

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**АБДУЛЛАЕВА ЛАГИЯ МИРЗАТУЛЛАЕВНА**

**ТУЗИЛМАЛАР ХАРАКТЕРИНИ ПРОГНОЗ ҚИЛИШ ВА  
ТУХУМДОНЛАРНИНГ ХАВФСИЗ ЭПИТЕЛИАЛ ЎСМАЛАРИ  
АСОРАТЛАРИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент - 2014**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна Тузилмалар характери прогност қилиш ва тухумдоннинг хавфсиз эпителиал ўсмалари асоратларини олдини олиш .....	3
Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна Прогнозирование характера образований и профилактика осложнений доброкачественных эпителиальных опухолей яичников .....	26
Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna Prediction nature of masses and prevention complications of benign epithe- lial ovarian tumors .....	50
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works .....	71

**Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб314 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Докторлик диссертациясининг тўла матни Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш веб-саҳифасига [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) манзилига жойлаштирилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифада [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) манзилига ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталига [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилига жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:**

**Бабаджанова Гульджахан Саттаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий  
оппонентлар:**

**Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Негматджанов Боходур Болтаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Атаханова Нигора Эргашевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

Россия Федерацияси Федерал Давлат бюджет муассаси  
«Академик В.И.Кулаков номли акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази»

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_\_»\_\_\_\_\_2014 й. соат \_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент ш. Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223. Тел./Факс: +99871-262-33-14, e-mail: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com))

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида 01 рақам билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин (Манзил: 100140, Тошкент ш. Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223. Тел./Факс: +99871-262-33-14, e-mail: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com)).

Диссертация автореферати 2014 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2014 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В.Алимов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Э.А.Шамансурова**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**С.Н.Султанов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар  
раиси, т.ф.д., профессор

## ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Кичик чанок соҳасидаги ўсмалар - репродуктив, менопауза олди ва менопаузадан кейинги даврларда аёлларда энг кўп учрайдиган патологиялардан биридир. Касалликнинг нафақат эрта, балки кейинги даврларида ҳам симптоматиканинг юзага чиқмаслиги кўп ҳолатларда патологик жараённинг вақтида аниқланмаслигига олиб келади.

Тухумдон ўсмалари, уларнинг умумий касалланиши таркибида – 14%гача учрайди, ТЎТ (тухумдоннинг ўсмасимон тузилмалари) ва ТХЭЎ (тухумдон хавфсиз эпителиал ўсмалари) – барча тухумдон ўсмаларининг 80%ини ташкил қилади.

Тухумдонларнинг хавфсиз ўсмалари ва ТЎТ КХТ-10 (касалликлар халқаро таснифи) бўйича «Тухумдонларнинг хавфсиз ўсма тузилмалари» D27 – ягона кодига мансуб бўлсада, улар турли хил патогенезга эга бўлиб, жараённинг саратонга айланиши ва жинсий аъзолар саратони бўйича ўлим структурасининг шаклланишига турлича ҳисса қўшади. Бу борада ТХЭЎ энг хавфлидир, чунки уларнинг саратонга айланиш эҳтимоли анча юқори, беморлар эса кўпроқ ўсма жараённинг кеч даврларида шифокорга мурожаат қиладилар.

Тухумдон ўсмаларининг қайталаниш, тез ўсиш, ёмон сифатли ўсмага айланишга мойиллигининг, юқорилиги касалликнинг этиологияси ва патогенези бўйича аниқ тасавурларнинг йўқлиги, бошланғич даврларидаги қониқарсиз ташҳисот тухумдон тузилмалари рецидивларининг олдини олиш, репродуктив функцияни тиклаш ва ҳаёт сифатини яхшилаш учун қўшимча текширув ва реабилитацияловчи даволаш усулларини татбиқ этиш заруратини туғдиради. Ёмон сифатли ўсмага айланиш борасида тухумдоннинг эпителиал ўсмалари энг хавфли ҳисобланади, улар охир-оқибат тухумдон саратонига айланиши мумкин.

Ташҳиснинг ўз вақтида қўйилмаслиги ТЎТ ва ТХЭЎнинг 17% ҳолатда тухумдоннинг хавфли ўсмаларига айланишига сабабчи бўлади, бу юқори ногиронлик ва ўлим, давлат томонидан стационар даволанишга ажратиладиган маблағлар билан боғлиқ бўлиб, дунёнинг барча мамлакатларида нафақат тиббий-ижтимоий, балки иқтисодий ҳам аҳамиятга эга. Бунинг устига, тухумдон саратони бўйича ўлим дунёнинг қатор мамлакатларида охирги ўн йил давомида 36,8%га ошди, яъни бу тухумдон ўсмалари билан оғриган ҳар иккинчи-учинчи аёлдир.

Юқорида қайд этилганлардан келиб чиққан ҳолда тухумдон ўсмалари, жумладан ТЎТ, ТХЭЎ ва хавфли ўсмалар сабабларини аниқлаш ва ташҳислаш ҳамда прогноз қилиш учун янги сезгир маркерларни излаш бугунги кунда замонавий фундаментал ва амалий гинекология, онкогинекологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ушбу диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2009 йил 1 июлдаги 2009-2013 йилларда аҳолини репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш, соғлом бола туғилиши жисмоний ва маънавий баркамол

авлодни вояга етказиш борасидаги ишларни янада кучайтириш ва самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги ПҚ-1144 сонли қарорида белгиланган вазифаларни амалга оширишга қаратилган.

Шунингдек, ТХЭЎ ва ТЎТ турини дифференциал ташҳислаш, ва айниқса, операциягача бўлган даврда мазкур касалликлар характерини прогнозлаш замонавий гинекологиянинг муҳим ва ечилмаган муаммоларидан бири бўлиб, диссертация мавзусининг заруриятини белгиловчи муҳим мезонлардан бири ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги.** Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташҳиси, даволаш ва реабилитацияси янги технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди. Иш А-9-078 2006-2008йй. «Тухумдонларнинг хавфсиз ўсмаларини замонавий самарадор ташҳислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва уларнинг асоратларини олдини олиш» амалий грант лойиҳаси ва ИСС-2012-6-39 2012-2013йй. «Тухумдонларнинг хавфсиз ўсмаларини замонавий самарадор ташҳислаш ва даволаш усулларини татбиқ этиш, улар асоратларининг олдини олиш» инновацион грант лойиҳаси доирасида амалга оширилди.

**Диссертация мавзуси бўйича ҳалқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.**

Бутун дунёда тухумдон ўсмаларининг учраши йил сайин ошиб бормоқда ва кейинги 10 йилда уларнинг сони ўсиб, жинсий аъзолар ўсмаларининг 19-25%ни ташкил қилди, бу эса аёллар ҳаёт сифатининг анчагина пасайишига олиб келганлигини Huazhong University of Science and Technology олимлари исботлашган (Корея). Тухумдон тузилмаларини олиб ташлаш учун лапароскопик операцияларнинг қўлланилиши тузилма характерини прогнозлаш учун операциягача синчковлик билан текширувлар ўтказиш заруратини тақозо этади деб University Hospitals Leuven олимлари аниқлашган (Бельгия). Тухумдон ўсмаларининг тарқалиши ва учраши ошиб боришининг асосий сабаби, унинг камсимптомли кечиши, эрта даврларда касалликнинг патогномоник белгиларини бўлмаслиги, ташҳисот ва прогноз қилишнинг самарали усулларининг мавжуд эмаслигидир. Тўнинг бугунги кунда мавжуд эрта ташҳисот усуллари уларнинг инвазивлиги, тўлиқ ахборот бера олмаслиги, кундалик амбулатор текширувлар сифатида қўллаш имкониятининг йўқлиги туфайли клиницистларни қониқтирмайди (European Institute of Oncology)<sup>1</sup>.

Молекуляр-биологик ва иммунологик текширувлар (p53 ва bcl-2)нинг қўлланилиши апоптоз маркерларини, шунингдек эндотелиал ўсиш омили, СА125 онкомаркерини аниқлаш имконини берадики, улардан рецидивлар ёки

---

<sup>1</sup> Montagnana M., Lippi G., Ruzzenente O., Bresciani V., Danese E., Scevaroli S., Salvagno G. L., Giudici S., Franchi M., Guidi G. C. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass // J. Clin. Lab. Anal. – 2009. – Vol.23. – P. 331-335.

колган тухумдонда хавфли ўсмага айланиш жараёнларини башорат қилиш учун қилиш учун фойдаланиш мумкин<sup>1</sup>.

Буларнинг барчаси тухумдон ўсмаларининг ривожланишида иммун тизимининг ахамиятини ўрганиш, эрта ташхислашнинг самарали дастурларини ишлаб чиқиш, каминвазив тезкор даво усулини қўллаш ва асоратларнинг олдини олишга бағишланган тадқиқотлар ўтказишга асос бўлиб, қўйилган муаммонинг долзарблиги ва устуворлигини белгилайди.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда тузилманинг характерини аниқлаш, хавфли янги тузилмани операциягача бўлган даврда истисно қилишга йўналтирилган асосий текширувлар ўсманинг юзага келиши, ўсиши ва метастазлар бериши учун жавобгар турли молекуляр-биологик омилларни излаш ва идентификациялашга асосланган<sup>2</sup>. Мана шундай омиллардан бири ангиогенезнинг муҳим бошқарувчиси - томирлар эндотелийсининг ўсиш омили - vassal endothelial growth factor (VEGF), P<sub>53</sub> ва bcl-2 апоптоз маркерлари, IL-6 ва TNF-α цитокинлари ва бошқалардир<sup>3,4</sup>. Тухумдоннинг хавфсиз ўсмалари патогенези, ташхисоти ва уларни прогноз қилишни ўрганишга бағишланган ишларнинг кўплигига қарамай, бугунги кунда ўз ечимини талаб қилаётган кўпгина ҳал бўлмаган масалалар ва муаммолар мавжуд. Тухумдон тузилмасининг характерини башорат қилиш учун беморларни операциягача текширувлар стандартлаштирилмаган, бу эса ўсма таркибий қисмларини, агар у хавфли ёки хавфли ўсмага айланаётган бўлса, қорин бўшлиғига тарқалиши, малигнизацияланиши, тузилма рецидиви ва ҳ.к. каби оғир асоратларга олиб келиши мумкин<sup>5</sup>. Бундай беморларни оператив, шунингдек реабилитацион даволаш стандартлари мавжуд эмас.

**Диссертация тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент тиббиёт академияси илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ «Аёллар репродуктив саломатлигининг тиббий ва ижтимоий муаммолари» 01070071 дастури асосида бажарилган (қайд этилган Давлат рақами 01.070071).

**Тадқиқот мақсади** тухумдон хавфсиз эпителиал ўсмаларининг ривожланишида иммун тизими бузилишларининг роли ва характерини аниқлаш ва уларнинг натижалари асосида ўсма хусусиятини операциягача прогнозлаш,

---

<sup>1</sup> Ходжаева А. С. Онкомаркеры СА-125 и СЕА – дифференциально-диагностический критерий сочетанных гиперпластических процессов эндо- и миометрия // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2001. - №2-3. - С. 75-76.

<sup>2</sup> Абдуллаева С. А. Некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики у больных с доброкачественными образованиями яичника и состояние репродуктивной системы после хирургической коррекции // Рос. вест. акуш-гинеко. - 2005. - №2. - С. 17-23

<sup>3</sup> Ryan L. P., Tseng T. F., Schriock E. D. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis // Fertil.Steril. - 2005. – Vol. 63. – P. 63.

<sup>4</sup> Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis // Experien .supple.(exs). - 2005. - Vol.94. - P. 209-231.

<sup>5</sup> Genkinger J. M., Hunter D. J., Spiegelman D., Anderson K. E. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies // Br. J. Cancer. – 2006. - Vol. 94, №5. - P. 757-762.

ҳамда патогенетик асосланган реабилитацион даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва асоратларининг олдини олиш.

Ишнинг мақсадига эришиш учун қўйдаги тадқиқот **вазифалари** қўйилди:

ретроспектив ва проспектив таҳлил асосида беморларда тухумдон хавфсиз ўсмаларининг учрашини ва клиник манзарасини ўрганиш;

ТХЭЎда цитокин ҳолат ва томир-эндотелийни ўсиш омили (VEGF) каби молекуляр-биологик омилларни ўрганиш йўли билан ўсма жараёнининг ривожланишида иммун тизимининг ролини ўрганиш;

операциягача бўлган даврда тухумдон тузилмаларининг ривожланиш патогенези, ташҳисоти ва характери ҳамда операциядан кейинги даврда беморларда ўсма рецидиви хавфини башорат қилишда апоптоз олди р53 оқсили ва апоптозга қарши bcl-2 оқсили - апоптоз маркерларининг ролини аниқлаш;

прогноз қилиш мақсадида тузилма капсуласида қон ҳаракатланиши характерини ўрганиш, эпителиал кистомаларда СА-125 онкомаркерини қўллаб комплекс текширувнинг маълумотлигини аниқлаш учун лаборатор-морфологик таҳлил ўтказиш;

хавфсиз эпителиал кистомалар билан оғриган беморларда тавсия этилган тестларнинг прогноз қилишдаги аҳамияти (ижобий ва салбий прогностик қиймат), сезгирлиги ва махсуслигини аниқлаш; клиник-лаборатор кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқаларнинг қиёсий таҳлилини ўтказиш;

тухумдоннинг хавфсиз ўсмалари бўлган аёлларда операциягача ва операциядан кейинги текширув дастурини ишлаб чиқиш ва соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этиш, унинг самарадорлигини аниқлаш; операциягача бўлган даврда тухумдон тузилмалари характерини башорат қилиш учун энг маълумотга бой маркерлар тўпламини тавсия қилиш;

тухумдонларнинг хавфсиз ўсмаларида тавсия этилаётган операциягача текширув алгоритми ва каминвазив оператив даволаш усулини соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этишнинг иқтисодий самарадорлигини баҳолаш;

ўсма рецидиви ва асоратларининг олдини олиш учун операциядан кейинги даврда мониторинг юритиш йўли билан тухумдон тузилмасининг гистологик турига мос равишда комплекс реабилитацион терапия самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқот объекти** сифатида тухумдон тузилмалари, хавфсиз ва чегарали ўсмалар билан тезкор оператив даволашга мурожаат қилган 439 беморлар олинди.

**Тадқиқот предмети** – қон зардобси, перитонеал суюқлик ва кистадан олинган суюқлик, тузилма капсуласида қон ҳаракати доплерометрияси билан ультратовуш текшируви, хирургик лапароскопия.

**Тадқиқот усуллари.** Ишда умумклиник, функционал, иммунологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилди.

**Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги** қўйидагилардан иборат:

илк бор тухумдоннинг хавфсиз тузилмалари бўлган беморларда операциягача бўлган даврда тухумдон тузилмаси характерини юқори даражада прогноз қилиш эҳтимолини таъминловчи комплекс дастур ишлаб чиқилган;

тадқиқот натижалари ТХЭЎ ривожланишида иммун тизимининг ролини аниқлаш, иммунологик кўрсаткичлар (citoкинлар), молекуляр-биологик омиллар (VEGF), апоптоз (P<sub>53</sub> ва Bcl-2) омиллари характерини ўрганиш имконини берган;

тухумдон хавфсиз ўсмаларининг барча турларида IL-6 ва TNF- $\alpha$  кўрсаткичларининг назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқорилиги, лекин хавфли ўсма бўлган беморларга нисбатан худди шу кўрсаткичларнинг анча пастлиги қайд этилган. Қон зардоби ва тухумдоннинг ўсма тўқимасида VEGFR-1 ва VEGFR-2 неоангиогенез ҳамда P<sub>53</sub> ва Bcl-2 апоптоз омиллари нисбатининг ошиши орасида аниқ корреляцион боғлиқлик аниқланган. Тухумдон тузилмаси капсуласида қон ҳаракатланишини ўрганиш учун замонавий ультратовушли доплеромерик текширув усулини қўллаш тузилма характерини прогнозлаш имконини берган;

сезгирлик, хусусийлик, индекслар асимметрияси коэффициентининг юқори кўрсаткичлари, хавфни баҳолаш (ХБ), имкониятларни баҳолаш (ИБ) тузилма характерини ҳамда ТХЭЎ ва ТЎТ рецидив эҳтимолини башорат қилиш учун маркерлар сифатида қон ва тухумдон ўсмасида VEGFR-1 ва VEGFR-2, p<sub>53</sub> ва bcl-2 ҳамда уларнинг нисбати P<sub>53</sub> /bcl-2ни аниқлашни тавсия этиш имконини берган;

операция ўтказилган тухумдонда ўсма рецидивларининг олдини олиш учун операция ўтказган беморларни олиб боришнинг реабилитацион дастури ишлаб чиқилган ва илмий асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

гинекология амалиётига тузилма характерини башорат қилиш, оператив даво усули ва ҳажмини танлаш учун тухумдон тузилмалари бўлган беморларни операциягача текширувдан ўтказиш дастури тавсия этилган, татбиқ этилган ва синалган. ТЎТни каминвазив лапароскопик усулда олиб ташлаш бир беморга ўртача 180 минг сўмни ташкил қилувчи тиббий хизматлар, дори-дармонларга сарф-харажатларни камайтириш, ётоқ-қунларни қисқартириш каби иқтисодий самарадорликка эришиши имконини беради. ТЎТ олиб ташланган ва гистологик ташҳис қўйилгандан сўнг дифференциал реабилитацион даволаш дастури тавсия этилди, синалди ва татбиқ этилди.

тадқиқот натижалари 3 услубий тавсиянома сифатида расмийлаштирилди ва Тошкент шаҳрининг 8 та тумани, Самарқанд, Олмалиқ, Чирчиқ, Наманган, Нукус ва Қарши шаҳарлари оилавий поликлиникалари ва гинекологик стационарлар амалиётига татбиқ этилди. Тухумдоннинг хавфсиз ўсмалари мавжуд беморларни текширув усуллари гинекология фани бўйича ўқув дастурларга киритилган.

**Олинган натижаларнинг ишончлилиги** объектив клиник, иммунологик, ультратовушли, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосида тасдиқланган.



**Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижалари назарий тиббиёт учун аҳамиятга эга, чунки тухумдон хавфсиз ўсмалари ривожланишининг муҳим патогенетик механизмларини очиб беради. Иммунологик текширув натижалари тухумдонинг хавфсиз ўсмалари ва ўсмасимон тузилмаларининг ривожланишида иммун тизими ва унинг дисфункцияси ролини аниқлаш имконини беради. Молекуляр-биологик ва иммунологик текширувлар (p<sub>53</sub> ва bcl-2)нинг қўлланилиши апоптоз маркерларини, шунингдек эндотелиал ўсиш омили, СА125 онкомаркерини аниқлаш имконини берадики, улардан рецидивлар ёки қолган тухумдонда хавфли ўсмага айланиш жараёнларини башорат қилиш учун фойдаланиш мумкин.

Диссертация натижалари амалий аҳамиятга эга, чунки тузилма характери башорат қилиш ва каминвазив аъзосақловчи лапароскопик операцияларни амалга ошириш учун операциягача доплерометрияли УТТ билан беморларни комплекс текширувдан ўтказиш таклиф этилди. Бу лапароскопик операциялардан кейин тухумдоннинг хавфли ва хавфлига ўтувчи ўсмалари аниқлашининг учрашини камайтириш имконини берди. Беморларнинг иммун тизимида аниқланган бузилишлар (IL-6 ва TNF-α, эндотелийнинг ўсиш омили ва СА125 онкомаркерининг ишончли юқори кўрсаткичлари) тухумдондаги тузилманинг хавфли тури эхтимолидан дарак беради ва беморни радикал даволаш учун онкологик стационарга йўллашни тақозо этади.

Операциядан кейин комплекс реабилитацион даволаш тавсия этилдики, бу тухумдон тузилмаси рецидиви частотасини пасайтириш имконини берди.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** «Тухумдоннинг хавфсиз тузилмаси бўлган беморларда операциядан кейинги даврда бепуштликни ташхислаш, олдини олиш ва даволаш», «Тухумдонларнинг хавфсиз ўсмалари бўлган беморларни операциягача тайёрлаш ва реабилитацион даволаш» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилди ва соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этилди (ЎЗР Соғлиқни Сақлаш вазирлигининг 29.09.2014 йилдаги 17-сонли хулосаси). Таклиф этилган реабилитацион чора тадбирлар тухумдон хосилаларининг рецидивланишини 2,3%дан 0,3% камайтирди.

**Ишнинг апробацияси.** Диссертацияда баён этилган асосий ҳолатлар 12 илмий-амалий анжуманлар, жумладан 6 халқаро конгресс, анжуманлар, хусусан, The 14<sup>th</sup> World congress of Gynecological Endocrinology, Firenze, 2010, 13<sup>th</sup> World Congress on Menopause, Rome, June 8-11. 2011, XVI International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation – Paris, March 28, 2011; The World Congress on BCGIP, Barcelona, Spain, may 3-6, 2012 «Building consensus out of controversies in gynecology, infertility and perinatology», Иммунопатология ва аллергия бўйича V Бутунжаҳон конгресси ва астма бўйича V Европа конгресси - Москва 21-24 апрел 2007й., 16 World congress of gynecological endocrinology – IV Congresso AIGE – Firenze, Italy – March 5-8, 2014; МДХ мамлакатлари онколог ва радиологларининг V съезди, Тошкент, 14-16 май 2008й, Андижон, 2010, Урганч, 2011, Қарши, 2012, Самарқанд, 2013 Республика анжуманлари, халқаро иштирок билан Ўзбекистон акушер-гинекологларининг VIII съезди, Тошкент, 2013,

акушерлик ва гинекология, УАШ акушерлик-гинекология, биологик ва биоорганик кимё, микробиология, вирусология ва иммунология кафедралари иштирокидаги кафедралараро йиғилишлар (май, 2014й), Илмий кенгаш қошидаги илмий семинарда муҳокама қилинган (ноябр, 2014).

**Натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 50та илмий иш, жумладан, 18 илмий мақола ОАК рўйхатига кирган журналларда, улардан 2 таси хорижий журналларда, 15 та илмий мақола-тезислари халқаро илмий-амалий конференция материалларида чоп этилган, ҳамда 2та ЭХМ учун яратилган дастурий воситаларни қайд қилиш гувоҳномалари олинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, етти боб, хулоса, амалий тавсиялар, адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация иши 191 саҳифа компьютер матнида баён этилган бўлиб, 21 жадвал ва 31 расм билан иллюстрацияланган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари ёритиб берилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти, ҳимояга олиб чиқиладиган ҳолатлар баён этилган.

Диссертациянинг **биринчи бобида** адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда тухумдонларнинг хавфсиз тузилмаларининг эпидемиологияси, этиологияси, патогенези ва диагностикаси, иммун тизими ҳолати ҳақидаги замонавий маълумотлар, операциягача ўсма характерини прогнозлашда турли ташҳисот усуллариининг роли таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **иккинчи бобида** тадқиқотнинг материал ва усуллари ёритилган. Ишнинг мақсади ва вазифаларига мос равишда 2003-2012 йиллар давомида гинекология бўлимига оператив даволаниш учун мурожаат қилган 8527 касаллик тарихи ретроспектив ўрганилган, шулардан 2775 беморда тухумдоннинг хавфсиз ўсмалари бўйича операция амалга оширилган. 439 бемор проспектив текширувдан ўтказилди, тузилма капсуласи гистологик текширувдан ўтказилгандан сўнг ушбу беморлар 4 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ – ТХЭЎ билан 141 бемор, 2-гуруҳ – ТЎТ билан 178 бемор, 3-гуруҳ (таққослов) – ТХЎнинг бошқа турлари билан 102 бемор, 4-гуруҳ (таққослов) – тухумдоннинг хавфли ва хавфлига ўтувчи ўсмалари билан – 18 бемор. Назорат гуруҳини 26 соғлом аёл ташкил қилди.

4-гуруҳ беморлари асосан бепуштлиқ фонида тухумдоннинг хавфсиз тузилмаси бўйича оператив даволаниш учун мурожаат қилган. Олиб ташланган тузилма капсуласини гистологик текширувлари натижасида хавфлига ўтувчи ёки хавфли тузилмаларнинг бошланғич белгилари аниқланди.

Текширувдан ўтган беморларнинг ёши 17 дан 65 гача бўлди. Текширувдан ўтганларнинг ўртача ёши 1-гуруҳда  $29,7 \pm 0,61$  ёш, 2-гуруҳда –  $27,8 \pm 0,84$  ёш, 3-гуруҳда  $-27,8 \pm 3,42$  ёш, 4-гуруҳ –  $37,4 \pm 3,42$  ёш ва назорат

гурӯҳида -  $29,5 \pm 1,37$  ни ташкил этди. Касаллик давомийлиги тухумдон тузилмаси аниқлангандан то оператив даво ўтказилгунга қадар 2-3 ойдан 3 йилгача бўлган муддатни қамраб олди. Умумклиник текширув операцияолди текшируви стандарт схемаси бўйича амалга оширилди. Гинекологик кўриқда аниқланган тухумдон тузилмаси кичик чаноқ аъзоларининг УТТда исботланди.

Рангли доплерографик картирлаш (РДК) билан биргаликда ўтказилган трансвагинал эхография частотаси 2,5 ва 3,5 МГц кўпчастотали датчик, 5 ва 7 МГц частотали трансвагинал датчикларни қўллаган холда LOJIC-400, KL (АҚШ-Япония) асбоби ёрдамида барча беморларда амалга оширилди. Тухумдон тузилмаларининг ўлчамлари 6 дан 15 см гача ўзгариб турди.

Интра- ва экстракапсуляр қон ҳаракати доплерометрияси тухумдон тузилмаси характерини башорат қилиш учун оператив даволашгача амалга оширилди ва у қон ҳаракати тезлиги эгрилиги характерини, бачадон, тухумдон ва ўсма томирларидаги резистентлик индекси (РИ), шунингдек ўсма ичидаги қон ҳаракатининг мавжудлиги ва жойлашини ўрганиш имконини берди. РДК маълумотлари баҳоланди ва операциягача СА-125 ўсма маркери даражаси, шунингдек p53 ва bcl-2 апоптоз кўрсаткичлари билан қиёсланди.

Периферик қондаги СА-125 ўсма антигени даражаси «Hoffmann La Roche» (Швейцария) фирмаси тест-тизимида иммунфермент таҳлили ёрдамида аниқланди. Меъёрнинг юқори чегараси сифатида 35 бирл/мл қабул қилинди.

IL-6 интерлейкин ва TNF- $\alpha$  концентрацияси қон зардоби, перитонеал суюқлик ва киста суюқлигида А-8768 реагентлари тўплами билан «Вектор-Бест» тест-тизимини (Россия, Новосибирск) қўллаган холда ИФА усулида аниқланди. Апоптоз маркерлари - p53 ва bcl-2 оқсиллари миқдорини аниқлаш учун беморлардан қон олиниб, қон зардоби олиб ташланди. Операция вақтида перитонеал суюқлик ва киста суюқлиги, тухумдон ўсмаси капсуласи, шунингдек тухумдоннинг соғлом тўқимасидан биоптатлар олинди.

p53 ва bcl-2 апоптоз кўрсаткичлари даражаси – Австриянинг ELISA фирмаси тест тизимлари тўпламини қўллаган холда ФЕ-858 (Shanghai C3 ANTAI Diagnostics Co, LTD фирмаси) анализаторида қаттиқ фазали иммунфермент усулида аниқланди. Лапароскопия «Wisag» (Германия) фирмасининг анжомлар тўплами ёрдамида амалга оширилди. Беморлар лапароскопияга худди лапаратомиядагидек тайёрланди. Спинал анестезия ва вена ичига кетамин ёки калипсол юбориш йўли билан оғриқсизлантирилди. Лапароскопия умумий қабул қилинган усулда амалга оширилди. Барча олинган тўқималар гистологик текширувга тақдим этилди.

Операциядан кейинги даврда олиб ташланган тухумдоннинг гистологик таҳлили натижаларини ҳисобга олган холда беморларга реабилитацион даво тайинланди. Реабилитацион даво тизимли энзимотерапия препарати вобензим, 3-6 ой давомида орал контрацептивларни ўз ичига олди ва иммункоррекция мақсадида мушак ичига 5 дан 10 мартагача 2,0 полиоксидоний, иммуномодулин м/и – 1,0 ёки тимоген м/и – 1,0 юборилди.

Тухумдон тузилмалари (хавфсиз, ўтувчи ва хавфли кистомалар)нинг характери аниқлаш учун капсуланинг гистоморфологик текширувлари Патологик анатомия марказида (директор ЎзР ФА акад., проф. Абдуллаходжаева М.С., т.ф.д. Турсунов Х.З.) да стандарт усулда амалга оширилди.

Марказий ҳамда периферик қисмдан олинган капсула тўқимасининг 1x1 см ли бўлакчалари, шунингдек тухумдон тўқимаси бўлакчалари 10%ли нейтрал формалин ёки 80%ли спиртда фиксацияланди, парафинга қуйилди ва гематоксилин-эозин билан бўялди.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2003 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компьютерида статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати ( $M$ ), ўртача квадратик силжиш ( $\sigma$ ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси ( $m$ ), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти (эксцесс мезони бўйича) тақсимланиш меъёри текшириб, хато эҳтимоли ( $P$ )ни ва бош дисперсиялар тенглиги ( $F$  – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стьюдент ( $t$ ) мезони бўйича аниқланди. Диагностик мезонлар (сезгирлик, хусусийлик, ижобий ва салбий прогностик аҳамияти) ва нисбий хавф ( $RR$ ) ахборийлиги Р.Флетчер бўйича аниқланди,  $p < 0,05$  бўлган ҳолда фарқлар статистик аҳамиятли ҳисобланди.

Диссертациянинг **учинчи бобид**а ретроспектив ва проспектив тадқиқот натижалари келтирилган.

Таҳлилнинг кўрсатишича, кейинги 10 йилда ТХЎ бўйича операциялар частотаси барча гинекологик операциялар барча турларининг 28,9-34,6%ни, охириги 5 йилда эса турғун равишда учдан бир қисмини ташкил қилди. Йилдан-йилга секин-аста лапаратомия операцияларига нисбатан лапароскопик операциялар частотаси 77,6 - 97,1%, охириги 5 йилда эса 90% га барқарор ошди.

Гистологик текширувларга асосан ТХЎ орасида сероз (49-67%) ва муциноз (3-7%) кистомалардан иборат ТХЭЎ кўпроқ учради, дермоид кисталар бирмунча камроқ (30-45%), тухумдон фибромалари онда-сонда (1,5% атрофида) учради. ТўТлари фолликуляр киста, сариқ тана кистаси, эндометриоид, параовариал кисталардан иборат бўлди. Олиб ташланган тузилма капсуласини гистологик ўрганишда аниқланган хавфлига ўтувчи ва хавфли ўсмалар 2005-2012 йй.да 0,8 - 2,9%ни ташкил этди. Охириги 3 йилда (2010-2012 йй.) уларнинг аниқланиш частотаси 2,3% - 0,3%га пасайди. Бу замонавий текширув усуллари амалиётга татбиқ этилгандан сўнг операциягача текширувнинг яхшиланганлигини кўрсатади ва тухумдоннинг ўтувчи ва хавфли ўсмалари билан беморларни онкологик стационарларга эрта йўллаш имконини беради.

Проспектив текширувлар 2008-2012 йилларда тухумдон тузилмаси бўйича оператив даволанишга ётган 439 беморда амалга оширилди. Беморларнинг ёши 17 дан 65 гача бўлди. Текширувдан ўтган беморлар орасида тухумдон тузилмалари энг кўп аниқланган ёш 20 дан 39 гача бўлиб, улар 324 (73,8%) ни ташкил этди, яъни аксарият беморлар фаол репродуктив ёшда экан. Демак, тухумдон хавфсиз ўсмаларининг ривожланиши бўйича хавф гуруҳига фаол репродуктив даврдаги 20 дан 39 ёшгача бўлган аёллар киради.

4-гуруҳда гистологик жиҳатдан бошланғич даврдаги тухумдонинг хавфли ўсмаси ёки хавфлига ўтувчи ўсма аниқланган аёлларнинг ярмидан кўпини (55,5%) ёш репродуктив даврдаги аёллар ташкил қилди. Бу шундан далолат берадики, ҳар қандай ёшда тухумдон тузилмаларининг аниқланиши хавфли ўсмаларни истисно қилиш учун аёлларни операциягача синчковлик билан текширувдан ўтказиш учун кўрсатмадир.

Соматик анамнез ҳақидаги маълумотлар анамнезда ўтказилган касалликларнинг иккиламчи иммунтанқислик ҳолатининг спонтан шаклига олиб келишдаги ролини кўрсатади.

ОААли аёлларда энг кўп ўтказилган касалликларни юқори нафас йўллариининг шамоллаш касалликлари (120%) ташкил этди, 25,5% беморлар анамнезида тез-тез шамоллашлар ўтказганлигини қайд этди. Уларнинг частотаси барча гуруҳ беморларида назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори (38,5%,  $p < 0,05$ ) бўлди. Болалар юқумли касалликлари чорак беморлар, айниқса дермоид кистали 3-гуруҳ (49,0%) ( $P < 0,01$ ) ва 4 гуруҳ (44,4%) беморлари анамнезида кузатилди. Уларнинг 33,6% 2 ва ундан ортиқ юқумли касалликлар, жумладан вирусли гепатит ўтказган. Беморлар анамнезида энг кўп учраган касалликлар цистит ва сурункали пиелонефрит, МИТ касалликлари (сурункали гастрит, колит, аппендицит, холецистит, сурункали гепатохолецистит), камқонлик ва ҳ.к. Умуман олганда, 1,2,3,4 гуруҳларда ўтказилган касалликлар индекси назорат гуруҳидаги мазкур кўрсаткичлардан деярли икки ва ундан кўп учраб, мос равишда 2,95; 1,82; 1,95; 2,33 ва 1,11ни ташкил қилди.

Тухумдон тузилмаси кўпинча клиник симптоматикага эга бўлмайди, шу билан бирга тухумдон ўсмаларининг клиник белгилари мазкур касаллик учун хос бўлавермайди. Масалан, тухумдон соҳасидаги тузилмалар 126 (28,7%) беморларда профилактик кўрик вақтида тасодифан аниқланган ва ҳеч қандай клиник белгилар кузатилмаган. Частотаси бўйича биринчи навбатда менструал-овариал циклниинг (МОЦ) бузилиши 215 (49%), иккинчи навбатда кўпинча альгоменорея (41,8%) билан қориннинг паст қисмидаги тез-тез симиллаб оғришлар кузатилди, бу айниқса 2-гуруҳ беморларида аниқланди ( $P < 0,05$ ).

Текширилган беморларнинг репродуктив фаолиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, туғруқлар сони бўйича бошқа гуруҳ беморларига нисбатан 1-гуруҳда улар энг кам учради. Беморларнинг учдан бирида (149 - 33,9%) тухумдон тузилмалари илк бор бепуштлик бўйича текширув давомида аниқланди. Ихтиёрий ва сунъий абортлар частотаси 1 аёлга ўртача 1,4ни

ташқил этди ва кўпинча 2 ва 4 гуруҳ беморлари анамнезида кузатилди. Шундай қилиб, тухумдоннинг хавфсиз ўсмалари ривожланишининг энг кўп учрайдиган хавф омиллари: тез-тез шамоллаш, юқумли ва бошқа соматик касалликлар, касалланишнинг юқори индекси, МОЦ ва репродуктив функциянинг турли бузилишлари, бепуштлик, кўп ўтказилган абортлар, жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликларидир.

Барча кўриқдан ўтказилган беморларга трансабдоминал ва трансвагинал эхография амалга оширилди. УТТ операциягача айниқса, оддий фолликуляр, дермоид ва эндометриоид кисталар, папилляр кистомаларда тузилма характерини тахмин қилиш имконини берди ва у олиб ташланган капсуланинг гистологик текширувларида исботланди. Масалан, ТЎТ билан 2-гуруҳ беморларида операциягача УТТда кўйилган ташҳис 97,7% ҳолатда гистологик ташҳис билан мос келди.

Допплерометриянинг кўрсатишича ТХЭЎда қон харакати одатда периферик характерга эга. Шу билан бирга, ўсма капсуласининг ички томонига сўрғичлар ўсиб кирган (сероз папилляр кистома) холларда нафақат периферик, балки марказий ўсмаичи қон харакати аниқланди. Периферик ўсмаичи қон харакати ТХЭЎ, ТЎТ, шунингдек етилган тератомаларнинг барча ҳолатлари ва эндометриоид кисталарда (100%) аниқланди ва 0,58 дан 0,71 гача юқори резистентлик индекси билан тавсифланди.

ТХЭЎда периферик ўсмаичи қон харакатининг аниқлаш хусусийлиги анчагина юқори бўлиб, 92%ни ташқил қилди. Ушбу беморларда РИ кам фарқ қилиб, 0,50 дан 0,55гача ўзгариб турди, бу тузилма капсуласидаги томирлар қаршилигининг ўртача даражаси ёки қон харакати сифатининг ўртача даражасидан далолат беради, хавфлига ўтувчи эпителиал ўсмаларда 0,40-0,49 ни ташқил қилди.

Тухумдон кисталарида неоваскуляризация ёки марказий ўсмаичи қон харакати аниқланмади. Неоваскуляризация, яъни интенсив марказий ва периферик ўсмаичи қон харакати аксарият холларда ТХЭЎда (19%), хавфлига ўтувчи кистомаларда (83,4%) ва тухумдон аденокарциномаларида қайд этилди. Тухумдон тузилмаси капсуласидаги қон харакати доплерометриясида аниқланган ангиогенезнинг ривожланганлигидан далолат берувчи неоваскуляризация ва РИнинг пасайиши кўпроқ хавфлига ўтувчи ва хавфли ўсмалар учун хос бўлиб, махсус тест ҳисобланади, ТХЭЎларида эса - кейинчалик асоратлар ривожланишининг хавф омили ҳисобланади.

Диссертациянинг **тўртинчи бобида** ТХЎни хирургик даволаш ва гистологик текширув натижалари ёритилган. Барча 439 беморларда тухумдон тузилмалари операция қилиб олиб ташланди. Беморларни операциягача пухта билан кўриқдан ўтказиш 413 (94%) беморда лапароскопия усулида цистэктомия операцияси ўтказиш, қолган 26 (6,0%) беморларда лапаратомия ва цистэктомия (2,7%) ёки аднексэктомия (3,3%) амалиётлари ўтказишга имкон берди.

Оператив амалиётларлар характерини қиёслаш натижалари ТХЎни даволашда анъанавий лапаратомияга нисбатан замонавий каминвазив

лапароскопиянинг юқори самарадорлигини тасдиқлайди. Шунингдек, олиб ташланган тўқималарни гистологик текширув натижалари баён қилинган.

**Бешинчи бобда** ТХЭЎ ва ТЎТ мавжуд бўлган беморлар иммун тизими ҳолатини текшириш натижалари, иммунитетнинг айрим кўрсаткичлари келтирилган. Периферик қон зардобидаги ИЛ-6 яллиғланишолди цитокинлари ва TNF- $\alpha$  концентрациясини текшириш натижалари шуни кўрсатдики, қайд этилган гуруҳларда ТХЭЎ, шунингдек назорат гуруҳига нисбатан тухумдоннинг хавфли тузилмалари бўлган аёлларда ИЛ-6нинг ишончли юқори қиймати аниқланди ( $P < 0,05$ ). Текширувлар, шунингдек, ТХЭЎ бўлган беморлар периферик қони зардобидаги ИЛ-6 ва TNF- $\alpha$  миқдорининг юқори ўзгарувчанлигини кўрсатди. Масалан, 1-гуруҳ беморларида ИЛ-6 миқдори ўртача  $16,6 \pm 2,6$  пг/мл, TNF- $\alpha$   $8,4 \pm 2,10$  пг/мл ни ташкил қилди, тухумдоннинг хавфли ва хавфлига ўтувчи тузилмалари бўлган беморлар гуруҳида эса мос равишда  $22,8 \pm 5,92$  пг/мл ва  $16,5 \pm 4,8$  пг/мл ни ташкил қилди.

Периферик қон зардобидаги TNF- $\alpha$  концентрациясини ўрганиш натижалари хавфли ўсма билан беморлар қонида ИЛ-6 миқдорининг бирмунча пасайиши ( $P < 0,05$ ) фонида TNF- $\alpha$  миқдорининг ишончли ошишини кўрсатди ( $P < 0,05$ ).

Ўтказилган таҳлилнинг кўрсатишича (1-жадвал), ТХЭЎли беморлар қонида TNF- $\alpha$  миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,5 марта ( $P > 0,05$ ), хавфли ўсма бўлган беморлар гуруҳида эса назоратга нисбатан 3 марта ( $P < 0,05$ ) ва ТХЎ бўлган гуруҳга нисбатан 2 марта ошиши кузатилди ( $P < 0,05$ ).

#### 1-жадвал

#### Тухумдон ўсмалари билан оғриган беморлар қонида ИЛ-6 ва TNF- $\alpha$ нинг миқдори ( $M \pm m$ пг/мл)

Текширилган гуруҳлар	TNF- $\alpha$	ИЛ-6
1-гуруҳ: тухумдонларнинг хавфсиз эпителиал ўсмаси (n=42)	$8,4 \pm 2,10^*$	$16,6 \pm 2,6^*$
2-гуруҳ: тухумдонларнинг ўсмасимон тузилмалари (n=12)	$7,5 \pm 0,57$	$11,6 \pm 0,8^*$
3-гуруҳ: дермоид кисталар (n=8)	$9,8 \pm 0,93$	$13,8 \pm 1,2^*$
4-гуруҳ: тухумдонларнинг хавфли ва хавфлига ўтувчи ўсмалар (n=16)	$16,5 \pm 4,8^* \wedge$	$22,8 \pm 5,92^* \wedge$
Назорат гуруҳи (n=16)	$5,45 \pm 1,6$	$4,46 \pm 0,83$

Изоҳ: \* - текширилувчи ва назорат гуруҳлари орасидаги фарқлар ишончилиги;  $\wedge$  - текширилувчи гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончилиги ( $P < 0,05$ )

Биз қондаги ИЛ-6нинг назоратга нисбатан хавфсиз ўсмали беморлар гуруҳида (4 марта) ва хавфли ўсмали беморлар гуруҳига нисбатан (5 марта) ишончли ( $P < 0,05$ ) ошишини аниқладик. Операция вақтида перитонеал суюқлик ва сўнгра киста суюқлиги олиниб, уларда ҳам TNF- $\alpha$  ва ИЛ-6нинг юқори кўрсаткичлари аниқланди. ИЛ-6нинг ошиши шундан далолат берадики, ҳам ТЎТ, ҳам ТХЎларида пролиферация жараёнлари кечиби, улар

кейинчалик малигнизацияга олиб келиши мумкин, бу тухумдон тузилмаларини оператив усулда олиб ташлаш заруратини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, хавфсиз ва хавфли ўсмали беморларнинг периферик қон зардоби, кистадан олинган ва перитонеал суюқлик таркибида IL-6 яллиғланиш олди цитокинлари ва TNF- $\alpha$  нинг ошиши қайд этилиб, уларга агрессивлик маркери ва касалликнинг хавфли кечишига мойиллик сифатида қараш мумкин.

Бугунги кунда СА125 онкомаркерини қўллаш энг истиқболли ҳисобланади. СА125 онкомаркерининг прогностик аҳамиятини аниқлаш учун ТХЎ билан хирургик лапароскопия режалаштирилган беморларда операциягача ушбу кўрсаткич текширувдан ўтказилди. 1, 2, 3-гурuhlарда СА125нинг ўртача кўрсаткичлари меъёр доирасида бўлишига қарамай, улар назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори бўлди ( $P<0,05$ ) (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Турли тухумдон тузилмаларида оператив даволашгача қондаги СА-125 онкомаркер кўрсаткичлари

Тузилманинг гистологик хили	Текширилганлар сони	СА-125 кўрсаткичи ўзгаришлари		M $\pm$ m
		min	max	
1 гуруҳ. ТХЭТ: (сероз ва псевдомуциноз)	72	8,3	60,3	22,6 $\pm$ 1,26*
2 гуруҳ. Тухумдон кисталари	68	3,1	51,7	26,5 $\pm$ 2,93*
3 гуруҳ. Етилган тератомалар (дермоид кисталар)	35	4,8	31	20,9 $\pm$ 1,47*
Хавфлига ўтувчи ўсмалар	12	8,0	354,9	74,4 $\pm$ 33,4* &
Тухумдон аденокарциномаси	2	62,1	90,3	76,2 $\pm$ 14,1* <sup>^</sup> &&
Назорат гуруҳи	14	2,1	8,3	5,2 $\pm$ 1,5

Изох: \* - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (\*- $P<0,01$ )

^ - фарқлар 2 гуруҳга нисбатан ишончли (^- $P<0,01$ )

& - фарқлар 3 гуруҳга нисбатан ишончли (& -  $P<0,05$ ; &&- $P<0,01$ )

СА125 онкомаркери миқдорининг кескин ошиши тухумдондаги яллиғланиш жараёнида кузатилди, беморлар оператив ва реабилитацион даволангандан сўнг ушбу кўрсаткич 15-30% бўлиб, кейинчалик 4 ойдан сўнг – меъёр даражасига тушди. Операциядан кейинги даврда онкомаркер кўрсаткичининг пасайиши қайд этилди. Бу қондаги мазкур оқсилни ҳосил қилувчи манба-



лардан бири ўсма хужайралари эканлигидан далолат беради. Аденокарциномада СА125 онкомаркерининг прогностик аҳамияти - 100%, хавфлига ўтувчи ўсмаларда – 80% дермоид кисталарда ушбу кўрсаткич атиги – 2,9%ни ташкил қилди, 97,1% ҳолатда салбий бўлади. ТХЭЎли беморларда СА125 онкомаркерининг ижобий прогностик аҳамияти 11,1%га тенг бўлди.

Умуман, тухумдоннинг хавфсиз тузилмаларида СА125 онкомаркерини аниқлашнинг ижобий прогностик аҳамияти 86,8%ни ташкил қилиб, ундан тухумдон тузилмаси характерини операциягача башорат қилиш имконини берувчи диагностик тест сифатида фойдаланиш мумкин.

Тухумдон тузилмаси характерини операциягача ташхислашда СА-125 онкомаркери ахборийлигини аниқлаш учун бир вақтнинг ўзида доплерометрия билан комплекс УТТ ўтказилди. РЕнинг пасайиши (0,40-0,52) бир вақтнинг ўзида СА-125 онкомаркери қийматининг ошиши (354,9 и 283,3) билан тавсифланди. Умуман, 1-гурух беморларида СА-125 кўрсаткичлари меъёр даражасида бўлгани холда РИ ўртача қийматларни (0,56 дан 0,60) намоён қилди.

Умуман, тухумдоннинг хавфсиз тузилмаларида СА125 онкомаркерини аниқлашнинг ижобий прогностик аҳамияти 86,8%ни ташкил қилиб, ундан тухумдон тузилмаси характерини операциягача башорат қилиш имконини берувчи диагностик тест сифатида фойдаланиш мумкин.

### 3-жадвал

#### Тухумдоннинг турли кўринишдаги тузилмаларида ўсма ичидаги қон айланишининг диагностик ўзига хослиги

Тузилманинг гистологик хили	n	Периферик қон оқими		ИР	Ўзига хослик
		мавжуд	йўқ		
Тухумдон кисталари	19	17	2	0,57±0,09	90,5%
Етук тератомалар	6	6	-	0,58±0,06	100%
Эндометриоид кисталар	9	9	-	0,58±0,05	100%
Тухумдоннинг сероз ва псевдомуциноз кисталари	24	22	2	0,55±0,08	92%
Хавфлига ўтувчи эпителиал кистомалар	5	5	-	0,45±0,04	100%
Гранулезхужайрали ўсма	1	1	-	0,40±0,07	100%

Тухумдон тузилмаси характерини операциягача ташхислашда СА-125 онкомаркери ахборийлигини аниқлаш учун бир вақтнинг ўзида доплерометрия билан комплекс УТТ ўтказилди. РЕнинг пасайиши (0,40-0,52) бир вақтнинг ўзида СА-125 онкомаркери қийматининг ошиши (354,9 и 283,3) билан тавсифланди. Умуман, 1-гурух беморларида СА-125 кўрсаткичлари меъёр даражасида бўлгани холда РИ ўртача қийматларни (0,56 дан 0,60) намоён қилди. ТўТ бўлган 2-гурух беморларида УТТ ёрдамида қўйилган

операциягача ташҳис операциядан кейин капсулани гистологик текшириш натижасида қўйилган ташҳис билан 97,7% ҳолатда мос келди.

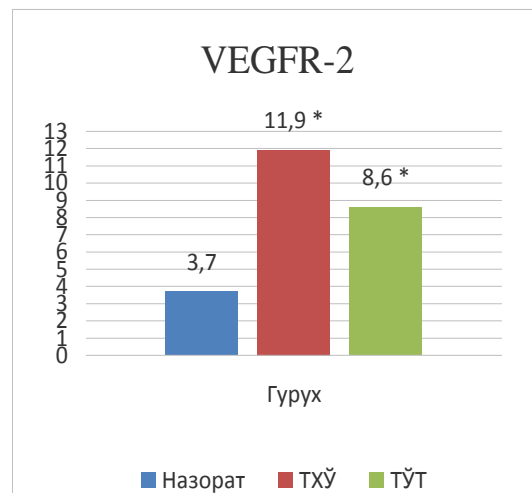
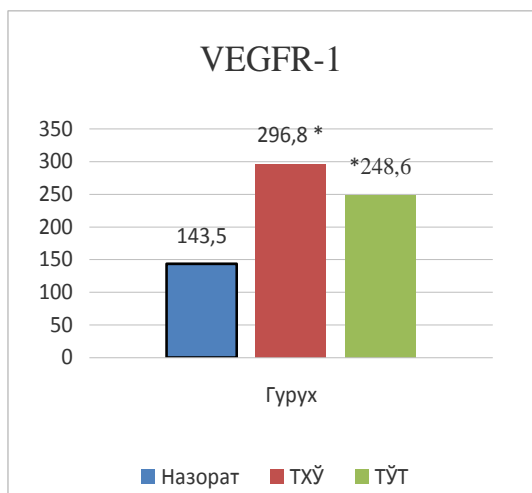
Тухумдоннинг хавфли тузилмалари бўлган аёлларда IL-6 ва TNF- $\alpha$  кўрсаткичларининг ТХЭЎ, шунингдек назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли юқори қийматлари аниқланди.

Тухумдоннинг хавфли тузилмалари бўлган аёлларда IL-6 ва TNF- $\alpha$  кўрсаткичларининг ТХЭЎ, шунингдек назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли юқори қийматлари аниқланди. СА125 онкомаркерининг ошиши ва РИ кўрсаткичлари паст неоваскуляризациянинг аниқланиши ўсма хавфли ёки хавфлига ўтувчи бўлиши мумкинлигидан далолат беради, яъни ўсма характери башорат қилиш ва оператив даволаш характери ва ҳажми ҳақидаги масалани ҳал қилиш имконини беради.

**Олтинчи бобда** ТХЭЎ ва ТЎТ билан аёлларнинг қиёсий гуруҳларида қон зардоби ва ўсма тўқимаси суюқлигида VEGF ва унинг рецепторлари миқдорини текшириш натижалари баён этилган. Натижалар таҳлилининг кўрсатишича, текширувдан ўтган беморлар қон зардобиде VEGFR-1 ва VEGFR-2 концентрацияси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли ошди, ТХЭЎли беморларда мос равишда 2,10 ва 3,22 марта ( $p < 0,001$ ), ТЎТда эса мос равишда 1,73 ва 2,32 марта ( $p < 0,001$ ) юқори бўлди (расм).

Ўхшаш маълумотлар тухумдон ўсмалари тўқималарида аниқланиб, ТХЭЎли беморлар ўсма тўқимасида VEGFR-1 ва VEGFR-2 миқдори назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 2,1 ( $p < 0,001$ ) ва 1,86 ( $p < 0,001$ ) марта, ТЎТда эса мос равишда 1,43 ва 1,37 ( $p < 0,01$ ) марта юқори бўлди.

ТХЭТ ва ТЎТ бўйича операция ўтказган 33 (82,5%) беморда эндоскопик операциядан сўнг 6 ой ўтгач, қон зардобидеги VEGFR-1 ва VEGFR-2 миқдори меъёр доирасида бўлди. 1-гуруҳдаги 7 (17,5%) ва 2-гуруҳдаги 1 (2,9%) беморда операциядан кейинги даврда тухумдоннинг ўсмасимон тузилмаси рецидиви ривожланди. Қондаги VEGFR-1 миқдорини баҳолашда 6 ой давомида ТХЭЎ ва ТЎТ рецидивларини ривожланиши сезгирлик кўрсаткичи бўйича 74,1 ва 56,0%, оператив аралашувдан сўнг - 69,2 ва 10,0% ни ташкил қилади. ТХЭЎда ишончли аниқлик (ИА) - 60,0 ва 57,1%, априор эҳтимоллик (Р) - 0,69 ва 0,68; хавфни баҳолаш (ХБ) - 95%; ишончилилик интервали (ИИ) -3,33 ва 1,58; имкониятни баҳолаш (ИБ) 3,89 ва 2,6; ахборийлик (АХ) - 20,0 ва 19,0%, даражавий коэффициенти (ДК) - 26,9 ва 25,6 баллга тенг. VEGFR-2 кўрсаткичи бўйича - сезгирлик 63,3% ва 50,0%; хусусийлик (ХС) -70,0 ва 14,3 %; ИА - 65 ва 54,3%; Р - 0,86 ва 0,70; ХБ - 3,48 ва 1,66; ИБ - 9,89 ва 3,2; АХ-36,8 ва 24,0; ДК-34,2 ва 33,3 баллни ташкил қилади.



\* -  $p < 0,05$  назоратга нисбатан

### 1-расм. ТХЭТ ва ТЎТ бўлган беморлар қон зардобида операциягача VEGFR-1 ва VEGFR-2 миқдори

ТХЭТ ва ТЎТ бўйича операция ўтказилган 33 (82,5%) беморда эндоскопик операциядан сўнг 6 ой ўтгач, қон зардобидаги VEGFR-1 ва VEGFR-2 миқдори меъёр доирасида бўлди. 1-гурухдаги 7 (17,5%) ва 2-гурухдаги 1 (2,9%) беморда операциядан кейинги даврда тухумдоннинг ўсмасимон тузилмаси қайталади. Қондаги VEGFR-1 миқдорини баҳолашда 6 ой давомида ТХЭЎ ва ТЎТ рецидивларининг ривожланиши сезгирлик кўрсаткичи бўйича 74,1 ва 56,0%, оператив аралашувдан сўнг - 69,2 ва 10,0% ни ташкил қилади. ТХЭЎда ишончли аниқлик (ИА) - 60,0 ва 57,1%, априор эхтимоллик (Р) – 0,69 ва 0,68; хавфни баҳолаш (ХБ) - 95%; ишончилилик интервали (ИИ) -3,33 ва 1,58; имкониятни баҳолаш (ИБ) 3,89 ва 2,6; ахборийлик (АХ) - 20,0 ва 19,0%, кетма-кетлик коэффициенти (ДК) – 26,9 ва 25,6 баллга тенг. VEGFR-2 кўрсаткичи бўйича – сезгирлик 63,3% ва 50,0%; хусусийлик (ХС) -70,0 ва 14,3%; ИА - 65 ва 54,3%; Р - 0,86 ва 0,70; ХБ - 3,48 ва 1,66; ИБ - 9,89 ва 3,2; АХ-36,8 ва 24,0; ДК-34,2 ва 33,3 баллни ташкил қилади.

Шуни қайд этиш лозимки, ТХЭЎли аёллар қонидаги ўсиш омили аниқланганда ушбу кўрсаткичнинг ТЎТли билан аёлларга нисбатан анча юқори бўлиб чиқди.

VEGFR-1 и VEGFR-2 кўрсаткичларидаги бундай фарқлар ушбу ангиоген омилларнинг ўсма тўқимаси тузилмаларидан қон зардобига турли манбаалардан тушиш эхтимолидан далолат беради. Шу билан бирга, ТХЭЎли аёлларда ўсма жараёни аксарият холларда ўзининг биологик таъсирини VEGFR-2 экспрессияси орқали амалга ошириши кўрсатилган.

**ТХЭЎ ва ТЎТ билан аёллар қони зардоби ва ўсма тўқимаси  
суяқлигидаги VEGFR-1 ва VEGFR-2 миқдори (M±m)**

Касалликнинг морфологик тавсифи (гурухлар)	Қон зардобида		тўқималарда	
	VEGFR-1, пг/мл	VEGFR-2, нг/мл	VEGFR-1, пг/мг оқсил	VEGFR-2, пг/мг оқсил
1гурух. ТХЭЎ, n= 40	296,8±20,48*	11,9±0,62*	58,8±4,91*	168,7±7,49*
2гурух. ТЎТ, n= 35	248,6±19,39* <sup>Δ</sup>	8,6±0,66* <sup>Δ</sup>	40,2±2,37* <sup>Δ</sup>	124,6±9,98* <sup>Δ</sup>
Назорат, n= 20	143,5±8,62	3,7±0,24	28,1±0,56	90,8±8,22

Изоҳ: \* - P<0,05 назоратга нисбатан  
Δ - P<0,05 ТХЭЎга нисбатан

Ангиоген омиллар нисбатини баҳолаш давомида биз ТХЭЎли аёлларда қон зардоби ва ўсмадаги VEGFR-1 ва VEGFR-2 орасида аниқ боғлиқлик бор эканлигини аниқладик:  $r=0,74$  ва  $0,86$  ( $P<0,01$  ва  $P<0,001$ ), ТЎТ билан аёллардаги ушбу боғлиқлик кучсиз бўлди -  $r = 0,31$  ва  $0,27$  ( $P>0,1$ ).

Шундай қилиб, сезгирлик, хусусийлик, ХБ индекслар асимметрияси коэффициенти, ИБ, АХ, ДК баҳолаш қон ва тухумдон ўсмасида тузилма характери ҳамда ТХЭЎ ва ТЎТнинг рецидив бериш эҳтимолини башорат қилиш маркери сифатида VEGFR-1 ва VEGFR-2 ларни аниқлашни тавсия этиш имконини беради.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида шу нарса аниқландики, ТХЭЎ ва ТЎТ билан аёллар қон зардоби ва ўсма тўқимасида p53 ва bcl-2 апоптоз маркерларининг даражаси юқори бўлиб, улар назорат гурухи кўрсаткичларидан анча юқоридир. Биз қон ва тўқима тузилмаларидаги p53 нинг bcl-2 миқдорида боғлиқлигини қиёсий таҳлилдан ўтказдик.

ТХЭЎли аёлларда p53 ва bcl-2 орасидаги  $r$  кўрсаткичи ҳам қон зардоби, ҳам ўсма тўқимасида кучли ва тескари бўлиб, мос равишда  $r = -0,83$  ( $P<0,001$ ),  $r = -0,86$  ( $P<0,001$ ) ни, ТЎТли аёлларда эса  $r = -0,77$  ( $P<0,001$ ) ва  $-r = -0,79$  ни ташкил қилди ( $P<0,01$ ). Шунингдек, биз қон зардоби ва ўсма тўқимасидаги p53 миқдори орасида тўғри кучли алоқа мавжудлигини аниқладик, ушбу кўрсаткич ТХЭЎ ва ТЎТ ли аёлларда мос равишда  $r = 0,82$  ( $P<0,001$ ) ва  $0,80$  ( $P<0,001$ ) ни ташкил қилди; bcl-2 миқдори гурухлар бўйича мос равишда  $0,85$  ва  $0,83$  га тенг бўлди ( $P<0,001$ ).

Шу билан бирга, қон зардобидаги p53 ва тўқималардаги bcl-2 миқдорининг ўзгариши орасида айрим номувофиқлик мавжуд. Бундай номувофиқлик bcl-2нинг ТХЭЎ ва ТЎТ ли аёллар ўсма тўқимасида p53 фаоллигини пасайтириш хусусияти билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ТХЭЎ билан аёллар қон зардобидаги p53/bcl-2нинг интеграл кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан  $14,3\%$  ( $p<0,05$ ) га камайганлиги, ТЎТли аёлларда эса аксинча  $21,4\%$  ( $p<0,05$ ) га ошганлиги қайд этилди, ТХЭЎ ли аёллар

тўқималарида эса p53/bcl-2 нисбати меъёр доирасида, бир вақтнинг ўзида ТўТли аёлларда ушбу кўрсаткич 14,3% юқори бўлди ( $p < 0,05$ ).

5-жадвал

**ТХЭЎ ва ТўТ билан аёллар қон зардоби ва тўқималаридаги p53 ва bcl-2 апоптоз маркерлари микдорий кўрсаткичлари**

Гуруҳ	Қон зардобида			тўқималарда		
	p53, пг/мл	bcl-2, пг/мл	p53/ bcl-2	p53, пг/мл	bcl-2, пг/мл	p53/ bcl-2
ТХЭЎ, п=40	0,81±0,41 <sup>*</sup> Δ	6,98±0,364 <sup>*</sup> Δ	0,12±0,003 <sup>*</sup> Δ	1,38±0,071 <sup>*</sup> Δ	10,74±0,548 <sup>*</sup> Δ	0,13±0,0035 <sup>*</sup> Δ
ТўТ, п=35	0,94±0,046 <sup>*</sup>	5,64±0,310 <sup>*</sup>	0,17±0,006 <sup>*</sup>	1,98±0,110 <sup>*</sup>	12,34±0,850 <sup>*</sup>	0,16±0,005
Назора т, п=20	0,66±0,034	4,85±0,241	0,14±0,005	1,13±0,060	8,26±0,725	0,14±0,004

ТХЭЎли аёлларда ТўТли аёлларга нисбатан қон зардобидаги p53/bcl-2 интеграл коэффициент микдорининг сезиларли ўзгаришлари ва унинг микдорини тўқималарда кучли пасайиши (мос равишда 29,4 ва 18,8% ( $P < 0,01$  ва  $P < 0,05$ )) уларни касалликнинг шакли ва оғирлиги бўйича фарқлаш имконини беради деган тахмин қилиш мумкин.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, ТўТ ва ТЭХЎли аёллар ўсма тўқимасида ва шунга мос қон зардобида p53 проапоптотик ва Bcl-2 антиапоптотик оқсиллар микдори кўпаяди. ТўТ ва ТХЎ бўлган аёлларда ушбу кўрсаткичларнинг ўсиш даражасидаги фарқлар ўсма жараёнининг авж олишида уларнинг патогенетик ролининг муҳимлигидан далолат беради, шунингдек ушбу кўрсаткичларни мазкур касалликларни дифференциал ташхислаш ва прогнозлаш учун тавсия қилиш имконини беради.

Тадқиқотларимизда p53 ва bcl-2 апоптоз кўрсаткичларининг VEGFR-1 VEGFR-2 билан алоқаси катта қизиқиш уйғотди. Корреляцион алоқалар таҳлили шуни кўрсатдики, ҳам қон зардобидаги, ҳам тўқималардаги p53 ва bcl-2 апоптоз кўрсаткичлари VEGFR-1 ва VEGFR-2 ангиогенез параметрларига бевосита боғлиқдир. Масалан, ТЭХЎ ва ТўТ билан аёлларда p53 кўрсаткичи қон зардобидаги VEGFR-1 билан  $r=0,63$  ва  $0,61$  ( $p < 0,05$ ), тўқималарда –  $r=0,81$  ва  $0,80$  ( $p < 0,01$ ) VEGFR-2 билан – ТХЭЎли беморларда  $r=0,80$  ва  $0,87$  ( $p < 0,01$  ва  $p < 0,001$ ), ТўТ билан –  $r=0,77$  ва  $0,83$  ( $p < 0,01$  ва  $0,001$ ); ТХЭЎ билан қон зардобида bcl-2 VEGFR-1 билан –  $r=0,77$  ( $p < 0,01$ ), тўқималарда  $r=0,85$  ( $p < 0,001$ ), ТўТли аёлларда мос равишда  $r=0,75$  ва  $0,80$  ( $p < 0,05$  ва  $p < 0,01$ ), ТХЭЎ ва ТўТли аёллар қон зардобидаги VEGFR-2 кўрсаткичи  $r=0,85$  ва  $0,80$  ( $p < 0,01$  ва  $p < 0,001$ ), тўқималарда эса  $r=0,89$  ва  $0,83$  ( $p < 0,001$ ).

Шундай қилиб, ТХЭЎ ва ТЎТли аёлларда ўрганилаётган тўқима ва қон зардобадаги апоптоз кўрсаткичлари билан неоангиогенез кўрсаткичлари орасида мустақкам тўғри корреляцион алоқа мавжуд.

Олинган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда, биз касалликнинг дифференциал диагностикаси ва кечишини башорат қилиш имконини берувчи башорат омиллари алгоритмини ишлаб чиқдик. Этиологик омил таъсирида афтидан, неоангиогенез ва гипоксия жараёнлари ривожланади ва бунинг оқибатида апоптоз – қон ва тўқималарда p53 ва bcl-2 миқдорининг ошиши кузатилади. Касалликнинг кечиш прогнози p53/bcl-2 нисбатига боғлиқ. Бунда юқори интеграл коэффицент ТЎТнинг ривожланиши, аксинча, паст интеграл коэффицент ТХЭЎ учун хосдир. ТХЭЎ учун шунингдек, VEGFR-2нинг юқори кўрсаткичлари хосдир.

Ишлаб чиқилган алгоритм клиник маълумотларни ҳисобга олган ҳолда динамикада лапароскопик операциягача ва операциядан кейинги ҳолат мониторингини юритиш учун хизмат қилади.

Тухумдон тузилмалари бўлган беморларни операциягача текширувдан ўтказишнинг сифати ва бу бўйича маълумотга бойлиги, шубҳасиз, бемор мурожаат қилган тиббиёт муассасаси даражасига боғлиқ. Ҳамма тиббиёт муассасалари ҳам барча зарур анжомлар билан жиҳозланмаган. Шу муносабат билан биз тухумдон тузилмалари бўлган аёлларни текширишнинг 2 хил алгоритмини тавсия қиламиз.

Бирламчи бўғим муассасасида (ҚВП ёки поликлиникалар) анъанавий СА125 миқдори аниқланади. 2 ва 3 даражадаги тиббиёт муассасалари (маслаҳат поликлиникаси, шаҳар поликлиникалари, марказлар)да алгоритм шубҳасиз кенг ахборотли бўлиб, касалликни прогноз қилиш учун тузилма капсуласида қон харакати доплерометрияси билан УТТ, IL-6 ва TNF- $\alpha$  цитокинлари, СА125 онкомаркери, P-53 ва Bcl-2 апоптоз маркерларини аниқлаш каби замонавий текширув усулларида фойдаланиш имконини беради.

Мазкур текширув ва башорат алгоритмларининг татбиқ этилиши олиб ташланган тузилма капсуласини гистологик текширувларига мос равишда даволаш муассасасини, оператив даволашнинг усули ва ҳажмини танлаш, реабилитацион даволашни тайинлашга дифференциал ёндошиш имконини беради. Охирги ташҳисот билан тузилма капсуласининг гистологик текширув натижаси операциягача тухумдон тузилмаси прогнозининг сифат кўрсаткичи бўлиб хизмат қилади. Бизнинг тадқиқотларимизда прогностик ва охирги ташҳисотлар орасидаги фарқлар 0,3%ни ташкил қилди, яъни текширув алгоритми татбиқ этилгандан сўнг 2,3% дан деярли 8 баробар камайди.

**Еттинчи бобда** ўтказилган реабилитацион даво натижалари тақдим этилган. Операциядан кейинги яқин 6 ой давомида 70,6% (бепуштлиқ билан 34 бемордан 24 тасида) фертиликнинг тикланиши аниқланди. Биз томондан тавсия этган реабилитацион давонинг татбиқ этилгунига қадар 10,7% ҳолатда (8 бемор) тузилма рецидивлари аниқланди. Анъанавий реабилитацион даво ўтказилгандан сўнг рецидивлар атиги 2 ҳолатда (4,8%) кузатилди,

иммункоррекцияловчи терапия билан комплекс реабилитацион давонинг сўнг эса операциядан кейинги 18 ой давомида рецидивлар аниқланмади, бу тавсия этилаётган давонинг самарадорлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, операциядан кейинги даврда нафақат илгари операция қилинган, балки интакт тухумдонда шсма рецидивлари кузатилиши мумкин, бу реабилитацион давонинг муҳимлигидан далолат беради.

**Иқтисодий самарадорлиги.** Биз таклиф этаётган ТХТ билан беморларни текшириш усулини қўлланилиши лапаратомия ўрнига каминвазив лапароскопия операциясини амалга ошириш, дори воситалари, операция вақтида оғриқсизлантириш учун наркотик препаратларга сарф-харажатларни қисқартириш имконини беради, ЎСВ билан интубацион наркоз ўрнига в/и га кетамин юборилиб, спинал анестезия ўтказилади, ётоқ-кунни 5-6 кундан 1-2 кунгача қисқариши таъминланади.

Иқтисодий самарадорлик Н.Г.Шамшурина ва ҳаммуал. томонидан 2008 йил таклиф этилган «Харажатларни минималлаштириш таҳлили (cost minimization analysis СМА)» формуласи бўйича ҳисобланди:

$СМА = Ст - Слс$ , бунда СМА – бир беморга сарфланган харажатларни минималлаштириш йиғиндиси, Ст – анъанавий оператив даволашда бир беморга сарф қилинган харажат қиймати, Слс – лапароскопик оператив даволашда бир беморга сарф қилинган харажат қиймати.

Бир беморни даволашга сарф қилинган харажатлар қиймати (ЁКҚ×5) + ТХҚ нисбати бўйича ҳисобланади, бунда ЁКҚ – ётоқ-кун қиймати, ТХҚ – тиббий хизматлар (операция, наркоз, медикаментлар, хизматлар, лаборатор текширувлар) қиймати.

Пуллик хизмат (лапароскопия операцияси, наркоз нархи, ётоқ-кун, дори воситалари) қиймати бўйича аниқланган нархлар асосида ҳисобланган иқтисодий самарадорлик ўртача бир беморга 180000 сўм атрофида, интубацион наркоз билан режали лапаротомия ўтказилган бир беморга – 360-380 минг сўмни ташкил қилади, яъни 180-200 минг сўм атрофида иқтисод қилинади.

Тадқиқотларимиз натижалари P53 ва bcl-2 апоптоз маркерларининг ахборийлиги ва истиқболга эга VEGF миқдорини аниқлаш имконини беради. Мазкур усуллар СА-125 онкомаркери натижалари шубхали ёки доплерометрия кўрсаткичлари ва онкомаркерлар миқдори фарқ қилган ҳолларда қўлланилади.

Биз таклиф этган текширув алгоритми Тошкент ш. поликлиникаларига татбиқ этилди.

8 РМОларда туман туғруқ комплекслари ва поликлиникалари, Шаҳар ва Республика перинатал марказлари шифокор-гинекологлари ва онкогинекологларини жалб этган ҳолда мастер-класслар ўтказилди. Шунингдек, текширув алгоритми Самарқанд шаҳридаги 4 ташкилот (ЗРМО ва маслаҳат поликлиникаси), Қарши, Олмалик, Чирчиқ, Наманган ва Нукус шаҳри РМОларига татбиқ этилган ва текширув усулини амалиётга татбиқ этиш бўйича мастер-класслар ўтказилган.

## ХУЛОСА

1. Тухумдоннинг хавфсиз ўсмалари бўйича оператив аралашувлар гинекологик операцияларнинг учдан бирини ташкил этади. Тухумдоннинг 90%дан ортиқ хавфсиз ўсмалари лапароскоп билан жиҳозланган гинекологик стационарларда лапароскопия усулида олиб ташланади ва бу аъзосақловчи даволаш усулини амалга ошириш имконини беради.

2. Кейинги 12 йил давомида тухумдоннинг хавфсиз тузилмалари билан беморлар ёшининг «ёшариши» қайд этилиб, у 20-40 ёшни (73,8%) ташкил этди. Тухумдоннинг хавфсиз эпителиал ўсмалари тухумдон барча хавфсиз тузилмаларининг 32,1%ни ташкил этади. Айнан тухумдоннинг эпителиал ўсмаларида тухумдон саратонининг ривожланиш хавфи мавжуд эканлигини ҳисобга олган ҳолда тузилма характериани операциягача прогноз қилиш жуда муҳим.

3. Тухумдон хавфсиз ўсмаларининг ривожланиш хавф омиллари орасида иммун тизими кўрсаткичлари дисфункцияси муҳим аҳамиятга эга бўлиб, у ўсма жараёнининг авж олиши патогенезида алоҳида ўрин тутди. Тухумдоннинг барча хавфсиз ўсмалари турларида назорат гуруҳига нисбатан IL-6 ва TNF- $\alpha$  нинг ишончли юқори кўрсаткичлари қайд этилиб, улар учун хавфли ўсмалардан фарқли ўларок, яллиғланишолди интерлейкинларининг анчагина паст миқдори хосдир. Тухумдоннинг хавфли ўсмаларида кузатиладиган IL-6 ва TNF- $\alpha$ нинг юқори даражаси уларга касаллик кечишининг тажовузкорлиги ва хавфлилиги маркери сифатида қараш имконини беради.

4. Тухумдоннинг хавфсиз ўсмалари бўлган аёлларда p53 апоптозолди ва bcl-2 апоптозга қарши оксиллар миқдори ошади, лекин ТЎТ ва ТХЭЎда мазкур апоптоз маркерлари қон зардоби ва тўқималарда нопропорционал ўзгаради. Апоптоз маркерлари нисбатининг ўзгариши ўсма жараёнининг ривожланишини таъминловчи иммунологик назоратнинг бузилиши ва пролиферация жараёнларининг ошишидан далолат беради. Қон ва ўсма тўқималарида апоптоз кўрсаткич (p53 ва bcl-2) ларининг ошиши ва айниқса, ТХЭЎли аёлларда ушбу кўрсаткичларнинг ўсиши даражасидаги фарқлар уларни дифференциал ташхислаш ва касаллик асоратлари ҳамда тухумдон ўсмаларининг рецидивларини прогнозлаш омиллари сифатида тавсия этиш имконини беради.

5. Касалликнинг кечиши прогнози p53/bcl-2 нисбати – интеграл кўрсаткичи қиймати билан аниқланади. Бунда юқори интеграл коэффицент ТЎТнинг ривожланиши, ва аксинча паст интеграл коэффицент ТХЭЎ ривожланиши учун хосдир. ТХЭЎнинг ривожланиши учун шунингдек, VEGFR-2 нинг юқори кўрсаткичи характерлидир.

6. Допплерометрия йўли билан ўсмаичи қон харакатланиши ва тухумдон ўсмаси капсуласидаги неоваскуляризацияни аниқлаш унинг хавфсизлиги (ўзига хослик 92%) ёки хавфлилиги (ўзига хослик 100%) ни юқори эҳтимоллик даражаси билан башоратлаш имконини беради. Тухумдон капсуласида неоваскуляризациянинг аниқланиши ёмон прогноздан далолат бериб, тузилманинг малигнизацияси белгиси бўлиши мумкин ва оператив даволашда лапароскопик эмас, балки лапаратомик усулни қўллашнинг



афзаллигини кўрсатади. СА-125 онкомаркерининг аниқланиши фақат операциягача текширувнинг бошқа усуллари билан биргаликда қўлланилиши мумкин.

7. СА-125 онкомаркерини аниқлаш, тузилма капсуласидаги қон ҳаракати доплерометрияси билан УТТни ўтказиш, VEGF ва унинг рецепторлари - VEGFR-1, VEGFR-2, p53 ва bcl-2, IL-6 ва TNF- $\alpha$  интерлейкинларини аниқлаш каби текширув усулларини ўз ичига олувчи комплекс текширув тузилма характери (хавфсиз ёки хавфли)ни операциягача башоратлаш ва оператив даволаш усули ҳамда унинг ҳажмини белгилаш имконини беради. Операциягача СА-125, p53 ва bcl-2 ларнинг юқори кўрсаткичлари аниқланганда ва операциядан кейин бу кўрсаткичлар даражаси пасаймаган ҳолларда тузилма рецидиви ҳамда кейинги кузатув ва даволаш ҳақидаги масалаларни ҳал қилиш учун онкогинеколог маслаҳати зарур.

8. Операциядан кейинги реабилитацион даволаш тухумдон тузилмалари рецидивлар частотасининг пасайишини таъминлайди. Тухумдон хавфсиз ўсмасининг олиб ташланиши ва реабилитацияли терапиянинг ўтказилиши репродуктив фаолиятни нг тикланишини таъминлайди. Каминвазив лапароскопик аъзосақловчи оператив даволашни қўллашнинг иқтисодий самардорлиги анъанавий даволашга нисбатан бир беморга ўртача 180000 сўмни ташкил қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тib.18.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**АБДУЛЛАЕВА ЛАГИЯ МИРЗАТУЛЛАЕВНА**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХАРАКТЕРА ОБРАЗОВАНИЙ И ПРОФИЛАК-  
ТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬ-  
НЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

## Ташкент – 2014

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/B2014.5.Tib314.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Полный текст докторской диссертации размещен на веб-странице научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте по адресу [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" по адресу [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)

**Научный  
консультант:**

**Бабаджанова Гульджахан Саттаровна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные  
оппоненты:**

**Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Негматджанов Боходур Болтаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Атаханова Нигора Эргашевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая  
организация:**

Федеральное Государственное бюджетное учреждение  
"Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. академика В.И. Кулакова" Российская Федерация

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_\_\_ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14), e-mail: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com))

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института за № 01 с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100140, г.Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года.  
(протокол рассылки № от \_\_\_\_\_ 2014 года.).

**А.В.Алимов**  
Председатель научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**Э.А.Шамансурова**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**С.Н.Султанов**  
Председатель научного семинара при научном совете

## АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Объемные образования в области малого таза - одна из наиболее частых патологий, встречающихся у женщин репродуктивного, пременопаузального и постменопаузального возраста. Отсутствие симптоматики не только на ранних, но и на поздних стадиях заболевания во многих случаях приводит к несвоевременному выявлению патологического процесса. Новообразования яичников в общей структуре их заболеваемости составляют до 14% опухолей женских половых органов, а ООЯ (опухолевидные образования яичников) и ДЭОЯ (доброкачественные эпителиальные опухоли яичников) – до 80% всех опухолей яичников.

Несмотря на то, что доброкачественные опухоли яичников и ООЯ относятся по МКБ-10 (Международная классификация болезней) к одному коду – D27 «Доброкачественные новообразования яичников», патогенез их различен, и они вносят различный вклад в процессы перерождения в рак и формирования структуры смертности от рака половых органов. Наиболее опасными в этом плане являются ДЭОЯ (доброкачественные эпителиальные опухоли яичников), т.к. частота перерождения их в рак достаточно высока, а больные обращаются преимущественно в запущенных стадиях онкологического процесса.

Выраженная способность опухолей яичников к рецидиву, быстрому росту, озлокачеству, отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе и неудовлетворительная диагностика на ранних стадиях диктуют внедрение дополнительных методов исследования и вариантов реабилитационного лечения больных для профилактики рецидива образования в яичнике, восстановления детородной функции и улучшения качества жизни. Наиболее опасными в плане озлокачества являются эпителиальные опухоли яичников, которые впоследствии могут переродиться в рак яичников.

Вследствие несвоевременного установления диагноза, ООЯ и ДЭОЯ в 17% случаев являются причиной трансформации в злокачественное новообразование яичников, с которыми связаны высокая инвалидизация и смертность, государственные затраты на стационарное лечение, что имеет не только медико-социальное, но и экономическое значение для всех стран мира. Причем смертность от рака яичников в течение десяти лет в ряде стран мира возросла на 36,8%, то есть это каждая вторая-третья женщина с опухолями яичников.

Данная научно-исследовательская работа выполнена в рамках выполнения задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан «О программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка» от 01.07.2009 г. за №ПП-1144.

Работа выполнялась по плану научных исследований кафедры акушерства и гинекологии лечебного и медико-профилактического факультетов ТМА, программа 01070071 «Медицинские и социальные проблемы репродуктивного здоровья женщин».

В связи с выше перечисленным, установление причин и поиск новых чувствительных маркеров для диагностики и прогнозирования характера опухолей яичников, в том числе ООЯ, ДЭОЯ и злокачественных опухолей является на сегодняшний день одной из актуальных проблем в современной фундаментальной и прикладной гинекологии и онкогинекологии. Дифференциальная диагностика вида ДЭОЯ и ООЯ и, особенно, прогнозирование характера этих заболеваний до операции остаются одной из важных и нерешенных проблем в современной гинекологии, являются одним из важных критериев востребованности темы диссертации.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека». Работа выполнялась в рамках прикладного грантового проекта А-9-078 2006-2008гг. «Разработка современных эффективных методов диагностики, лечения доброкачественных опухолей яичников и профилактика их осложнений» и грантового инновационного проекта ИСС-2012-6-39 2012-2013гг. «Внедрение современных эффективных методов диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников, профилактика их осложнений».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации.** Частота опухолей яичников во всем мире возрастает и за последние 10 лет увеличилась, составляя до 19-25% от числа всех опухолей половых органов, что значительно снижает качество жизни женщин, что доказали в своих исследованиях ученые Huazhong University of Science and Technology (Корея). В исследованиях проведенных учеными из University Hospitals Leuven было установлено, что применение лапароскопических операций для удаления образований яичника требует проведения тщательного обследования для прогнозирования характера образования до операции (Белгия). Основная причина сохранения высокой распространенности и частоты опухолей яичника кроется в малосимптомном течении, отсутствии патогномичных признаков заболевания на ранних стадиях, отсутствии эффективных методов диагностики и прогнозирования. Существующие в настоящее время методы ранней диагностики ОЯ не всегда удовлетворяют клиницистов ввиду их инвазивности, низкой информативности, невозможности применения в качестве рутинных

амбулаторных исследований, согласно данным European Institute of Oncology<sup>1</sup>.

Изучение молекулярно-биологических и иммунологических исследований (p<sub>53</sub> и bcl-2) позволяют определить маркеры апоптоза, а также эндотелиального фактора роста, онкомаркера СА125, которые можно использовать для прогнозирования рецидива или процессов озлокачествления в оставшемся яичнике<sup>2</sup>.

Все это является основанием для проведения работы, посвященной изучению роли иммунной системы в развитии опухолей яичников, разработке эффективных программ ранней диагностики, прогнозирования характера образования до операции, применению малоинвазивного оперативного лечения и профилактике осложнений, что и определяет актуальность и приоритетность поставленной проблемы.

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время основные исследования, направленные на определение характера образования, исключения злокачественного новообразования в дооперационном периоде, основаны на поиске и идентификации различных молекулярно-биологических факторов, отвечающих за возникновение, рост и метастазирование опухоли с целью определения их возможной диагностической и прогностической значимости<sup>3</sup>. Одними из таких маркеров являются фактор роста эндотелия сосудов – vassal endothelial growth factor (VEGF) – важный регулятор ангиогенеза, маркеры апоптоза P<sub>53</sub> и bcl-2, цитокины IL-6 и TNF-α и др<sup>4,5</sup>.

Несмотря на большое число работ по изучению патогенеза, диагностике и прогнозированию доброкачественных образований яичников, на сегодняшний день имеется много нерешенных вопросов и проблем, требующих своего решения. Не стандартизировано дооперационное обследование больных для прогнозирования характера образования яичника, что может привести к тяжелым осложнениям – обсеменению брюшной полости содержимым из опухоли, в случае если оно злокачественное или пограничное, малигнизации в оставшемся яичнике, рецидиву образования и т.д.<sup>6</sup> Нет стандартизации оперативного лечения, а также реабилитационного лечения таких больных.

---

<sup>1</sup> Montagnana M., Lippi G., Ruzzenente O., Bresciani V., Danese E., Scevaroili S., Salvagno G. L., Giudici S., Franchi M., Guidi G. C. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass // J. Clin. Lab. Anal. – 2009. – Vol.23. – P. 331-335.

<sup>2</sup> Ходжаева А. С. Онкомаркеры СА-125 и СЕА – дифференциально-диагностический критерий сочетанных гиперпластических процессов эндо- и миометрия // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2001. - №2-3. - С. 75-76.

<sup>3</sup> Абдуллаева С. А. Некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики у больных с доброкачественными образованиями яичника и состоянии репродуктивной системы после хирургической коррекции // Рос. вест. акуш-гинеколог. - 2005. - №2. - С. 17-23

<sup>4</sup> Ryan L. P., Tseng T. F., Schriock E. D. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis // Fertil.Steril. - 2005. – Vol. 63. – P. 63.

<sup>5</sup> Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis // Experien.supple.(exs). - 2005. - Vol.94. - P. 209-231.

<sup>6</sup> Genkinger J. M., Hunter D. J., Spiegelman D., Anderson K. E. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies // Br. J. Cancer. – 2006. - Vol. 94, №5. - P. 757-762.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ.** Работа выполнялась по плану научных исследований кафедры акушерства и гинекологии лечебного и медико-профилактического факультетов Ташкентской медицинской академии по теме: «Медицинские и социальные проблемы репродуктивного здоровья женщин» (Государственный регистрационный номер 01.070071).

**Целью исследования** является определение роли нарушений иммунной системы в развитии доброкачественных эпителиальных опухолей яичников и на основании результатов разработать методы прогнозирования характера опухоли до операции и патогенетически обоснованного реабилитационного лечения, а также профилактику их осложнений.

Для достижения цели работы поставлены следующие **задачи исследования:**

изучить частоту и клинические особенности доброкачественных образований яичников у больных путем ретроспективного и проспективного анализа;

изучить роль иммунной системы в развитии опухолевого процесса путем изучения цитокинового статуса и молекулярно-биологических факторов, таких как сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) при ДЭОЯ;

определить роль маркеров апоптоза - проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка bcl-2 в патогенезе, диагностике и прогнозировании характера образования яичника до операции и риска рецидивирования опухоли у больных в послеоперационном периоде;

изучить характер кровотока в капсуле образования с прогностической целью, провести лабораторно-морфологические параллели для уточнения информативности комплексного обследования с включением онкомаркера СА-125 при эпителиальных кистомах;

определить прогностическую значимость (положительную и отрицательную прогностическую ценность), чувствительность и специфичность, предложенных тестов у пациенток с доброкачественными эпителиальными кистомами. Провести корреляционный анализ взаимосвязи клинико-лабораторных показателей для определения их информативности;

разработать и внедрить в практическое здравоохранение программу дооперационного и послеоперационного обследования больных с доброкачественными образованиями яичников и определить его эффективность. Предложить набор наиболее информативных маркеров для прогнозирования характера образования яичников до операции;

оценить экономическую эффективность внедрения в практическое здравоохранение предлагаемого алгоритма дооперационного обследования и проведения малоинвазивного оперативного лечения при доброкачественных образованиях яичников;

определить эффективность комплексной реабилитационной терапии в зависимости от гистологического типа образования яичника путем мониторинга в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли и ее осложнений.

**Объектом исследования** были 439 больных с опухолевидными образованиями яичников, доброкачественными и пограничными опухолями яичников, поступавшими на оперативное лечение.

**Предмет исследования** – сыворотка крови, перитонеальная жидкость и жидкость из кисты, ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в капсуле образования, хирургическая лапароскопия.

**Методы исследования.** Были использованы общеклинические, функциональные, иммунологические, биохимические и статистические методы исследования.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

создана впервые комплексная программа обследования больных с доброкачественными образованиями яичников до оперативного лечения, позволяющая с высокой степенью вероятности прогнозировать характер образования яичника для исключения диагностических ошибок в выборе тактики лечения;

определили результаты исследования роль иммунной системы в развитии опухолевого процесса, изучили характер дисбаланса иммунологических (цитокинов), молекулярно-биологических (VEGF) и показателей факторов апоптоза (P<sub>53</sub> и Bcl-2) в развитии ДЭОЯ.

показали, что все виды доброкачественных опухолей яичников имеют достоверно высокие показатели IL-6 и TNF-α по сравнению с контрольной группой, но при этом они характеризуются более низким содержанием, чем при злокачественных опухолях;

выявили четкую корреляционную зависимость между нарастанием в сыворотке крови и опухолевой ткани яичника факторов неоангиогенеза VEGFR-1 и VEGFR-2 и соотношения факторов апоптоза P<sub>53</sub>/bcl-2. Применение современного ультразвукового доплерометрического исследования для изучения кровотока в капсуле образования яичника и выявления неоангиогенеза позволяет прогнозировать характер образования;

высокие показатели чувствительности, специфичности, коэффициента асимметрии индексов оценка риска (ОР), оценка шансов (ОШ), информативности и рангового коэффициента позволяют рекомендовать определение VEGFR-1 и VEGFR-2, p<sub>53</sub> и bcl-2 и их соотношение P<sub>53</sub>/bcl-2 в крови и опухоли яичника в качестве маркеров для прогнозирования характера образования и возможного рецидивирования ДЭОЯ и ООЯ.

Разработана и научно обоснована реабилитационная программа ведения оперированных больных для профилактики рецидивов образования в оперированном яичнике.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

для практической гинекологии предложена, внедрена и апробирована программа дооперационного обследования больных с образованиями яичников в первичном звене и гинекологических стационарах для прогнозирования характера образования (доброкачественное или злокачественное) и решения вопроса о выборе метода (лапаротомия или лапароскопия) и объема



оперативного лечения (аднексэктомия или цистэктомия), а также прогноза дальнейшего течения;

результаты исследования оформлены в виде 3 методических рекомендаций и внедрены в практику семейных поликлиник и гинекологических стационаров в 8 районах г.Ташкента, в городах Самарканде, Алмалыке, Чирчике, Намангане, Нукусе и Карши на основе внедрения результатов инновационного грантового проекта 2012-2013гг. «Внедрение современных эффективных методов диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников, профилактика их осложнений»;

методы обследования больных с доброкачественными образованиями яичников включены в учебную программу цикла гинекология, рабочую программу и методическое пособие для преподавателей кафедр акушерства и гинекологии лечебного и медико-педагогического факультетов.

**Достоверность полученных результатов** подтверждается на основании объективных клинических, иммунологических, ультразвуковых, биохимических и статистических методов исследования.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Результаты работы имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы развития доброкачественных образований яичников. Полученные данные иммунологических исследований позволяют определить роль иммунной системы и ее дисфункции в развитии доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Применение молекулярно-биологических и иммунологических исследований ( $p_{53}$  и  $bcl-2$ ) позволяют определить маркеры апоптоза, а также эндотелиального фактора роста, онкомаркера CA125, которые можно использовать для прогнозирования рецидива или процессов озлокачествления в оставшемся яичнике. Результаты диссертационной работы имеют практическое значение т.к. предложено проведение комплексного обследования до операции с проведением УЗИ с доплерометрией для прогнозирования характера образования и проведения малоинвазивных органосохраняющих лапароскопических операций. Это позволило снизить частоту выявления злокачественных и пограничных опухолей яичников после лапароскопических операций. Выявленные нарушения в иммунной системе больных (достоверно высокие показатели IL-6 и TNF- $\alpha$ , фактора роста эндотелия и онкомаркера CA125) указывают на вероятность злокачественного характера образования яичника и требуют направления больной в онкологический стационар для радикального лечения. Предложено комплексное реабилитационное лечение после операции, которое позволило снизить частоту рецидива образования яичника.

**Внедрение результатов исследования.** Методические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение бесплодия у больных с доброкачественными образованиями яичников в послеоперационном периоде», «Предоперационная подготовка и реабилитационное лечение больных с доброкачественными опухолями яичников», которые были внедрены в практическое здравоохранение (заключение Министерства Здравоохранения РУз №17 от

26.09.2014 г.). Предложенная реабилитационная программа позволила снизить рецидивы образования яичника с 2,3 до 0,3%.

**Апробация работы.** Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены 12 научно-практических конференциях, в том числе 5 международных конгрессах, конференциях, в частности, на The 14<sup>th</sup> World congress of Gynecological Endocrinology, Firenze, 2010, 13<sup>th</sup> World Congress on Menopause, Rome, June 8-11, 2011, XVI International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation – Paris, March 28, 2011, The World Congress on BCGIP, Barcelona, Spain, may 3-6, 2012 «Building consensus out of controversies in gynecology, infertility and perinatology», на V Всемирном конгрессе по иммунопатологии и аллергии и V Европейского конгресса по астме - Москва 21-24 апреля 2007г., V съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Ташкент, 14-16 мая 2008г, республиканских конференциях в Андижане, 2010, Ургенче, 2011, Карши, 2012, Самарканде, 2013, на VIII съезде акушеров-гинекологов Узбекистана с международным участием, Ташкент, 2013, на межкафедральном совещании с участием кафедр акушерства и гинекологии ВОП, биологической и биоорганической химии, микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии(май, 2014г). Работа обсуждена на научном семинаре при научном совете (ноябрь, 2014).

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них 18 статей опубликовано в журналах утвержденных ВАК, 2 статьи в зарубежных научных журналах 15 тезисов в зарубежных научных сборниках международных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержит 191 страницу компьютерного текста, включает 21 таблицу и 31 рисунок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** показана актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов. Представлены основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** диссертации приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и диагностике доброкачественных образований яичников, состоянии иммунной системы, роли различных методов диагностики в прогнозировании характера опухоли до операции.

**Во второй главе** диссертации описаны материалы и методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы ретроспективно изучено 8527 историй болезни гинекологических больных, поступавших на оперативное лечение за период 2003-2012 годы в гинекологическое отделение, из них по поводу доброкачественных образований яичников оперировано 2775 больных. Проспективное исследование включало 439 больных, которые, по-

сле гистологического исследования капсулы образования были разделены на 4 группы: 1 группа - 141 пациентка с ДЭОЯ, 2 группа - 178 пациенток с ООЯ, 3 группа (сравнения) - 102 пациентки с другими видами ДЭОЯ, 4 группа (сравнения) – 18 больных со злокачественными и пограничными опухолями яичников. Контрольную группу составили 26 здоровых женщин.

Пациентки 4 группы поступали на оперативное лечение по поводу доброкачественного образования яичника в основном на фоне бесплодия. Гистологическое исследование капсулы удаленного образования выявило начальные признаки пограничных или злокачественных образований.

Возраст обследованных колебался от 17 до 65 лет. Средний возраст обследованных составил в 1-группе  $29,7 \pm 0,61$  лет, во 2-группе  $-27,8 \pm 0,84$  лет, в 3-группе  $-27,8 \pm 3,42$  лет, в 4-группе  $-37,4 \pm 3,42$  и в контрольной группе -  $29,5 \pm 1,37$  лет. Длительность заболевания с момента выявления образования яичника до поступления на оперативное лечение составляла от 2-3-х месяцев до 3 лет.

Общеклиническое обследование проводили по стандартной схеме предоперационного обследования. Наличие образования яичника, выявленного при гинекологическом осмотре, подтверждалось УЗИ органов малого таза. Трансвагинальную эхографию в сочетании с цветным доплерографическим картированием (ЦДК) т.е. путем энергетического доплера, осуществляли всем пациенткам с помощью прибора LOJIC-400, KL (США-Япония), используя мультислотные датчики с частотой 2,5 и 3,5 МГц, трансвагинальные датчики с частотой 5 и 7 МГц. Размеры образований яичников колебались от 6 до 15 см в диаметре. Допплерометрия интра- и экстракапсулярного кровотока проводилась до оперативного лечения для прогнозирования характера образования яичника и позволяла изучить характер кривых скоростей кровотока, индекс резистентности (ИР) в маточных, яичниковых и опухолевых сосудах, а также наличие и локализацию внутриопухолевого кровотока. Данные ЦДК оценивали и сопоставляли с уровнем опухолевого маркера СА-125 до операции, а также с показателями апоптоза P53 и bcl-2.

Определение уровня опухолевого антигена СА-125 в периферической крови производили иммуноферментным анализом на плашках тест-системой фирмы «Hoffmann La Roche» (Швейцария). В качестве верхней границы нормы была принята величина 35 ед/мл.

Концентрацию интерлейкинов IL-6 и TNF- $\alpha$  определяли в сыворотке крови, в перитонеальной жидкости и жидкости из кисты методом ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» набором реагентов А-8768, Россия, Новосибирск. Для определения содержания маркеров апоптоза – белка p53 и белка bcl-2 до операции у больных брали кровь, выделяли сыворотку крови. Во время операции осуществляли забор перитонеальной жидкости и жидкости из кисты, брали биоптаты из капсулы опухоли яичника, а также биоптат в пределах здоровой ткани яичников.

Уровень показателей апоптоза p53 и bcl-2 определяли твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе ФЕ-858 (фирмы Shanghai C3 ANTAI Diagnostics Co, LTD) с использованием набора тест систем фирмы ELISA – Австрия. Лапароскопию осуществляли всем больным с помощью комплекса аппаратуры фирмы «Wisar» (Германия). Больных к лапароскопии готовили так же, как и к лапаротомии. Обезболивание с применением спинальной анестезии и потенцирования внутривенным введением кетамина или калипсола. Оперативную лапароскопию проводили по общепринятой методике. Все удаленные ткани направляли на гистологическое исследование.

В послеоперационном периоде, с учетом результатов гистоанализа удаленного образования яичника, пациенткам назначали реабилитационное лечение, в которое входили препарат системной энзимотерапии вобензим, оральные контрацептивы в течение 3-6 месяцев циклично и с целью иммунокоррекции назначали полиоксидоний 2,0 в/м от 5 до 10 раз, иммуномодулин 1,0 в/м или тимоген 1,0 в/м.

Гистоморфологические исследования капсулы для выявления характера образования (доброкачественных, пограничных и злокачественных кистом) яичников проводили в Центре патологической анатомии (директор акад. АН РУз, проф. Абдуллаходжаева М.С., д.м.н. Турсунов Х.З.) по стандартной методике. Кусочки ткани капсулы 1×1 см, взятые из центральных и периферических частей, а также кусочки ткани яичника фиксировали в 10% нейтральном формалине или 80% спирте, заливали парафином, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки с расчетом стандартных статистических показателей ( $M$ ,  $m$ ,  $\sigma$ ) по критерию и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). Оценку информативности диагностических критериев (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая значимость) и относительного риска (RR) осуществляли по Р. Флетчер, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**В третьей главе** диссертации представлены результаты ретроспективного и проспективного исследования. Как показал анализ, за последние 10 лет частота операций по поводу ДЭОЯ колебалась от 28,9 до 34,6% от всех видов гинекологических операций, и за последние 5 лет стабильно составляла одну треть. Из года в год постепенно увеличивается частота лапароскопических операций по сравнению с лапаротомными от 77,6 до 97,1%, причем за последние 5 лет - стабильно выше 90%, что характерно для нынешнего уровня развития малоинвазивной хирургической помощи во всем мире, в том числе, и в нашей республике.

Гистологически среди ДЭОЯ чаще встречались ДЭОЯ, представленные серозными (от 49 до 67%) и муцинозными кистами (от 3 до 7%), несколько реже встречались дермоидные кисты (от 30 до 45%), редко встречалась фиб-

рома яичника (около 1,5%). ООЯ были представлены фолликулярной кистой, кистой желтого тела, эндометриоидной, пареоовариальной кистой. Пограничные и злокачественные опухоли, которые выявлялись при гистологическом исследовании капсулы удаленного образования, за период 2005-2012гг. составляли от 0,8 до 2,9% соответственно. За последние 3 года (2010-2012гг.) частота их выявления снизилась от 2,3% до 0,3% от всех операций. Это указывает на улучшение качества предоперационного обследования после внедрения в практику современных методов исследования и направления больных с пограничными и злокачественными опухолями яичников в онкологические стационары.

Проспективные исследования были проведены с 2008 по 2012гг. у 439 больных, поступавших на оперативное лечение по поводу образования яичника. Возраст обследованных колебался от 17 до 65 лет. Наиболее частым возрастом выявления образований яичников у обследованных нами пациенток был от 20 до 39 лет, всего 324 женщины (73,8%), т.е. в активном репродуктивном возрасте. Следовательно, в группу риска на развитие доброкачественных опухолей яичников входят женщины активного репродуктивного возраста от 20 до 39 лет.

В 4 группе с гистологически установленной злокачественной в начальной стадии или пограничной опухолью яичника более половины (55,5%) женщин были в молодом репродуктивном возрасте. Это свидетельствует о том, что выявление образования яичника практически в любом возрасте является показанием для тщательного дооперационного обследования для исключения злокачественных опухолей.

Сведения о соматическом анамнезе, несомненно, указывают на роль перенесенных в анамнезе заболеваний, приводящих к спонтанной форме вторичного иммунодефицитного состояния, что обуславливает повышение индекса перенесенных заболеваний в репродуктивном возрасте. Наиболее частыми из перенесенных заболеваний у женщин с ОАА были простудные заболевания верхних дыхательных путей (120%), причем 25,5% из них отмечали частые простуды в анамнезе. Частота их была достоверно выше у пациенток всех групп по сравнению с контрольной группой (38,5%,  $P < 0,05$ ). В течение жизни более двух третей обследуемых переболели такими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Детские инфекции в анамнезе были более чем у четверти больных; особенно больше у пациенток 3-группы (49,0%) с дермоидными кистами ( $p < 0,01$ ) и у пациенток 4 группы (44,4%). У 33,6% из них было 2 и более инфекционных заболевания, в том числе и вирусный гепатит. Довольно частыми заболеваниями в анамнезе у больных являлись цистит и хронический пиелонефрит, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, колит, аппендицит, холецистит, хронический гепатохолецистит) анемия и др. В целом, индекс перенесенных заболеваний в 1, 2, 3, 4 группах почти в два и более раза превышает этот показатель в контрольной группе (2,95; 1,82; 1,95; 2,33 и 1,11 соответственно).

Наличие образования яичника зачастую не имеет клинической симптоматики, в то же время клинические признаки опухолей яичников не являются специфичными для данного заболевания. Так, образование в области яичников было выявлено случайно во время профилактического осмотра у 126 (28,7%) больных, без каких-либо клинических признаков. По частоте на первом месте стоят жалобы на нарушения менструально-овариального цикла (МОЦ) у 215 (49%) женщин, на втором - частые ноющие боли внизу живота, которые часто сочетались с альгоменореей (всего у 41,8%), особенно ( $P < 0,05$ ) у пациенток 2-группы.

Изучение репродуктивной функции обследованных пациенток выявило что, по количеству родов в анамнезе меньше всего их было у пациенток 1-группы по сравнению с другими группами. У одной трети больных (149 - 33,9%) образование яичников впервые выявлено в связи с обследованием по поводу бесплодия. Частота самопроизвольных и искусственных абортс составляла в среднем 1,4 на 1 женщину и чаще отмечались в анамнезе у пациенток 2 и 4 групп. Таким образом, наиболее часто встречающимися факторами риска развития доброкачественных образований яичников: частые простудные, инфекционные и другие соматические заболевания, повышенный индекс заболеваемости, различные нарушения МОЦ и репродуктивной функции, бесплодие, частые аборты, воспалительные заболевания гениталий.

Всем обследованным пациенткам осуществляли трансабдоминальную и трансвагинальную эхографию. УЗИ позволили уже до операции предположить характер образования, особенно при простых фолликулярных, дермоидных и эндометриоидных кистах, при папиллярной кистоме, что было подтверждено при гистологическом исследовании удаленной капсулы. Так, у пациенток 2-группы с ООЯ при УЗИ дооперационный диагноз совпал с гистологическим диагнозом у 97,7%.

Допплерометрия показала, что при ДЭОЯ кровотоков, обычно, имеет периферический характер. В то же время, в тех случаях, когда имелось разрастание сосочков на внутренней поверхности капсулы опухоли (серозные папиллярные кистомы), то определялся не только периферический, но и центральный внутриопухолевой кровотоков. Периферический внутриопухолевой кровотоков был отмечен при ДЭОЯ, при ООЯ, а также во всех случаях зрелых тератом и при эндометриоидных кистах (100%), что характеризовалось определением более высокого индекса резистентности (ИР) от 0,58 до 0,71.

Специфичность определения периферического внутриопухолевого кровотока оказалась достаточно высокой - 92% при ДЭОЯ. ИР в сосудах у этих пациенток мало отличался и колебался от 0,50 до 0,55, что указывает на среднюю степень сосудистого сопротивления или среднюю степень качества кровотока в капсуле образования, а при пограничных эпителиальных опухолях от 0,40 до 0,49.

При кистах яичника не были выявлены неоваскуляризация или центральный внутриопухолевой кровотоков. Неоваскуляризация, т.е. интенсивный центральный и периферический внутриопухолевой кровотоков, чаще был выявлен при ДЭОЯ (19%), при пограничных кистах (83,4%) и при адено-

карциномах яичника. Обнаружение неоваскуляризации и снижение ИР при доплерометрии кровотока в капсуле образования яичника, свидетельствующего о развитии ангиогенеза, характерно больше для пограничных и злокачественных опухолей яичника и является специфичным тестом, а при ДЭОЯ – является фактором риска на развитие в дальнейшем осложнений.

**В четвертой главе** диссертации приводятся результаты хирургического лечения ДЭОЯ и гистологических исследований. Всем 439 пациенткам проведено оперативное удаление образования яичника. Тщательное дооперационное обследование больных для определения характера образования позволило произвести операцию цистэктомии у 413 (94%) пациенток путем лапароскопии, остальным 26 (6,0%) пациенткам была произведена лапаротомия и цистэктомия (2,7%) или аднексэктомия (3,3%). Приведены результаты сопоставления характера оперативного вмешательства, которые подтвердили высокую эффективность современной малоинвазивной лапароскопии по сравнению с традиционной лапаротомией при лечении ДЭОЯ. Также приведены результаты гистологического исследования удаленных тканей.

**В пятой главе** приведены результаты исследования состояния иммунной системы у больных с ДЭОЯ и ООЯ, некоторых показателей иммунитета. Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке периферической крови показали, что в указанных группах выявлено достоверное, более высокое значение ИЛ-6 ( $P < 0,05$ ) у женщин со злокачественными новообразованиями яичников по сравнению с показателями при ДЭОЯ, а также по сравнению с контрольной группой. Исследования показали также большую вариабельность содержания ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке периферической крови больных с ДЭОЯ. Так величина ИЛ-6 составила в среднем  $16,6 \pm 2,6$  пг/мл, а TNF- $\alpha$   $8,4 \pm 2,10$  пг/мл в 1-группе, а для группы больных со злокачественными и пограничными образованиями яичников -  $22,8 \pm 5,92$  пг/мл и  $16,5 \pm 4,8$  пг/мл соответственно.

Результаты изучения концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке периферической крови выявило достоверное повышение ( $P < 0,05$ ) уровня TNF- $\alpha$  в крови больных со злокачественными образованиями на фоне некоторого снижения уровня ИЛ-6 ( $P < 0,05$ ). Анализ показал (табл. 1), что уровень TNF- $\alpha$  в крови больных с ДЭОЯ был повышен в 1,5 раза против контроля ( $P > 0,05$ ), а в группе пациентов со злокачественными опухолями выявлено 3-кратное повышение TNF- $\alpha$  по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ) и 2-кратное повышение по сравнению с группой с ДЭОЯ ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 1.**

**Уровни ИЛ-6 и TNF-альфа в крови у больных с опухолями яичников ( $M \pm m$  пг/мл)**

Группы обследованных	TNF- $\alpha$	ИЛ-6
1 группа. Доброкачественная эпителиальная опухоль яичников (n=42)	$8,4 \pm 2,10^*$	$16,6 \pm 2,6^*$
2 группа. Опухолевидные образова-	$7,5 \pm 0,57$	$11,6 \pm 0,8^*$

ния яичников (n=12)		
3 группа. Дермоидные кисты (n=8)	9,8±0,93	13,8±1,2*
4-группа. Пограничные опухоли яичников (n=16)	16,5±4,8* ^	22,8±5,92*^
Контрольная группа (n=16)	5,45±1,6	4,46±0,83

Примечание: \* - достоверность различий между значениями исследуемых групп с контрольной группой; ^ - достоверность различий между исследуемыми группами (P<0,05)

Нами выявлено достоверное повышение (P<0,05) в крови IL-6 в группах больных доброкачественными (4-кратное повышение) и злокачественными опухолями (5-кратное) по сравнению с контролем.

Во время операции проводили забор перитонеальной жидкости и затем жидкости из кисты, где также были выявлены повышенные показатели TNF-α и IL-6. Повышение IL-6, который экспрессируется опухолевыми клетками, свидетельствует о том, что и в ООЯ, и в ДЭОЯ идут процессы пролиферации, которые могут привести в дальнейшем к малигнизации, что подтверждает необходимость оперативного удаления образований яичника.

Таким образом, нами обнаружено повышение провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α в сыворотке периферической крови, в жидкости из кисты и перитонеальной жидкости пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями, которые позволяют рассматривать их как маркер агрессивности и возможного злокачественного течения заболевания.

Наиболее перспективным на сегодняшний день является использование онкомаркера СА125. Для определения прогностической значимости онкомаркера СА125 в дооперационном обследовании больных с ДЭОЯ нами были проведены исследования у пациенток, которым планировалась хирургическая лапароскопия. Несмотря на то, что средние показатели СА125 1,2,3-группах были в пределах нормы, однако они были достоверно выше (P<0,05), чем в контрольной группе (табл.2).

**Таблица 2**

**Показатели онкомаркера СА-125 в крови при различных видах образований яичников до оперативного лечения**

Гистологический тип образования	Число обследованных	Колебания показателя СА-125		M ±m
		min	max	
1 группа. ДЭОЯ: (серозные и псевдо-муцинозные)	72	8,3	60,3	22,6±1,26*
2 группа. Кисты яичника	68	3,1	51,7	26,5±2,93*
3 группа. Зрелые тератомы (дермоидные кисты)	35	4,8	31	20,9±1,47*



4 группа. Пограничные опухоли	12	8,0	354,9	74,4±33,4* &
Контрольная группа	14	2,1	8,3	5,2±1,5

Примечание: \* - достоверно различие по сравнению с контрольной группой. (\*-P<0,01)

^ - достоверно различие по сравнению со 2 группой. (^-P<0,01)

& - достоверно различие по сравнению с 3 группой. (& - P<0,05; &&-P<0,01)

Резкий подъем уровня онкомаркера СА125 наблюдался при воспалительном процессе в яичнике, который после проведенного оперативного и реабилитационного лечения больных снизился на 15-30%, а в последующем через 4 месяца - снизился до нормы. В послеоперационном периоде отмечено снижение величины онкомаркера. Это свидетельствует о том, что одним из источников этого белка в крови являются опухолевые клетки. Прогностическая значимость онкомаркера СА125 при аденокарциноме составила 100%, при пограничных опухолях - 80%. При дермоидных кистах - только 2,9%, а отрицательная – 97,1%. У пациенток с ДЭОЯ положительная прогностическая значимость СА 125 составила 11,1%.

В целом же при доброкачественных образованиях яичников положительная прогностическая значимость определения онкомаркера СА125 составила 86,8%, что позволяет использовать его в качестве диагностического теста, позволяющего прогнозировать характер образования яичника до операции.

**Таблица 3**

**Диагностическая специфичность внутриопухолевого кровотока при различных видах образований яичника**

Гистологический тип образования	n	Периферический кровотоки		ИР	Специфичность (%)
		есть	нет		
Кисты яичника	19	17	2	0,57±0,09	90,5
Зрелые тератомы	6	6	-	0,58±0,06	100
Эндометриоидные кисты	9	9	-	0,58±0,05	100
Кистомы яичника серозные и псевдомуцинозные	24	22	2	0,55±0,08	92
Пограничные эпителиальные кистомы	5	5	-	0,45±0,04	100
Гранулезоклеточная	1	1	-	0,40±0,07	100

опухоль					
---------	--	--	--	--	--

Для определения информативности онкомаркера СА-125 для дооперационной диагностики характера образования яичника одновременно проводили комплексное УЗИ с применением доплерометрии. Снижение ИР (0,40-0,52) характеризовалось одновременным повышением значений онкомаркера СА-125 (354,9 и 283,3). В целом у пациенток 1 группы ИР был средней величины (от 0,56 до 0,60) при значениях СА-125 в пределах нормы. У пациенток 2-группы с ООЯ при УЗИ дооперационный диагноз совпал с гистологическим диагнозом при исследовании капсулы после операции у 97,7%.

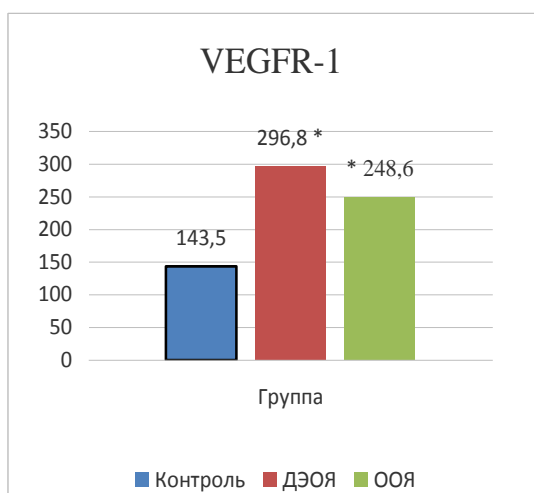
Выявлено достоверно более высокое значение IL-6 и TNF- $\alpha$  у женщин со злокачественными образованиями яичников по сравнению с показателями при ДЭОЯ, а также по сравнению с данными контроля.

Информативность исследования на онкомаркер СА125 повышается при одновременном проведении УЗИ с доплерометрией кровотока капсулы образования при дооперационном обследовании больных.

Повышение онкомаркера СА125 и обнаружение неоваскуляризации с низкими значениями ИР свидетельствует о том, что вероятно опухоль может быть злокачественной или пограничной, т.е. позволяет прогнозировать характер опухоли и решить вопрос о характере и объеме оперативного лечения.

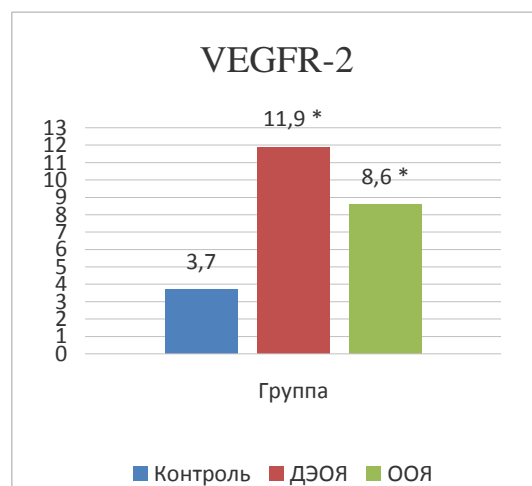
**В шестой главе** представлены результаты исследования содержания VEGF и его рецепторов в сыворотке крови и лизатах опухолевой ткани в сравниваемых группах больных женщин с ДЭОЯ и ООЯ. Анализ результатов показал, что концентрация VEGFR-1 и VEGFR-2 в сыворотке крови обследуемых пациенток существенно превышала уровень контроля - у больных с ДЭОЯ соответственно в 2,10 и 3,22 раза ( $P < 0,001$ ), а у больных с ООЯ - в 1,73 и 2,32 ( $P < 0,001$ ) раза соответственно (рис).

Сходные данные нами выявлены в тканях, из опухолей яичников, где содержание VEGFR-1 в VEGFR-2 в опухолевой ткани больных ДЭОЯ было статистически значимо выше, по сравнению с контролем в 2,1 ( $P < 0,001$ ) и 1,86 ( $P < 0,001$ ) раза, а при ООЯ – в 1,43 и 1,37 ( $P < 0,01$ ) раза соответственно.



\* -  $p < 0,05$  по отношению к контролю

**Рис. Содержание VEGFR-1 и VEGFR-2 в сыворотке крови пациентов с ДЭОЯ и ООЯ до операции**



Через 6 месяцев после эндоскопической операции у 33 (82,5%) пациенток, перенесших операцию по поводу ДЭОЯ и ООЯ, уровень в сыворотке крови VEGFR-1 и VEGFR-2 были в пределах контроля. У 7 (17,5%) пациенток из 1-группы и у 1 (2,9%) во 2-группе в послеоперационном периоде развился рецидив опухолевого образования яичника. При оценке в крови содержания VEGFR-1 и связанное с этим развитие рецидивов ДЭОЯ и ООЯ в течение 6 месяцев по показателю чувствительности составляет 74,1 и 56,0%, специфичность после операционного вмешательства – 69,2 и 10,0%. Доверительная точность (ДТ) - 60,0 и 57,1%, априорная вероятность (Р) – 0,69 и 0,68; оценка риска (ОР) - 95%; доверительный интервал (ДИ) -3,33 и 1,58; оценка шансов (ОШ) 3,89 и 2,6; информативность (ИН) - 20,0 и 19,0%, а ранговый коэффициент (РК) ДЭОЯ – 26,9 и 25,6 баллов. По показателю VEGFR-2 - чувствительность составила 63,3% и 50,0%; специфичность (СП) -70,0 и 14,3 %; ДТ - 65 и 54,3%; Р - 0,86 и 0,70; ОР - 3,48 и 1,66; ОШ - 9,89 и 3,2; ИН-36,8 и 24,0; РК-34,2 и 33,3 балла. Следует отметить, что при определении в крови факторов роста установлено, что они у женщин с ДЭОЯ были существенно выше, чем у женщин с ООЯ.

Такое различие в показателях значимости прогноза VEGFR-1 и VEGFR-2 свидетельствует о возможных различных источниках поступления этих ангиогенных факторов в сыворотку крови из тканевых структур опухолевых тканей.

В то же время, это указывает на то, что у женщин с ДЭОЯ опухолевой процесс, в большой степени, реализует свои биологические эффекты через экспрессию VEGFR-2.

**Таблица 4**

**Содержание VEGFR-1 и VEGFR-2 в сыворотке крови и лизатах из опухолевых тканей больных с ДЭОЯ и ООЯ (M±m)**

Морфологический характер заболевания (группы)	В сыворотке крови		В тканях	
	VEGFR-1, пг/мл	VEGFR-2, нг/мл	VEGFR-1, пг/мг белка	VEGFR-2, пг/мг белка

1гр. ДЭОЯ, n= 40	296,8±20,48 <sup>*</sup>	11,9±0,62 <sup>*</sup>	58,8±4,91 <sup>*</sup>	168,7±7,49 <sup>*</sup>
2гр. ООЯ, n= 35	248,6±19,39 <sup>*Δ</sup>	8,6±0,66 <sup>*Δ</sup>	40,2±2,37 <sup>*Δ</sup>	124,6±9,98 <sup>*Δ</sup>
Контроль, n= 20	143,5±8,62	3,7±0,24	28,1±0,56	90,8±8,22

Примечание: \* - P<0,05 по сравнению с контролем;

Δ - P<0,05 по сравнению с ДЭОЯ

Оценивая соотношения ангиогенных факторов, нами обнаружена четкая зависимость между содержанием VEGFR-1 и VEGFR-2 в сыворотке крови и в опухоли у женщин с ДЭОЯ, которая составила  $r = 0,74$  и  $0,86$  ( $P < 0,01$  и  $P < 0,001$ ), а слабая - у женщин с ООЯ  $r = 0,31$  и  $0,27$  ( $P > 0,1$ ).

Таким образом, высокие показатели чувствительности, специфичности, коэффициента асимметрии индексов ОР, ОШ, информативности и рангового коэффициента позволяют рекомендовать использование определения VEGFR-1 и VEGFR-2 в крови и опухоли яичника в качестве маркеров для прогнозирования характера образования и возможного рецидивирования ДЭОЯ и ООЯ.

Проведенными нами исследованиями установлено, что у женщин с ДЭОЯ и ООЯ в сыворотке крови и опухолевой ткани наблюдается высокий уровень маркеров апоптоза p53 и bcl-2, которые существенно превышают данные в контроле. Нами проведен корреляционный анализ зависимости p53 от уровня bcl-2 в крови и тканевых структурах. Установлено, что у женщин с ДЭОЯ показатель  $r$  между показателями p53 и bcl-2 был сильным и обратным как в сыворотке крови –  $r = -0,83$  ( $P < 0,001$ ), так и в опухолевой ткани –  $r = -0,86$  ( $P < 0,001$ ), а у женщин с ООЯ –  $r = -0,77$  ( $P < 0,001$ ) и –  $r = -0,79$  ( $P < 0,01$ ). Так же нами выявлена прямая сильная связь между уровнем p53 в сыворотке крови и содержанием его в опухолевой ткани, которая составила  $r = 0,82$  ( $P < 0,001$ ) и  $0,80$  ( $P < 0,001$ ) у женщин с ДЭОЯ и с ООЯ; уровень bcl-2 составил  $0,85$  и  $0,83$  ( $P < 0,001$ ) соответственно в группах.

Вместе с тем есть некоторое несоответствие между изменением уровня p53 в сыворотке крови в тканях bcl-2. Такое несоответствие может быть связано с особенностью роли bcl-2 в ингибиции активности p53 в тканях опухоли у женщин с ДЭОЯ и ООЯ. В связи с этим представляло особый интерес изучить интегральные коэффициенты между p53/ bcl-2 в сыворотке крови и тканях в сравниваемых группах женщин с ДЭОЯ и ООЯ.

Установлено, что в сыворотке крови у женщин ДЭОЯ интегральный показатель p53/ bcl-2 был ниже на  $14,3\%$  ( $P < 0,05$ ), а с ООЯ наоборот выше на  $21,4\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, а в тканях у женщин с ДЭОЯ отношения p53/bcl-2 были в пределах контроля, в тоже самое время у женщин с ООЯ превышал на  $14,3\%$  ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 5.**

**Показатели содержания в сыворотке крови и тканях маркеров апоптоза p53 и bcl-2 у женщин с ДЭОЯ и ООЯ, M±m**

Группа	В сыворотке крови			В тканях		
	p53, пг/мл	bcl-2, пг/мл	p53/ bcl- 2	p53, пг/мл	bcl-2, пг/мл	p53/ bcl-2
ДЭОЯ, n=40	0,81±0,41 <sup>*</sup> Δ	6,98±0,364 <sup>*</sup> Δ	0,12±0,003 <sup>*</sup> Δ	1,38±,071 <sup>*</sup> Δ	10,74±0,548 <sup>*Δ</sup>	0,13±0,0035 <sup>*Δ</sup>
ООЯ, n=35	0,94±0,046 <sup>*</sup>	5,64±0,310 <sup>*</sup>	0,17±0,006 <sup>*</sup>	1,98±0,110 <sup>*</sup>	12,34±0,850 <sup>*</sup>	0,16±0,005
Контроль- ная, n=20	0,66±0,034	4,85±0,241	0,14±0,005	1,13±0,060	8,26±0,725	0,14±0,004

Можно полагать, что более выраженные изменения уровня интегрального коэффициента p53/bcl-2 в сыворотке крови и более сниженный его уровень в тканях на 29,4 и 18,8% (P<0,01 и P<0,05) соответственно у женщин с ДЭОЯ по сравнению с ООЯ отличают их по форме и тяжести заболевания.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у женщин с ООЯ и ДЭОЯ в опухолевой ткани увеличиваются проапоптотический белок p53 и антиапоптотический белок Bcl-2, которые адекватно возрастают и в сыворотке крови. Различия же в степени роста этих показателей у женщин с ООЯ и ДЭОЯ, свидетельствуют о важности их патогенетической роли в прогрессировании опухолевого процесса, а также позволяют их рекомендовать для дифференциальной диагностики и прогнозирования этих заболеваний.

Значительный интерес в наших исследованиях представлял вопрос связи между показателями апоптоза p53 и bcl-2 с VEGFR-1 VEGFR-2. Анализ коррелятивных связей показал, что показатели апоптоза p53 и bcl-2, как в сыворотке крови, так и в тканях имеют прочную прямую зависимость с параметрами ангиогенеза VEGFR-1 и VEGFR-2. Так, у женщин с ДЭОЯ и ООЯ показатель p53 был связан с VEGFR-1 в сыворотке  $r=0,63$  и  $0,61$  (P<0,05), в тканях –  $r=0,81$  и  $0,80$  (P<0,01) с VEGFR-2 – у больных с ДЭОЯ  $r=0,80$  и  $,087$  (P<0,01 и P<0,001), с ООЯ –  $r= 0,77$  и  $0,83$  (P<0,01 и  $0,001$ ); bcl-2 у женщин с ДЭОЯ в сыворотке крови с VEGFR-1 –  $r= 0,77$  (P<0,01), в тканях  $r=0,85$  (P<0,001), у женщин с ООЯ соответственно  $r=0,75$  и  $,080$  (P<0,05 и  $p<0,01$ ), с показателем VEGFR-2 в сыворотке крови у женщин с ДЭОЯ и ООЯ  $r=0,85$  и  $0,80$  (P<0,01 и P<0,001), а в тканях  $r=0,89$  и  $0,83$  (P<0,001).

Следовательно, между исследуемыми показателями апоптоза в тканях и сыворотке крови с показателями неоангиогенеза существует прочная прямая корреляция как у женщин с ДЭОЯ, так и ООЯ. Исходя из полученных данных, нами разработан алгоритм прогностических факторов для дифференциальной диагностики и прогноза течения заболевания. При действии этиологического фактора, по-видимому, развиваются процессы неоангиогенеза и гипоксии, которые как следствие запускают развитие апоптоза – увеличения в крови и тканях p53 и bcl-2. От соотношения p53/bcl-2 определяется прогноз течения заболевания. При этом высокий интегральный коэффициент характерен при развитии ООЯ, наоборот, низкий интегральный коэффициент ха-

рактен для развития ДЭОЯ. Для развития ДЭОЯ также характерно высокий показатель VEGFR-2.

Разработанный алгоритм может служить для проведения мониторинга в динамике до и после лапароскопической операции в контексте с клиническими данными.

Качество и информативность дооперационного обследования больных с образованием яичников, несомненно, зависят от уровня медицинского учреждения, в которое обратилась пациентка. Не все учреждения оснащены всем необходимым оборудованием. В связи с этим нами предложены два вида алгоритма обследования женщин с образованиями яичников.

Для учреждений первичного звена (СВП или поликлиники) этот алгоритм будет традиционным с включением определения СА125. Для учреждений 2 и 3 уровня (консультативная поликлиника при РМО, городские поликлиники, центры) алгоритм, несомненно, информативней, шире и позволяет применять для прогнозирования современные методы исследования, такие как УЗИ с доплерометрией кровотока в капсуле образования, определение цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$ , онкомаркера СА125, маркеров апоптоза Р-53 и bcl-2.

Внедрение этих алгоритмов обследования и прогнозирования позволяет дифференцированно подходить к выбору учреждения для лечения, метода и объема оперативного лечения и назначения реабилитационного лечения в зависимости от гистологического исследования капсулы удаленного образования. Показателем качества прогноза образования яичника до операции служит результат гистологического исследования капсулы образования с окончательным диагнозом. В наших исследованиях расхождение прогностического и окончательного диагноза составило 0,3%, т.е. снизилось после внедрения алгоритма обследования почти в 8 раз.

**В седьмой главе** представлены результаты проведенного реабилитационного лечения. Восстановление фертильности было отмечено у 70,6% (у 24 из 34 пациенток с бесплодием) в ближайшие 6 месяцев после операции. До внедрения предложенного реабилитационного лечения нами выявлены рецидивы образования в 10,7% случаев (8 больных). После проведения традиционного реабилитационного лечения рецидив выявлен только в 2-х случаях (4,8%), а после проведенного комплексного реабилитационного лечения с иммунокорректирующей терапией рецидивов не было выявлено в течение 18 месяцев после операции, что указывает на эффективность предложенного лечения.

Таким образом, в послеоперационном периоде возможны рецидивы образований в яичнике, и не только в оперированном ранее, но и в интактном яичнике, что свидетельствует о важности реабилитационного лечения.

**Экономическая эффективность.** Применение предложенного нами метода обследования больных с ДЭОЯ, позволяет проводить малоинвазивную операцию лапароскопию вместо лапаротомии, сократить расходы на медикаменты, наркотические препараты для обезболивания во время операции, т.к. применяется спинальная анестезия с потенцированием кетамином в/в, вместо

интубационного наркоза с ИВЛ, на медикаменты в послеоперационном периоде, сократить койко-дни с 5-6 дней до 1-2 дней.

Подсчет экономической эффективности проводили по формуле, предложенной Шамшуриной Н.Г и соавт. (2008). «Анализ минимизации затрат (cost minimization analysis CMA)» по формуле:

$CMA = C_T - C_{Лс}$ , где CMA – сумма минимизации затрат на 1 больную,  $C_T$  – стоимость затрат на 1 больную при традиционном оперативном лечении,  $C_{Лс}$  – стоимость затрат на 1 больную при лапароскопическом оперативном лечении. Стоимость затрат на лечение 1 больной рассчитывается из соотношения  $(СКД \times 5) + СМУ$ , где СКД – стоимость койко-дня, СМУ – стоимость медицинских услуг (операция, наркоз, медикаменты, услуги, лабораторные исследования). В среднем экономическая эффективность, рассчитанная исходя из цен, определенных по стоимости платных услуг (стоимость операции лапароскопии, наркоза, койко-дней, медикаментов) в ГРК №9, составляет около 180 тысяч сум на 1 больную, тогда как при плановой лапаротомии с интубационным наркозом и послеоперационном ведении расход на 1 больную составляет – 360-380 тысяч сум, т.е. в среднем экономия составляет около 180-200 тысяч сум.

Результаты наших исследований позволили определить информативность маркеров апоптоза P53 и bcl-2 и определение содержания VEGF, которые являются перспективными. Они могут быть использованы при сомнительных результатах онкомаркера СА-125 или расхождении данных доплерометрии и величины онкомаркера.

Предложенный нами алгоритм обследования внедрен в семейных поликлиниках г.Ташкента. Проведены мастер-классы в 8 РМО с привлечением врачей-гинекологов и онко-гинекологов родильных комплексов и поликлинического звена этих районов, Городского и Республиканского перинатальных центрах.

Алгоритм обследования также внедрен в 4-х организациях города Самарканда (3 РМО и консультативная поликлиника), где проведены мастер-классы по внедрению метода обследования в практику, в РМО городов Карши, Алмалык, Чирчик, Наманган и Нукус.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре гинекологических операций частота вмешательств по поводу доброкачественных опухолей яичников составляет одну треть. Более 90% доброкачественных образований яичников удаляется путем лапароскопии в гинекологических стационарах, оснащенных лапароскопом, что позволяет провести органосохраняющее лечение.

2. За последние 12 лет отмечено «омоложение» возраста пациентов с доброкачественными образованиями яичников, который составляет от 20 до 40 лет (73,8%). Частота ДЭОЯ составляет 32,1% от всех доброкачественных образований яичников. Учитывая, что именно при эпителиальных опухолях

яичника имеется риск развития рака яичника, необходимо до операции прогнозировать характер образования.

3. Среди факторов риска развития доброкачественных образований яичников важное место занимает дисфункция показателей иммунной системы, что свидетельствует о важности их патогенетической роли в прогрессировании опухолевого процесса. Все виды доброкачественных опухолей яичников имеют достоверно высокие показатели IL-6 и TNF- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой, но при этом они характеризуются более низким содержанием провоспалительных интерлейкинов, чем при злокачественных опухолях. Высокий уровень IL-6 и TNF- $\alpha$  при злокачественных новообразованиях яичников позволяют рассматривать их как маркер агрессивности и злокачественности течения заболевания.

4. У женщин с доброкачественными образованиями яичников увеличиваются проапоптотический белок p53 и антиапоптотический белок bcl-2, однако, изменение этих маркеров апоптоза непропорциональное в сыворотке крови и тканях при ООЯ и ДЭОЯ. Изменение соотношения маркеров апоптоза свидетельствует о нарушении иммунологического контроля и повышении процессов пролиферации, способствующих развитию опухолевого процесса. Увеличение параметров апоптоза (p53 и bcl-2) в крови и тканях опухоли, и различия в степени роста этих показателей у женщин, особенно с ДЭОЯ, позволяют рекомендовать их для дифференциальной диагностики и прогнозирования осложнений и рецидивирования образований в яичнике.

5. Прогноз течения заболевания определяется величиной интегрального показателя - соотношения p53/bcl-2. При этом высокий интегральный коэффициент характерен при развитии ООЯ, и наоборот, низкий интегральный коэффициент характерен для развития ДЭОЯ. Для развития ДЭОЯ также характерно наличие высокого показателя VEGFR-2.

6. Определение внутриопухолевого кровотока и неоваскуляризации в капсуле образования яичника путем доплерометрии позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать доброкачественный (специфичность 92%) или злокачественный характер образования (специфичность 80%). Выявление неоваскуляризации в капсуле образования яичника ухудшает прогноз, может быть признаком малигнизации образования и указывает на предпочтение лапаротомного доступа к оперативному лечению по сравнению с лапароскопическим. Определение онкомаркера СА-125 может быть использовано только в комплексе с другими методами дооперационного обследования.

7. Комплексное обследование, включающее определение онкомаркера СА-125, УЗИ с доплерометрией кровотока капсулы образования, определение VEGF и его рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2, p53 и bcl-2, определение интерлейкинов IL-6 и TNF- $\alpha$  позволяют прогнозировать характер образования (доброкачественное или злокачественное) еще до операции и решить вопрос о методе оперативного лечения и его объеме. При выявлении повышенных до операции показателей СА-125, p53 и bcl-2 и отсутствии снижения их величины после операции необходима консультация онкогинеколога



для решения вопроса о рецидиве образования и дальнейшего наблюдения и лечения.

8. Реабилитационное лечение после операции способствует снижению частоты рецидива образований яичника. Удаление доброкачественного образования яичника и проведение реабилитационной терапии способствует восстановлению репродуктивной функции. Экономическая эффективность от применения малоинвазивного лапароскопического органосохраняющего оперативного лечения по сравнению с традиционным составляет в среднем на 1 больную 180 тысяч сум.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.18.01 AT THE TASHKENT PEDI-  
ATRIC MEDICAL INSTITUTE ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE  
OF DOCTOR OF SCIENCES**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**ABDULLAYEVA LAGIYA MIRZATULLAYEVNA**

**PREDICTION NATURE OF MASSES AND PREVENTION COMPLICA-  
TIONS OF BENIGN EPITHELIAL OVARIAN TUMORS**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology  
(Medical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

## Tashkent – 2014

**The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number 30.09.2014/B2014.5.Tib314.**

Doctoral dissertation is carried out in Tashkent medical academy.

The full text of doctoral dissertation is placed on web page of scientific council 16.07.2013.Tib.18.01. at the Tashkent pediatric medical institute at [http: www. tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific council [www tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on Information-educational portal “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

**Scientific  
consultant:**

**Babadjanova Guldjahan Sattarovna**  
doctor of medical sciences, professor

**Official  
opponents:**

**Najmutdinova Dilbar Kamariddinovna**  
doctor of medical sciences, professor

**Negmatdjanov Bokhodur Boltaevich**  
doctor of medical sciences, professor

**Atakhanova Nigora Ergashevna**  
doctor of medical sciences, professor

**Leading  
organization:**

Academician V.I.Kulakov’s Scientific center of Obstetrics, gynecology and perinatology, Federal State budget institution, Russian Federation

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 at \_\_\_\_\_ at the meeting of scientific council number 16.07.2013.Tib.18.01. at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14 e-mail: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com)) .

Doctoral dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent pediatric medical institute № \_\_\_\_\_, it is possible to review it in IRC (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14 ) email: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com)).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 year

(mailing report \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2014 year)

**A.V.Alimov**  
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

**E.A.Shamansurova**

Scientific secretary of scientific council on award  
of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

**S.N.Sultanov**

Chairman of scientific seminar under scientific  
council on award of scientific degree of doctor  
of sciences, MD, professor

## **ANNOTATION OF DOCTORAL DISSERTATION**

**Topicality and demand of the subject of dissertation.** Pelvic masses - one of the most frequent pathologies occurring in women of reproductive, premenopausal and postmenopausal age. Absence of symptoms not only at early, but in the later stages of the disease in many cases leads to untimely identification of pathological process. Adnexal masses in the general structure of their morbidity consist of 14% of pelvic masses, and TFO (tumor formation of ovary) and BEOT (benign epithelial ovarian tumors) - up to 80% of all ovarian tumors.

Despite of the fact that benign ovarian tumors and OTF are in one code in ICD-10 (International classification of diseases) - D27 "Ovarian Tumors", their pathogenesis is different, and they make a different contribution to the process of neoplastic transformation and structure of mortality from pelvic cancer. In light of this fact, the most dangerous are benign epithelial ovarian tumors (BEOT), the frequency of their cancer transformation is quite high, and patients admit mainly in neglected stages.

Demonstrated ability to relapse of ovarian tumors, rapid growth, malignancy, lack of clear understanding of the etiology and pathogenesis and poor diagnosis in the early stages dictate the introduction of additional methods of research and rehabilitation treatment options for patients to relapse, restore fertility and improve quality of life. In terms of malignancy, the most dangerous are epithelial ovarian tumors, which in consequence may develop into cancer.

TFO and BOT transform into ovarian malignancy in 17% of cases, due to untimely diagnosis, which are associated with high morbidity and mortality, public spending for inpatient treatment that is not only medical and social, but also economic importance for all countries. Mortality from ovarian cancer for ten years in a number of countries increased by 36.8%, i.e. it is every second or third woman with ovarian tumors.

The research work carried out within the framework of the achievement of the set by the Decree of the President of Republic of Uzbekistan "Program on measures for further intensification and increase of efficiency of work held on strengthening of reproductive health of the population, birth of healthy child" 01.07.2009, № PD-1144.

In connection with listed above, problems of identification the causes and searching for new sensitive markers for the diagnosis and prediction of ovarian tumors, including TFO, BOT and malignant tumors are one of the most pressing in fundamental and applied modern gynecology and gynecological oncology for today. Differential diagnosis of type BEOT and TFO especially prediction of these diseases before surgery remain one of the most important and unsolved problems

in modern gynecology and one of the important criteria demand the dissertation topic.

**Conformity of research to priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan.** This work was performed in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan GSTP-9 "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases". The work was performed under the project grant application A-9-078 2006 - 2008. "The development of modern, efficient methods of diagnosis, treatment of benign ovarian tumors and prevention of its complications" and innovative project grant ISS-2012-6-39 2012-2013. "Introduction of modern methods of diagnosis and effective treatment of benign ovarian tumors, prevention of complications".

**Review of international scientific researches on the subject of dissertation** Scientists of Huazhong University of Science and Technology approved that frequency of ovarian tumors is increasing worldwide and in the last 10 years has increased, making up 19-25% of all tumors of the reproductive organs, which greatly reduces the quality of life of women (Korea). Application of laparoscopic surgery to remove ovarian formations according to scientists of University Hospitals Leuven requires a thorough examination to predict the type of masses before surgery (Belgium). The main reason for retaining a high prevalence and incidence of ovarian tumors lies in asymptomatic course, the absence of pathognomonic signs of the disease in its early stages, the absence of effective methods of diagnosis and prognosis. Currently available methods for early diagnosis of benign tumors do not always satisfy clinicians because of their invasiveness, low information content, inability to use as a routine outpatient studies according to the data of European Institute of Oncology<sup>1</sup>.

Identified abnormalities in the immune system of patients (significantly high levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ , vascular endothelial growth factor and tumor marker CA125) indicate the probability of malignancy of the ovary and formations require referral to an oncological hospital for radical treatment. Comprehensive rehabilitation treatment after surgery had proposed, which would reduce the frequency of recurrence of ovarian formations<sup>2</sup>.

All this are the basis for studies of the role of the immune system in the development of ovarian tumors, the development of effective early detection programs, forecasting of type of tumor prior to surgery, the use of minimally invasive

---

<sup>1</sup> Montagnana M., Lippi G., Ruzzenente O., Bresciani V., Danese E., Scevaroli S., Salvagno G. L., Giudici S., Franchi M., Guidi G. C. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass // J. Clin. Lab. Anal. – 2009. – Vol.23. – P. 331-335.

<sup>2</sup> Ходжаева А. С. Онкомаркеры СА-125 и СЕА – дифференциально-диагностический критерий сочетанных гиперпластических процессов эндо- и миометрия // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2001. - №2-3. - С. 75-76.

surgical treatment and prevention of complications determines the relevance and priority of the problem.

**Degree of study of problem.** Currently, main researches aimed on determining of various molecular biological factors responsible for the genesis, growth and metastasis of tumor type, exclusion of its malignancy in the preoperative period, searching and identification of their possible diagnostic and prognostic value<sup>1</sup>. One of these markers is vascular endothelial growth factor - vassal endothelial growth factor (VEGF) - an important regulator of angiogenesis, apoptosis markers p53 and bcl-2, cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$ , etc<sup>2,3</sup>. Despite of the large number of studies of the pathogenesis, diagnosis and prediction of ovarian masses, there are many unresolved issues and problems today. There is no standardized preoperative examination of patients for prediction of the nature of ovarian formations, which leads to serious complications - abdominal colonization with tumor substance, rather it malignant or borderline, malignancy of leaved ovary, relapse of formation, etc. Standardization of surgical treatment and rehabilitation treatment of such patients is not available<sup>4</sup>.

**Connection of dissertational research with the plans of scientific-research works** was carried out according to research plan of obstetrics and gynecology department for treatment and preventive health departments of Tashkent Medical Academy on the theme "Health and social issues of reproductive health of women" (state registration number 01.070071).

**Purpose of research** is to determine the role and nature of disorders of the immune system in the development of benign epithelial ovarian tumors and according to the results of research to work out methods for prediction nature of tumor before surgery and according to pathogenesis work out rehabilitation treatment, and prevention complications.

**Tasks of research:**

examine the types, frequency, clinical picture of benign ovarian tumors by retrospective and prospective analysis;

examine the role of the immune system in the developing tumors investigation of the cytokine status and molecular-biological factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) in BEOT;

---

<sup>1</sup> Абдуллаева С. А. Некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики у больных с доброкачественными образованиями яичника и состояние репродуктивной системы после хирургической коррекции // Рос.вест. акуш-гинеко. - 2005. - №2. - С. 17-23.

<sup>2</sup> Ryan L. P., Tseng T. F., Schriock E. D. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis // Fertil.Steril. - 2005. – Vol. 63. – P. 63.

<sup>3</sup> Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pamological angiogenesis // Experien .supple.(exs). - 2005. - Vol.94. - P. 209-231.

<sup>4</sup> Genkinger J. M., Hunter D. J., Spiegelman D., Anderson K. E. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies // Br. J. Cancer. – 2006. - Vol. 94, №5. - P. 757-762.

determine the role of apoptosis markers - proapoptotic protein p53 and anti-apoptotic bcl-2 protein in the pathogenesis, diagnosis and prediction of ovarian formations before surgery and the risk of tumor recurrence in patients in the post-operative period;

examine the nature of blood flow in the formation capsule for prognosis, to conduct laboratory and morphological parallels for clarifying informative comprehensive survey including tumor marker CA-125 in epithelial cystoma;

determine the predictive value (positive and negative predictive value), the sensitivity and specificity of the proposed tests in patients with benign epithelial cystoma. Conduct correlation analysis of clinical and laboratory parameters inter-relations for determination their informational content;

develop and implement a practical public health program of the preoperative and postoperative examination of patients with benign tumors of the ovaries and determine its effectiveness. Propose a set of the most informative markers to predict the nature of ovarian formations prior to surgery;

assess the cost-effectiveness of implementation proposed algorithm of pre-operative examination and minimally invasive surgical treatment of benign ovarian masses in practical public health;

determine the effectiveness of comprehensive rehabilitation therapy, depending on the histological type of ovarian masses by monitoring in the postoperative period; to prevent recurrence of the tumor and its complications.

**Objects of research** are 439 patients with ovarian masses, benign and borderline tumors of ovary, which were admitted for surgery.

**Subject of research** - serum, peritoneal fluid and fluid from cyst, ultrasound with Doppler velocimetry of blood flow in the capsule of formation, surgical laparoscopy.

**Research methods.** Clinical, functional, immunological, biochemical and statistical methods were used.

**Scientific novelty of dissertational research** of the thesis research are following:

comprehensive examination of patients with benign ovarian tumors prior to surgery is carried out for the first time, allowing a high degree of probability to predict the nature of the formation of the ovary for avoiding diagnostic errors in the selection of treatment methods;

results of the study facilitate to determine the role of immune system in development of the tumor process, to examine the nature of immunological imbalance parameters (cytokines), molecular biology (VEGF), and apoptosis factors (P53 and Bcl-2) in the development of BEOT;

it was shown that all kinds of benign ovarian tumors had significantly higher levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  as compared with the control group, but they have a lower content than in malignant tumors. A clear correlation had revealed between increasing of an ovarian neoangiogenesis factors VEGFR-1 and VEGFR-2 and P53/Bcl-2 apoptosis factors ration in serum and tumor tissue. Application of modern ultrasound Doppler studies to examine blood flow in the ovarian formation capsule and identify neoangiogenesis allows predicting the nature of education.

high rates of sensitivity, specificity, the coefficient of asymmetry indices assessment of risk (AR), odds ratio (OR), informative and rank coefficient allow us to recommend the definition of VEGFR-1 and VEGFR-2, p53 and bcl-2 and their ratio P53 / bcl-2 in blood and ovarian cancer as markers for predicting the nature of formations and possible recurrence of BETO and TFO;

rehabilitation program of operated patients for relapse prevention of formation in the operated ovary developed and scientifically validated.

**Practical results of research** are as follows:

for practical gynecology proposed, implemented and tested a program of pre-operative examination of patients with ovarian formations in primary care and gynecological hospitals to predict the nature of formation, the choice of method and volume of surgical treatment, as well as forecast currency of disease. Conducting minimally invasive laparoscopic removal of BOT provides a cost-effectiveness in the form of reducing the cost of medical services, medicines, bed-days, which make up an average of 1 180 000 sum per patient. A differentiated program of rehabilitation treatment after the removal of BOT and histological diagnosis were proposed, tested and implemented.

results of the study presented in the form of 3 guidelines and put into practice family clinics and gynecological hospital in 8 districts of Tashkent, in Samarkhand, Almalyk, Chirchiq, Namangan, Nukus and Karshi cities - based on implementation of the results of innovation grant project 2012-2013 "The introduction of modern methods of diagnosis and effective treatment of benign ovarian tumors, prevention of complications". Methods of examination of patients with benign tumors of the ovaries included in the curriculum cycle on gynecology, work program and handbook for teachers of obstetrics and gynecology department for treatment and health teaching faculties

**Reliability of the obtained results** is confirmed on the basis of objective clinical, immunological, ultrasonic, biochemical and statistical methods.

**Theoretical and practical value of results of research.** The results have impact to the work of theoretical medicine as reveal significant pathogenetic mechanisms of benign tumors of the ovary. The obtained data allowed immunological studies to determine the role of the immune system and its dysfunction in the development of benign tumors and TFO. Application of molecular biological and immunological studies (p53 and bcl-2) allowed defining markers of apoptosis, and vascular endothelial growth factor, tumor marker CA125, which can be used for prediction of the recurrence of malignancy or processes in leaved ovary. Results of the thesis have practical importance because suggest to conduct a comprehensive survey with ultrasound Doppler velocimetry before surgery for prediction the nature of formations and presenting minimally invasive laparoscopic surgery. This will reduce the frequency of detection of malignant and borderline ovarian tumors after laparoscopic surgery. Identified abnormalities in the immune system of patients (significantly high levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ , vascular endothelial growth factor and tumor marker CA125) indicate the probability of malignancy of the ovary and formations require referral to an oncological hospital for radical treatment.



Comprehensive rehabilitation treatment after surgery had proposed, which would reduce the frequency of recurrence of ovarian formations.

**Realization of research results.** "Diagnosis, prevention and treatment of infertility in patients with benign ovarian tumors in the postoperative period", "Pre-operative treatment and rehabilitation of patients with benign ovarian tumors" guidelines were implemented in practical public health (decision №17 of Ministry of Health of RUz from 29/09/2014). The proposed rehabilitation program has reduced the recurrence of ovarian tumors from 2.3 to 0.3%.

**Approbation of work.** The main provisions contained in the thesis presented and reported in 12 scientific conferences, including 5 international congresses, conferences, particularly, The 14th World congress of Gynecological Endocrinology, Firenze, 2010; 13th World Congress on Menopause, Rome, June 8-11.,2011; XVI International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation - Paris, March 28, 2011; The World Congress on BCGIP, Barcelona, Spain, may 3-6, 2012 «Building consensus out of controversies in gynecology, infertility and perinatology»; The V<sup>th</sup> World Congress on immunopathology and allergies and V<sup>th</sup> European Congress of asthma - Moscow on 21-24 April 2007; V-congress of oncologists and radiologists of CIS countries. - Tashkent, May 14-16, 2008; national conferences in Andijan, 2010; Urgench, 2011; Karshi, 2012; Samarkand, 2013; VIII-Congress of Obstetricians and Gynecologists of Uzbekistan with international participation, Tashkent, 2013; at interdepartmental meeting of obstetrics and gynecology department for GPs, biological and bioorganic chemistry, microbiology and virology with the course of immunology, May 2014.

**Publication of results.** On the topic of the thesis are published 50 scientific papers, 18 of them in journals declared by SAC, 2 articles in foreign scientific journals and 15 abstracts in books and journals of world scientific congresses and conferences.

**Structure and volume of dissertation.** Thesis includes an introduction, seven chapters, conclusions and practical recommendations, bibliography, contains 191 computer text pages, and includes 21 tables and 31 figures.

## MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

**Introduction:** here explained the relevance of the thesis topic, formulated the goal and objectives of the study, elucidated scientific novelty and scientific-practical significance of the results, presented basic provisions for the defense.

**First chapter** of the dissertation consist systematic literature review. In this review described the current data on the epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnosis of benign ovarian tumors, the immune system status, the role of different diagnostic methods in predicting the type of the tumor before surgery.

**Second chapter** of the thesis describes the materials and methods. In accordance with the objectives and tasks of the work retrospectively studied 8527 histories of gynecological patients admitted to surgery for the period 2003-2012 in the gynecology department, where 2775 patients operated cause of BOT. A prospective study included 439 patients, who after histological survey of the tumor capsule

were divided into 4 groups: 1 group - 141 patients with BEOT, 2 group - 178 patients with TFO, 3group (comparison) - 102 patients with other types of BOT, 4group (comparison) - 18 patients with malignant and borderline ovarian tumors.

Control group consisted of 26 healthy women.

Patients of 4<sup>th</sup> group had surgical treatment for benign ovarian tumors mainly due to infertility. Histological examination of remote tumor capsule revealed education early features of borderline or malignant tumors.

Age of surveyed ranged from 17 to 65 years. The median age of women in 1<sup>st</sup> group  $29,7 \pm 0,61$  years, in the 2-group  $27,8 \pm 0,84$  years, in the 3-group  $27,8 \pm 3,42$  years, in the 4-group  $37,4 \pm 3,42$  and in the control group  $29,5 \pm 1,37$  years. Duration of the disease before detection of ovarian tumor till entering the surgical treatment ranged from 2 - 3 months to 3 years.

Physical examination was performed by the standard procedure of preoperative examination. Presence of ovarian tumor revealed during pelvic examination, was confirmed by pelvic ultrasound. Transvaginal ultrasonography combined with color Doppler mapping (CDM) i.e. by power Doppler, was performed in all patients on LOJIC-400, KL device (US-Japan), using multifrequency transducers with a frequency of 2.5 and 3.5 MHz, transvaginal transducers with a frequency of 5 and 7 MHz. Dimensions of ovarian tumors ranged from 6 to 15 cm in diameter. Doppler scanning of intra-and extracapsular blood flow was performed before surgery to predict the type of formation and allowed to study ovarian type according to data of blood flow velocities, resistance index (RI) in the uterine, ovarian and tumor vessels, presence and location of intratumoral blood flow. DCM data were evaluated and compared with the level of the tumor marker CA-125 before surgery, as well as apoptosis markers P53 and bcl-2.

Analyzing of tumor antigen CA-125 level in the peripheral blood was performed on plates immunoassay test system «Hoffmann La Roche» company (Switzerland). The upper limit of normal value was adopted 35 U / ml.

The concentration of interleukins IL-6 and TNF- $\alpha$  was determined in serum, peritoneal fluid, and fluid from cysts using the ELISA test kits "Vector-Best" with set of reactants A-8768, Russian, Novosibirsk. Markers of apoptosis - p53 and bcl-2 protein were surveyed in serum prior to surgery. Peritoneal fluid and the fluid from the cyst, biopsies of ovarian tumor capsule and biopsy within the healthy ovarian tissue were taken during surgery.

Levels of apoptosis markers p53 and bcl-2 were determined by solid-phase analyzer immunoassay FE-858 (manufactured by Shanghai C3 ANTAI Diagnostics Co, LTD) using a set of test systems of the ELISA - Austria. All patients underwent laparoscopy using of complex equipment «Wisar» company (Germany). Patients were prepared for laparoscopy as well as to the laparotomy. Spinal anesthesia and intravenous ketamine potentiation or Kalipsol were used. Laparoscopy was performed by the standard technique. All remote tissues were sent to histological examination.

Rehabilitation treatment was prescribed to patients according the results of histological analyses of ovarian tumor in postoperative period, which included systemic enzyme therapy "Vobenzim", oral contraceptives for 3-6 months cyclically,

immune therapy “Polioksidony” 2.0 i/m 5 - 10 times, “Immunomoduline” 1.0 i/m or “Timogen” 1.0 i /m.

To identify the type of the tumor capsule (benign, borderline and malignant cyst) histomorphological study was performed at the Center of Pathology (Head Acad. of Uzbek Academy of Sciences, prof. Abdullahodjaeva M.S., MD Tursunov H.Z.) on standard techniques. Pieces of capsule tissue 1×1 cm, taken from the central and peripheral parts as well as pieces of ovarian tissue was fixed in 10% neutral formalin and 80% ethanol, embedded in paraffin, sections were stained with hematoxylin and eosin.

Data obtained in the study were subjected to statistical processing on a PC Pentium-IV using the software package Microsoft Office Excel-2003, including the use of built-in functions of statistical processing of the calculation of standard statistical indicators (M, m,  $\sigma$ ) and by the equality of the population variance (F - Fisher's exact test). Assessment of the informative diagnostic criteria (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value) and relative risk (RR) was carried out by P.Fletcher, differences were considered statistically significant at  $p < 0,05$ .

**Third chapter** of the thesis presents the results of retrospective and prospective studies. The analysis showed that over the past 10 years, the frequency of operations at the BOT ranged from 28.9 to 34.6% of all types of gynecological surgery, and it consists of one-third from all for the past 5 years. Frequency of laparoscopic surgery compared to laparotomic gradually increasing from 77.6 to 97.1% year after year, and for the last 5 years - consistently above 90%, which is typical for the current level of development of minimally invasive surgical care worldwide, including our country.

Histologically, among BOT were BEOT, of which were serous in 49 to 67% cases, mucinous cystoma in 3 to 7%, dermoid cysts in 30 to 45%, rarely ovarian fibroma (about 1.5%). TFO include follicular cyst, corpus luteum, endometrial, paraovarian cysts. Related and malignant tumors were detected by histological examination of the capsule ranged between 0.8 and 2.9%, respectively during the period 2005 to 2012. Frequency of diagnosis decreased from 2.3% to 0.3% of all surgeries over the past 3 years (2010-2012). This points us on the improvement of quality of preoperative examination after the implementation in practice of modern methods of investigation and referral patients with related and malignant ovarian tumors to oncological hospitals.

Prospective studies were carried out from 2008 to 2012y. in 439 patients, who admitted to the surgery due to ovarian tumors. Age of surveyed ranged from 17 to 65 years. Ovarian tumors were diagnosed in women in the age from 20 to 39 years, frequently, total number - 324 women (73.8%), i.e. in the active reproductive age. It means that risk for benign ovarian tumors includes women of active reproductive age (from 20 to 39 years).

In 4<sup>th</sup> group, cancer in initial stages or related ovarian tumor were histologically verified at more than half (55.5%) of young women in childbearing age.

Thus, detection of ovarian tumors in almost any age is an indication for a thorough preoperative examination for exclusion of malignancy.

Information about of the somatic history undoubtedly points on the role of diseases causing spontaneous form of secondary immunodeficiency conditions that increases the illness index in the reproductive age. Upper respiratory tract infections (120) were the most frequent. Their frequency was significantly higher in patients of all groups compared with the control group (38.5%,  $p < 0.05$ ). More than two-thirds of surveyed had been ill with such diseases of the upper and lower respiratory tract during their life. More than a quarter of the patients had infections in infancy; particularly in patients of 3<sup>rd</sup> group (49.0%) with a dermoid cyst ( $p < 0.01$ ) and in 4<sup>th</sup> group patients (44.4%). Two or more infectious diseases, including viral hepatitis had 33.6% of them. Quite frequent diseases in the history of the patients were chronic pyelonephritis and cystitis, diseases of the gastrointestinal tract (chronic gastritis, colitis, appendicitis, cholecystitis, and chronic hepatocholecystitis), anemia, etc. In general, the illness index in groups 1,2,3,4 almost in two times or more higher than in the control group (2.95, 1.82, 1.95, 2.33 and 1.11 respectively).

Ovarian tumors often have not clinical symptoms or nonspecific symptoms. Thus, ovarian tumors were found occasionally during a routine inspection in 126 (28.7%) asymptomatic patients. Complaints about malfunction of the menstrual - ovarian cycle (MOC) in 215 (49%) women are in the first place, on the second - frequent aching pain in the abdomen, which are often combined with algomenoreya (almost at 41.8%), especially in patients of 2<sup>nd</sup> group ( $P < 0.05$ ).

Study of reproductive function revealed that patients of 1<sup>st</sup> group had least number of labors in history compared with other groups. In one-third of patients (149 - 33.9%) admitted with infertility were revealed ovarian tumors for the first time. Spontaneous and induced abortions averaged 1.4 per 1 woman and were in patients of 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> groups. Thus, the most common risk factors for benign ovarian tumors: frequent colds, infections and other somatic diseases, increased morbidity index, various malfunctions of the MOC and reproductive function, infertility, frequent abortions, inflammatory diseases of the genitals.

All patients have underwent transabdominal and transvaginal ultrasonography. Ultrasonography allowed supposing type of tumor, especially simple follicular, dermoid cysts and endometriosis, in papillary cystoma, which were confirmed by histological examination of the removed capsule. Thus, preoperative ultrasound diagnosis of TFO coincided with the histological diagnosis in 97.7% in patients of 2<sup>nd</sup> group.

Doppler mapping showed typical peripheral blood flow in BEOT. At the same time, in those cases where there was proliferation of papillae on the inner surface of the tumors capsule (papillary serous cystoma) was determined not only peripheral, but also the central intratumoral blood flow. Peripheral intratumoral blood flow was found in BEOT, TFO, as well as in all cases of mature teratomas and endometrial cysts (100%), which were characterized by the definition of a higher resistance index (RI) from 0.58 to 0.71.

Specificity of peripheral intratumoral blood flow was quite high - 92% in BEOT. RI in the vessels of these patients slightly differed from 0.50 to 0.55, which indicated on average degree of vascular resistance, or the average degree of blood flow in tumor capsule, and at the related epithelial tumors rated from 0.40 to 0.49.

Neovascularization or central intratumoral blood flow, were not identified in ovarian cysts, i.e. intense central and peripheral intratumoral blood flow were detected more frequently in BEOT (19%), in related cystoma (83.4%) and ovarian adenocarcinomas. Neovascularization and decreased RI in ovarian tumor capsule during Doppler mapping, indicates on the development of angiogenesis, which is more typical for related and malignant ovarian tumors and becomes, which is a specific test, while in BEOT - is a risk factor for the development of further complications.

**Fourth chapter** of the thesis presents the results of surgical treatment of BOT and histological studies. All 439 patients have underwent surgery. 413 (94%) patients underwent cystectomy by laparoscopy, other 26 (6.0%) patients underwent laparotomy and cystectomy (2.7%) or adnexectomy (3.3%) due to accurate preoperative examination for detection of tumor type. The results of surgery, confirmed the high efficiency of modern minimally invasive laparoscopy compared with traditional laparotomy for the treatment of BOT. Also, results of histological examination of removed tissue presented here.

**Fifth chapter** presents the results of studies of the immune system in patients with BEOT and TFO, some indicators of immunity. Concentration of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  in the peripheral blood serum defined significantly high levels of IL-6 ( $P < 0.05$ ) in women with malignant ovarian tumors compared to BEOT and control group. Also, IL-6 and TNF- $\alpha$  had more variability in peripheral blood serum in patients with BEOT. So, the level of IL-6 was on average  $16,6 \pm 2,6$  pg / ml and TNF- $\alpha$   $8,4 \pm 2,10$  pg / ml in 1st group, in patients with related and malignant ovarian formations -  $22,8 \pm 5,92$  pg / ml and  $16,5 \pm 4,8$  pg/ml, respectively.

Results of the analysis of TNF- $\alpha$  concentration in the peripheral blood serum revealed a significant increased ( $P < 0.05$ ) levels of TNF- $\alpha$  in the blood of patients with malignant tumors and at the same time, decreased levels of IL-6 ( $P < 0.05$ ). The analysis defined (Table 1), TNF- $\alpha$  levels in the blood of patients with BEOT were increased in 1.5 times compared to controls ( $P > 0.05$ ), while in patients with malignant tumors defined increased levels of TNF- $\alpha$  in 3 times compared with the control ( $P < 0.05$ ) and in 2 times compared to the group with BOT ( $P < 0.05$ ).

We found out a significant increased ( $P < 0.05$ ) levels of IL-6 in patients with benign tumors (4-fold increase) and malignant tumors (5-fold) compared to the control. Peritoneal fluid and fluid from a cyst sampling during surgery, also revealed increased rates of TNF- $\alpha$  and IL-6. IL-6, which is expressed by tumor cells, indicates that both in TFO and BOT proliferation processes are activated, which can lead for further malignancy, confirming the need for surgical removal of ovarian tumor.

Thus, we observed an increase of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  in peripheral blood serum, in the fluid from the cyst and peritoneal fluid of patients

with benign and malignant tumors, which allowed us to consider them as a marker of aggressiveness and malignant potential of the disease.

The most promising today is the use of tumor marker CA125. For definition of prognostic value of tumor marker CA 125 in the preoperative evaluation of patients with BOT, we examined patients who planned underwent surgical laparoscopy.

**Table 1**

**Levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in blood of patients with ovarian tumors**

Testing groups	TNF- $\alpha$	IL-6
1 gr. Benign epithelial ovarian tumor (n = 42)	8,4 $\pm$ 2,10*	16,6 $\pm$ 2,6*
2 gr. Tumorous formations of ovary (n = 12)	7,5 $\pm$ 0,57	11,6 $\pm$ 0,8*
3 gr. Dermoid cysts (n = 8)	9,8 $\pm$ 0,93	13,8 $\pm$ 1,2*
4 gr. Malignant and related ovarian tumors (n = 16)	16,5 $\pm$ 4,8* ^	22,8 $\pm$ 5,92*^
The control group (n = 16)	5,45 $\pm$ 1,6	4,46 $\pm$ 0,83

Note: \* - significance of differences between the surveyed groups with the control group; ^ - significance of differences between surveyed groups (P <0.05)

Despite the fact that the average CA 125 levels in 1,2,3-groups were within the normal range, but they were significantly higher (P <0.05) than in the control group. A sharp rise of CA125 level was observed in the inflammatory process in the ovary, which after surgical and rehabilitative treatment decreased by 15-30%, and in the subsequent 4 months – became normal. Tumor marker levels decreased in the postoperative period . These points, that one of the sources of this protein in blood are tumor cells.

**Table 2**

**Indicators of tumor marker CA-125 levels in different types ovarian tumors before surgery**

Histological type of tumor	Number of patients	Variation of CA-125		M $\pm$ m
		min	max	
1g. BOET: (serous and pseudomucinous)	72	8,3	60,3	22,6 $\pm$ 1,26*
2g. ovarian cysts	68	3,1	51,7	26,5 $\pm$ 2,93*
3g. mature teratoma (dermoid cyst)	35	4,8	31	20,9 $\pm$ 1,47*
Related tumors	12	8,0	354,9	74,4 $\pm$ 33,4* &
Adenocarcinoma	2	62,1	90,3	76,2 $\pm$ 14,1*^&&
Control	14	2,1	8,3	5,2 $\pm$ 1,5

Note: \* - significant difference compared to control (\*-P <0,01)  
^ - significant difference compared with 2 g. (^-P <0,01)

& - significant difference compared to 3 g. (& - P <0,05; &&-P <0,01)

Prognostic significance of tumor marker CA125 in adenocarcinoma was 100%, in related tumors - 80%, dermoid cysts - only 2.9%, and the negative - 97.1%. In patients with BEOT a positive predictive value of CA 125 was 11.1%. In general, positive predictive value of tumor marker CA125 was 86.8% in benign ovarian tumors; it can be used as a diagnostic test to predict type of the ovarian tumor before surgery (Table 2).

In general, positive predictive value of tumor marker CA125 was 86.8% in benign ovarian tumors; it can be used as a diagnostic test to predict type of the ovarian tumor before surgery.

Informativeness of CA-125 tumor marker for the preoperative diagnosis of ovarian tumor type was confirmed with the simultaneous ultrasound research with Doppler mapping. RI reduced (0,40-0,52) by a simultaneous increasing of CA-125 (354.9 and 283.3). In general, RI levels in patients 1<sup>st</sup> group were in average (0.56 to 0.60) and CA-125 levels in the normal range.

**Table 3**

**The diagnostic specificity of intratumoral blood flow in different types of ovarian tumors**

Histological type of tumor	n	Peripheral blood		RI	Specificity
		yes	no		
Ovarian cysts	19	17	2	0,57±0,09	90,5%
Mature teratoma	6	6	-	0,58±0,06	100%
Endometrial cysts	9	9	-	0,58±0,05	100%
Ovarian serous and pseudomucinous cystoma	24	22	2	0,55±0,08	92%
Related epithelial cystoma	5	5	-	0,45±0,04	100%
Granulosa-theca tumors	1	1	-	0,40±0,07	100%

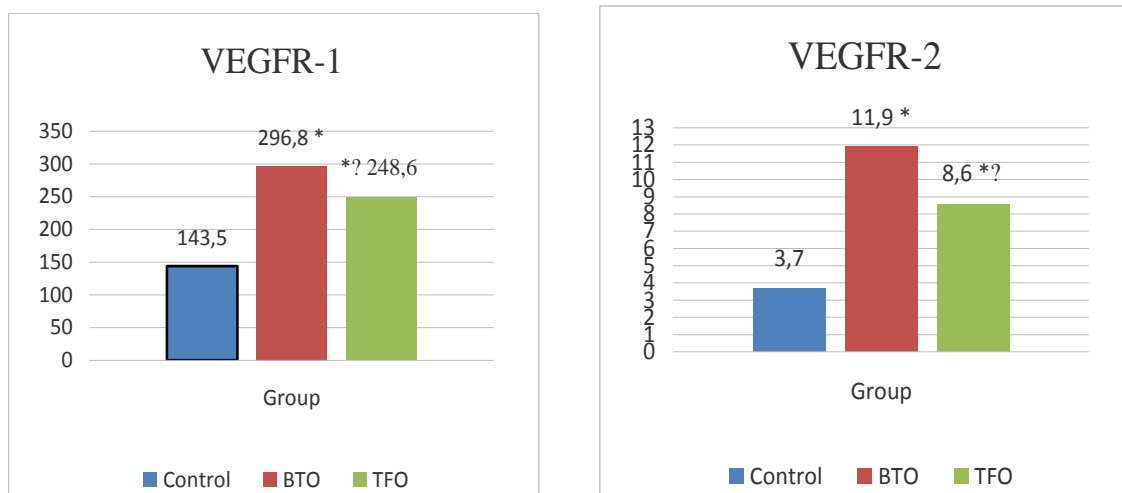
Preoperative diagnosis during US coincided with the histological diagnosis of capsule after surgery in 97.7% in patients of 2<sup>nd</sup> group with TFO.

Significantly high levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  revealed in women with ovarian malignancies compared with BEOT and control group. Informativeness of CA125 is higher along with ultrasound Doppler velocimetry of blood flow in tumor capsule at the preoperative evaluation of patients. Increased CA125 levels and neovascularization with low measures of RI indicates that tumor may be malignant or related, i.e. allows us to predict type of the tumor and decide on the type and volume of surgery.

**Sixth chapter** presents the results of research of VEGF content and its receptors in the serum and tumor tissue lysates in comparable groups of patients with BEOT and TFO. Analysis of the results showed that the concentration of VEGFR-

1 and VEGFR-2 in the serum of patients surveyed substantially exceed the level of the control - in patients with BEOT in 2.10 and 3.22 times respectively ( $P < 0.001$ ) and in patients with TFO - in 1,73 and 2,32 times ( $P < 0,001$ ), respectively (Fig).

Similar data were found by us in the tissues of ovarian tumors, where content of VEGFR-1 VEGFR-2 in tumor tissue of patients with BEOT was significantly higher compared with controls in 2,1 ( $p < 0,001$ ) and 1,86 ( $p < 0.001$ ) times, and in TFO - 1.43 and 1,37 ( $P < 0,01$ ) times, respectively.



\* -  $p < 0.05$  versus control

**Fig. VEGFR-1 and VEGFR-2 in the serum at patients with BEOT and TFO before surgery**

At 33 (82.5%) patients who underwent endoscopic surgery for BEOT and TFO, serum levels of VEGFR-1 and VEGFR-2 were within the control, after 6 months. In 7 (17.5%) patients of 1<sup>st</sup> group and in 1 (2.9%) patient of the 2<sup>nd</sup> group was relapse of ovarian tumor in postoperative period. Sensitivity of VEGFR-1 was 74.1 and 56.0% after 6 months of surgery, specificity after surgical intervention - 69.2 and 10.0%. Confidence accuracy (CA) - 60.0 and 57.1%, the a priori probability (P) - 0.69 and 0.68; risk evaluation (RE) - 95%; confidence interval (CI) -3.33 and 1.58; estimated odds ratios (ORs) were 3.89 and 2.6; informativeness (I) - 20.0 and 19.0%, and rank coefficient (RC) of BEOT - 26.9 and 25.6 points. In terms of VEGFR-2 - sensitivity was 63.3% and 50.0%; specificity (SP) -70.0 and 14.3%; CA - 65 and 54.3%; P - 0,86 and 0,70; RE - 3,48 and 1,66; ORs - 9.89 and 3.2; I-36, 8 and 24.0; RC-34 2 and 33.3 points. It should be noted that the levels of growth factors in blood at women with BEOT were significantly higher than in women with TFO.

Such a difference in terms of prediction significance of VEGFR-1 and VEGFR-2 shows the different possible sources of releases of these angiogenic factors in the blood serum from tissue structures of tumor. At the same time, it shows that in women with BEOT neoplastic process heavily realizes its biological effects through VEGFR-2 expression.



Estimating angiogenic factors ratio, we found a clear correlation between the levels of VEGFR-1 and VEGFR-2 in serum and in tumor at women with BEOT which was  $r = 0,74$  and  $0,86$  ( $P < 0,01$  and  $P < 0,001$ ) and weak - at women with TFO  $r = 0,31$  and  $0,27$  ( $P > 0,1$ ).

**Table 4.**

**VEGFR-1 and VEGFR-2 levels in serum and tissue lysates from tumor in BEOT and TFO patients (M ± m)**

Morphological type of tumor (groups)	Serum		Tissues	
	VEGFR-1, pg/ml	VEGFR-2, ng/ml	VEGFR-1, pg/mg of protein	VEGFR-2, pg/mg of protein
1 gr. BEOT, n= 40	296,8±20,48*	11,9±0,62*	58,8±4,91*	168,7±7,49*
2 gr. TFO, n= 35	248,6±19,39* $\Delta$	8,6±0,66* $\Delta$	40,2±2,37* $\Delta$	124,6±9,98* $\Delta$
Control, n= 20	143,5±8,62	3,7±0,24	28,1±0,56	90,8±8,22

Note: \* -  $p < 0.05$  vs. control;  $\Delta$  -  $P < 0.05$  in comparison with BEOT

Thus, the high sensitivity, specificity, the asymmetry indices of ER and ORs, informativeness and rank coefficient allows recommending the use of VEGFR-1 and VEGFR- 2 as markers to predict type of tumor and possible recurrence of BEOT and TFO.

In our study, levels of apoptotic markers p53 and bcl-2 in serum and tumor tissue at women with BEOT and TFO were high, which were significantly higher than in the control data. We conducted a correlation analysis of p53 dependence on the level of bcl-2 in the blood and tumor tissues. We found that index  $r$  between indices p53 and bcl-2 in women with BEOT was a strong and inverse as in serum -  $r = -0,83$  ( $P < 0.001$ ), so in tumor tissue -  $r = -0,86$  ( $P < 0.001$ ) and in women with TFO -  $r = -0,77$  ( $P < 0.001$ ), and -  $r = -0,79$  ( $P < 0.01$ ). Also, we found a strong direct correlation between the level of p53 in the serum and in tumor tissue, which was  $r = 0,82$  ( $P < 0.001$ ) and  $0.80$  ( $P < 0.001$ ) in women with BEOT and TFO; level of bcl-2 was  $0.85$  and  $0.83$  ( $P < 0.001$ ) in the groups, respectively.

However, there is some discrepancy between the changes of p53 level in the serum and the level of bcl-2 in tissues. This discrepancy can be explained by specific role of bcl-2 in the inhibition of p53 activity in tumor tissues in women with BEOT and TFO. In this connection, it was of particular interest to study the integral coefficients between p53 / bcl-2 in serum and tissues in both groups.

It was established that integral index of p53 / bcl-2 was lower by 14.3% ( $P < 0.05$ ) in serum in BEOT, vice versa in TFO over by 21.4% ( $P < 0.05$ ) compared the control; and proportion of p53/bcl-2 were within control in tissues in women with BEOT, at the same time in women with TFO was higher by 14.3% ( $P < 0.05$ ).

We can suppose that significant changes in the level of integral index p53/bcl-2 in serum and more decreased its level in tissues by 29.4 and 18.8% ( $p < 0.01$  and

p <0.05), respectively, in BEOT compared to TFO distinguish them in the form and severity of the disease.

**Table 5**

**p 53 and bcl-2 levels in serum and tissues in women with BEOT and TFO**

Group	Serum			Tissues		
	p53, pg/ml	bcl-2, pg/ml	p53/ bcl-2	p53, pg/ml	bcl-2, pg/ml	p53/ bcl-2
BEOT, n=40	0,81±0,4 1* <sup>Δ</sup>	6,98±0,3 64* <sup>Δ</sup>	0,12±0,00 3* <sup>Δ</sup>	1,38±0,071 * <sup>Δ</sup>	10,74±0,548 * <sup>Δ</sup>	0,13±0,00 35* <sup>Δ</sup>
TFO, n=35	0,94±0,0 46*	5,64±0,3 10*	0,17±0,00 6*	1,98±0,11 0*	12,34±0,850 *	0,16±0,00 5
Control, n=20	0,66±0,0 34	4,85±0,2 41	0,14±0,00 5	1,13±0,06 0	8,26±0,725	0,14±0,00 4

Thus, our studies have shown that proapoptotic protein p53 and antiapoptotic protein Bcl -2 increases in tumor tissue in women with BEOT and TFO, which adequately increases in the serum, too. The differences in the rate of growth of these indexes in women with BEOT and TFO and demonstrates the importance of their pathogenetic role in the progression of the tumor process, and allows them to recommend for the differential diagnosis and prognosis of these diseases.

Considerable interest in our research is the link between apoptosis indexes p53 and bcl-2 with VEGFR-1 VEGFR-2. Analysis of the correlative links showed that indexes of p53 and bcl-2 in both serum and tissues had a strong direct correlation with the angiogenic parameters VEGFR-1 and VEGFR-2. Thus, p53 was associated with VEGFR-1 in women with BEOT and TFO in the serum r = 0,63 and 0.61 (P <0.05) in tissues - r = 0,81 and 0.80 (P <0.01); with VEGFR-2 - in patients with BEOT r = 0,80 and 0,87 (P <0.01 and P<0.001), in patients with TFO - r = 0,77 and 0.83 (P<0, 01 and 0,001); bcl-2 with VEGFR-1 in serum at women with BEOT - r = 0,77 (P<0.01), in tissues r = 0,85 (P<0.001) and in women with TFO r = 0,75 and 0,80 (P<0.05 and P<0.01) respectively; with VEGFR-2 in the serum in women with BEOT and TFO r = 0,85 and 0,80 (P<0,01 and P<0,001), and in tissue r = 0,89 and 0.83 (P<0.001) respectively.

Consequently, there is a strong positive correlation between the studied levels of apoptosis in tissues and serum with parameters of neoangiogenesis both BEOT and TFO.

We have developed an algorithm of prognostic factors for differential diagnosis and prognosis of the disease. The action of the etiological factor develops hypoxia and neoangiogenesis processes, which triggers apoptosis - p53 and bcl-2 increase in blood and tissues. Prognosis of the disease depends on p53/bcl-2 ratio. TFO characterized with high integral factor, conversely, BEOT with low integral factor. Also, BEOT characterized with high rates of VEGFR-2.

This algorithm can be used for dynamic monitoring and observation before and after laparoscopic surgery in context with clinical presentation.

Quality of the preoperative examination of patients with ovarian tumors depends on the level of medical institutions, where patient had requested. Not all institutions are well equipped. In such cases, we have offered two types of algorithm study of women with ovarian tumors.

For primary medical offices (rural ambulatory or out patients clinics), we recommend to use traditional algorithm of inspection including CA125 marker analysis. For institutions of 2 and 3 levels (consultative clinics, medical institutions, and medical centers) we recommend to use improved algorithm with the opportunity to use modern methods of inspection such as ultrasound with Doppler velocimetry of blood flow in tumor capsule, defenition of IL-6 and TNF- $\alpha$ , tumor marker CA125, apoptosis markers P-53 and Bcl-2.

Implementation of these algorithms of survey and prediction makes differentiated approach to the choice of medical institution, type and volume of surgery and rehabilitation treatment, depending on the histological examination of the tumor capsule. Quality of tumor prediction depends on the result of histological analysis of the tumor capsule, which is the final diagnosis. In our study, the discrepancy of prediction and the final diagnosis was 0.3%, i.e. after the implementation of the algorithm decreased nearly for 8 times.

**Seventh chapter** presents the results of rehabilitation treatment. Recovery of fertility was observed in 70.6% (in 24 of 34 patients with infertility) in the next 6 months after surgery. Before the implementation of our rehabilitation treatment we identified recurrence of tumor in 10.7% of cases (8 patients). After the traditional rehabilitation treatment recurrence identified in only 2 cases (4.8%) and after comprehensive medical rehabilitation therapy with immunocorrective treatment - recurrences were not detected within 18 months after surgery. This indicates on the effectiveness of the proposed treatment.

**Economic efficiency.** Our method of inspection of patients with BOT allows to present minimally invasive surgery laparoscopy instead of laparotomy, reduces the cost of medicines, and bed days from 5-6 days to 1-2 days.

Counting the cost-effectiveness was performed according to the formula proposed by NG Shamshurina et al., 2008. "Cost minimization analysis (CMA)":

$CMA = C - CI$  where CMA - sum of cost minimization per one patient, where C - the cost of expenses for one patient in the traditional surgical treatment, SLS - the cost of expenses for one patient in the laparoscopic surgical treatment.

Treatment expenses per 1 patient are calculated according formula:  $(CBD \times 5) + CMS$  where CBD- cost per bed-day, CMS - the cost of medical services (operation, anesthesia, medication, services and laboratory tests).

Economic efficiency in average is about 180-200 thousand sum.

Our results found out informativeness of P53 and bcl-2, VEGF, which are very perspective. They can be used in doubtful results of marker CA-125 or in data of Doppler mapping and marker level divergences.

Our algorithm is implemented in practise of family ambulatory clinics in Tashkent. Master classes were held in 8 District Medical Association involving gynecologists and oncological gynecologists of maternity hospitals and polyclinics in these regions, in the City and the Republican Perinatal Centers.

Examination algorithm also introduced in a 4-organizations of Samarkand city (3 DMA and consultative clinic) where the master classes to implement the survey method in practice, DMA of Karshi, Almalyk, Chirchik, Namangan and Nukus cities.

## CONCLUSION

1. Gynecological operations in the structure of interventions frequency for benign ovarian tumors are one-third. More than 90% of benign ovarian tumors removed by laparoscopy in gynecological hospitals, which equipped with a laparoscope, allows for conserving therapy.

2. During the last 12 years have seen a "rejuvenation" of the age of patients with benign tumors of the ovaries, which ranges from 20 to 40 years (73.8%). Frequency of BEOT is 32.1% among all benign tumors of the ovary. It is known that epithelial ovarian carcinomas are at risk of ovarian cancer, so it is necessary to predict type of tumor before surgery.

3. Among the risk factors for benign ovarian tumors in an important place is dysfunction of immune system that indicate the importance of their pathogenetic role in the progression of cancer. All kinds of benign ovarian tumors had significantly higher levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  as compared with the control group, but they are characterized by low levels of proinflammatory interleukin than in malignant tumors. High levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in malignant tumor of the ovaries allow us to consider them as a marker of malignancy and aggressiveness of the disease.

4. Among women with benign tumors of the ovaries increased apoptotic protein p53 and antiapoptotic bcl-2 protein, however, changes in these apoptotic markers disproportionate in serum and tissues in TFO and BEOT. Changes in apoptosis markers ratio indicates on violation of immunological control and improving the processes of proliferation, contributing to the development of cancer. Increasing the parameters of apoptosis (p53 and bcl-2) in the blood and tumor tissues, and differences in the rate of growth of these indicators in women, especially with BEOT, allow us to recommend them for the differential diagnosis and prediction of complications and recurrence of ovarian tumors.

5. Forecast of the disease is determined by the integral index - the ratio of p53/bcl-2. In this high integral gain characteristic of TFO development, and vice versa, low integral factor for the development of characteristic of BEOT. To develop BEOT also characterized by the presence of high index of VEGFR-2.

6. Determination of intratumoral blood flow and neovascularization in the ovarian tumor capsule by Doppler mapping allows a high degree of probability to predict benign (specificity 92%) or malignant nature of tumor (specificity 100%). Identification of neovascularization in ovarian capsule tumor worsens the prognosis, which may be a sign of malignancy of tumor and indicates preference of laparotomy access to surgery compared with laparoscopy. Determination of tumor marker CA-125 can be used only in combination with other methods of preoperative examination.

7. Comprehensive examination, including determination of tumor marker CA-125, ultrasound Doppler velocimetry of blood in tumor capsule, determination of VEGF and its receptors VEGFR-1, VEGFR-2, p53 and bcl-2, the definition of interleukins IL-6 and TNF- $\alpha$ ) can be prediction of tumor type (benign or malignant) before the operation and make a decision on the method of surgical treatment and its volume. In identifying elevated preoperative indicators CA-125, p53 and bcl-2 and the absence of reduction of their levels after the operation is necessary consult of oncologist, to know the probability of recurrence and further observation and treatment.

8. Rehabilitation treatment after surgery helps to reduce relapse rates of masses of remaining ovary. Removal of benign ovarian tumor and conducting rehabilitation therapy helps to restore reproductive function. The cost effectiveness of minimally invasive laparoscopic surgical treatment of organ compared with the traditional is an average of 180 000 sum per patient.