради, беморларнинг субъектив ҳолатини ва уларнинг турмуш сифатини яхшилади, шунингдек, беморларнинг беш йиллик ҳаёт кўрсаткичинини оширишга имкон 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**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

КАМЫШОВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИЯ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И 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 №B2018.2.DSc/Tib201.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения РУз.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:	Тилляшайхов Мирзаголеб Нигматович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Грицай Анатолий Николаевич доктор медицинских наук, профессор Гофур–Охунов Мирза Алиёрович доктор медицинских наук, профессор Атаханова Нигора Эргашевна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Российской Федерации

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, 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 № 57). 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. Назиров
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. Девятков
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), рак шейки матки (РШМ) и молочной железы в настоящее время являются самыми распространенными онкологическими заболеваниями среди женщин репродуктивного возраста в развитых странах»¹. В структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин Республики Узбекистан «РШМ занимает второе место после рака молочной железы, шестое место по заболеваемости и седьмое место в структуре смертности от всех онкологических заболеваний, что обуславливает поиск новых методов диагностики и лечения этих заболеваний на ранних стадиях, когда можно оказать качественную и эффективную помощь»². РЯ остается ведущей причиной онкологической смертности среди женщин и представляет собой наиболее фатальную из гинекологических опухолей. «Современная химиотерапия при условии адекватного проведения позволяет добиться ремиссии заболевания примерно у 75% больных, включая 40% полных регрессий, однако примерно у 50% больных в различные сроки (в среднем через 16–18 месяцев) возникают рецидивы»³. В настоящее время наиболее эффективным в тактике ведения больных РШМ и РЯ является комплексный подход, который включает в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию, а иногда и лучевое лечение. Отсутствие ощутимого прогресса в лечении этих патологий на протяжении многих лет объясняет стремление ученых усовершенствовать режим химиотерапии первой линии, а появление большого количества новых противоопухолевых средств заставляет продолжать поиск наиболее эффективной комбинации.

В мировой практике в настоящее время наиболее актуальным исследованием является изучение противоопухолевого потенциала иммунной системы при различных злокачественных процессах с верификацией особенностей патогенеза опухоли в зависимости от типового генотипирования и гистохимической принадлежности. Другим узловым вопросом современной онкологии остается определение гомеостаза на фоне лучевого воздействия на опухолевый очаг с активной разработкой дозиметрических критериев для оптимизации суммарной дозы с оценкой потенциального патологического воздействия на состояние организма и его систем. С учетом всех факторов развития патологических сдвигов при химио- и (или) лучевом воздействии на опухоль в ведущих научных институтах мира проводится молекулярно-генетическое изучение специфических

¹ World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 24. World Health Organization website. 2016. www.who.int/iris/handle/10442/133876

² Статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в 2015 году.-Ташкент. -2016. -312 с.

³ ESMO, Pocket Guidelines. «Gynaecological Malignancies» - 2016

иммуномодулирующих процессов для коррекции нарушений гомеостаза, направленное на идентификацию избирательного воздействия на отдельные компоненты и звенья иммунной системы. Открываются перспективы для исследования влияния на эти процессы адаптогенных методов плазмафереза, перфузии крови через сорбенты, обработки различными активаторами и т.д.

На современном этапе развития отечественного здравоохранения проводится множество мер, направленных на улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. В этом направлении, в частности, в улучшении качества диагностики и результатов лечения женщин репродуктивного возраста с РЯ и РШМ, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы оказания медицинской помощи требуются научно-обоснованные результаты по оценке эффективности новых методов системного противоопухолевого лечения и современных методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ). В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы включены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности¹. Реализация данных задач, в том числе, улучшение эффективности лечения больных РШМ и РЯ II-III стадий путем разработки и внедрения методик ЭИФТ, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» за № ПП-2866 от 4 апреля 2017 года и «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми 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 VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.² Научные исследования, направленные на изучение основных иммунных

¹ Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

² Обзор международных научных исследований проведен с использованием следующих источников: Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H., Kastan M.B., Tepper J.E., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2014. R. Andrade de Mello, A.Tavares, G. Mountzios. *International Manual of Oncology Practice*. Springer International Publishing Switzerland, 2015 y. 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,

противоопухолевых механизмов, а также их активации с помощью различных вариантов иммунотерапии с применением современных фармацевтических препаратов, инвазивных методов, осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в National Institute for Physiological Sciences (Япония), KU Leuven (Бельгия), Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie и Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (Германия), University of Copenhagen (Дания), Albany Medical College (США) The national cancer Institute in Milan (Italy); Surgical Clinics of North America; Munster multidisciplinary cancer center (Germany); West German cancer center; MDAnderson Cancer Center (USA); German Cancer Research Center (Germany); Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University (Canada); University of Alabama at Birmingham and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center (USA); РОНЦ им. Н.Н.Блохина, РАМН (Россия); НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (Россия) и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Республика Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по улучшению эффективности лечения больных РШМ и РЯ II-III стадий, предложены различные решения, направленные на улучшение результатов лечения этого заболевания, в том числе: показано, что традиционные методы лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы, среди которых основными, наряду с хирургическими, являются химиотерапия, отдельно или в сочетании с лучевой и радиотерапией, часто бывают недостаточно эффективны (Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie и Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie, Germany); доказано, что применение химиотерапии в сочетании с лучевой терапией сами по себе вызывают иммуносупрессию, следствием которой являются подавление костномозгового кроветворения и инфекционные осложнения. В итоге, иммунная система, уже ослабленная в результате развития опухоли, подвергается еще одному, дополнительному удару, подавляющему ее активность (Munster multidisciplinary cancer center, Germany); определено, что успешное излечение от опухоли может зависеть от баланса между противоопухолевой эффективностью химиотерапевтических комплексов и потенциалом иммунной системы, достаточным (или недостаточным) для того, чтобы справиться с оставшимся после лечения количеством опухолевых клеток (National Institute for Physiological Sciences, Japan). Определено специалистами из University of Alabama at Birmingham and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center (USA), что одним из эффективных и обязательных методов при комплексном лечении больных с

“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.

РШМ и РЯ является ЭИФТ. Исследователями указывается, что при ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, направленным на повышение или снижение (в зависимости от заболевания) функциональной активности клеток-участниц воспаления и иммунных реакций.

В настоящий период в мире продолжают исследования по улучшению результатов хирургического лечения больных с РШМ и РЯ, посвященные изучению клинического течения и прогноза этих онкологических заболеваний в зависимости от объема хирургического вмешательства, размеров остаточной опухоли после циторедуктивных операций и выбора химиопрепаратов. Несмотря на это, в настоящее время нет единой точки зрения касательно стратегии лечения и возможности коррекции побочных эффектов, что требует поиска новых эффективных способов и подходов с определением выбора тактики, разработки, изучения и внедрения в клиническую практику различных методов иммунотерапии, что является актуальным направлением современной онкологии, так как применение данных методов способно расширить терапевтические возможности стандартных, а также снизить их побочные эффекты, тем самым улучшить качество жизни больных с РШМ и РЯ.

Степень изученности проблемы. По мнению Eggink FA ¹ «РЯ в настоящее время продолжает оставаться четвертой ведущей причиной онкологической смертности среди женщин и по-прежнему представляет собой наиболее фатальную из гинекологических опухолей». «РШМ - одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей женских гениталий, частота заболеваемости во всем мире варьирует от 10 до 40 на 100 тысяч женского населения, при этом почти половина больных умирают в течение первого года в связи с поздним выявлением патологии» (Shanker A ²). Процент рецидивирования РЯ составляет 75%, а их терапия представляет собой наиболее дискуссионный раздел онкогинекологии и носит преимущественно паллиативный характер, в связи с чем, основной целью лечения является продление и улучшение качества жизни. «Пятилетняя выживаемость при РШМ по данным разных авторов при наличии III-IV стадии заболевания составляет 17-22%. Основной причиной летальности являются рецидивы рака, которые составляют от 37% до 50% всех пролеченных больных, что требует дальнейшего совершенствования методов фармакотерапии» (A.Gentry-Maharaj ³).

¹ 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.

² Shanker A, Marincola FM (2011) Cooperativity of adaptive and innate immunity: implications for cancer therapy. Cancer Immunol Immunother 60:1061-1074

³ 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

В течение многих лет лечение рака фокусировалось на хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. По мнению Wright SE¹ «иммуноterapia злокачественных опухолей – относительно новое научное направление, а полученные в течение последнего десятилетия результаты позволяют рассчитывать на особую роль, имеющую твердую доказательную базу иммунотерапевтических подходов в лечении онкологических заболеваний». Как показывают данные многих исследователей в области онкоиммунологии (J.Kotsopoulos², Cho U³) «у больных РШМ и РЯ после проведения комплексного противоопухолевого лечения химиопрепаратами, лучевыми методами наблюдается иммунодепрессия смешанного генеза. Во-первых, факт развития онкологического процесса позволяет говорить о наличии исходного дефекта функции иммунного надзора, позволяющего беспрепятственно размножаться опухолевым клеткам, во-вторых, сами опухолевые клетки оказывают локальное и иммуносупрессивное влияние за счет выработки различных активных субстанций, в-третьих, современное комплексное противоопухолевое лечение (хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия) являются мощным фактором, индуцирующим генерализованную иммуносупрессию». В связи с этим, онкологические больные составляют особую группу пациентов, которым показано проведение иммунотерапевтического лечения.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что иммунная система находится в центре всех предпринимаемых в настоящее время попыток улучшить эффективность противоопухолевой терапии, а задача активировать противоопухолевый потенциал иммунной системы является наиболее важной в современной онкологии. Иммуноterapia со временем может оказаться наиболее перспективным методом лечения опухолей, так как является физиологически адекватным методом, восстанавливающим естественные силы организма больного для борьбы с неопластическим процессом и инфекционными осложнениями, нередко возникающими при лечении.

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

¹ Wright SE, Rewers-Felkins KA, Quinlin IS, Phillips CA, Townsend M, Phillip R, Dobrzanski MJ, Lockwood-Cooke PR, Robinson W (2012) Cytotoxic T-lymphocyte immunotherapy for ovarian cancer: a pilot study. *J Immunother* 35:196-204.

² 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.

³ 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.

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 улучшение эффективности комплексного лечения больных раком шейки матки и яичников II-III стадий путем разработки и внедрения методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

Задачи исследования:

унифицировать показания и противопоказания к проведению методик ЭИФТ в сочетании со специфической противоопухолевой терапией у больных РШМ и РЯ;

изучить влияние методик ЭИФТ на показатели кроветворения;

провести анализ параметров иммунной системы (клеточных и гуморальных факторов) у больных РШМ и РЯ II-III стадий;

изучить влияние методик ЭИФТ на токсические проявления химиотерапии, а также качество жизни больных РШМ и РЯ II-III стадий;

оценить эффективность использованных методик иммунотерапии в комплексном лечении больных РШМ и РЯ II-III стадий;

изучить значимость молекулярно-биологических маркеров опухоли в индивидуальном выборе метода иммунотерапии;

разработать алгоритм сопроводительной иммунотерапии с использованием экстракорпоральных методик в комплексном лечении РШМ и РЯ II-III стадий.

Объектом исследования явились 268 больных со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы (136 с РШМ и 132 - с РЯ) с T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадией заболевания (II-III клинические стадии), проходивших обследование и комплексное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии МЗ РУз за период с 2004 по 2016 гг.

Предмет исследования составляют результаты исследования биоптатов опухолей и периферической венозной крови у больных РЯ и РШМ на различных этапах комбинированной терапии.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: клинические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, иммуноферментные, иммуногистохимические методы исследования, а также исследования с применением проточной цитофлуориметрии.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработан способ определения циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови человека для оценки степени тяжести эндогенных проявлений опухолевого процесса при РШМ и РЯ;

определены особенности проведения экстракорпоральной иммунофармакотерапии у больных РШМ и РЯ с учетом объема, степени

дифференцировки и пролиферативной активности опухоли, уровня экспрессии маркеров p53, VEGF и Ki-67;

изучены особенности иммунологических сдвигов при РШМ и РЯ с верификацией подавления иммунорегуляторного индекса за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических и активационных лимфоцитов, а также сывороточных концентраций IgG, IgA и ЦИК;

доказано положительное влияние экстракорпоральной иммунофармакотерапии в сочетании с иммуностропными препаратами на активацию Т-клеточного звена и нормализацию основных гуморальных факторов иммунитета;

определены наиболее эффективные методики комбинированной противоопухолевой терапии у больных РШМ и РЯ II-III стадий, способствующие улучшению показателей гемопоеза, иммунной системы и качества жизни;

уточнены особенности химиотерапевтического воздействия на фоне комплексного подхода к противоопухолевому лечению в сочетании с иммуностимуляцией с определением степени токсичности и показателей физического состояния (ECOG) и качества жизни (SF-36);

определена корреляционная зависимость 5-летней выживаемости больных РШМ и РЯ от уровня онкомаркеров (p53, VEGF и Ki-67) и степени пролиферативной активности опухоли, высокий уровень которых является основанием для сопроводительной экстракорпоральной иммунотерапии.

Практические результаты исследования:

разработаны клинические и лабораторные критерии определения показаний и противопоказаний к проведению методики экстракорпоральной иммунофармакотерапии у больных РШМ и РЯ;

доказано, что подавление иммунорегуляторного индекса является важным критерием глубины Т – клеточного иммунодефицитного состояния при онкогинекологических заболеваниях в диагностике и оценке эффективности терапии больных с РШМ и РЯ;

изучена эффективность комбинированного применения экстракорпоральной и иммуностропной терапии тималином для активации Т-клеточного звена и циклоферона для нормализации основных гуморальных факторов иммунитета при лечении РШМ и РЯ;

доказана эффективность предложенных методик иммунотерапии при II-III стадиях опухолевого процесса в уменьшении токсических проявлений химиотерапии и снижении риска развития рецидивирования;

определено влияние предложенного метода комплексного противоопухолевого лечения на показатели субъективного состояния по шкале ECOG (ВОЗ), а также показатели физического и психического компонентов качества жизни по опроснику SF-36;

установлено, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных РШМ и РЯ II-III стадий обладает схема иммунотерапии,

включающая прерывистый плазмаферез с последующей экстракорпоральной иммунофармакотерапией;

разработан алгоритм сопроводительной иммунотерапии при комплексном лечении РШМ и РЯ с определением показаний и противопоказаний к проведению методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обоснована применением современных клиничко-лабораторных, инструментальных, иммунологических и иммуногистохимических методов исследования. Выводы в работе сделаны на основе результатов, обработанных с использованием современных методов математической статистики, таких как критерий Стьюдента и вариационный анализ с расчетом доверительных интервалов и доверительных вероятностей.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Полученные результаты вносят существенный вклад в современные достижения медицинской генетики, онкогинекологии и иммунологии. Проведенные клинические и иммунологические исследования позволили изучить особенности формирования и развития РШМ и РЯ, особенности иммунологического течения, особенно на фоне иммунотерапии в комплексе с полихимиотерапией, а также определить направления для формирования новых конкурентных методов комплексного лечения. Определены особенности проведения экстракорпоральной иммунофармакотерапии у больных РШМ и РЯ с учетом объема, степени дифференцировки и пролиферативной активности опухоли, уровня экспрессии маркеров p53, VEGF и Ki-67. Отдельные результаты работы дадут возможность в усовершенствовании содержания и структуры программы обучения магистров, клинических ординаторов и курсантов по диагностике и лечению больных с РЯ и РШМ.

Практическая ценность работы заключается в том, что в процессе проведенных исследований разработаны показания и противопоказания к проведению методик ЭИФТ у больных РШМ и РЯ II-III стадий, что позволило улучшить показатели кроветворения и иммунного статуса, увеличить число эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, а также численности Т- и В-лимфоцитов, уменьшить проявления токсичности химиотерапевтического воздействия и улучшить показатели субъективного состояния, а также физического и психического компонентов качества жизни. Доказано, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных РШМ и РЯ II-III стадий обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, позволившая повысить показатели пятилетней выживаемости.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по улучшению лечения больных РШМ и РЯ:

разработан «Способ определения циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови человека» № IAP 20180218 от 21.05.2018 (справка Министерства здравоохранения № 8н-д/163 от 20 июля 2018 года).

Предложенный способ позволил улучшить качество диагностики женщин с РШМ и РЯ в отношении оценки состояния иммунной системы и выбора тактики коррегирующей терапии;

разработаны методические рекомендации «Методика сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии у больных раком шейки матки и яичников» (справка Министерства здравоохранения №8н-р/181 от 10 июля 2018 года). Предложенные рекомендации позволили оптимизировать диагностическую программу у больных РШМ и РЯ, выявить наиболее сложные группы пациентов и определить объективные критерии выбора комплексной тактики лечения;

полученные научные результаты по улучшению лечения больных РШМ и РЯ внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клиническую практику отделений аутогемотерапии и химиотерапии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, а также в Самаркандский и Джизакский областные его филиалы (справка Министерства здравоохранения №8н-д/163 от 20 июля 2018 года). На основании предложенных результатов исследования был существенно расширен спектр оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи больным с РШМ и РЯ, достигнуто улучшение качества лечения и частоты положительных результатов с устранением признаков III и IV степеней токсичности после химиотерапевтического воздействия, а также повышение показателей общей 5-летней выживаемости с 58,7% до 69,3-76,5%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 12 научно-практических конференциях, в том числе, на 8 международных и 4 республиканских.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, в том числе 21 журнальная статья, 14 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, семи глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Объем работы составляет 199 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 диссертации **«Роль иммунотерапии в комплексном лечении злокачественных опухолей (обзор литературы)»** проанализированы современные представления о способах комбинированного лечения рака яичников и рака шейки матки. Более того, представлены основные иммунологические механизмы и параметры, имеющие важное значение в реализации противоопухолевого иммунитета. Подробно описаны основные цитокины, клеточные и гуморальные параметры иммунитета.

Во второй главе **«Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования»** подробно описаны клинические, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, иммунологические и иммуногистохимические, которые были использованы в работе.

Подробно описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

В третьей главе **«ЭИФТ в комплексном лечении рака шейки матки и рака яичников»** приведены результаты клинико-диагностических исследований обследованных больных до проведения комплексной терапии. Подробно представлены морфологическая, клиническая характеристика больных РЯ и РШМ по стадиям процесса. Описаны клинико-лабораторные критерии включения больных для проведения методики ЭИФТ, представлены все виды токсичности после проведения курсов ПХТ у пациентов. Подробно описана методика проведения ЭИФТ. Иммунотерапия у больных РШМ и РЯ проводилась в до- и послеоперационном периоде.

Методы ЭИФТ применяли с целью уменьшения токсических проявлений после проведения специфической терапии, а также улучшения общего состояния после выполнения хирургических вмешательств у больных.

Анализ проведенных обследований позволил разработать алгоритм подготовки больных РШМ и РЯ для выполнения методик ЭИФТ, включающий:

- h) анамнестические данные (сопутствующие заболевания);
- i) общие клинические и биохимические анализы крови и мочи;
- j) иммунологические показатели;
- k) определение степени токсичности химиотерапии по шкале CTC-NCIC;
- l) общее состояние больных (Performance status) по шкале Карновского и ECOG (ВОЗ);
- m) оценка качества жизни больных по опроснику SF-36;

На основании проведенных исследований были определены клинические и лабораторные критерии включения и исключения больных РШМ и РЯ в исследование для проведения методик ЭИФТ.

В четвертой главе **«Изучение воздействия методик ЭИФТ на системы иммунитета и гемопоза»**. С целью анализа воздействия ЭИФТ на систему гемопоза у всех больных РШМ и РЯ изучены показатели крови (общий и биохимический анализы). Изменения показателей крови в контрольных

группах больных РШМ и РЯ и в группах больных с различными методами воздействия иммунотерапии представлены в виде графических изображений, представленных ниже (рис. 1,2 и 3).

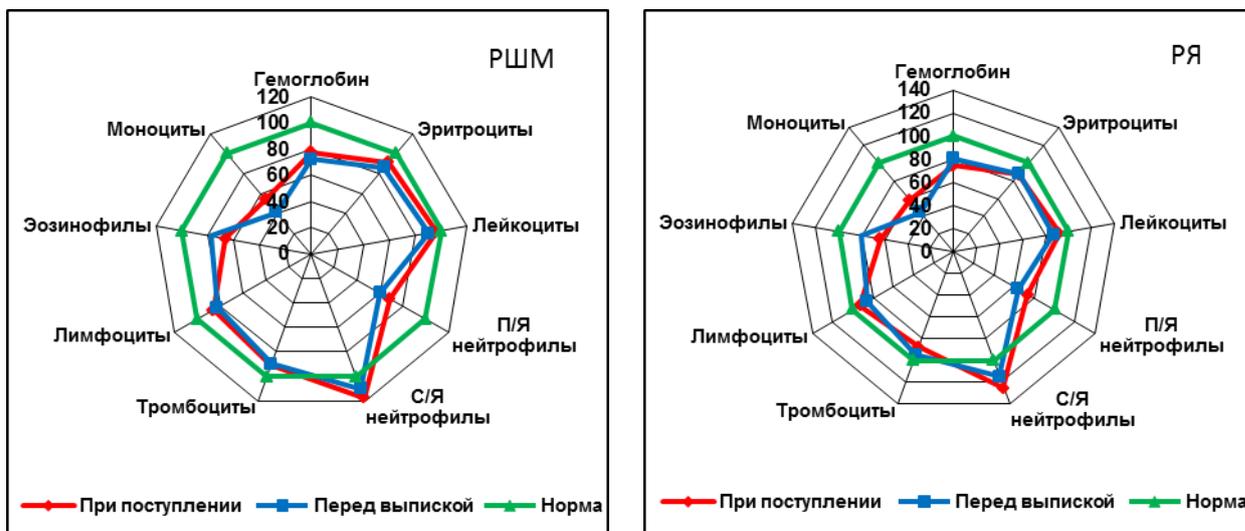


Рис.1. Динамика общих показателей крови в группе больных с РШМ и РЯ без проведения ЭИФТ (% к усредненным нормальным значениям).

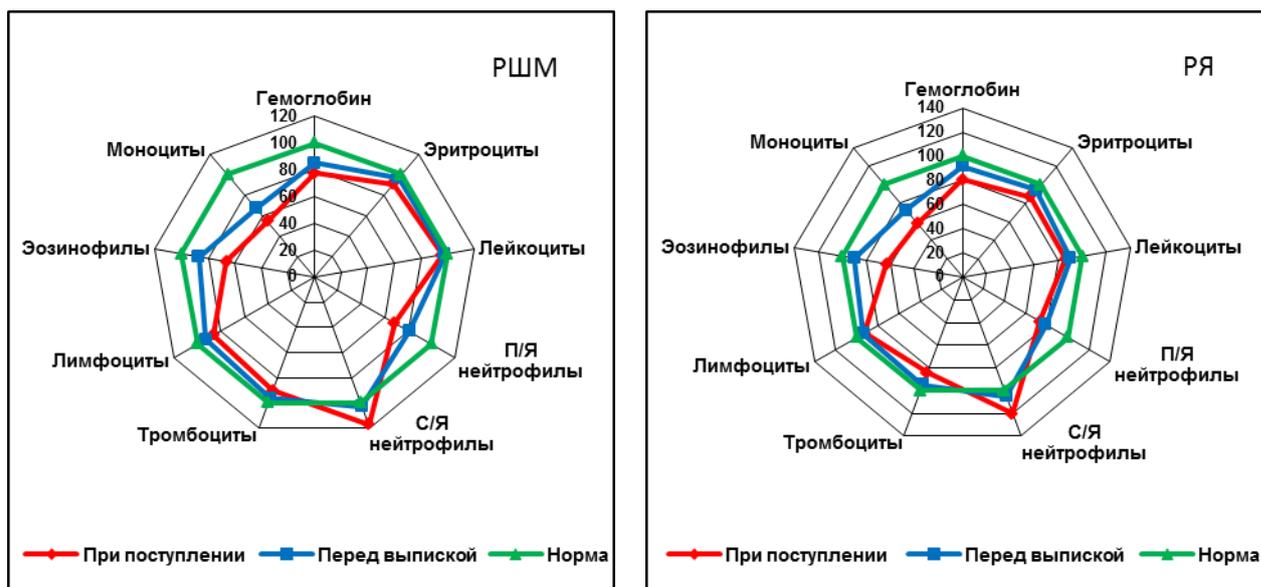


Рис. 2. Динамика общих показателей крови больных РШМ и РЯ, получающих ЭИФТ (% к усредненным нормальным значениям).

Также изучены влияние ЭИФТ на иммунную систему больных: 1 группа – 42 практически-здоровых лиц; 2 группа – 52 больных РЯ до лечения (до получения ПХТ); 3 группа - 42 больных РЯ, ЭИФТ с полиоксидонием; 4 группа – 43 больных РЯ, ЭИФТ+ПФ; 5 группа (контроль) – 54 больных РЯ без проведения иммунотерапии; 6 группа - 45 больных РЯ, ЭИФТ с тималином. Анализ полученных результатов показал, что среднее содержание лейкоцитов в ПК по всех группах больных РЯ было снижено по сравнению с группой контроля.

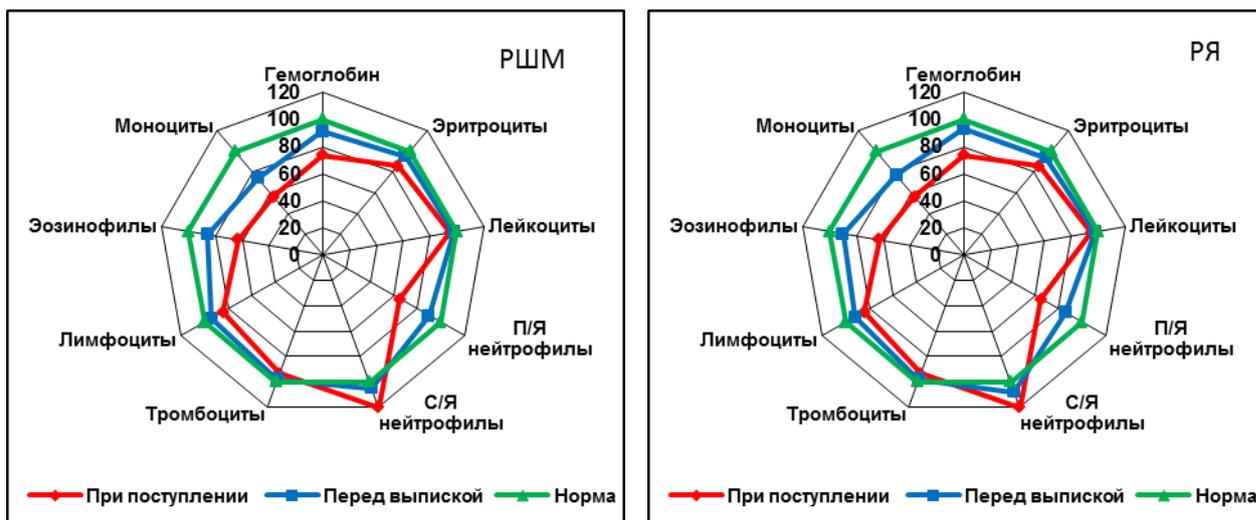


Рис.3. Динамика общих показателей крови больных РШМ и РЯ, получающих ЭИФТ с плазмаферезом (% к усредненным нормальным значениям).

Наибольшее содержание лейкоцитов было выявлено в группе больных РЯ после ЭИФТ+ПФ и составило $6280,9 \pm 280,7$ кл/мкл, а самое низкое содержание - без применения иммунотерапии, только на фоне химиотерапии. Так, уровень лимфоцитов в группе больных без применения иммунотерапии составил $29,3 \pm 1,2\%$, тогда как после ЭИФТ – $36,8 \pm 1,44\%$, а при ЭИФТ+ПФ – $41,5 \pm 1,2\%$. Проведенный анализ показал, что применение иммунотерапии (ЭИФТ, ЭИФТ+ПФ) в комплексе с ПХТ позволяет улучшить показатели клеточного иммунитета.

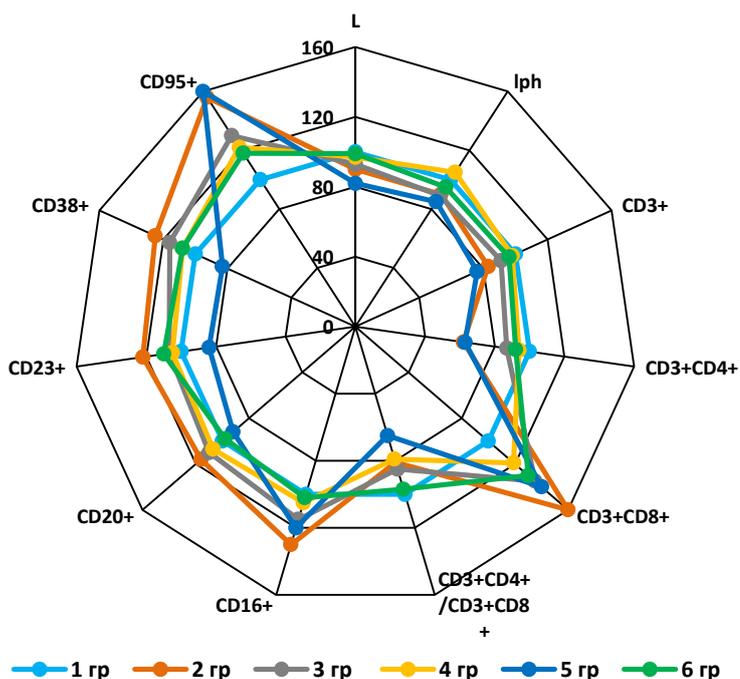


Рис.4. Результаты изучения клеточного звена иммунитета у больных раком яичников до и после проведения лечения

Так, анализ иммунофенотипа CD3+ Т-лимфоцитов у больных РЯ в зависимости от вида иммунотерапии показал, наличие достоверного подавления экспрессии CD3+ на Т-лимфоцитах во всех группах больных РЯ.

В группе больных после ПХТ без иммунотерапии отмечено снижение экспрессии CD3+, т.е. проявляется токсическое и депрессивное воздействие ПХТ клеточный иммунитет, за счет подавления экспрессии CD3+CD4+. В группах больных РЯ с проведением ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ экспрессия CD3+CD4+ была незначительной, без применения иммунотерапии - 21,4±1,8%, после ЭИФТ - 26,8±1,5%, после ЭИФТ+ПФ - 29,2±1,3%, до начала терапии - 20,5±1,2%, контроль - 36,8±1,2%. Анализе CD3+CD8+ на Т-лимфоцитах показал, что до лечения экспрессия CD3+CD8+ была значительно повышена и составила 36,8±2,3%, в после ПХТ без иммунотерапии - 33,5±0,82%, после ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ - значительное снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов. Наименьшее снижение ИРИ отмечается в группе до и после лечения без иммунотерапии. Так, самое низкое значение ИРИ в группе больных после ПХТ без иммунотерапии - 0,62±0,03, а самое высокое, после ЭИФТ+ПФ - 1,42±0,03 (p<0,05). Следовательно, выраженная иммунодепрессия свойственна больным РЯ в группах больных с ПХТ без применения иммунотерапии.

Сравнительный анализ результатов клеточного звена иммунитета в зависимости от применения полиоксидония и тималина показал, что наблюдается более выраженная активация клеточного иммунитета, особенно Т-лимфоцитов на фоне применения тимусного препарата - тималина. Изучение киллерных клеток с фенотипами CD16+ показало достоверное повышение экспрессии CD16+ во всех группах больных РЯ. Показано, что наибольшая экспрессия CD16+ наблюдается в группе больных РЯ до лечения и после полихимиотерапии без иммунотерапии, что достоверно было повышено по сравнению с другими группами больных (p<0,05). Так, в группе больных до лечения экспрессия CD16+ составила 25,6±1,3%, после ПХТ без иммунотерапии - 23,2±1,24%, после ЭИФТ - 21,5±1,1%, после ЭИФТ+ПФ - 18,2±1,3%, в контроле - 16,8±1,2%. А в 6 группе больных РЯ, где использован тималин наблюдалось также достоверное снижение киллерных клеток по сравнению с данными до ПХТ и без применения иммунотерапии.

Нами проанализированы сывороточные концентрации основных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM при раке яичников. Выявлено наибольшее сывороточное содержание IgG в группе больных РЯ до начала лечения, а наименьшее содержание отмечено в группе больных после лечения без применения иммунотерапии, что также может быть связано с иммунодепрессией иммунной системы на фоне полихимиотерапии. Наилучшая ситуация характерна для больных РЯ после ЭИФТ+ПФ, где наблюдается приближение содержания IgG к значению нормы.

Сывороточное содержание IgM практически во всех группах больных РЯ было в пределах нормативных значений. Сывороточное содержание IgG составило в группе больных РЯ до лечения 1398,2±56,8 мг%, после ЭИФТ - 1240,9±58,8 мг%, ЭИФТ+ПФ - 1190,8±42,7мг%, без иммунотерапии -

1102,5±32,4мг%, при норме - 1148,5±35,6 мг%. IgA был достоверного повышен в сыворотке крови во всех группах больных РЯ, особенно после ЭИФТ+ПФ, что объясняется иммунокоррегирующим влиянием плазмафореза и полиоксидония как дезинтоксикационного и иммуностропного препарата.

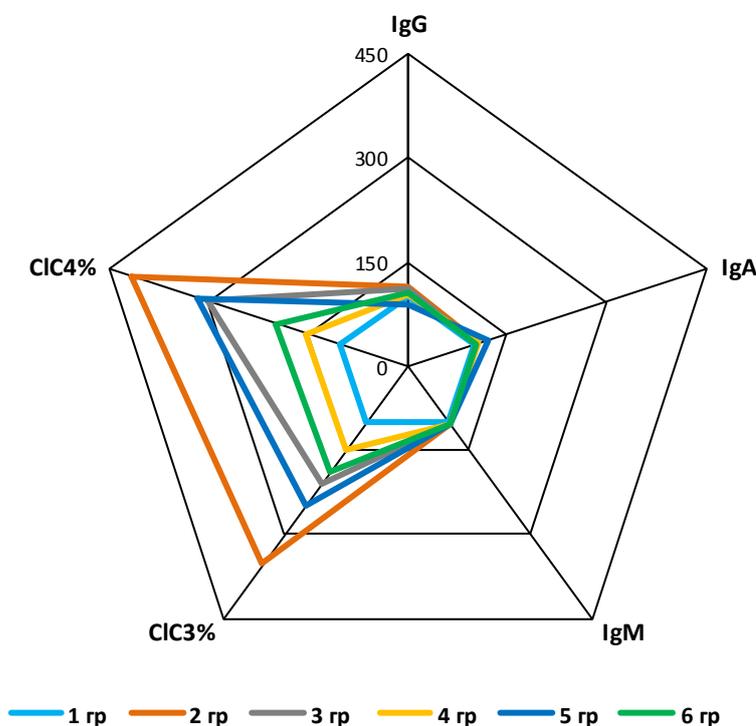


Рис. 5. Результаты изучения гуморального звена иммунитета у больных РЯ до и после проведения лечения

Применение ЭИФТ с тималином и полиоксидонием позволяет значительно улучшить основные клеточные показатели адаптивного иммунитета. Также изучено состояние цитокинов у больных РЯ на фоне сопроводительной иммунофармакотерапии, больные были разделены на следующие группы: 1 группа – 42 практически-здоровых лиц; 2 группа - 46 больных РЯ до ПХТ; 3 группа - 54 больных РЯ после ПХТ без иммунотерапии; 4 группа - 42 больных РЯ после ПХТ в комплексе с ЭИФТ с тималином; 5 группа – 43 больных РЯ после ПХТ в комплексе с ЭИФТ+ПФ; 6 группа – 38 больных РЯ, которым проведена сопроводительная иммунотерапия полиоксидонием. Сывороточные уровни IL-1β были статистически повышены во всех группах больных при сравнении с группой здоровых лиц (1 группа). Кроме 5-й группы больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ, где отсутствует достоверная разница в содержании IL-1β. Так, IL-1β был повышен в группе до ПХТ в 2,9 раза, в 3-й группе после ПХТ без иммунотерапии – в 4,1 раза, в 4-й группе после ПХТ в комплексе ЭИФТ – в 1,99 раз и в 5-й группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ – в 1,58 раз, где не наблюдается достоверная разница с 1-й группой. Следовательно, наиболее высокий уровень IL-1β в сыворотке периферической крови выявлен в группе больных после ПХТ без применения иммунотерапии.

Система интерферонов является интегральной частью иммунной системы, которая обеспечивает координацию пролиферации, дифференцировки и активации эффекторных клеток иммунитета. Изучение IFN- γ выявило статистически значимое повышение его содержания во всех группах больных РЯ по сравнению с 1-й группой здоровых лиц. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Проведение ПХТ способствует возрастанию содержания в крови провоспалительных цитокинов. Данный процесс происходит на фоне возрастающих концентраций IFN- γ , который ингибирует ангиогенез опухоли. По нашим данным видно, что при включении в комплекс ПХТ больных РЯ методов иммунотерапии, наблюдается достоверное повышение сывороточной концентрации IFN- γ . Следовательно, в процессе прогрессирования неоплазма интегрируется в основные гомеостатические процессы макроорганизма благодаря использованию региональных и системных функций цитокинов. Изучение IL-6 позволило выявить статистически значимое повышение во всех группах больных РЯ по сравнению с 1-й группой здоровых лиц. Анализ исследований показал, что сывороточные уровни IL-6 были статистически повышены во всех группах больных при сравнении их между собой. Сравнительный анализ уровней IL-6 между группами выявил, что при сравнении с 1-й группой уровень IL-6 был повышен во 2-й группе больных до ПХТ в 7,5 раз, в 3-й группе после ПХТ без иммунотерапии – в 10 раз, в 4-й группе после ПХТ в комплексе ЭИФТ – в 5 раз и в 5-й группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ – в 2,5 раз. Видно, наиболее высокий уровень IL-6 в сыворотке периферической крови выявлен в группе больных после ПХТ без применения вариантов иммунотерапии. Показано, что после ПХТ без применения в комплексе иммунотерапии проявляется повышенными значениями IL-6. Изучение TNF- α выявило достоверное повышение его значений во всех исследуемых группах больных РЯ по сравнению с 1-й группой здоровых лиц. Анализ показал, что сывороточные уровни TNF- α были статистически повышены во всех группах больных при сравнении их между собой. Исключением оказалось отсутствие достоверной разницы по содержанию TNF- α между 2-й и 4-й группами больных РЯ. Сравнительный анализ уровней TNF- α с 1-й группой здоровых лиц показал, что уровень TNF- α был повышен во 2-й группе больных до ПХТ в 5,7 раз, в 3-й группе после ПХТ без иммунотерапии – в 8,6 раз, в 4-й группе после ПХТ в комплексе ЭИФТ – в 4,8 раз и в 5-й группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ – в 3,5 раз. Следовательно, наиболее высокий уровень TNF- α в сыворотке периферической крови выявлен после ПХТ без иммунотерапии. Следовательно, проведенные исследования показали, что наибольшей эффективностью в плане снижения побочных эффектов химиотерапии в комплексном лечении больных РЯ II-III стадий, а также в улучшении субъективного состояния больных и качества их жизни обладают схемы иммунотерапии, включающие применение ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ, которые снижают основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает субъективное состояние пациента. Кроме того, использование

методики ЭИФТ в комплексной терапии онкогинекологических заболеваний позволяет повысить показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости пациенток. Включение методов иммунотерапии в комплекс ПХТ у больных РЯ оказывает детоксикационное и иммуномодулирующие действия, о чем свидетельствует снижение содержания провоспалительных цитокинов и повышение интерферона, который является мощным иммуностимулирующим цитокином. Так, применение иммунотерапии с последующей ПХТ вызывает позитивную динамику в состоянии врожденного и адаптивного иммунитета, причем, активация Т-клеточного иммунитета имеют посыл к восстановлению клеточного иммунитета после проведения ЭИФТ с тималином. Так, метод ЭИФТ может быть перспективным в лечении РЯ в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолучевой интоксикации, а также активировать собственную систему противоопухолевой защиты организма.

Ниже представлены результаты изучения влияния различных вариантов ЭИФТ на иммунную систему больных РШМ. Группа больных: 1 группа – 42; 2 группа - 60 до лечения (ПХТ); 3 группа - 44 ЭИФТ с тималином; 4 группа – 45 с ЭИФТ+циклоферон; 5 группа - 45 ЭИФТ+ПФ; 6 группа – 62 без ЭИФТ. Анализ Т - клеточного звена иммунитета показал, что относительное содержание CD3+Т-лимфоцитов у больных РШМ до лечения было ниже значений контрольной группы ($p < 0,05$). Следует отметить, что после курса ПХТ содержание Т-лимфоцитов снизилось до 75% и было незначительно подавлено в сравнение с группой контроля и до лечения. Анализ Т-лимфоцитов больных РШМ, получавших ЭИФТ выявил достоверное повышение при сравнении с данными пациентов, не получавших ЭИФТ. При анализе Т - клеточного звена иммунитета, CD4+Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, у больных РШМ наблюдалось самое сильное подавление CD4+Т-хелперов/индукторов в группе больных, не получавших ЭИФТ при сравнении других групп ($p < 0,001$). Относительное число CD4+Т-хелперов/индукторов у больных РШМ до и после ЭИФТ было подавлено в 1,5 раза, а при сравнении значений больных, не получавших ЭИФТ – было подавлено в 1,9 раза. Так, дефицит Т-хелперов/индукторов до ПХТ и ЛТ составил 76% относительно контроля, после ПХТ – 64% относительно контроля, а после использования ЭИФТ – 92% относительно контроля. Очевидно, что дефицит популяции Т-лимфоцитов при РШМ обусловлен преимущественным подавлением числа CD4+Т-хелперов/индукторов. Экспрессия CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов в группах больных РШМ показала, выявлены достоверные различия с контрольной и исследуемыми группами. Так, относительное число CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов в группе больных РШМ до лечения были повышено достоверно в 1,9 раза, ЭИФТ - в 1,4 раза, без ЭИФТ – в 1,64 раза по сравнению с контрольными нормативными значениями.

Соотношение CD4+/CD8+ (ИРИ) естественно достоверно отличалось от данных контрольной и исследуемыми группами. У большей части пациентов ИРИ был ниже 1,0, что свидетельствовало о глубоком Т-клеточном иммунном

ответе. Экспрессия CD95+ на лимфоцитах у больных РШМ достоверно повышена в группе больных после ПХТ и ЛТ, не получавших ЭИФТ, что указывает на процесс гибели лимфоцитов и их нестабильность. Изучение гуморального звена иммунитета позволило выявить дисбаланс в содержании основных сывороточных иммуноглобулинов при РШМ. Так, экспрессия CD20+ на В-лимфоцитах была достоверно повышена в группе больных до лечения.

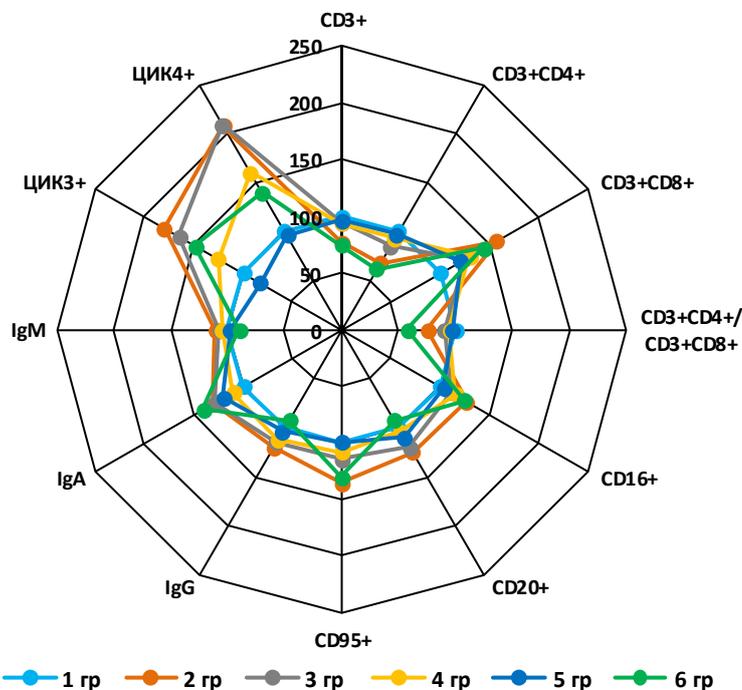


Рис. 6. Характеристика клеточных и гуморальных параметров адаптивного иммунитета у больных РШМ в зависимости от применяемой иммунофармакотерапии

На фоне ЭИФТ наблюдается нормализация содержания В-лимфоцитов. Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов позволило выявить дисбаланс в содержании основных иммуноглобулинов после ПХТ. Но в группе больных, получавших ЭИФТ наблюдалась нормализация соотношения основных иммуноглобулинов, а в группе больных РШМ, не получивших ЭИФТ сохранялся дисбаланс, который выражался в повышении IgA и IgG. Так, гуморальное звено иммунитета характеризовалось достоверным повышением сывороточной концентрации IgA и IgG в периферической крови больных РШМ, особенно в группе больных, не получивших ЭИФТ. Таким образом, нами проанализированы клеточные и гуморальные параметры иммунореактивности больных РШМ до и после проведения ПХТ и ЛТ с и без применения ЭИФТ. Выявлен дисбаланс в состоянии клеточных и гуморальных составляющих иммунитета до начала ПХТ. Причем, в группе больных, не получивших ЭИФТ наблюдается неадекватное восстановление иммунной системы с формированием Т-клеточного иммунодефицита и активацией гуморального иммунитета. Полученные нами данные характеризуют состояние иммунореактивности больных РШМ до и после лечения, и могут служить

диагностическим и прогностическим критерием данного заболевания на фоне проведения химиотерапии и ЭИФТ.

В пятой главе **«Оценка эффективности методов ЭИФТ в комплексном лечении РШМ и РЯ»** приведены исследования по изучению степени токсичности при проведении ПХТ у больных РШМ и РЯ. При проведении ЭИФТ отмечается значимое снижение токсических проявлений химиотерапевтического воздействия. При сочетании ЭИФТ с ПФ снижению побочных проявлений цитостатического лечения на организм пациенток был более выраженным.

Представлена оценка влияния методик ЭИФТ на качество жизни больных, изменения субъективного состояния определяли по шкале ECOG ВОЗ. Таким образом, проведение методов иммунокоррекции способствовало снижению тяжести общего состояния пациенток, при этом более выраженное влияние отмечено в группе пациентов с проведением ЭИФТ и ПФ. Важнейшим критерием успешности проводимого лечения онкологических больных является изучение качества жизни по опроснику SF-36, согласно которому после проведения иммунокорректирующих мероприятий, оно было значительно выше, чем у пациенток в контрольной группе без иммунотерапии, что выразалось в увеличении как физического, так и психического компонентов здоровья.

Следовательно, проведенные исследования позволили сделать заключение о том, что наибольшей эффективностью в комбинированном лечении больных РШМ и РЯ II-III, стадий обладает схема иммунокоррекции, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая снижает основные клинические проявления токсичности ПХТ, степень выраженности лучевых осложнений и приводит к повышению качества их жизни. Оценка влияния методик ЭИФТ на отдаленные результаты лечения показала, что показатели общей 5-летней выживаемости больных после комплексной терапии в сочетании с иммунотерапией составили: в 1-й группе больных, получающих ЭИФТ без ПФ – $61,3 \pm 5,2\%$ ($P=0,037$); во 2-й ЭИФТ с предварительным ПФ – $65,3 \pm 6,1\%$ ($P=0,041$); в 3-й без проведения иммунотерапии – $54,7 \pm 5,2\%$; в 4-й ЭИФТ без ПФ – $53,4 \pm 5,7\%$ ($P=0,036$); в 5-й ЭИФТ с ПФ – $57,1 \pm 5,3\%$ ($P=0,043$) и в 6-й без проведения иммунотерапии – $46,5 \pm 4,6\%$ (рис. 7).

В шестой главе **«Интегральная оценка факторов выбора методов иммунофармакотерапии в комплексном лечении РШМ и РЯ»** приведены данные об оценке роли молекулярно-биологических маркеров опухоли в индивидуальном выборе метода иммунотерапии. Изучение экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли - p53, Vcl-2, EGFR, VEGF, Ki-67 было проведено у 30 больных РШМ и РЯ. При изучении экспрессии опухоли у больных РШМ отрицательный уровень p53 был отмечен у 8 (26,7%) пациенток, положительный – у 22 (73,3%). В то же время, при изучении Vcl-2 была обнаружена обратная закономерность - отрицательный уровень маркера определялся у 19 (63,3%) больных РШМ, а положительный – у 11 (36,7%).

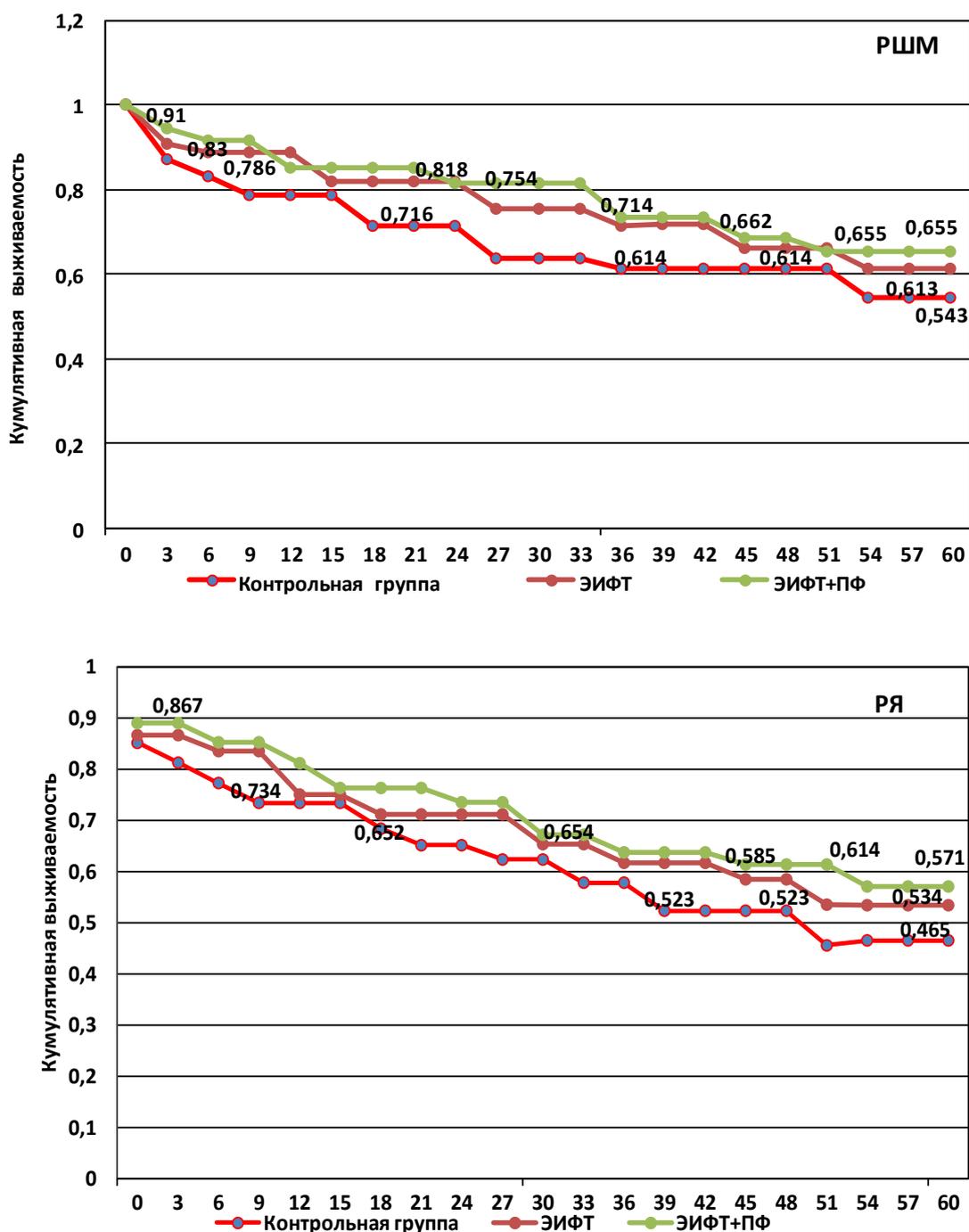


Рис. 7. Сравнительная оценка общей кумулятивной пятилетней выживаемости по Kaplan E.L. et Meier P. больных РШМ и РЯ в зависимости от вида иммунотерапии в комплексном лечении.

Соответствующие показатели при изучении EGFR обнаруживались у 21 (70,0%) и 9 (30,0%) пациенток, VEGF – у 6 (20,0%) и 24 (80,0%), а при изучении Ki-67 – у 7 (23,3%) и 23 (76,7%) пациенток, соответственно. Таким образом, у большей части больных РШМ уровень изучаемых онкомаркеров был положительным, за исключением Vcl-2 и EGFR, которые были отрицательными у 63,3 и 70,0% пациенток соответственно.

Определение экспрессии онкомаркеров сравнивались с показателями 5-летней выживаемости больных при котором наиболее высокие показатели отмечены в группе больных РШМ с проведением ЭИФТ и ПФ. Так, в контрольной группе больных выживаемость с отрицательным уровнем p53 составила $54,4 \pm 6,7\%$, тогда как в группах с ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ эти показатели составили $63,2 \pm 7,7$ ($p > 0,05$) и $67,4 \pm 8,4\%$ ($p > 0,05$) соответственно (Рис.8).

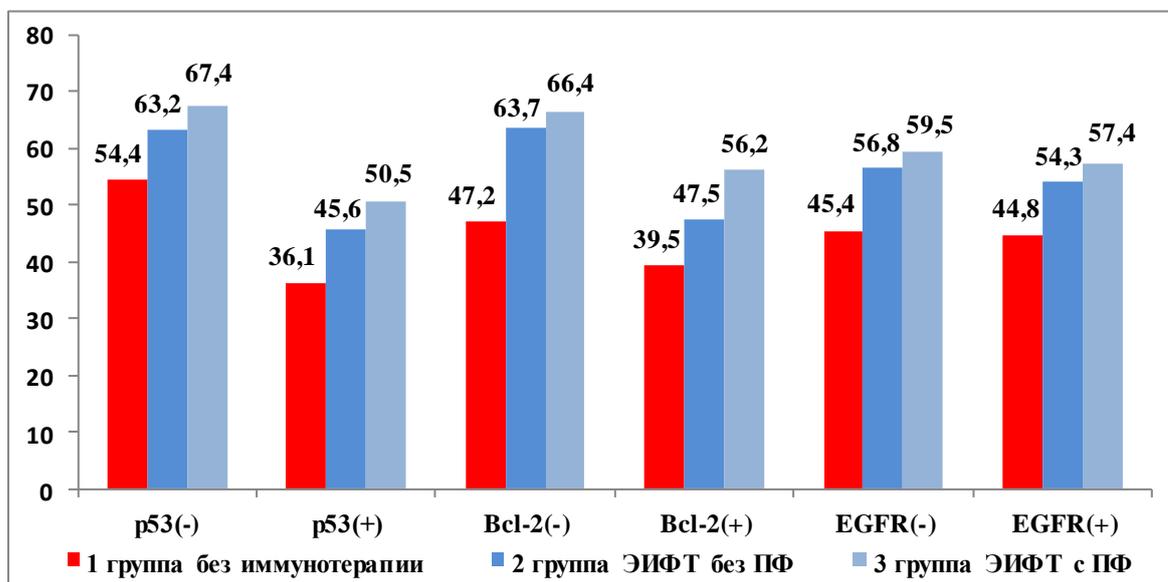


Рис.8. 5-летняя выживаемость больных РШМ в зависимости от методик ЭИФТ и экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли p53, Bcl-2, EGFR.

Пролиферативный индекс Ki-67 рассматривается как независимый прогностический показатель возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, предсказательный фактор для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии. Индекс Ki-67 позволяет оценить степень злокачественности опухоли и прогнозировать течение заболевания в совокупности с другими факторами.

Онкомаркер Ki-67 в данном исследовании не обнаруживался у 6 больных в контрольной группе, при этом 5-летняя выживаемость составила $58,4 \pm 6,9\%$. При его положительном уровне в группе без иммунотерапии данный показатель составил $31,8 \pm 3,8\%$, в группах с проведением ЭИФТ и ЭИФТ + ПФ при отрицательном Ki-67, показатели выживаемости составили $68,1 \pm 6,5$ ($p > 0,05$) и $66,8 \pm 7,9\%$ ($p > 0,05$) соответственно, а при положительном – $48,6 \pm 6,3$ ($p < 0,05$) и $50,4 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$). При низком уровне индекса ПА, который высчитывали по Ki-67, 5-летняя выживаемость в группе без иммунотерапии составила $58,3 \pm 7,7$, при высоком его уровне – $39,4 \pm 5,4\%$ (Рис.6.6). В группах с применением ЭИФТ, 5-летняя выживаемость при низком индексе ПА составила $66,1 \pm 7,8$ ($p > 0,05$) и $69,2 \pm 8,0\%$ ($p > 0,05$), при высоком индексе – $54,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$) и $59,8 \pm 6,7\%$ ($p > 0,05$). Таким образом, у большей части больных РШМ (у 73,3, 80,0 и 76,7% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В

то же время, маркеры Vcl-2 и EGFR обнаруживались у 36,7 и 30,0% пациенток соответственно. Сравнительная оценка уровня опухолевых маркеров и 5-летней выживаемости больных РШМ показала, что наибольшей прогностической значимостью в отношении эффективности лечения обладают молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67, а также уровень пролиферативной активности (ПА) опухоли. У большинства больных РЯ (у 83,3, 86,7 и 80,0% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. При этом маркер EGFR обнаруживался у 30,0% пациенток соответственно. Было показано, что положительный уровень маркеров p53, VEGF и Ki-67 оказывает заметное негативное влияние на показатели 5-летней выживаемости больных РЯ, в случае же с EGFR, такое влияние не столь выражено, что указывает на его меньшую прогностическую значимость при данном заболевании. Наибольший эффект в увеличении 5-летней выживаемости больных РШМ, а также РЯ, оказывала схема сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с ПФ. Проведенный анализ корреляции уровня онкомаркеров и 5-летней выживаемости больных, позволяет сделать вывод о том, что положительный уровень p53, VEGF и Ki-67 у больных РШМ и РЯ, наряду с высокой ПА опухоли, может служить основанием для проведения у данной категории пациенток сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ, увеличивая эффективность стандартных схем противоопухолевого лечения.

К значимым факторам были отнесены: объём опухоли, степень дифференцировки опухоли, уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67, пролиферативная активность опухоли. На основании проведенных исследований нами был разработан алгоритм возможности применения ЭИФТ в комбинированном лечении больных РШМ IIА-IIIС стадий и РЯ.

На основании полученных данных был разработан алгоритм выбора метода сопроводительной ЭИФТ в лечении больных РШМ и РЯ (табл. 1, 2).

Таблица 1

Алгоритм выбора метода сопроводительной ЭИФТ в комплексном лечении больных РШМ IIА-IIIВ стадий

Факторы риска	Вид иммунотерапии
Объём опухоли от 15 до 20 см	ЭИФТ + плазмаферез
Низкая степень дифференцировки опухоли	
Положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67	
Высокая пролиферативная активность опухоли	
Объём опухоли от 10 до 15 см	ЭИФТ
Умеренная степень дифференцировки опухоли	
Положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67	
Высокая пролиферативная активность опухоли	
Объём опухоли до 10 см	Без иммунотерапии
Высокая степень дифференцировки опухоли	
Отрицательный уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67	
Низкая пролиферативная активность опухоли	

Проведенные исследования показали, что у большей части больных РШМ уровень изучаемых онкомаркеров был положительным, за исключением Vcl-2 и EGFR, которые были отрицательными у 63,3 и 70,0%, а при РЯ - был положительным, за исключением EGFR, который был отрицательным у 70,0% пациенток.

Таблица 2

Алгоритм выбора метода сопроводительной иммунотерапии в комплексном лечении больных РЯ ПА-III стадий

Факторы риска	Вид иммунотерапии
Объём опухоли более 10 см	ЭИФТ + плазмаферез
Низкая степень дифференцировки опухоли	
Положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67	
Высокая пролиферативная активность опухоли	
Объём опухоли более 10 см	ЭИФТ
Умеренная степень дифференцировки опухоли	
Положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67	
Высокая пролиферативная активность опухоли	
Объём опухоли до 10 см	Без иммунотерапии
Высокая степень дифференцировки опухоли	
Отрицательный уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67	
Низкая пролиферативная активность опухоли	

Проведённый анализ 5-летней выживаемости в зависимости от уровня онкомаркеров, позволяет сделать вывод о том, что положительный уровень p53, VEGF и Ki-67 у больных РШМ и РЯ, наряду с высокой ПА опухоли, может служить основанием для проведения у данной категории пациенток сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ, что существенно увеличивает эффективность стандартных схем противоопухолевого лечения. При положительном уровне данных онкомаркеров, наряду с высокой ПА опухоли, можно рекомендовать проведение сопроводительной ЭИФТ с плазмаферезом. При изучении прогнозирования индивидуальных факторов риска, влияющих на отдаленные результаты лечения больных РШМ на основе интегрированной оценки данных, с помощью метода отношения правдоподобия сравнивались показатели летальности за 5-летний период наблюдения в группах больных РШМ и РЯ с иммунотерапией и контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны клинические и лабораторные критерии показаний и противопоказаний к проведению методики ЭИФТ у больных РШМ и РЯ. Предложен алгоритм применения иммунотерапии с учетом объёма опухоли, степени дифференцировки, уровня экспрессии маркеров p53, VEGF, Ki-67, пролиферативной активности опухоли.

2. После проведения методик ЭИФТ у больных РШМ и РЯ II-III стадий наблюдается улучшение показателей кроветворения (увеличение числа

эритроцитов, лейкоцитов); уменьшение уровня биохимических показателей эндогенной интоксикации.

3. Дисбаланс в клеточном звене иммунитета у больных РЯ и РШМ выражается в подавлении иммунорегуляторного индекса (ИРИ) за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов (\downarrow CD3+, \downarrow CD3+CD4+-клеток, \uparrow CD3+CD8+, \uparrow CD16+, \uparrow CD20+клеток, а также повышении активационных лимфоцитов (\uparrow CD38+, \uparrow CD23+, \uparrow CD95+). Гуморальное звено характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgG и IgA, ЦИК 3% и 4%.

4. На фоне иммунотерапии выраженная иммунодепрессия была свойственна больным РЯ до и после ПХТ без применения вариантов иммунотерапии. Подавление ИРИ является важным критерием глубины Т – клеточного иммунодефицитного состояния при онкозаболеваниях в диагностике и оценке эффективности терапии, особенно до и после химиотерапии без иммунотерапии. Гуморальное звено иммунитета характеризуется повышением ЦИК в группах больных до и после применения химиотерапии без вариантов иммунотерапии.

5. При применении тималина наблюдается более выраженная активация Т-клеточного иммунитета, а также ИРИ. На фоне ЭИФТ с полиоксидонием наблюдается выраженное дезинтоксикационное действие. Значения сывороточного IgA и ЦИК 3% и 4% приближаются к нормативным после применения ЭИФТ с полиоксидонием и плазмаферезом.

6. Цитокиновый спектр при РЯ характеризуется повышенным содержанием основных провоспалительных цитокинов. Наиболее высокий уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО-альфа в сыворотке крови выявлен после ПХТ без применения вариантов иммунотерапии. Эффективность влияния ЭИФТ+ПФ на уровни цитокинов оказалась наиболее наглядным, что отражается подавлением уровня ИЛ-1 β , ФНО-альфа и ИЛ-6. Наиболее высокий уровень ИФН- γ в сыворотке периферической крови выявлен у больных после проведения ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ и ЭИФТ с тималином.

7. Сравнительный анализ действия иммуностимулирующих препаратов с ЭИФТ тималина и циклоферона показал, что проводимая экстракорпоральная иммунотерапия с тималином активировало Т-клеточное звено иммунитета, а применение циклоферона способствовало нормализации основных гуморальных факторов иммунитета (иммуноглобулинов, ЦИК). В группе больных РШМ, не получивших ЭИФТ наблюдается формирование Т-клеточного иммунодефицита и активация гуморального иммунитета.

8. При РШМ включение в комплекс сопроводительного лечения ЭИФТ циклоферона и плазмафереза, является одним из путей уменьшения эндогенной интоксикации, а также проведения иммуностимулирующей терапии. Наиболее повышенные значения ИФН-гамма наблюдаются под влиянием ЭИФТ с циклофероном. Наиболее высокий уровень TNF- α в сыворотке периферической крови выявлен в группе больных РШМ до ПХТ и в группе больных после ПХТ без применения вариантов иммунотерапии.

9. Иммунная система в зависимости от молекулярно-биологических маркеров опухоли у больных РШМ и РЯ характеризовалась: при повышенной экспрессии Her-2/neu, p53 и Ki-67 наблюдается глубокий Т-клеточный иммунодефицит, сопряженный дисбалансом основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов: дефицитом CD4+Т-хелперов и активацией CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, повышенной экспрессией CD38+, CD56+, CD95+. Гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением концентрации IgG и ЦИК мелких величин. ФНО- α и ИЛ-6 гиперэкспрессией маркеров, которые значительно повышены в сравнении с данными без гиперэкспрессии.

10. Применение методики ЭИФТ позволило устранить признаки III и IV степеней токсичности после химиотерапевтического воздействия у больных РШМ и РЯ. При этом более, чем в половине случаев удалось полностью купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии. Кроме того, у пациенток существенно улучшились показатели субъективного состояния по шкале ECOG (ВОЗ), а также показатели физического и психического компонентов качества их жизни согласно опроснику SF-36.

11. Показатели общей 5-летней выживаемости у больных РШМ II-III стадий после комплексной терапии в сочетании с иммунотерапией составили: в группе больных, получающих ЭИФТ без плазмафереза – $61,3 \pm 5,2\%$ ($P=0,037$), в группе, получающих ЭИФТ с предварительным плазмаферезом – $65,3 \pm 6,1\%$ ($P=0,041$) и в контрольной группе без проведения иммунотерапии – $54,2 \pm 5,8\%$. Показатели общей 5-летней выживаемости у больных РЯ II-III стадий составили: в 4 группе, получающих ЭИФТ без плазмафереза – $53,4 \pm 5,7\%$ ($P=0,036$), в группе, получающих ЭИФТ с плазмаферезом – $57,1 \pm 5,3\%$ ($P=0,043$) и в контрольной группе без иммунотерапии – $46,5 \pm 4,6\%$.

12. Проведенный анализ корреляции уровня онкомаркеров и 5-летней выживаемости показал, что положительный уровень p53, VEGF и Ki-67 у больных РШМ и РЯ, наряду с высокой пролиферативной активностью опухоли, может служить основанием для проведения сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ, что может существенно увеличить эффективность стандартных схем противоопухолевого лечения. При положительном уровне онкомаркеров, наряду с высокой пролиферативной активностью опухоли, можно рекомендовать проведение сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ с плазмаферезом.

13. Установлено, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных раком шейки матки и яичников II-III стадий обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая улучшает показатели крови, уменьшает лейко- и лимфопению, нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, снижает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает показатели субъективного состояния больных и качество их жизни, а также позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости пациенток.

**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**

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

KAMISHOV SERGEY VIKTOROVICH

**EXTRACORPORAL IMMUNOPHARMACOTHERAPY IN COMPLEX
TREATMENT OF CANCER OF THE CERVIX UTERUS AND OVARIES**

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 B2018.2.DSc/Tib201.

The doctoral dissertation carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology Ministry of Health of the RUz.

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) and Informational and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Research consultant: **Tillyashaykhov Mirzagoleb Nigmatovich**
doctor of medical science, professor

Official opponents: **Gritsay Anatoliy Nikolaevich**
doctor of medical science, professor

Gofur-Okhunov Mirza Aliyovich
doctor of medical science, professor

Atakhanova Nigora Ergashevna
doctor of medical science, professor

Leading organization: **Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the 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).

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 №57), (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. Nazyrov

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 improving the efficiency of complex treatment of patients with stage II-III cervical (CC) and ovarian cancer (OC) by developing and implementing methods of extracorporeal immunopharmacotherapy.

Research objectives: were 268 patients with malignant neoplasms of the reproductive system (136 with CC and 132 with OC) with the T₂₋₃N₀₋₁M₀ disease stage (stage II-III) undergoing examination and comprehensive treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health RUz for the period from 2004 to 2016.

The scientific novelty of the research consists of following:

A method has been developed for determining circulating immune complexes in human serum to assess the severity of the endogenous manifestations of the tumor process in CC and OC;

the specific features of extracorporeal immunopharmacotherapy in patients with CC and OC were determined, taking into account the volume, degree of differentiation and proliferative activity of the tumor, the expression level of the markers p53, VEGF and Ki-67;

studied the features of immunological changes in CC and OC with the verification of suppression of the immunoregulatory index by reducing the number of T-helper/inducers and increasing T-cytotoxic and activation lymphocytes, as well as serum concentrations of IgG, IgA and CIC;

proven positive effect of extracorporeal immunopharmacotherapy in combination with immunotropic drugs on the activation of the T-cell element and the normalization of the main humoral factors of immunity;

the most effective methods of combined anticancer therapy in patients with CC and OC stage II–III stage III, which improve hematopoiesis, immune system and quality of life, were determined;

specifies the features of chemotherapeutic effects on the background of an integrated approach to antitumor treatment in combination with immunostimulation with the determination of the degree of toxicity and physical condition indicators (ECOG) and quality of life (SF-36);

the correlation dependence of 5-year survival of patients with CC and OC on the level of tumor markers (p53, VEGF and Ki-67) and the degree of tumor proliferative activity, a high level of which is the basis for accompanying extracorporeal immunotherapy.

Introduction of the results of the research. According to the results of a research study to improve the treatment of patients with CC and OC:

“Method for determining circulating immune complexes in human serum” was developed No. IAP 20180218 dated 05.21.2018 (Ministry of Health certificate No. 8n-d / 163 dated July 20, 2018). The proposed method has improved the quality of diagnosis of women with CC and OC in relation to the assessment of the immune system and the choice of tactics correcting therapy;

methodological recommendations “Methods of accompanying extracorporeal immunopharmacotherapy in patients with cancer of the cervix and ovaries” were developed (certificate of the Ministry of Health No. 8n-p / 181 dated July 10, 2018). The proposed recommendations allowed to optimize the diagnostic program in patients with CC and OC, to identify the most complex groups of patients and to determine the objective criteria for choosing a comprehensive treatment strategy;

the obtained scientific results on improving the treatment of patients with CC and OC are introduced into the practice of public health, in particular in the clinical practice of the departments of autohemotherapy and chemotherapy of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, as well as in Samarkand and Jizzakh regional branches (reference 8n-d / 163 dated 20 July 2018). Based on the proposed results of the study, the range of specialized high-tech medical care to patients with CC and OC was significantly expanded, the quality of treatment and the frequency of positive results were improved by eliminating signs of III and IV degrees of toxicity after chemotherapy, as well as an increase in overall 5-year survival rates 58.7% to 69.3-76.5%.

Structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, seven chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of work is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Камышов С.В., Салимова Л.Р. Влияние методов иммунотерапии на качество жизни больных раком яичников III стадии.// Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2011- (2) - С.96-99. (14.00.00, №3).
2. Камышов С.В., Наврузов С.Н., Салимова Л.Р. Использование методов экстракорпоральной иммунотерапии для снижения токсичности химиотерапии у больных раком яичников III стадии.// Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012 - №3.- С. 25-27.(14.00.00, №8).
3. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Пулатов Д.А. , Салимова Л.Р. Сопроводительная иммунотерапия в комбинированном лечении рака шейки матки II- III стадии.// Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент, 2013- С.101. (14.00.00, №3).
4. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Юлдашева Н.Ш., Норбекова М.Х., Курбанов Р.Г. Оценка влияния экстракорпоральной иммунофармакотерапии на отдаленные результаты лечения рака шейки матки и рака яичника. Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2016 – С. 113-115. (14.00.00, №3).
5. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш., Алмухамедова Б.Г. Сопроводительная иммунотерапия у больных раком яичников и шейки матки.// Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент , 2016 – №.5 –С.155-157. (14.00.00, №3).
6. Камышов С.В, Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Использование методов гравитационной хирургии крови в комплексном лечении больных раком яичника.// Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.-Российская Федерация, 2017,-№1(12)-С.52-56. (14.00.00, №16).
7. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Нишанов Д.А. Клинико-диагностические факторы прогноза при выборе методов иммунотерапии у больных с раком яичников и шейки матки.// Журнал «Проблемы биологии и медицины». 2017 - №3 (96) - С.53-58. (14.00.00, №19).
8. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Нишанов Д.А, Юлдашева Н.Ш. Изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза у больных раком яичников, получивших сопроводительную иммунотерапию.// Журнал «Злокачественные опухоли», 2017 - №1 (22) - С.84-90. (14.00.00, №53).
9. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Ниезова Ш.Х. Особенности иммунобиологической коррекции у онкогинекологических больных.// Вестник Ташкентской медицинской академии.- Ташкент, 2017- №4- С. 59-61. (14.00.00, №13).
10. Камышов С.В., Пулатов Д.А.,Ахмедов О.М.,Мансурова Г.Б.,Ибрагимов Ж.М., Ниезова Ш.Х. Оценка влияния иммуностропных

лекарственных средств при проведении экстракорпоральной иммунофармакотерапии на гуморальные параметры иммунитета у больных раком шейки матки.// Журнал теоретической и клинической медицины.- 2018- №2- С. 131-134. (14.00.00, №3).

11. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Ахмедов О.М., Мансурова Г.Б., Ибрагимов Ж.М., Ниёзова Ш.Х. Изучение особенностей влияния иммуностропных препаратов на клеточные параметры больных раком яичников при проведении экстракорпоральной иммунофармакотерапии. // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2018- №2 – С.125-130. (14.00.00, №3).

12. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Влияние циклоферона и тактивина на результаты сопроводительной иммунотерапии у больных раком яичников.// Журнал теоретической и клинической медицины.- 2018- №3- С.120-122. (14.00.00, №3).

13. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Влияние полиоксидония и циклоферона на результаты сопроводительной иммунотерапии у больных раком яичников.// Журнал теоретической и клинической медицины.- 2018г - №3- С.123-125. (14.00.00, №3).

14. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Ниёзова Ш.Х. Состояние иммунореактивности больных раком шейки матки на фоне экстракорпоральной иммунофармакотерапии. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.-Россия, 2018.-том13.-№1.- С.98-101. (14.00.00, №16).

15. Камышов С.В. Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии от общеклинической к онкологической практике.// Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.- Российская Федерация, 2018, том 13 №3 С.126-131. (14.00.00, №16).

16. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Ахмедов О.М., Юсупова Н.Б., Ниёзова Ш.Х., Алимова С.С. Цитокины иммунной системы у больных раком яичников на фоне иммунотерапии.// Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология»-2018- №1(3)-С. 33-39. (14.00.00, №21).

17. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н., Агзамходжаева Д.А. Перспективы использования методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии в онкологической практике.// Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» -2018- №2(4)- С. 90-96. (14.00.00, №21).

18. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Дисбаланс в системе цитокинов у больных раком яичников.// Журнал теоретической и клинической медицины. 2018- (4)- С. 88-90. (14.00.00, №3).

19. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Изучение экспрессии молекулярно-биологических маркеров у онкогинекологических больных.// Журнал теоретической и клинической медицины. 2018 (4)- С. 95-97. (14.00.00, №3).

20. Kamishov S.V. Analysis of efficiency of immunopharmacotherapy in complex treatment of ovarian cancer and cervical cancer.// European journal of

pharmaceutical and medical research. – 2018 г. -5(9)- С.11-14. (№23 SJIF – 4.897).

21. Kamishov S.V. Clinical- diagnostic assessment of patients with ovarian cancer.// European journal of pharmaceutical and medical research .- 2018 г.- 5(6)- С.104-107. (№23 SJIF – 4.897).

И бўлим (II часть; II part)

22. Камышов С.В. Методика сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников.// Методические рекомендации.- Ташкент, 2018.

23. Камышов С.В. Программа для прогнозирования выживаемости больных с раком шейки матки IIА- III В стадий в зависимости от иммунофармакотерапии. // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, 21.04.2016г. № DGU03658.

24. Камышов С.В. Способ определения циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови человека. // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, Заявка на патент 21.05.2018г. № IAP20180218.

25. Kamishov S.V . The degree of immunological disorders and their dynamics on the background of immunotherapy in patients with ovarian cancer .// Евразийский союз ученых- 2018- №4(49)- часть 2.-С.34-39.

26. Kamishov S.V.,Nishanov D.A. The evaluation of the state of cell factors of immunity in patients with ovarian cancer depending on the expression of HER-2neu.// Евразийский союз ученых-2018 - №4(49) часть 2.-С. 20-23.

27. Kamishov S.V. State of T-cellular immunity depending on the variants of coherent immunotherapy in patients with uterine cervical cancer.// Евразийский союз ученых-2018- №4(49) часть 2-С. 40-43.

28. Kamishov S.V. The evaluation of provectoral cytokins of the immune system depending on the variants of coherent immunotherapy in patients with uterine cervical cancer.// Евразийский союз ученых- 2018 - №4(49) часть 2- С. 43-46.

29. Kamishov S.V. The contribution to the study of main molecular biological marker in cervical cancer. // Евразийский союз ученых- 2018- №5(50) часть 2- С. 28-30.

30. Kamishov S.V. Study of molecular biological markers in ovarian cancer as factors of prediction of disease.// Евразийский союз ученых-2018- №5(50) часть 2.-С. 31-33.

31. Kamishov S.V. Clinical estimation of efficiency of coherent immunopharmacotherapy in complex treatment of uterine cervical cancer.// Евразийский союз ученых-2018- №5(50) часть 2.- С. 34-37.

32. Камышов С.В.,Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Возможности применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комбинированном лечении рака шейки матки.// Онкология и радиология Казахстана. –Алматы, 2010. –№3-4 (16-17). –С.95.

33. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Изучение методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии в качестве сопровождения химиотерапии у больных раком яичников.// Онкология и радиология Казахстана. –Алматы, 2010. –№3-4 (16-17). –С.96.
34. Kamishov S.V., Yuldasheva N.Sh.,Salimova L.R. Quality of life of patients in advanced stage ovarian cancer after immunocorrecting therapy. // Proceedings of the 26nd International Congress on anticancer therapy, February 1-4, 2011 (ICACT 22nd). –Paris, France, 2011. –P.277. –Poster IC/AB1580.
35. Kamishov S.V.,Navruzov S.N., Salimova L.R. Role of extracorporeal immunopharmacotherapy in correction of chemotherapy induced side effects of ovarian cancer.// Proceedings of the 26nd International Congress on anticancer therapy, February 1-4, 2011 (ICACT 22nd). –Paris, France, 2011. –P.278. –Poster IC/AB1581.
36. Камышов С.В., Наврузов С.Н., Салимова Л.Р. Разработка показаний к проведению методов экстракорпоральной иммунотерапии онкогинекологических больных.// Мат. VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. –Астана, 2012. – С.354.
37. Kamishov S.V.,Navruzov S.N., Pulatov D.A., Salimova L.R. Quality of life of patients in advanced stage ovarian cancer after immunocorrecting therapy.// Сб. научных. тр. научно-практ. конф. гематологов и трансфузиологов Узбекистана “Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии”. –Ташкент, 16-17 мая 2013 г. –С.137.
38. Kamishov S.V.,Pulatov D.A, Salimova L.R. Role of extracorporeal immunopharmacotherapy in correction of chemotherapy induced side-effects of ovarian cancer.// Сб. научных тр. научно-практ. конф. гематологов и трансфузиологов Узбекистана “Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии”. –Ташкент, 16-17 мая 2013 г. –С.140.
39. Kamishov S.V., Navruzov S.N., PulatovD.A, Salimova L.R. Methods of immunocorrection as accompanying therapy in patients with ovarian and cervical cancer.// European journal of cancer. Proceedings of the ECCO 17.08.2013. Abstract book. –2013. –Poster 2750.S658.
40. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Оценка роли молекулярно-биологических маркеров опухоли в выборе метода иммунотерапии в сопроводительном лечении рака шейки матки.// Евразийский онкологический журнал. –Спецвыпуск. –Мат. VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. –2014. –С.926.
41. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Улучшение результатов комбинированного лечения больных раком яичника с помощью методов иммунотерапии.// Мат. 1-го Российского онкологического научно-образовательного. форума с международным участием. «Белые Ночи – 2015». –СПб., 2015. –С. 190.
42. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение возможностей сопроводительной иммунотерапии в повышении

эффективности результатов лечения прогрессирующего рака шейки матки.// Злокачественные опухоли. – Спецвыпуск 2. – 2015. – №4. – С.140.

43. Kamishov S.V., Pulatov D.A., Yuldasheva N.Sh. Accompanying immunotherapy to improve the survival of advanced cervical cancer patients.// ESMO Asia Congress 18-21 December 2015.

44. Kamishov S.V., Pulatov D.A., Yuldasheva N.Sh, Hakimova G.D., Kurbanov R.G., Izrailbekova K.Sh., Ravshanova N.B. Study of features of accompanying immunotherapy to improve the survival of patients with advanced cervix cancer.// Proceedings of the 27th International Congress on anticancer therapy, February 2-4, 2016 (ICACT 27th). – Paris, France, 2016. – P.183. – Poster IC/AB2887.

45. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли онкомаркеров в выборе методов сопроводительной иммунотерапии у больных раком шейки матки.// II Петербургский онкологический форум “Белые ночи”, 22-24 июня 2016 г. – Санкт-Петербург, 2016. – С.203.

46. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Результаты применения методов гравитационной хирургии крови в сопроводительном лечении больных раком яичника.// III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» 23-24 июня 2017г. - С.212.

47. Камышов С.В. Изучение влияния методов иммунотерапии на дисбаланс цитокинов при раке яичников.// Евразийский онкологический журнал. Спецвыпуск, материалы X Съезда онкологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2018г (Сочи, РФ), 2018г, том 6, №1-С.295.

48. Камышов С.В. Состояние клеточных параметров иммунной системы пациентов с раком яичников на фоне применения методов иммунотерапии.// Евразийский онкологический журнал Спецвыпуск, материалы X Съезда онкологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2018г (Сочи, РФ). 2018г, том 6, №1- С.295.

49. Камышов С.В. Состояние иммунной системы у женщин раком яичников в зависимости от экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли.// IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» 2018 г. 5-8 июля- Санкт-Петербург -С.102.

50. Камышов С.В. Состояние интерлейкинового статуса у женщин, больных раком яичников, в зависимости от экспрессии Her-2/neu.// IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» 2018г 5-8 июля - Санкт-Петербург - С.104.

51. Kamishov S.V. Integral assessment of factors affecting the effectiveness of accompanying immunotherapy in oncogynecological patients.// European journal of pharmaceutical and medical research. – 2018 y.- 5(9)- С.15-17.

52. Kamishov S.V. Clinical- diagnostic assessment of patients with uterine cervical cancer.// European journal of pharmaceutical and medical research. – 2018 y.- 5(6) - С.393-396.

Автореферат «Клиник ва экспериментал онкология» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

Босишга рухсат этилди: 25.01.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди