

**БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА
ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ–АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

**ОҒИЗ-ҲАЛҚУМ ЯССИ ҲУЖАЙРАЛИ КАРЦИНОМАСИДА
МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК МАРКЕРЛАРНИНГ ПРОГНОСТИК РОЛИ**

МАДАМИНОВ АХМАД ЮЛДАШЕВИЧ

14.00.14 – онкология, 14.00.21 - стоматология

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

Тошкент-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Мадаминов Ахмад Юлдашевич

Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномасида молекуляр-биологик
маркерларнинг прогностик роли.....4

Мадаминов Ахмад Юлдашевич

Прогностическая роль молекулярно-биологических маркеров при
плоскоклеточной карциноме ротоглотки.....35

Madaminov Akhmad Yuldashevich

Prognostic role of molecular biological markers in oropharyngeal squamous cell
carcinoma.....68

Нашр қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works71

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.2.PhD/Tib2482 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз [резюме]) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.childhoi.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталининг (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Полатова Джамила Шагайратовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Шомуродов Кахрамон Эркинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рахимов Нодир Махамматкулович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Абдукадыров Абдусалам Абдугадирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____ куни соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Арнасой кўчаси 17А-уй. Телефон/факс: (+998 71) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz).

Диссертация билан Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Арнасой кўчаси 17А-уй. Телефон/факс: (+998 71) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «_____» _____ даги №_____ рақамли реестр баённомаси).

М.А. Гофур-Охунов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Г.Б. Мамедова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

Г.А. Юсупалиева
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги Илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори [PhD] диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.

Бугунги кунда дунёнинг бир катор тадқиқотлари одам папиллома вирусини (ОПВ) оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси (ОХЯХК) ривожланишида сабабчи инфекцион омил эканлигини тасдиқловчи ишончли далилларни тақдим этди. Дарҳақиқат, ОПВ билан боғлиқ ОХЯХК касалланишнинг эпидемик ўсиши бир қанча ривожланган давлатларда (АҚШ, Канада, Австралия, Швеция, Нидерландия, Дания, Англия ва ҳ.), айниқса 60 ёшгача бўлган эркакларда кузатилган¹. Илмий тадқиқотлар маълумотларига кўра лимфоид тўқималарга бой танглай муртаги ва тил илдизидан ривожланувчи ОХЯХК нинг 70-90%да ОПВ 16-генотиби персистенцияси аниқланган². 2030 йилга келиб ОПВ-мусбат ОХЯХК барча бош ва бўйин сартонининг 47% ни ташкил қилиши тахмин қилинмоқда. Ушбу касалликнинг патогенези, демографик характеристикаси, молекуляр профили, клиник кечиши, кимёнур давога юқори сезувчанлиги ва беморларни узоқ яшавчонлиги билан бошқа саратон турларидан кескин фарқ қилади. ОПВ-мусбат ОХЯХК билан касалланган ҳолатларни кескин кўпайиши, даволашда ижобий онкологик натижалар кузатилаётган бир пайтда, ОПВ статусини аниқлаш ишончли ва кенг қўлланиладиган маркерга айланди. Шунинг учун ҳозирги вақтда даво ҳажмини ва интенсивлигини камайтириш бўйича кенг қамровли тадқиқотлар ўтказилмоқда ва уларнинг дастлабки натижалари тақдим қилинмоқда. Аммо, ОПВ статуси мусбат ОХЯХК билан беморларни 20-30%да даво турларига рефрактер ўсма хужайралари клонининг ривожланиши натижасида 3 йил ичида рецидив ҳолатлари кузатилади.

ОПВ мусбат бўлган рецидив ва ўлим хавфи юқори бўлган беморларни

¹Gelwan E, Malm IJ, Khararjian A, Fakhry C, Bishop JA, Westra WH. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. Am J Surg Pathol. 2017;41(12):1722-1728. doi:10.1097/PAS.0000000000000929.

²Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:14-26. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.

аниқлашнинг энг муҳим тўсиқлари клиник жиҳатдан фойдаланиш мумкин бўлган прогностик белгиларнинг етишмаслигидир. Шу сабабли, ОХЯХК билан беморларда прогностик моҳиятга эга молекуляр-биологик маркерларни аниқланиши бу муаммоларни ечимини топишда амалий ёрдам беради.

Тадқиқотда $p16^{INK4a}$, PD-L1 ва p53 оқсиллари экспрессиясини иммуногистохимёвий баҳолашдан мақсад қуйидагилар билан боғлиқ: $p16^{INK4a}$ Америка патологоанатомлар коллежи тавсиясига кўра ОПВ статусини баҳолашда фойдаланилади; PD-L1 оқсили ўсмаларнинг ўзига хос микромуҳити ва биологик хусусиятларини шакллантиришда, адаптив иммунитетнинг самарадорлигида муҳим рол ўйнайди, бу эса пировардида касалликнинг кейинги прогрессиясини белгилайди; TP53 гени бош ва бўйин хавфли ўсмалари патогенези ва прогрессиясида марказий ўринни эгаллайди, чунки унинг кодланган маҳсулоти p53 оқсили хужайра циклининг назоратида ва геном барқарорлигини сақлашда фаол иштирок этади. Шунга қарамасдан p53 оқсили ОХЯХКда кенг ўрганилмаган ва муайян муаммолар сақланиб қолмоқда.

Ҳозирги вақтда оғиз бўшлиғининг потенциал хавфли касалликларини (ОБПХК) трансформация хавфини прогнозлаш ва уларнинг ОХЯХК билан боғлиқлигини аниқлаш ҳатто ихтисослашган амалиётда ҳам долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Қолаверса, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг ҳар қандай шикастланиши ва канцерогенларни таъсири оғиз-ҳалқум лимфоид тўқималарида иммунологик реципрок реакцияларни келтириб чиқариши мумкин. Майдонни ўзгариши концепциясига кўра, нормал кўринадиган шиллиқ қават саратон эҳтимолини оширадиган муҳим молекуляр аберацияларни ўз ичига олиши мумкин³. Шунга ўхшаш тадқиқотлар натижалари карцинома нафақат ОБПХК дан эмас, балки иммунологик ёки

³Nikitakis NG, Pentenero M, Georgaki M, et al. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(6):650-669. doi:10.1016/j.oooo.2018.03.012.

молекуляр химояси заифлашган оғиз бўшлиғининг бошқа қисмларида ёки оғиз-ҳалқумда ҳам ривожланиши мумкинлигини тасдиқлайди. Шу муносабат билан оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг стоматологик ҳолатини баҳолаш ОҲЯҲК клиник натижаларини прогнози учун катта аҳамиятга эгадир.

Ўзбекистон Республикасида онкологик касалликларни олдини олиш, барвақт аниқлаш, самарали даволаш ва ўлим кўрсаткичини камайтириш бўйича кенг ислохотлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 11.09.2023 йилдаги ПФ-158-сонли «Ўзбекистон — 2030» стратегияси тўғрисидаги Фармонида ижтимоий соҳалардан энг асосийси ҳисобланмиш соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича аниқ мақсадлар келтирилган. Қолаверса, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли Фармонида, 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясида 30-69 ёшдаги аҳоли орасида онкологик касалликларни профилактик кўрикларда, эрта босқичларида аниқлаб, 5 йиллик умр давомийлиги кўрсаткичларини 2 баробар ошириш, 1 йилгача ўлим кўрсаткичини 2 баробар камайтириш, 120 минг нафар онкологияси бор беморларни даволаш билан тўлиқ қамраб олинишини таъминлаш лозимлиги белгилаб қўйилган. Жонажон Ватанимизда ушбу улкан мақсадларни амалга ошириш учун албатта билимли ва тажрибали мутахассислар зарурлигини инобатга олиб 29.10.2020 йилдаги ПФ-6097-сонли Фармонида Илм-фанни 2030 йилгача ривожлантириш концепцияси аниқ кўрсатиб ўтилган. Бундан ташқари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 04.04.2017 йилдаги ПҚ-2866-сонли Қарорига асосан 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш доирасида олиб борилган чора-тадбирлар ўзининг ижобий натижаларини бермоқда. Мазкур диссертация тадқиқоти натижалари юқорида келтирилган ва шу сингари меъёрий-ҳукуқий ҳужжатларда белгиланган чора-тадбирларни амалга оширишда хизмат қилишга қаратилган.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

ОПВ хавфли ўсмаларни келтириб чиқариш хусусиятига мувофиқ "юқори хавфли" ва "паст хавфли" турларга бўлинади. Канцерогенезда иштирок этадиган юқори хавфли ОПВ турлари орасида 16-генотипи энг кенг тарқалган бўлиб, ОХЯХК да 80%дан ортиқ, 18-генотипи эса тахминан 3% учрайди⁴. Reference Sequences маълумотлар базаси ОПВ16 геноми 8 килобаза бўлган думалок, икки занжирли ДНК ни ўз ичига олган нисбатан кичик ўлчамдаги вируслардир. ОПВ ДНК си учта функционал худудни ўз ичига олади: эрта (E - early), кеч (L - late) ва назорат зонаси (LCR). "E" соҳасида вирус ДНК репликацияси ва вирион шаклланишида иштирок этувчи олти та оқсилларни - E1, E2, E4, E5, E6, E7 ни кодловчи генлар мавжуд. "L" соҳасининг генлари вирус капсидининг таркибий оқсилларини - L1 ва L2 ни кодлайди. Геномнинг эрта ва кеч кодлаш худудлари, ген экспрессиясини, ДНК репликациясини ва вирион бирикмасини тартибга солувчи кодланмайдиган LCR худуди билан ажратилади⁵. Эрта оқсиллар E6 ва E7 ОПВ+ ОХЯХК патогенезида муҳим рол ўйнайди. ОПВ ни аниқлаш учун энг кенг тарқалган тестлар p16^{INK4a} оқсилига қарши иммуногистохимё (ИГК), полимераза занжирли реакция (ПЗР), in situ гибридизация (ISH), тескари транскрипцияли ПЗР (ТТ-ПЗР). E6 ва E7 РНК ларни ТТ-ПЗР ёрдамида аниқлаш бир неча муаллифлар томонидан фаол ОПВ инфекциясини аниқлаш учун "олтин стандарт" сифатида қабу қилинади.

⁴Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst. 2016;108(6):djv403. Published 2016 Jan 28. doi:10.1093/jnci/djv403.

⁵Gao G, Wang J, Kasperbauer JL, et al. Whole genome sequencing reveals complexity in both HPV sequences present and HPV integrations in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas. BMC Cancer. 2019. April 11;19(1):352. doi:10.1186/s12885-019-5536-1.

Бирок, бу таҳлил қиммат ва мунтазам амалиётда қўлланилмайди, чунки у музлатилган намуналар ва махсус техник платформани талаб қилади⁶. ПЗР ўсмадаги ОПВ ДНКсини ва унинг генотипини аниқлаши мумкин, лекин фаол инфекцияни исботлайдиган ёки канцерогенезда иштирок қиладиган вирусли транскриптларни аниқлашга имкон бермайди. ИГК p16^{INK4a} ОПВ инфекциясининг тежамкор, юқори сезувчан ва специфик билвосита маркери бўлиб, у кундалик амалиётда кенг қўлланилади. ASCO ва CAP ташкилотлари далилларга асосланган протоколни тақдим қилади, унга кўра ОХЯХКда ОПВ статусини ИГК p16^{INK4a} ёрдамида баҳолаш тавсия қилинади ва зарурат бўлганда қўшимча тестларни ўтказиш мумкин. ИГК p16^{INK4a} да ўсма хужайралари камида 70% диффуз ядро ва цитоплазматик бўялишни номоён қилса, ОПВ ҳолат учун ижобий ҳисобланади⁷. Шунини таъкидлаш керакки, маркерлар клиник амалиётда осон ишлатилиши учун тез такрорланадиган иқтисодий жиҳатдан самарали бўлиши керак.

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази маълумотида кўра, бош ва бўйин саратони билан касалланиш республика миқёсида 2014 йилдан (1082) 2019 йилгача (1397) 29%га ошган. 2019 йилга келиб оғиз бўшлиғи ва оғиз-ҳалқум саратони билан касалланган беморлар бош ва бўйин хавфли ўсмалари аниқланган янги ҳолатларни ярмини ташкил этган ва охириги 5 йилда 60%га ошган. Ўзбекистон Республикасида олдин ОХЯХКда ОПВ статусини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилмаганлиги сабабли, ушбу инфекцион омилни тарқалиши ҳақида маълумотлар мавжуд эмас. ОПВ статусини тўғри аниқлаш ўсманинг молекуляр профилини яратиш ва кейинги давони режалаштириш учун жуда муҳимдир.

⁶Taberna M., Mena M., Pavón M.A. et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. Ann Oncol. 2017;28(10):2386–98.DOI:10.1093/annonc/mdx304.

⁷Lewis J.S. Jr., Beadle B., Bishop J.A. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(5):559–97.DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.

Шунинг учун ОПВ статусини аниқлаш ОХЯХК мунтазам диагностиканинг бир қисми бўлиши лозим.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг лойиҳалари доирасидаги илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқ бўлмаган тарзда амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади p16^{INK4a}, PD-L1 ва p53 оқсиллари экспрессиясини иммуногистохимёвий баҳолаш орқали оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномасининг молекуляр-биологик хусусиятларини ўрганиш ва одам папиллома вируси ҳолатига мувофиқ уларнинг прогностик ролини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

1. Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда ОПВ ҳолатига мувофиқ p16^{INK4a}, PD-L1 ва p53 оқсилларининг экспрессиясини ўрганиш;
2. Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда ОПВ ҳолатига мувофиқ p16^{INK4a}, PD-L1 ва p53 оқсиллари экспрессиясининг прогностик моҳиятини баҳолаш;
3. Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда ОПВ ҳолатини молекуляр-биологик маркерлар ва клинικο-демографик кўрсаткичлар билан корреляциясини ўрганиш;
4. Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда хавф стратификациясининг прогностик мезонлар тўпламини ишлаб чиқиш;
5. Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда оғиз бўшлиғи потенциал хавфли касалликларининг прогностик моҳиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015-2020 йилларда Республика ихтиослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ва унинг Тошкент шаҳар ва Самарқанд вилояти филиаллари клиникасида

оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан даволанган 62 та бемор ташкил қилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномасини ташхислашда беморларнинг магнит-резонанс, компьютер ва позитрон-эмиссион томографиялари маълумотлари, ўсма биопсияси ёки жарроҳлик амалиёти материалидан тайёрланган парафинли блоклар ва уларда ўтказилган иммуногистокимёвий таҳлиллар ҳулосалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда магнит-резонанс, компьютер ва позитрон-эмиссион томографиялари билан боғлиқ, патоморфологик, иммуногистокимёвий ва статистик ишлов бериш каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Илк бор оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномасининг молекуляр-биологик хусусиятлари одам папиллома вирусининг билвосита маркери $p16^{INK4a}$, иммунитет назорат нуқтаси регулятори PD-L1 ва ўсма супрессори p53 оқсилларининг экспрессиясини иммуногистокимёвий баҳолаш ёрдамида ўрганилган;

Оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда персоналлашган даво ёндашувларини белгилашда катта амалий аҳамиятга эга $p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M$ оқсилларидан ташкил топган молекуляр-биологик маркерлар панели ишлаб чиқилган;

Илк бор оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда хавфларни стратификацияланишига асосланган прогностик модел ишлаб чиқилган ва илмий асосланган;

Одам папиллома вируси ҳолати мусбат оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда прогностик моделдан мақсадга мувофиқ фойдаланиш даво юқламасини қисқартиришда муҳим ва самарадор клиник восита эканлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий

маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, замонавий текширув усуллари ва статистик дастурга асосланилганлиги, маълумотларга статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти p16^{INK4a} нинг гиперэкспрессияси ОПВ-мусбат ОХЯХК учун жуда характерли эканлиги билан изоҳланади, ОПВ билан боғлиқ бўлмаган ўсмаларда эса бу хужайра цикли регулятори кўпинча инактивациялашади. Бу p16^{INK4a} ни ОХЯХК да транскрипцион фаол бўлган ОПВ нинг мос билвосита маркерига айлантиради. Бундан ташқари, PD-L1 оқсили иммунорегуляцияда фаол иштирок этувчи ингибитор рецептор ҳисобланади ва унинг ифода даражаси ўсма микромуҳити иммунотолерантлигини тахмин қилиши мумкин.

Тадқиқотлар натижаларига кўра, касаллик инициацияси ва ривожланиши билан боғлиқ бўлган p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M оқсилларини идентификациялаш бўйича сифат жиҳатидан такомиллаштирилган текширувлар паст хавф гуруҳига мансуб ОПВ-мусбат ОХЯХК билан беморларни индивидуал даволаш имконини беради, ва шунингдек, касаллик натижаларини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Ўз навбатида замонавий, юқори самарали персоналлаштирилган даволаш усулларини ривожлантириш учун ҳам катта имкониятларни яратади. ОПВ-мусбат ОХЯХК учун даволаш ҳажмини камайтириш ўзини оқлаши мумкин ва муайян онкологик тамойилларга риоя қилган ҳолда даволанишни деэскалацияси учун катта имкониятлар очади. Ушбу илмий тадқиқот давомида ишлаб чиқилган прогностик модел келажакда ОПВ-мусбат ОХЯХК билан касалланган беморларни персоналлаштирилган бошқарилишига ва интенсивлиги

камайтирилган даволашга оид кўплаб саволларга жавоб беришга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 26 августдаги 5-сонли йиғилиш баённомасига асосан 05/27-реестер рақами билан тасдиқланган илмий иш натижаларини амалиётга татбиғи бўйича хулосасига кўра Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда одам папиллома вируси ҳолатига мувофиқ хавфларни стратификациялаш ва самарадор персоналлашган даво ёндашувини бегилаш учун яратилган прогностик модель ва молекуляр-биологик маркерлар панелининг ишончлилиқ даражасини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Биринчи илмий янгилик: илк бор оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда одам папиллома вируси персистенциясини ва ўзига хос молекуляр-биологик хусусиятларини аниқлашда p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M оксилларидан ташкил топган маркерлар панели ишлаб чиқилган. Мазкур молекуляр-биологик маркерлар панели соғлиқни сақлаш соҳасида амалиётга жорий этилди, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 18.03.2023 йилдаги 14i-сонли ҳамда Қорақолпоғистон республикаси филиали бўйича 19.06.2024 йилдаги 72On.B-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилди.

Ижтимоий самарадорлиги: оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларда одам папиллома вируси ҳолати баҳоланган ва молекуляр-биологик хусусиятларига мувофиқ даволаш самарадорлиги оширилган. Бу эса ўз навбатида даводан кейинги эрта ва кечки асоратларни олдини олиш орқали беморларда ҳаёт сифатини яхшиланишини таъминлаган. Иқтисодий самарадорлиги: ижобий молекуляр сигнатурига эга одам папиллома вируси ҳолати мусбат беморларнинг стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 345 минг сўм ва нур терапияси учун 1 млн сўм бюджет

маблағлари салбий молекуляр сигнатурага эга одам папиллома вируси ҳолати манфий беморларга нисбатан касалхонада қолиш муддатининг камайиши ва давони деэскалация дастури бўйича ўтказилиши ҳисобига иқтисод қилинади;

Иккинчи илмий янгилик: оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда иммуногистокимёвий таҳлил ёрдамида $p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M$ оқсилларининг экспрессияси даражасини баҳоланиши, одам папиллома вируси ҳолатини аниқланиши ва қўшимча тарзда клинко-демографик кўрсаткичларни ўрганилиши хавф омилларини стратификациялашда, энг самарадор даво усулини белгилашда ва касалликни клиник натижаларини башоратлашда муҳим амалий аҳамиятга эгаллиги исботланган. Оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда хавф стратификациясига асосланган янги дифференциаллашган ёндашув соғлиқни сақлаш соҳасида амалиётга жорий этилди, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 18.03.2023 йилдаги 14i-сонли ҳамда Қорақолпоғистон республикаси филиали бўйича 19.06.2024 йилдаги 72On.B-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилди.

Ижтимоий самарадорлиги: оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда одам папиллома вируси ҳолатини ишончли аниқлаш ва хавф омилларини стратификациялаш орқали ортиқча даво юкламасидан воз кечилган. Кимё- ва нур терапиядан кейинги токсик таъсирларни камайиши орқали беморларда дисфагия, дисфония ва ксеростомия сингари кенг тарқалган иккиламчи патологик ҳолатлар олди олинган. Иқтисодий самарадорлиги: молекуляр-биологик маркерлар экспрессиясининг ижобий вариацияси ($p16^{INK4a}$ 70-100%/PD-L1 0-30% TPS/ $p53^W$ -мусбат/ $p53^M$ -манфий) билан тавсифланувчи мусбат одам папиллома вируси ҳолатига эга беморларнинг стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 330 минг сўм ва нур терапияси учун 1,1 млн сўм бюджет маблағлари молекуляр-биологик маркерлар экспрессиясининг салбий вариацияси ($p16^{INK4a}$ 0-70%/PD-L1 30-100% TPS/ $p53^W$ -манфий/ $p53^M$ -мусбат) билан тавсифланувчи

манфий одам папиллома вируси ҳолатига эга беморларга нисбатан касалхонада қолиш муддатининг камайиши ва даво юкламасини камайитириш ҳисобига иқтисод қилинади;

Учинчи илмий янгилик: оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда хавфни стратификациялаш мақсадида ишлаб чиқилган прогностик модел молекуляр-биологик маркерларни экспрессиявий фаоллиги, одам папиллома вируси ҳолати ва муайян клиник-демографик кўрсаткичларга асосланган. Ишлаб чиқилган прогностик модел соғлиқни сақлаш соҳасида амалиётга жорий этилди, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 18.03.2023 йилдаги 14i-сонли ҳамда Қорақолпоғистон республикаси филиали бўйича 19.06.2024 йилдаги 72On.B-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган.

Ижтимоий самарадорлиги: одам папиллома вируси ҳолатининг мусбат ёки манфийлигига қараб оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда самарадор персоналлашган даво ёдашувини белгилашда прогностик моделдан фойдаланилган. Ўсманинг молекуляр-биологик хусусиятига асосланган мазкур ёндашув давони самарадорлигини оширган ва ижтимоий аҳамиятга молик даводан кейинги асоратларни учраш частотасини камайтирган. Иқтисодий самарадорлиги: оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномаси билан беморларда ўсмани ўзига хос молекуляр-биологик хусусиятларини ўрганиш орқали персоналлашган даво ёндашувларини қўлланилиши беморларнинг стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 405 минг сўм ва нур терапияси учун 1,4 млн сўм бюджет маблағлари молекуляр-биологик хусусиятлари ўрганилмаган умумий шаблон бўйича даволанган беморларга нисбатан касалхонада қолиш муддатининг камайиши ва ортиқча кимётерапия ёки радиотерапия курсларини камайитириш ҳисобига иқтисод қилинади;

Тўртинчи илмий янгилик: оғиз-ҳалқум ясси ҳужайрали карциномасида одам папиллома вирусининг ижобий ҳолатини ишончли тасдиқланиши

беморларда сифатга мослаштирилган қўшимча 2,75 QALY ҳаёт йилларини (сақланиб қолган ҳаёт йиллари сони, quality-adjusted life year) тақдим қилиши белгиланган. Одам папиллома вируси ҳолатига мувофиқ оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморларни даволашдаги персоналлашган ёндашувлар соғлиқни сақлаш соҳасида амалиётга жорий этилди, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 18.03.2023 йилдаги 14i-сонли ҳамда Қорақолпоғистон республикаси филиали бўйича 19.06.2024 йилдаги 72On.B-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилди.

Ижтимоий самарадорлиги: оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномасида одам папиллома вирусининг ижобий ҳолатини ишончли тасдиқланиши беморларда сифатга мослаштирилган қўшимча ҳаёт йилларини сақлаб қолган ва ҳаёт сифатини яхшиланиши таъминлаган. Иқтисодий самарадорлиги: оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномасида одам папиллома вирусининг ижобий ҳолатини ишончли тасдиқланиши орқали сифатга мослаштирилган қўшимча 2,75 QALY ҳаёт йилини берилиши беморларнинг стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 420 минг сўм ва нур терапияси учун 1,6 млн сўм бюджет маблағлари одам папиллома вируси манфий ҳолати билан беморларга нисбатан касалхонада қолиш муддатининг камайиши ва юқори агрессив индукцион кимётерапия курсларидан воз кечиш ёки умумий суммар дозаси 54 Гргача камайтирилган нур терапияси ҳисобига иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та ҳалқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та

мақола, жумладан, 6 таси республика ва 8 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация матни компьютер воситасида босиб чиқилган бўлиб умумий ҳажми 144 бетни ташкил қилади. Таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Бундан ташқари 20 та жадвал ва 49 расм тасвирланган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

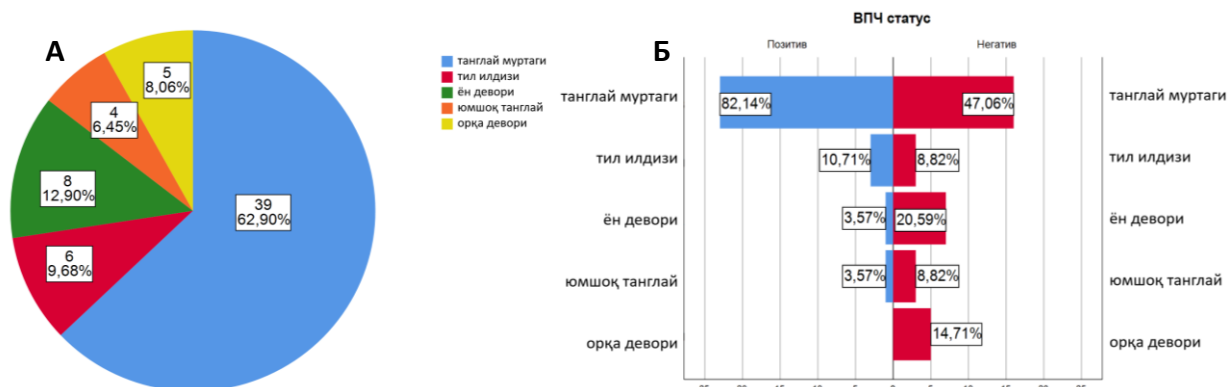
Кириш қисмида мавзуга оид ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Одам папиллома вируси билан боғлиқ оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномасининг клиник ва молекуляр-биологик хусусиятлари»** деб номланган биринчи боби адабиёт шарҳига бағишланган, тўртта кичик боблардан иборат бўлиб, уларда касаллик патогенези, диагностикаси, ўзига хос клиник ва молекуляр-биологик хусусиялари тўғрисида кўп сонли адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Адабиёт шарҳида ОХЯХК бирламчи ташхислашда ОПВ боғлиқлигини аниқловчи усулларининг афзалликлари ва камчиликларига, ОПВ геномининг тузилиши, шунингдек p16^{INK4A}, PD-L1 ва p53 оқсилларининг функцияси ва касаллик прогрессиясидаги роли тўғрисида кенг маълумотлар келтирилган. ОПВ ҳолатини аниқлашдаги мураккаблиklar ва ноаниқликлар, беморларни даволашдаги муаммолар кўрсатилади. ОХЯХК билан беморларда p16^{INK4A} оқсили юқори экспрессиясини иммуногистокимёвий усул ёрдамида аниқлаш ОПВ ҳолатини белгилашдаги оптимал диагностика усули эканлигини тасдиқловчи кўплаб илмий изланишлар натижалари келтирилади. Бобни таҳлил қилинган материални умумлаштирувчи хулоса яқунлайди.

Диссертациянинг **«Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси билан беморлар клиник материаллари, молекуляр-биологик маркерларни аниқлаш ва тадқиқот усуллари»** га қаратилган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи бўйича маълумотлар,

шунингдек фойдаланилган текширув усуллари тўғрисида ахборот келтирилган. 2015 йилдан 2020 йилгача бўлган даврда Республика ихтиослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, унинг Тошкент шаҳар ва Самарқанд вилояти филиаллари клиникасида стационар даволанган 18 ёшдан катта ОХЯХК билан 62 нафар бемор тадқиқотга киритилган. Ушбу беморларнинг 56,5% (35) қисмини эркаклар, қолган 43,5% (27) эса аёллар ташкил қилади.

Умумий гуруҳдаги беморлар орасида оғиз-ҳалқумни энг кўп зарарланган қисми танглай муртаклари (62,9%) бўлиб, кейинги ўринларда тил илдизи, латерал ва орқа деворлари мос равишда 9,7%, 12,9% ва 8,1% ни ташкил қилади. Юмшоқ танглай ўсмалари энг кам (6,5%) кузатилган. Танглай муртагини зарарланиши ОПВ мусбат беморларда (82,2%) ОПВ манфий беморларга нисбатан (47,1%) деярли икки марта кўп учраган. ОПВ-манфий беморларда латерал (20,6%) ва орқа (14,7%) деворларининг ўсмалари нисбатан кўпроқ бўлган, ОПВ мусбат беморларда орқа девор ўсмалари аниқланмаган (1-расм).



1-расм. Ўсмаларнинг умумий (А) ва ОПВ ҳолатига мувофиқ (Б) гуруҳларда оғиз-ҳалқум анатомик қисмлари бўйича тақсимланиши.

Жами 62 та беморнинг формалинда фиксацияланган ва парафинда сақланган гистологик блокларида иммуногистохимёвий (ИГК) таҳлил ёрдамида молекуляр маркерларнинг (p16^{INK4a}, PD-L1, p53^W [табiiй тури] ва p53^M [мутант тури]) ўсма хужайраларидаги экспрессияси даражаси ўрганилган. Тадқиқотда ушбу молекуляр маркерларни экспрессия даражасини аниқ ва ишочли баҳолаш учун кенг ўлчовли интервалли шкала

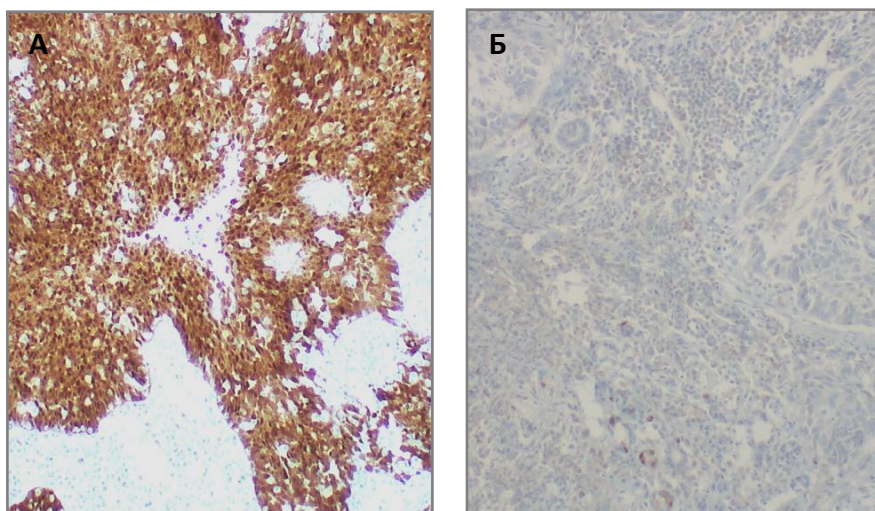
ишлаб чиқилди (жадвал 1). ИГК p16^{INK4a} ОПВ ҳолатини аниқлаш учун ягона тест ҳисобланади, унинг ишончлилигини янада ошириш ва касаллик молекуляр-биологик хусусиятларини ўрганиш мақсадида қўшимча PD-L1 ва p53^{W/M} оқсиллар экспрессияси ҳам ўрганилган.

Жадвал 1. p16^{INK4a}, PD-L1 ва p53^{W/M} молекуляр-биологик маркерларни экспрессиясини баҳолаш учун тавсия этилган интервалли шкала.

Маркер	Бўйлиши	Экспрессия	Чегара кўрсаткич	Паст (L)	Ўрта (M)	Юқори (H)	Жуда юқори (VH)
p16^{INK4a}	Цитоплазма+ядро (диффуз)	Негатив Позитив	0-49% ≥50%	- -	- 50-69%	- 70-89%	- ≥90%
PD-L1 (TPS*)	Мембрана	Негатив Позитив	0-0,9% ≥1%	- 1-9%	- 10-29%	- 30-49%	- ≥50%
p53^{W/M}	Ядро	Негатив Позитив	0-9% ≥10%	- 10-29%	- 30-49%	- 50-79%	- ≥80%

*TPS - ўсма нисбатини баҳолаш (Tumor Proportion Score)

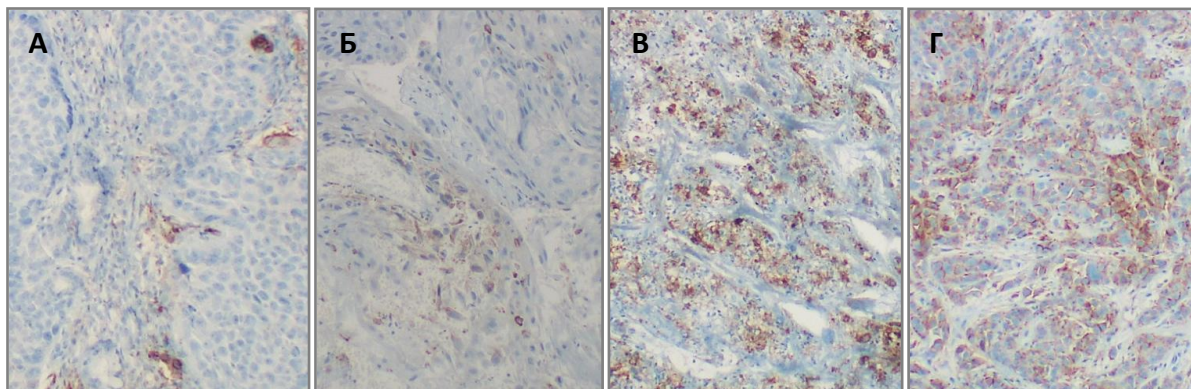
p16^{INK4a} Америка патологоанатомлар колледжи (CAP) кўрсатмаларига мувофиқ талқин қилинган ва агар ўсма хужайраларининг ≥70% интенсив ва диффуз ядро-цитоплазматик бўйлишни кўрсатса ижобий деб ҳисобланади.



2-расм. ИГК таҳлилида p16^{INK4a} нинг ифодаланиши. Мусбат экспрессия (А), ОПВ билан боғлиқ ОХЯХК; Манфий экспрессия (Б), ОПВ билан боғлиқ бўлмаган ОХЯХК (x400).

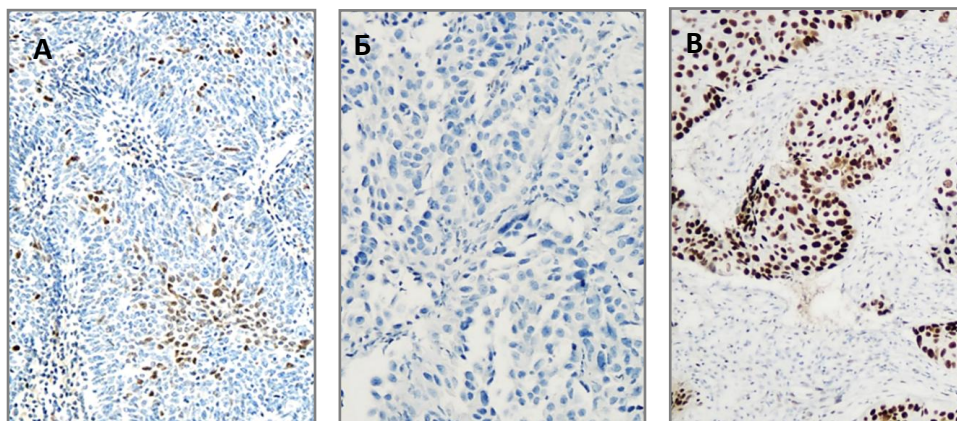
ОХЯХК билан беморларда p16^{INK4a} экспрессияси 70% га тенг ёки юқори бўлганда ОПВ ҳолати ижобий ҳисобланган (2а- расм). Агар p16^{INK4a} экспрессияси 70%дан паст бўлса, локал бўйла ёки аниқланмаса ОПВ ҳолати манфий деб баҳоланган (2б-расм).

ИГК да бўялган ўсма хужайралари сонига асосан PD-L1 экспрессия даражалари қуйидагича таснифланди: манфий TPS 0-0,9% (PD-L1-N), паст TPS 1-9% (PD-L1-L), ўрта TPS 10-29% (PD-L1-M), юқори TPS 30-49% (PD-L1-H) ва жуда юқори TPS $\geq 50\%$ (PD-L1-VH). PD-L1 мусбат бўялиши жигар рангда ўсма хужайраси мембрана юзасида ифодаланди. 3-расмда PD-L1 ўсма хужайраларида ҳар хил даражадаги экспрессиясини ИГК таҳлилида номоён бўлиши келтирилган.



3-расм. PD-L1 экспрессиясининг турли даражалари. PD-L1-L: TPS 1-9% (А), PD-L1-M: TPS 10-29% (В), PD-L1-H: TPS 30-49% (В), PD-L1-VH: TPS $\geq 50\%$ (Г) (x400).

Онкосупрессор оқсил p53 мусбат экспрессияси учун чегара қиймати ўсма хужайраларининг $\geq 10\%$ ядровий бўялиши белгиланди. Мусбат бўялган хужайралар миқдорига асосан p53 экспрессияси қуйидаги даражалари таснифланади: манфий 0-9% (p53-N), паст 10-29% (p53-L), ўрта 30-49% (p53-M), юқори 50-79% (p53-H) ва жуда юқори $\geq 80\%$ (p53-VH). p53 оқсилнинг “табиий турида” (p53^W) ўсма хужайраларида турли интенсивликдаги гетероген ядровий бўялиш кузатилади, “мутант турида” (p53^M) эса ўсма хужайралари ядроларининг кучли гомоген бўялиши ёки цитоплазмасининг бўялиши характерлидир (4-расм).

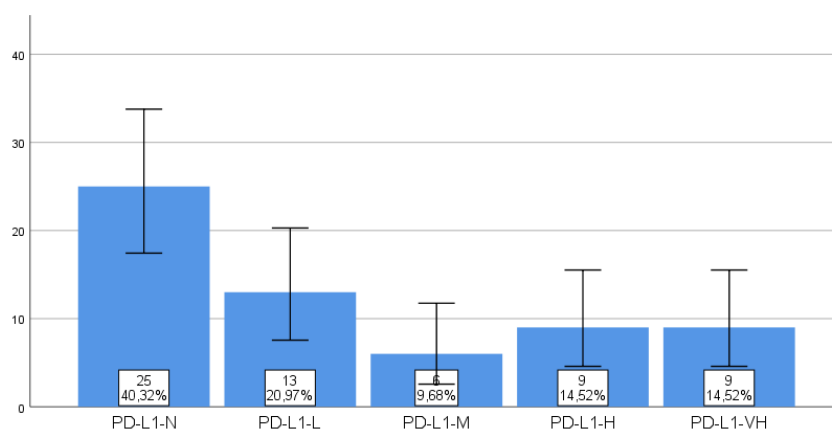


4-расм. ИГКда p53 экспрессиясининг турлари. Табiiй турдаги p53 (А) нинг паст даражадаги мусбат экспрессияси, p53 экспрессиясини тўлиқ аниқланмаслиги (Б), мутант турдаги p53 юқори даражадаги мусбат экспрессияси (Б) (x400).

Тадқиқотда олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Windows 10 операцион тизими бошқаруви асосида IBM SPSS Statistics 26 компьютер дастури ёрдамида амалга оширилди.

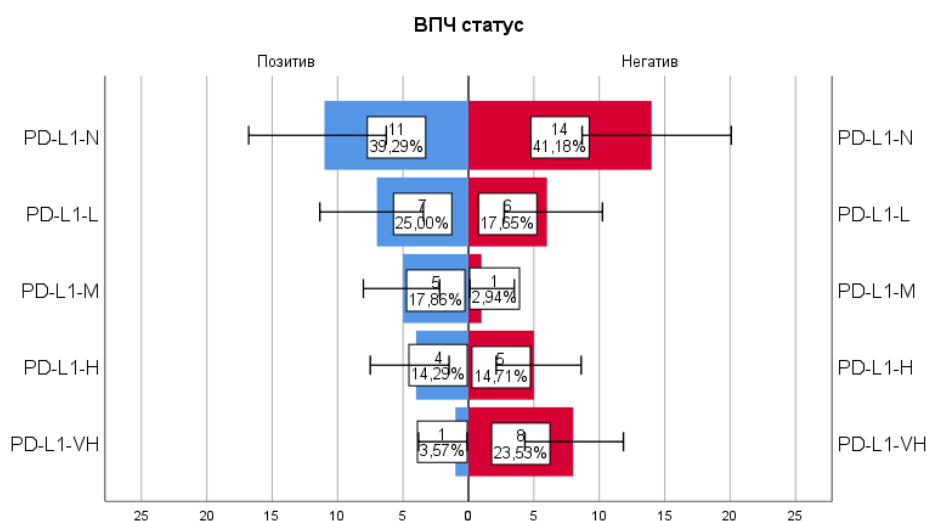
Диссертациянинг «Одам папиллома вируси ҳолатини тасдиқланишининг, p16^{INK4a}, PD-L1 ва p53 оқсиллари экспрессиясининг прогностик моҳияти» деб номланган учинчи бобида ОХЯХК билан беморларда ИГК усул ёрдамида аниқланган молекуляр-биологик маркерларнинг экспрессиясини даражасига қараб тарқалиши, корреляцион боғлиқлиги, касаллик клиник кечишидаги прогностик роли ва беморларни умумий яшавчонлиги тўғрисида тадқиқот натижалари келтирилган.

Умумий гуруҳда PD-L1 оқилининг мусбат экспрессияси 59,7% беморларда аниқланган, даржалар бўйича тақсимланиши: PD-L1-L (13/62; 20,97%), PD-L1-M (6/62; 9,68%), PD-L1-H (9/62; 14,52%), PD-L1-VH (9/62; 14,52%) ва PD-L1-N (25/62; 40,32%) (5-расм). ОПВ-мусбат гуруҳда (60,7%) PD-L1 мусбат экспрессияси ОПВ-манфий гуруҳига (58,8%) нисбатан кўпроқ учраган ($p=0,882$). ОПВ-мусбат беморларни PD-L1 экспрессия даражалари бўйича тақсимланиши: PD-L1-L (7/28; 25%), PD-L1-M (5/28; 17,86%), PD-L1-H (4/28; 14,29%), PD-L1-VH (1/28; 3,57%) ва PD-L1-N (11/28; 39,29%).



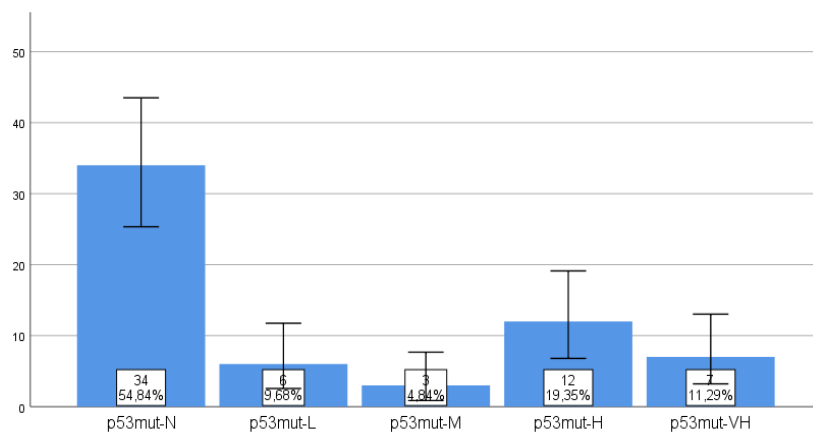
5-расм. PD-L1 экспрессия даражалари бўйича беморларни умумий тақсимланиши (95% ишонч орилиғи).

ОПВ-манфий беморларда PD-L1 фаоллиги бошқача кўринишда бўлиб, куйидагича тақсимланади: PD-L1-L (6/34; 17,65%), PD-L1-M (1/34; 2,94%), PD-L1-H (5/34; 14,71%), PD-L1-VH (8/34; 23,53%) ва PD-L1-N (14/34; 41,18%). Ушбу таҳлил натижаларига кўра, PD-L1-H ва PD-L1-VH даражалари асосан ОПВ-манфий, PD-L1-L ва PD-L1-M ОПВ-мусбат беморларда учрайди (6-расм).



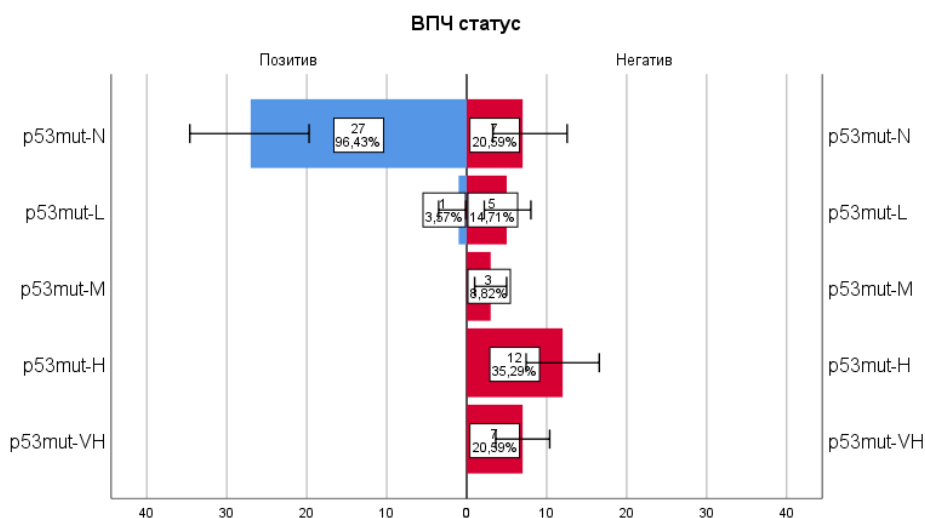
6-расм. ОПВ ҳолатига қараб PD-L1 экспрессия даражаларининг тақсимланиши (95% ишонч орилиғи).

ИГК анализида *TP53* мутант генининг кодланган маҳсулоти беморларнинг 45,2% да аниқланган. Мутант p53 оқсилнинг ўсма хужайраларида ядровий бўйлиши аниқланган беморларни тақсимланиши куйидагича: p53mutant-L (6/62; 9,7%), p53mutant-M (3/62; 4,8%), p53mutant-H (12/62; 19,4%) ва p53mutant-VH (7/62; 11,3%) (7-расм).



7-расм. Мутант p53 экспрессия даражалари бўйича беморларни умумий тақсимланиши (95% ишонч оралиғи).

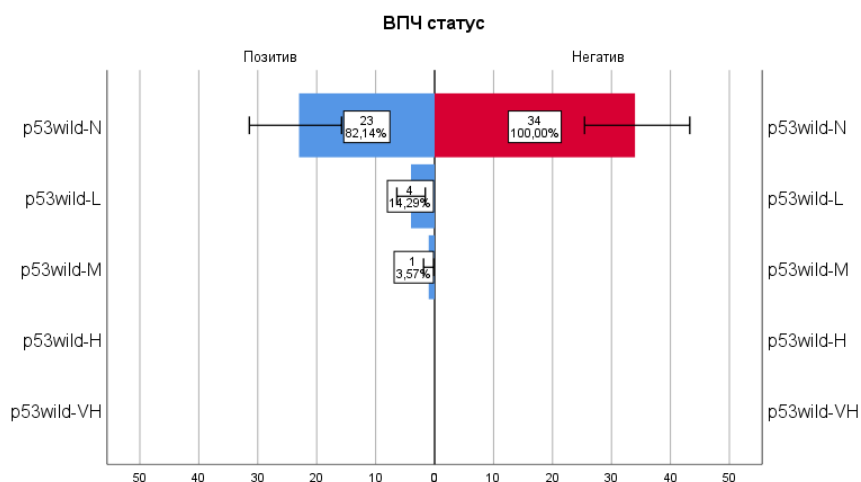
ОПВ-салбий беморлар орасида 79% ҳолатларда мутант p53 оксилининг турли даражадаги ижобий экспрессияси аниқланган, яъни энг кўп тарқалгани юқори (12/34; 35,29%) ва жуда юқори (7/34; 20,59%) даражаларидир. ОПВ-мусбат гуруҳда p53 мусбат экспрессияси фақат битта беморда аниқланган (8-расм).



8-расм. ОПВ ҳолатига қараб мутант p53 экспрессия даражаларининг тақсимланиши (95% ишонч оралиғи).

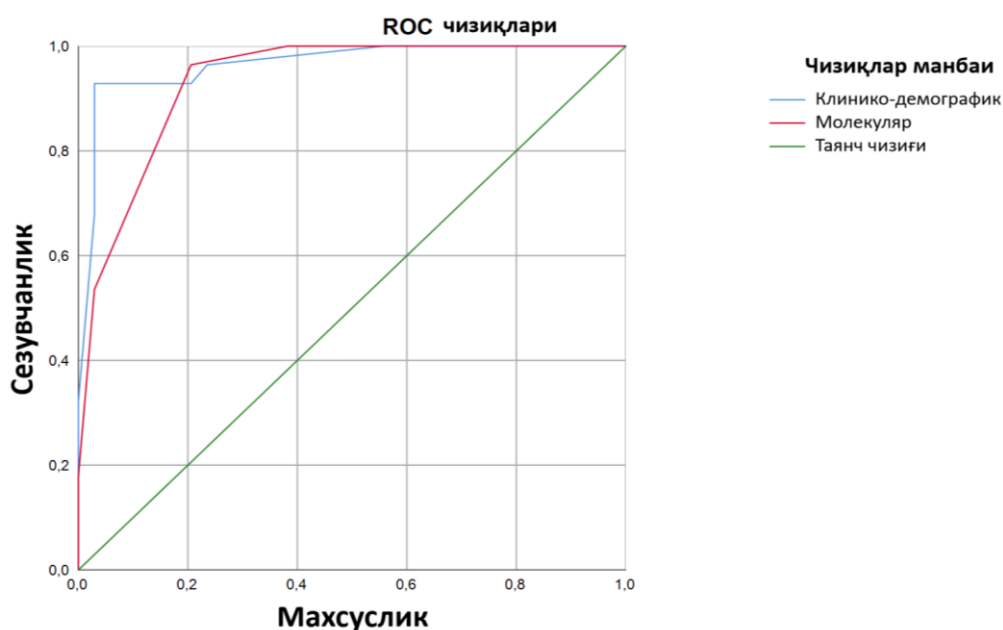
ОПВ-мусбат гуруҳда табиий p53 мусбат экспрессиясининг фақат паст (4/28; 14,29%) ва ўрта (1/24; 3,57%) даражалари аниқланди. ОПВ-манфий беморларда p53 оксилининг ушбу тури аниқланмади (9-расм). Ушбу тадқиқот натижаларига асосан, ОПВ+ ОХЯХК билан беморларда *TP53* генида

мутацияни камдан-кам учраши табиий турдаги p53 оксилининг фаоллигини сақланишини таъминлайди.



9-расм. ОПВ ҳолатига қараб табиий турдаги p53 экспрессия даражаларининг тақсимланиши (95% ишонч оралиғи).

Клинико-демографик ва молекуляр-биологик омилларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлигини ўрганиш натижаларига асосан прогностик моҳиятга эга турлари ажратиб олинди. Прогностик моделни клиник амалиётда самарали қўллаш мақсадида ушбу параметрлар тўпламидан иборат интеграциялашган конфигурацияси яратилди. 10-расмда келтирилган координата текислигида интеграллашган прогностик моделларнинг ROC



10-расм. Прогностик моделлар учун ROC эгри чизиқлари.

(Receiver operating characteristics; Қабул қилувчи фаолият хусусиятлари) эгри чизикларининг геометрик жойлашуви юқори чап бурчакка яқин эканлигини кўрсатади, бу уларнинг юқори сезувчанлигини ва ўзига хослигини кўрсатади. Клиник-демографик прогностик моделнинг сифат индекси 0,965 (95% ИО 0,922-1,0), молекуляр модел учун AUC (Area Under Curve; Чизик остидаги майдон) қиймати 0,934 (95% ИО 0,875-0,992) ни ташкил этган (жадвал 2), булар ОПВ-ҳолатини аниқлаш учун жуда мукаммал прогностик инструмент эканлигини тасдиқлайди ($p < 0,001$).

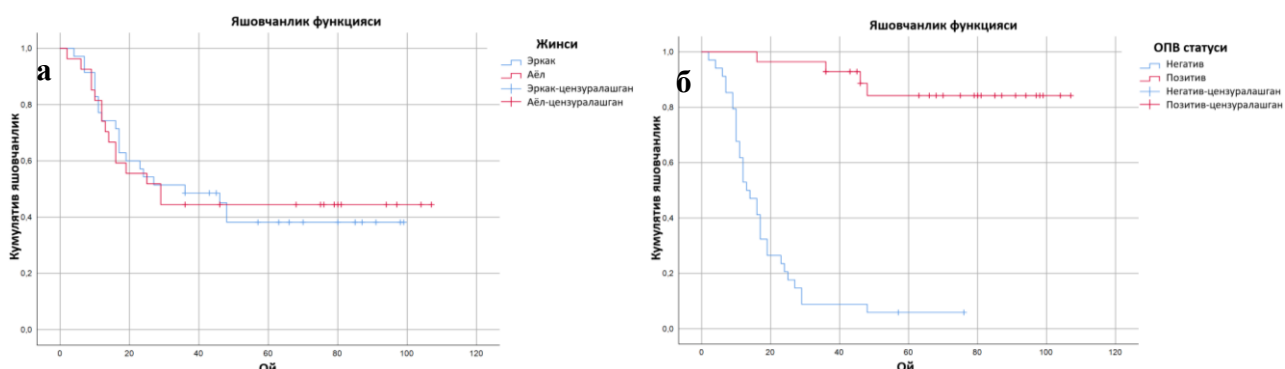
Жадвал 2. Прогностик моделлар учун AUC қийматлари.

Чизик остидаги майдон					
Синов натижаси ўзгарувчилари	Майдон	Стандарт хато	Асимптотик қиймат	Асимптотик 95% ишонч оралиғи	
				Пастки чегара	Юқори чегара
Клинико-демографик	,965	,022	,000	,922	1,000
Молекуляр	,934	,030	,000	,875	,992

Бундан ташқари ушбу бобда ўсмани давога объектив жавобини баҳолаш натижалари келтирилган бўлиб, у RECIST 1.1 тавсияларига мувофиқ амалга оширилди. Унга кўра мусбат ОПВ ҳолати, PD-L1 мусбат экспрессияси ва p53нинг мутант турининг йўқлиги, ўсманнинг кичик ўлчамдалиги ва регионар лимфа тугунларда метастаз йўқлиги аниқ объектив жавоб ва самарали даволаш натижалари билан боғлиқ. Мусбат ОПВ ҳолати бошқа омиллар билан солиштирилганда даволашдан кейинги ўсма тўлиқ регрессиясининг энг кучли башоратчиси ҳисобланади.

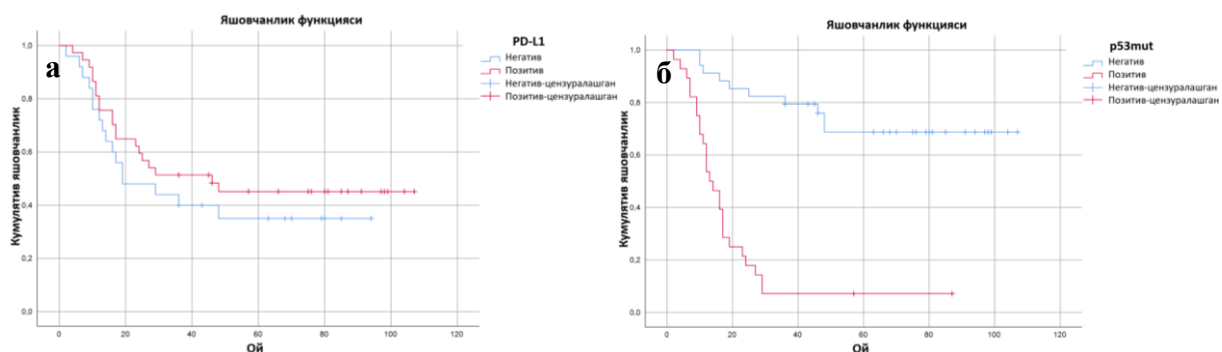
Каплан-Мейер усулида беморларнинг умумий яшовчанлик медианаси (УЯМ) ва икки йиллик яшовчанлик (ИЙЯ) кўрсаткичлари ҳисобланган. Эркакларда яшавчанлик кўрсаткичлари (УЯМ 36 ой [95% ИО 14,2-57,8] ва ИЙЯ 57,2%) аёлларга нисбатан (УЯМ 29 ой [95% ИО 12,1-45,9] ва ИЙЯ 55,6%) бироз фарқланади ($p = 0,092$) (11а-расм). Беморларни ОПВ ҳолати бўйича тақсимланиши яшовчанлик кўрсаткичларини кескин фарқланишига олиб келган. ОПВ-мусбат беморлар (УЯМ эришилмаган, ИЙЯ 96,4%) ОПВ-

манфий беморларга (УЯМ 13 ой, ИЙЯ 23,5%, $p < 0,001$) нисбатан анча узоқ муддаи яшаган (11б-расм).



11-расм. Беморларнинг жинси (а) ва ОПВ ҳолати (б) бўйича умумий яшавчонлиги.

PD-L1 мусбат экспрессияси билан беморларнинг яшаш муддати (УЯМ 46 ой [ИО эришилмаган], ИЙЯ 60,5%) манфий экспрессия билан беморларга (УЯМ 19 ой [95% ИО 0,0-38,6], ИЙЯ 48%) нисбатан юқори кўрсаткичларни ташкил қилган ($p = 0,364$) (12а-расм), мутант p53 ижобий ифодаси (УЯМ 13 ой [95% ИО 9,3-16,7], ИЙЯ 21,4%) салбий ифодасига нисбатан сезиларли даражада паст (УЯМ эришилмаган, ИЙЯ 85,3, $p < 0,001$) (12б-расм).



12-расм. Беморларнинг PD-L1 (а) ва мутант p53 (б) экспрессияси бўйича умумий яшавчонлиги.

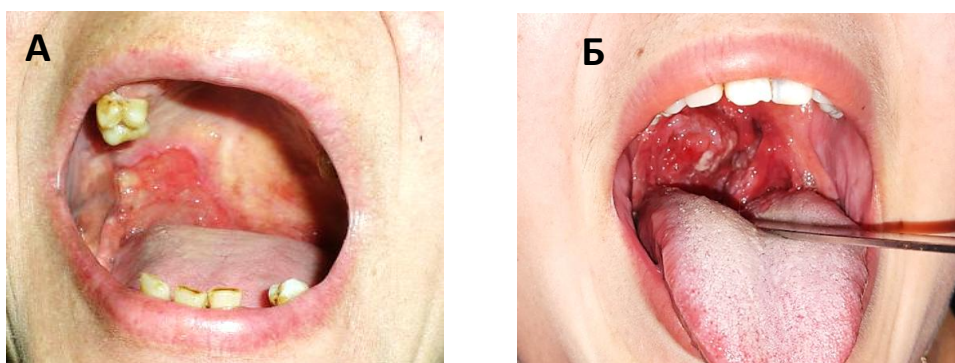
Ижобий ОПВ ҳолати, табиий турдаги p53 ва PD-L1 ўлим хавфини камайтирувчи маркерлар ҳисобланиб, регрессия коэффицентлари манфий ва хавф нисбати эса бирдан паст кўрсаткичлардан ташкил топган (3-жадвал). Аммо, уларнинг орасида статистик аҳамиятга эга маркер бу ОПВ-мусбат ҳолатидир ($p < 0,001$), табиий p53 ($p = 0,159$) ва PD-L1 ($p = 0,372$) статистик

моҳиятсиз кўрсаткичларни номоён қилган. p53 оксилининг мутант тури беморларнинг яшаб қолишига салбий таъсир кўрсатадиган доминант хавф омилidir ($p < 0,001$).

Жадвал 3. Молекуляр маркерлар бўйича яшовчанлик регрессияси.

Предиктор	Регрессия коэффициенти	Хавф нисбати	95% ИО		p
			Пастки	Юқори	
ОПВ ҳолати	-2,933	0,053	0,018	0,156	<0,001
PD-L1	-0,300	0,741	0,384	1,431	0,372
p53mutant	2,067	7,901	3,653	17,090	<0,001
p53wild	-3,203	0,041	0,00	3,504	0,159

Диссертациянинг «Клиник ташхисланган оғиз бўшлиғининг потенциал хавфли касалликлари ва оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобида ОХЯХК билан беморларда ОПВ ҳолатига мувофиқ оғиз бўшлиғи стоматологик ҳолати ва ОБПХК номоён бўлиш ҳолатларини ўрганиш натижалари, уларнинг молекуляр-биологик ва клинико-демографик омиллар билан ўзаро корреляциясини ўрганиш натижалари келтирилган. ОХЯХК билан беморларда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг ҳолатини аниқлаш учун даволашдан олдинги даврдаги архив тиббий ёзувлар ва фотосуратларни таҳлил қилинган (13-расм).

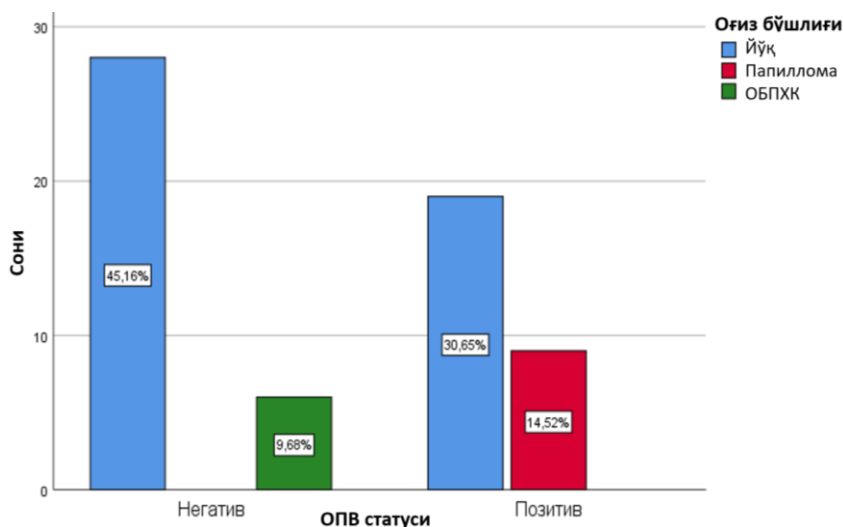


13-расм. А. ОПВ-манфий ОХЯХК: бемор >60 ёшда, ёмон стоматологик ҳолат, зарарли одатлари мавжуд; Б. ОПВ-мусбат ОХЯХК: бемор <60 ёшда, стоматологик ҳолати яхши, зарарли одатлари йўқ.

ОПВ+ ОҲЯҲК билан беморларда ташхислаш пайтида оғиз бўшлиғи ҳолатининг патологик ўзгаришлари (КХТ-10: К00-К14) ОПВ-манфий беморларга нисбатан камроқ қайд этилган.

Тадқиқотда иштирок етган беморларнинг 9,7% да (6/62) ОБПХК, 14,5% да (9/62) оғиз бўшлиғида папилломалар аниқланган. Клиник ташхисланган ОБПХК барча ҳолатлари ОПВ-салбий гуруҳга, папилломалар эса - мос равишда ОПВ-мусбат гуруҳга тегишли ($p < 0,001$), (14-расм).

Дарҳақиқат, ОҲЯҲК билан беморларда оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг потенциал хавфли зарарланишларини, ёмон стоматологик ҳолат, таъмаки чекиш ва спиртли ичимликлар истеъмол қилиш учраш частотаси билан ОПВ статусига боғлиқ тарзда фарқланди. ОПВ-мусбат беморларда зарарли одатлар нисбатан кам учраган, яъни уларнинг 8,1% таъмаки чеккан, 4,9% спиртли ичимликлар истеъмол қилишган.



14-расм. Оғиз бўшлиғи зарарланишларини ОПВ ҳолатига мувофиқ тақсимланиши.

Аксинча, ОПВ-манфий беморлар орасида 32,3% таъмаки чеккан, 19,4% спиртли ичимликлар қабул қилган. Шу муносабат билан, ОҲЯҲК билан беморларда прогностик аҳамиятга мойил бир қанча омилларнинг пайдо бўлиш частотаси ОПВ ҳолатига қараб ўрганилди (4-жадвал).

Спиртли ичимликларни истеъмол қилиш ва таъмаки чекиш оғиз бўшлиғи ва оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномаси ривожланишининг

асосий хавф омиллари сифатида тан олинган бўлса-да, оғиз бўшлиғи ҳолати ва ОПВ инфекцияси персистенциясини баҳолаш зарурлигини тадқиқот натижалари тасдиқлади.

Жадвал 4. ОҲЯҲК билан беморларда ОПВ ҳолатига мувофиқ прогностик омилларни тақсимланиши.

Белгилар	ОПВ «+» ОҲЯҲК	ОПВ «-» ОҲЯҲК
Стоматологик ҳолат	Яхши	Ёмон
Оғиз бўшлиғи ва бўйин териси папилломалари	Характерли	Характерсиз
ОБПХК	Кам учрайди	Кўп учрайди
Оғиз-ҳалқум ўсмасининг анатомик жойлашиши	Танглай муртаклари, тил илдизи	Ҳамма қисмида
Этиологик омили	ВПЧ 16	Чекиш, алкоголь ва номаълум омиллар
Бемор ёши	20-60 ёш	40-80 ёш
Бемор жинси	>60% эркаклар	Эркаклар, аёллар
Чекиш	Кам учрайди	Кўп учрайди
Алкогол	Кам учрайди	Кўп учрайди
Касаллик белгиларини номоён бўлиш давомийлиги ва интенсивлиги	Узоқ ва кучсиз	Қисқа ва кучли
Гиперсаливация	Кам учрайди	Кўп учрайди
Стоматолог кўригига мурожаати	Мунтазам	Номунтазам
Оғрик	Характерсиз	Характерли
Оғиз бўшлиғи фаолияти бузилиши	Кучсиз	Яққол
Клиник кечиши	Ноаниқ	Аниқ
p16 ^{INK4a} гиперэкспрессияси	Характерли	Характерсиз
Онкосупрессор генлар мутацияси (TP53, CDKN2A)	Характерсиз	Характерли
Иммунотолерант ўсма микромухити	Кам учрайди	Кўп учрайди
Оғиз бўшлиғи ВПЧ инфекцияси	Боғлиқ	Деярли боғлиқ эмас
Кеч ташхислаш	Кам ҳолатларда	Кўп ҳолатларда
Прогноз	Яхши	Ёмон
Беморнинг ҳолати (ECOG)	<2 балл	>2 балл
Иммун тизим статуси	Паст	Муҳим боғлиқлик йўқ
ВПЧ вакцинацияси самараси	Мавжуд	Мавжуд эмас

Шундай қилиб, ўзига хос генетик мутацияларнинг тўпланиши натижасида юзага келадиган ОХЯҲК диагностикасида, ОПВ ҳолатини баҳолашдан ташқари, оғиз бўшлиғининг потенциал хавфли касалликларининг табиий йўналишини ҳисобга олиш зарурлиги келтирилган. Инфекцион ОХЯҲК глобал эпидемияси ОПВ га қарши бирламчи профилактика чораларини қўллашни, тадқиқотдаги беморларда оғиз бўшлиғи ёмон стоматологик ҳолати ва ОХЯҲК нинг кеч ташхиси ўртасидаги боғлиқлик эса стоматологик скринингни кучайтиришни муҳокама қилиш муҳим эканлиги тўғрисидаги хулосалар келтирилиб, охирги тўртинчи боб яқунланган.

ХУЛОСАЛАР

«Оғиз-ҳалқум ясси хужайрали карциномасида молекуляр-биологик маркерларни прогностик роли» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Мутант р53 оксиленинг юқори ва жуда юқори ифодаси ($>50\%$, $>80\%$) унинг янги онкоген функцияларини намоён этади ва табиий турдаги р53 нинг кучлироқ ингибицияланишига олиб келади, бу хужайра циклини тартибга солишнинг назорат тизимини издан чиқишига ва хужайра геномидаги мутацион юкламани кўпайишига олиб келади, бу ҳолат асосан ОПВ-манфий ОХЯҲК билан беморларда аниқланади ($p<0,001$). PD-L1 оксили ўсма хужайраларида қанчалик юқори интенсивликда ифодаланса ($>30\%$, $>50\%$ TPS), ўсма микромуҳити шунчалик иммуносупрессивдир, бу адаптив иммунитетнинг самарадорлигини пасайтиради ва касалликнинг ривожланишига ёрдам бериб, бу кўпинча ОПВ-салбий ҳолатларда кузатилади ($p=0,254$). Паст ва ўртача даражадаги PD-L1 ифодаси ($>1\%$, $>10\%$ TPS) ОПВ билан боғлиқ ОХЯҲК кўпроқ учраб, трансформацияланган хужайраларга нисбатан адаптив иммунитет тизимининг функционал таъсирини акс эттириши мумкин.

2. ОПВ-мусбат ОХЯХК билан беморларда p16^{INK4a} оксиленинг юқори экспрессияси (>70%, CAP) ва табиий турдаги p53 нинг паст даражада бўлса ҳам мусбат ифодаси, Е6 онкопротеини таъсири остидаги деградациясига карамасдан, маълум даражада хужайра цикли бошқарилиши ва геном барқарорлигини сақланишини таъминлайди. Ушбу молекуляр профил асосан ОПВ-мусбат ҳолат билан боғлиқ бўлиб, бу ўз навбатида касалликнинг радиокимётерапияга сезгирлигини оширади ва даволаш натижаларини яхшилайдди.

3. p53 ифодасининг тўлиқ йўқолиши *TP53* генида ўқиш рамкаси силжиси ёки кесилган вариантдаги мутацияни (оксил синтезининг муддатидан олдин тўхтатилиши) кўрсатиши мумкин, бинобарин иммуногистокимёвий таҳлил билан аниқлаш қийин, чунки антителолар бирикадиган боғланиш сайтини йўқотган нокоррект фолдинг оксилларини бу салбий ифода нақшлари мутациянинг йўқлиги сифатида нотўғри талқин қилиниши мумкин, айниқса p16^{INK4a} ифодаси салбий бўлган ҳолларда. Чунки деярли барча ҳолатларда p16^{INK4a} юқори экспрессияси мавжуд ўсма хужайраларида Е6 онкопротеин таъсири остидаги p53 оксиленинг протеасомал деградацияси содир бўлади (посттрансляцион йўқотиш).

4. Корреляция таҳлили натижаларига кўра, ОПВ ҳолати ва PD-L1 ўртасида деярли ҳеч қандай муҳим боғлиқлик йўқлиги аниқланди ($r=0,019$; $p=0,882$), аммо дифференциал ифодаси билан заиф салбий корреляция мавжуд ($r=-0,147$; $p=0,254$). Шунингдек, мутант p53 ва ОПВ ҳолати ўртасида жуда кучли салбий корреляция ($r=-0,758$; $p<0,001$) ва p53 табиий тури ўртасида ўртача ижобий корреляция аниқланади ($r=0,326$; $p=0,01$). PD-L1 бошқа барча кўрсаткичлар билан заиф ижобий корреляцияга эгадир, мутант p53 эса табиий турдаги p53 билан паст салбий корреляцияга эгадир ($r=-0,269$; $p=0,035$).

5. ОПВ-мусбат беморларда яшовчанлик даражаси ОПВ-манфий беморларга нисбатан анча юқори (медиана эришилмаган, 2 йиллик яшовчанлик 96,4% ва медиана 13 ой, 2 йиллик яшовчанлик 23,5%; $p<0,001$).

Кокс регрессион таҳлилида ОПВ-мусбат беморларда ўлим хавфининг пасайиши кузатилади ($p < 0,001$; ХН 0,053; 95% ИО 0,018-0,156). PD-L1 мусбат экспрессияси билан беморлар манфий экспрессиясига қараганда узоқроқ яшаш муддатига эга ($p = 0,364$), аммо мутант p53 мусбат экспрессияси билан беморлар салбий экспрессиясига нисбатан ёмонроқ яшовчанлик кўрсаткичларини кўрсатади ($p < 0,001$). Мутант p53 беморнинг яшовчанлигига салбий таъсир кўрсатадиган, ўлим хавфини оширадиган энг доминант хавф омили эканлиги аниқланди ($p < 0,001$; ХН 7,9; 95% ИО 3,653-17,09).

6. Клинико-демографик омиллар ва молекуляр-биологик маркерлардан тузилган интеграциялашган прогностик модел ОПВ билан боғлиқ ОХЯХК ҳолатларини аниқлашда мукаммал башоратлаш қийматига эга ($AUC = 0,965$; 95% ИО 0,922-1,00; $p < 0,001$). ОХЯХК билан беморларда ОПВ ҳолатини аниқлашда интеграциялашган прогностик моделларнинг ташхислаш аниқлиги фақат ягона прогностик маркерларга қараганда юқоридир ($p < 0,001$).

7. ОПВ-манфий ҳолати ёмон стоматологик ҳолат, зарарли одатлар ва касалликнинг кеч ташхиси билан боғлиқ. ОПВ-манфий ОХЯХК гуруҳидаги беморларнинг 17,7% (6/34) ОБПХК клиник ташхис қўйилган. ОПВ-мусбат ОХЯХК билан беморларнинг стоматологик ҳолати нисбатан яхши, аммо беморларнинг 32,2% (9/28) оғиз бўшлиғи ва оғиз-ҳалқумда папилломалар аниқланди.

8. Пирсон корреляцияси таҳлили шуни кўрсатдики, папилломалар p16^{INK4a} нинг юқори экспрессияси ($p < 0,001$), табиий p53 ($p = 0,002$) ва эркак жинси ($p = 0,512$) билан ижобий корреляцияга эгадир. ОБПХК PD-L1 ($p = 0,719$) ва мутант p53 ($p = 0,251$), эркак жинси ($p = 0,023$) ва бемор ёши ($p = 0,796$) билан кучсиз ижобий корреляцияни кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ДЕТСКОЙ
ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МАДАМИНОВ АХМАД ЮЛДАШЕВИЧ

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
МАРКЕРОВ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ
РОТОГЛОТКИ**

14.00.14 – онкология, 14.00.21 – стоматология

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

Ташкент – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2023.2.PhD/Tib2482

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте. Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском [резюме]) размещен на веб-странице Научного совета (www.childhoi.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научные руководители

Полатова Джамила Шагайратовна
доктор медицинских наук, профессор

Шомуродов Кахрамон Эркинович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Рахимов Нодир Махамматкулович
доктор медицинских наук, профессор

Абдукадыров Абдусалам Абдугадирович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

**Бухарский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 при Научно-практическом медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Арнасай 17А. Телефон/факс: (+998 71) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (регистрационный номер №_____). (Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Арнасай 17А. Телефон/факс: (+998 71) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 года. (Реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2025 года).

М.А. Гафур-Ахунов

Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.Б. Мамедова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, кандидат медицинских наук

Г.А. Юсупалиева

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации [PhD] доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Сегодня ряд мировых исследований предоставили убедительных доказательств того, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является этиологическим фактором развития плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР). Фактически во многих развитых странах (США, Канада, Австралия, Швеция, Нидерланды, Дания, Англия и др.) наблюдается эпидемический рост заболеваемости ПККР, вызванными персистенцией ВПЧ, особенно среди мужчин до 60 лет. По данным авторов, персистенция 16-генотипа ВПЧ выявлялась в 70-90% случаев ПККР, развивающихся из небных миндалин и корня языка, богатых лимфоидной тканью^{1,2}. По оценкам, к 2030 году на долю ВПЧ+ ПККР будет приходиться 47% всех случаев рака головы и шеи. Патогенез этого заболевания, демографические характеристики, молекулярный профиль, клиническое течение, чувствительность к лечению и выживаемость пациентов резко отличаются от других типов рака. В то время, когда растет число новых случаев и наблюдаются положительные исходы болезни у пациентов с ВПЧ+ ПККР, выявление статуса ВПЧ стало мощным и широко используемым маркером. Однако, у 20-30% пациентов ВПЧ+ ПККР обнаруживаются рецидивы в течение 3 лет с экспансией невосприимчивого клона опухолевых клеток к лечению. Наиболее существенным препятствием для выявления пациентов с высоким риском рецидива и смерти является отсутствие клинически используемых молекулярно-биологических маркеров. Поэтому выявление молекулярно-биологических маркеров, имеющих прогностическое значение, у пациентов с ПККР окажет практическую пользу в поиске решения данных проблем.

¹Gelwan E, Malm IJ, Khararjian A, Fakhry C, Bishop JA, Westra WH. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(12):1722-1728. doi:10.1097/PAS.0000000000000929.

²Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14-26. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.

Изучение белков p16^{INK4a}, p53 и PD-L1 в исследовании связано со следующими факторами: эти белки играют важную роль в патогенезе и прогрессии ПККР; активное участие белка p53, как и белка p16^{INK4a}, в контроле клеточного цикла и поддержании стабильности генома; p16^{INK4a} используется для оценки статуса ВПЧ согласно рекомендации Американской коллегии патологов; при ПККГШ ген *TP53* является одной из центральных молекулярных мишеней повреждения; белок PD-L1 играет существенную роль в формировании специфического микроокружения и биологических свойств опухолей, эффективности адаптивного иммунитета, что в конечном итоге определяет чувствительности опухолей к лечению.

В настоящее время прогнозирование риска трансформации потенциально злокачественных заболеваний полости рта (ПЗЗПР) и определение их связи с ПККР остается актуальной проблемой даже в специализированной практике. Кроме того, любое повреждение слизистой оболочки полости рта и воздействие канцерогенов могут вызвать иммуногенные реципрокные реакции в лимфоидных тканях ротоглотки. Согласно концепции изменения поля, нормально выглядящая слизистая оболочка может содержать значительные молекулярные aberrации, которые повышают вероятность развития рака³. Результаты аналогичных исследований подтверждают, что карцинома может развиваться не только из ПЗЗПР, но и в других отделах полости рта или ротоглотки, где иммунологическая или молекулярная защита ослаблена. В связи с этим оценка стоматологического состояния полости рта имеет большое значение для прогноза клинических результатов ПККР.

В Республике Узбекистан проводятся масштабные реформы по профилактике онкологических заболеваний, раннему выявлению, эффективному лечению и снижению смертности.

³Nikitakis NG, Pentenero M, Georgaki M, et al. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(6):650-669. doi:10.1016/j.oooo.2018.03.012

Указ Президента Республики Узбекистан № УП-158 от 11.09.2023 года о стратегии «Узбекистан – 2030» содержит конкретные цели по совершенствованию системы здравоохранения, которая считается важнейшей из социальных сфер. Кроме того, в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28.01.2022 года в Стратегии развития Нового Узбекистана за 2022-2026 годы предусмотрено выявление онкологических заболеваний среди населения в возрасте 30-69 лет при профилактических осмотрах, на их ранних стадиях, для увеличения 5-летней выживаемости в 2 раза, смертность следует снизить в 2 раза, а 120 000 онкологических пациентов должны быть полностью охвачены лечением.

Учитывая необходимость в знающих и опытных специалистах для реализации этих великих целей в нашей Родине, в Указе № УП-6097 от 29.10.2020 четко сформулирована концепция развития науки до 2030 года. Кроме того, на основании Постановления Президента Республики Узбекистан от 04.04.2017 № ПП-2866, предпринимаемые меры в рамках дальнейшего развития онкологической службы и улучшения онкологической помощи населению в Республике Узбекистан дают положительные результаты. Результаты данного диссертационного исследования направлены на содействие реализации мер, предусмотренных вышеуказанными нормативно-правовыми документами.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан –VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. ВПЧ подразделяются на типы «высокого риска» и «низкого риска» в зависимости от их способности вызывать злокачественные образования. Среди типов ВПЧ высокого риска, участвующих в канцерогенезе, ВПЧ16 является наиболее распространенным⁴,

⁴Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst. 2016;108(6):djv403. Published 2016 Jan 28. doi:10.1093/jnci/djv403.

с частотой более 80% при ПККР, за ним следует ВПЧ18 около 3%. По оценкам базы данных Reference Sequences ВПЧ16 — это небольшие вирусы, содержащие кольцевой двухцепочечный ДНК размером 8 килобаз (7906 пар нуклеотидов). В составе генома ВПЧ выделяют три функциональные области: early (E), late (L) и long control region (LCR). Область E содержит гены, кодирующие шесть так называемых «ранних» белков — E1, E2, E4, E5, E6, E7, которые участвуют в репликации вирусной ДНК и формировании вирионов. Гены области L кодируют «поздние» структурные белки вирусного капсида — L1 и L2. Кодирующие участки генома разделены некодирующей областью LCR, которая регулирует экспрессию генов, репликацию ДНК и сборку вирионов⁵. Ранние белки E6 и E7 играют важную роль в канцерогенезе ПККР, связанной с ВПЧ.

Наиболее распространенными тестами для обнаружения ВПЧ являются иммуногистохимия (ИГХ) против белка p16^{INK4a}, полимеразная цепная реакция (ПЦР), гибридизация *in situ* (ISH), секвенирование и ПЦР обратной транскриптазы (ОТ-ПЦР). Поскольку ОТ-ПЦР обнаруживает вирусные транскрипты (E6 и E7), рассматривается несколькими авторами как «золотой стандарт» для выявления активной инфекции ВПЧ⁵. Однако этот анализ по-прежнему дорог и не может использоваться в повседневной практике, потому что требуются замороженные образцы и специальная техническая платформа. ПЦР может обнаружить ДНК ВПЧ в опухоли и определить генотип. Однако, в отличие от ОТ-ПЦР, этот метод не позволяет идентифицировать вирусные транскрипты, которые доказали бы активное заражение или были каузальным аргументом в пользу участия ВПЧ в канцерогенезе. ISH вирусной РНК ВПЧ может позволить полуколичественную оценку вирусных транскриптов онкогенных белков E6 и E7 и визуализацию *in situ* с хорошим пространственным разрешением.

⁵Gao G, Wang J, Kasperbauer JL, et al. Whole genome sequencing reveals complexity in both HPV sequences present and HPV integrations in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas. BMC Cancer. 2019. April 11;19(1):352. doi:10.1186/s12885-019-5536-1.

Этот метод позволяет диагностировать активную инфекцию с визуализацией транскриптов ВПЧ в опухолевых клетках⁶. ИГХ p16^{INK4a} является экономически эффективным и очень специфичным косвенным маркером инфекции ВПЧ, которая широко используется в повседневной практике. ASCO одобрило практическое руководство, разработанное CAP, в котором представлен протокол тестирования на ВПЧ с применением и интерпретацией диагностических маркеров ВПЧ при ПККР. Руководство рекомендует оценивать статус ВПЧ с помощью ИГХ косвенного маркера p16^{INK4a} и дополнительные тесты могут проводиться по необходимости. Положительная экспрессия к p16^{INK4a} считается, если не менее 70% опухолевых клеток демонстрируют диффузное ядерное и цитоплазматическое окрашивание⁷. Важно отметить, что маркеры должны быть легкодоступными, быстро воспроизводимыми и экономически эффективными для включения в повседневную клиническую практику.

По данным Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, заболеваемость раком головы и шеи выросла на 29% с 2014 (1082) по 2019 год (1397). В 2019 году на долю больных раком полости рта и ротоглотки пришлось половина всех новых случаев злокачественных новообразований головы и шеи, а за последние 5 лет их рост составил 60%. В настоящее время отсутствуют официальные данные по результатам конкретных исследований, направленных на определение статуса ВПЧ и его распространенности при ПККР в Республике Узбекистан. Правильное определение статуса ВПЧ имеет важное значение для молекулярного профилирования опухоли и планирования последующего лечения. Следовательно, определение статуса ВПЧ должно быть частью рутинной диагностики ПККР.

⁶Taberna M., Mena M., Pavón M.A. et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2386–98.DOI:10.1093/annonc/mdx304.

⁷Lewis J.S. Jr., Beadle B., Bishop J.A. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(5):559–97.DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа проводилась независимо от планов научно-исследовательской работы в рамках проектов Ташкентского государственного стоматологического института.

Целью исследования является изучение молекулярно-биологические особенности плоскоклеточной карциномы ротоглотки путем иммуногистохимической оценки экспрессии белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53 и определить их прогностическую роль в зависимости от статуса ВПЧ.

Задачи исследования:

- изучить особенности экспрессии белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53 у пациентов плоскоклеточной карциномой ротоглотки с оценкой статуса ВПЧ;

- определить прогностическую роль экспрессии белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса ВПЧ;

- изучить корреляцию статуса ВПЧ с молекулярно-биологическими маркерами и клинико-демографическими показателями у пациентов плоскоклеточной карциномой ротоглотки;

- разработать комплекс прогностических критериев для стратификации риска пациентов плоскоклеточной карциномой ротоглотки;

- оценка прогностического значения потенциально злокачественных заболеваний полости рта у пациентов ПККР.

Объектом исследования явились 62 пациента с ПККР, проходившие лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его филиалах в городе Ташкенте и Самаркандской области в 2015-2020 годах.

Предметом исследования послужили данные ультразвуковых и эндоскопических исследований, магнитно-резонансной, компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии, также результаты интерпретации иммуногистохимического анализа парафиновых блоков, приготовленных из

опухолевых образцов биоптата или хирургического материала у пациентов гистологически подтвержденным плоскоклеточной карциномой ротоглотки.

Методы исследования ультразвуковые, эндоскопические, магнитно-резонансные, компьютерно-томографические, позитронно-эмиссионную, патоморфологические, иммуногистохимические исследования и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые изучены молекулярно-биологические особенности ПККР с помощью иммуногистохимической оценки экспрессии косвенного маркера ВПЧ статуса p16INK4a, регулятора иммунных контрольных точек PD-L1 и супрессора опухоли p53;

Разработана панель молекулярно-биологических маркеров, состоящая из белков p16INK4a/PD-L1/p53W/p53M, которая имеет важное практическое значение для определения персонализированных подходов к лечению пациентов плоскоклеточной карциномой ротоглотки;

Впервые разработана и научно обоснована прогностическая модель, основанная на стратификации риска у пациентов плоскоклеточной карциномой ротоглотки;

Доказано, что использование прогностической модели у пациентов плоскоклеточной карциномой ротоглотки с положительным статусом ВПЧ является важным и эффективным клиническим инструментом для снижения нагрузки лечения.

Научная и практическая значимость работы. Научная значимость полученных результатов исследования объясняется тем, что повышенная экспрессия p^{16INK4a} весьма характерна для ВПЧ+ ПККР, тогда как в ВПЧ-неассоциированных опухолях этот регулятор клеточного цикла часто инактивируется. Это делает p16^{INK4a} приемлемым косвенным маркером транскрипционно активного ВПЧ при ПККР.

Кроме того, PD-L1 считается ингибирующим рецептором, активно участвующим в иммунорегуляции, и по уровню его экспрессии можно

предсказать, является ли микроокружение опухоли иммунотолерантным или нет. На основании результатов проведенных исследований качественно улучшены исследования по идентификации белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M связанных с вирусным канцерогенезом позволяет применять индивидуальное ведение пациентов с ВПЧ+ ПККР, а также играют важную роль в прогностической оценке последующего течения болезни и повышают точность диагностики отличительного подтипа карциномы ротоглотки. Также открываются большие возможности для разработки современного высокоэффективного персонализированного лечения.

Сокращение объема проводимого лечения при ВПЧ+ ПККР может быть оправдано и открывает большие возможности для деинтенсификации лечения, соблюдая определенные онкологические принципы. В перспективе прогностическая модель, разработанная в ходе научного исследования, поможет ответить на многие вопросы в отношении персонализированного ведения и деинтенсификации лечения пациентов ВПЧ+ ПККР.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования обоснована на использовании современных методов и подходов, совместимости теоретических данных с полученными результатами, методологической точности проводимых исследований, адекватности количества пациентов, использовании современных методов обследования и статистическое программное обеспечение. Кроме того, данные были обработаны статистическими методами, а также результаты исследования сопоставлены с международными и локальными данными, сделаны выводы и полученные результаты подтверждены уполномоченными организациями.

Внедрение результатов исследования. Согласно протоколу заседания №5 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 26 августа 2024 года, утвержденному регистрационным номером 05/27, на основании полученных научных результатов по определению надежности прогностической модели

и панели молекулярно-биологических маркеров, созданных для стратификации риска по статусу ВПЧ и выявления персонализированного подхода к лечению пациентов ПККР:

Первая научная новизна: впервые разработана панель маркеров, состоящая из белков $p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M$, для выявления персистенции вируса папилломы человека и специфических молекулярно-биологических характеристик в опухолевых клетках у пациентов с ПККР. Значимость научной новизны: Разработанная панель маркеров $p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M$ позволяет выявить молекулярно-биологические особенности данного заболевания и открывает широкие возможности для применения высокоэффективных индивидуальных подходов к лечению. Внедрение научной новизны в практику: Разработанная молекулярная панель внедрена в практику в практическую деятельность здравоохранения, в частности в деятельность Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ №14i от 18 марта 2023 года) и филиала Республики Каракалпакстан (приказ №72On.B от 19 июня 2024 года). Социальная эффективность: у пациентов с ПККР была проведена оценка статуса ВПЧ, а эффективность лечения была улучшена на основе молекулярно-биологических характеристик. Это, в свою очередь, улучшило качество жизни пациентов за счет предотвращения ранних и поздних осложнений после лечения. Экономическая эффективность: 1 млн сумов, затрачиваемых на стационарное лечение пациентов с положительным статусом ВПЧ с хорошей молекулярной сигнатурой будут сэкономлены за счет сокращения сроков пребывания в стационаре и программы деэскалации лечения по сравнению с пациентами с отрицательным статусом ВПЧ с плохой молекулярной сигнатурой. Вывод: Широкое использование данной панели маркеров в клинической практике позволит повысить эффективность лечения за счет выявления специфической молекулярно-биологической картины заболевания в зависимости от статуса ВПЧ;

Вторая научная новизна: доказано, что оценка уровня экспрессии белков $p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M$, определение статуса ВПЧ и дополнительное изучение клинико-демографических показателей у пациентов ПККР имеют важное практическое значение для стратификации риска, определения наиболее эффективной схемы лечения и прогнозирования клинических исходов заболевания. Значимость научной новизны: У пациентов с ПККР определение уровня экспрессии молекулярных маркеров, ВПЧ статуса, а также клинико-демографических параметров служит важным компонентом стратификации риска. Внедрение научной новизны в практику: Дифференцированный подход, основанный на стратификации риска у пациентов с ПККР внедрен в практику в практическую деятельность здравоохранения, в частности в деятельность Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ №14i от 18 марта 2023 года) и филиала Республики Каракалпакстан (приказ №72On.B от 19 июня 2024 года). Социальная эффективность: Надежное определение статуса ВПЧ и стратификация риска у пациентов с ПККР позволили избежать ненужной нагрузки на лечение. Распространенные вторичные патологические состояния, такие как дисфагия, дисфония и ксеростомия у пациентов, были предотвращены за счет снижения токсических эффектов после химиотерапии и лучевой терапии. Экономическая эффективность: 1,1 сумов, затрачиваемых на стационарное лечение пациентов с положительным статусом ВПЧ, характеризующимся хорошей вариацией экспрессии молекулярно-биологических маркеров ($p16^{INK4a}$ 70-100%/PD-L1 0-30% TPS/ $p53^W$ -положительный/ $p53^M$ -отрицательный) будет сэкономлен за счет сокращения сроков пребывания в стационаре и снижения нагрузки на лечение по сравнению с пациентами с отрицательным статусом ВПЧ, характеризующимся плохой вариацией экспрессии молекулярно-биологических маркеров ($p16^{INK4a}$ 0-70%/PD-L1 30-100% TPS/ $p53^W$ -

отрицательный/р53^M-положительный). Вывод: Определение уровня экспрессии молекулярных маркеров и статуса ВПЧ позволяет прогнозировать клинические исходы у пациентов ПККР.

Третья научная новизна: Прогностическая модель, разработанная для стратификации риска у пациентов с ПККР, основана на активности экспрессии молекулярно-биологических маркеров, статусе ВПЧ и важнейших клиническо-демографических параметрах. Значимость научной новизны: Прогностическая модель демонстрирует высокий уровень надежности определения статуса ВПЧ на момент первичной диагностики ПККР. Внедрение научной новизны в практику: Разработанная прогностическая модель внедрена в практику в практическую деятельность здравоохранения, в частности в деятельность Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ №14i от 18 марта 2023 года) и филиала Республики Каракалпакстан (приказ №72On.B от 19 июня 2024 года). Социальная эффективность: Прогностическая модель использовалась для определения эффективной персонализированной схемы лечения пациентов с ПККР в зависимости от статуса ВПЧ. Такой подход, основанный на молекулярно-биологических характеристиках опухоли, повысил эффективность лечения и снизил частоту осложнений после лечения. Экономическая эффективность: Применение персонализированных подходов к лечению пациентов ПККР путем изучения молекулярно-биологических характеристик опухоли позволит сэкономить 1,4 млн. сумов за счет сокращения сроков пребывания в стационаре и исключения необоснованных курсов химиотерапии или снижения дозы радиотерапии по сравнению с пациентами, лечившимися по общей схеме, молекулярно-биологические характеристики которых не изучались. Вывод: Роль созданной прогностической модели в диагностике и лечении пациентов с ПККР весьма принципиальна;

Четвертая научная новизна: Надежное подтверждение положительного статуса ВПЧ при ПККР обеспечивает пациентам дополнительные 2,75 QALY (количество спасенных лет жизни, quality-adjusted life year) года жизни с поправкой на качество. Значимость научной новизны: Выявление положительного ВПЧ статуса и применение персонализированного подхода к лечению пациентов с ПККР связаны с повышением показателей выживаемости. Внедрение научной новизны в практику: Персонализированный подход к лечению в зависимости от статуса ВПЧ у пациентов ПККР внедрен в практику в практическую деятельность здравоохранения, в частности в деятельность Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (приказ №14i от 18 марта 2023 года) и филиала Республики Каракалпакстан (приказ №72On.B от 19 июня 2024 года). Социальная эффективность: надежное подтверждение положительного статуса ВПЧ при ПККР позволило продлить пациентам дополнительные годы жизни с поправкой на качество и улучшить общее функциональное состояние. Экономическая эффективность: Полученные дополнительные 2,75 QALY у пациентов с ПККР за счет достоверного подтверждения положительного статуса ВПЧ позволяют сэкономить 1,6 млн сумов за счет сокращения сроков пребывания в стационаре и избежания высокоагрессивных курсов индукционной химиотерапии или лучевой терапии со снижением общей дозы до 54 Гр по сравнению с пациентами с отрицательным статусом ВПЧ. Вывод: Своеобразное ведение пациентов с ВПЧ-положительным ПККР улучшает качество и продолжительность жизни.

Апробации диссертации. Результаты исследования обсуждались на 5 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 3 республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 14 журнальных статей, 6 из которых в республиканских и 8 в зарубежных журналах, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 49 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая их значимость, внедрение в практику, результаты апробации исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием **«Молекулярно-биологические и клинические особенности плоскоклеточной карциномы ротоглотки связанной с вирусом папилломы человека»**, посвящена обзору литературы, состоит из четырех подглав, в которых содержится множество сведений о патогенезе, диагностике, специфические клинические и молекулярно-биологические особенности заболевания. Обзор литературы предоставил обширную информацию о преимуществах и недостатках лабораторных исследований, связанных с определением вирусного статуса при первичной диагностике ПЖКР и молекулярном структуре вирусного генома, а также конституциональных функциях белков p16^{INK4a}, PD-L1 и p53 и их роль в прогрессировании заболевания. Также представлены сложности и неопределенности определения вирусного статуса, основные проблемы лечения пациентов ПЖКР. Представлены результаты многих научных исследований, подтверждающие, что выявление высокой экспрессии белка p16^{INK4a} иммуногистохимическим методом у пациентов ПЖКР (за исключением других локализаций головы и шеи) является оптимальным диагностическим методом определения вирусного статуса. Завершает главу заключение, обобщающее проанализированный материал.

Вторая глава диссертации, посвященная **«Клиническим материалам пациентов плоскоклеточной карциномой ротоглотки, выявлению**

молекулярно-биологических маркеров и методам исследования», содержит сведения об общей характеристике обследованных пациентов, а также сведения об использованных методах исследования. В исследование были включены 62 пациента с ПЖР старше 18 лет, проходившие лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии, и его филиалах в городе Ташкенте и Самаркандской области в период с 2015 по 2020 годы. Более половины этих пациентов (56,5%) составляли мужчины, остальные (43,5%) – женщины. Среди пациентов общей группы наиболее пораженным отделом ротоглотки являются небные миндалины (62,9%), далее следуют корень языка (9,7%), боковые (12,9%) и задняя стенки (8,1%), соответственно. Реже всего наблюдались опухоли мягкого неба (6,5%). Поражения небных миндалин встречались почти в два раза чаще у ВПЧ-положительных пациентов (82,2%) по сравнению с ВПЧ-отрицательными пациентами (47,1%). У ВПЧ-отрицательных пациентов наблюдалось относительно больше опухолей боковой (20,6%) и задней (14,7%) стенок, тогда как у ВПЧ-положительных пациентов не было опухолей задней стенки (рисунок 1).

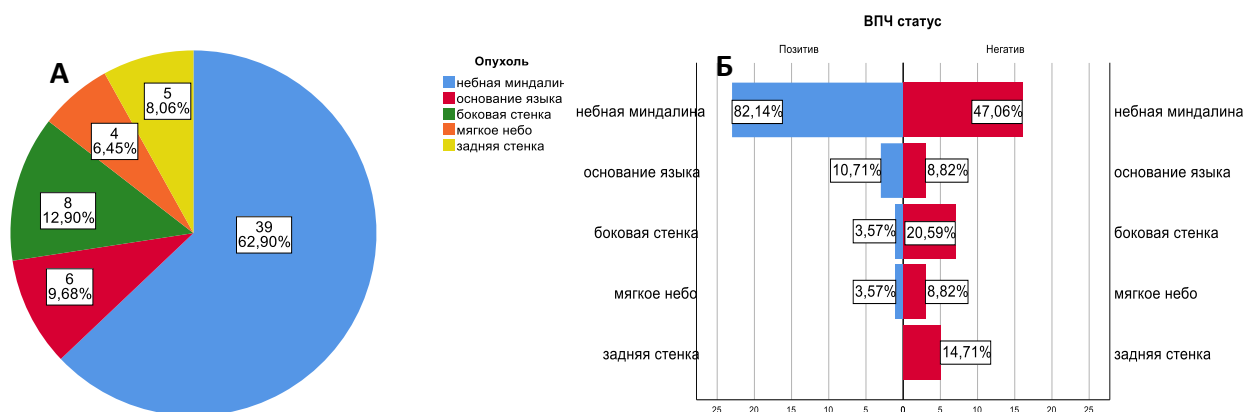


Рисунок 1. Распределение опухолей по анатомическим отделам ротоглотки в общей группе (А) и в группах в зависимости от статуса ВПЧ (Б).

Уровень экспрессии молекулярных маркеров (p16^{INK4a}, PD-L1, p53^W [дикий тип] и p53^M [мутантный тип]) в опухолевых клетках оценивали с помощью иммуногистохимического (ИГХ) анализа в гистологических образцах фиксированные формалином и залитые парафином (ФФЗП). В ходе

исследования была разработана многомерная интервальная шкала, позволяющая систематически и достоверно оценивать уровень экспрессии молекулярных маркеров (таблица 1).

Таблица 1. Рекомендуемая интервальная шкала для оценки экспрессии молекулярно-биологических маркеров p16^{INK4a}, PD-L1 и p53^{W/M}.

**TPS – показатель доли опухоли*

Биомаркер	Окрашивание	Экспрессия	Пороговое значение	Низкая (L)	Средняя (M)	Высокая (H)	Очень высокая (VH)
p16 ^{INK4a}	Цитоплазма+ядро (диффузное)	Негатив Позитив	0-49% ≥50%	- -	- 50-69%	- 70-89%	- ≥90%
PD-L1 (TPS*)	Мембрана	Негатив Позитив	0-0,9% ≥1%	- 1-9%	- 10-29%	- 30-49%	- ≥50%
p53 ^{W/M}	Ядро	Негатив Позитив	0-9% ≥10%	- 10-29%	- 30-49%	- 50-79%	- ≥80%

Единственным тестом для определения ВПЧ статуса у пациентов ПККР, участвовавших в исследовании, был ИГХ p16^{INK4a}, также изучалась экспрессия белков PD-L1 и p53^{W/M} для более содержательного изучения молекулярно-биологического профиля заболевания.

Белки p16^{INK4a} интерпретированы в соответствии с рекомендациями CAP и считались положительными, если ≥70% опухолевых клеток демонстрировали сильное и диффузное ядерное и цитоплазматическое окрашивание. Отсутствие и локальное окрашивание p16^{INK4a} или наличие <70% окрашенных опухолевых клеток в паттернах считали ВПЧ-отрицательными (Рисунок 2).

Для определения уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках использовали метод TPS (Tumour proportion score, оценка пропорции опухоли). TPS представляет собой процент опухолевых клеток, демонстрирующих частичное или полное мембранное окрашивание любой интенсивности, по отношению к общему количеству опухолевых клеток, присутствующих в образце ткани. Результаты ИГХ анализа PD-L1 оценивали, как положительные, если окрашенные опухолевые клетки составляли TPS≥1%.

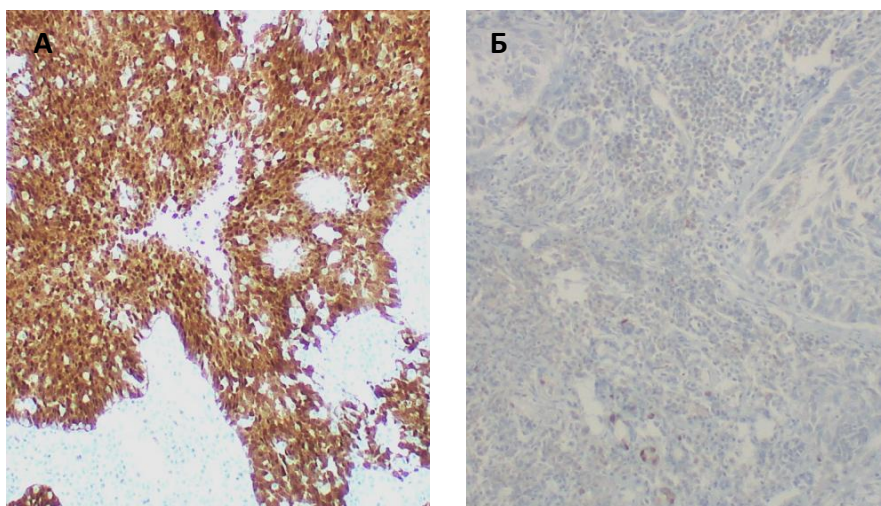


Рисунок 2. Экспрессия p16^{INK4a} в иммуногистохимическом анализе. Положительная экспрессия (А): ПККР, связанный с вирусом папилломы человека; Отрицательная экспрессия (В): ПККР, не связанный с вирусом папилломы человека (x400).

В соответствие с количествами окрашенных опухолевых клеток уровни белка PD-L1 классифицированы как отрицательный - TPS 0-0,9% (PD-L1-N), низкий TPS 1-9% (PD-L1-L), средний TPS 10-29% (PD-L1-M), высокий TPS 30-49% (PD-L1-H) и очень высокий TPS $\geq 50\%$ (PD-L1-VH). Положительное окрашивание PD-L1 выразалось на поверхности мембраны опухолевых клеток коричневым цветом. На рисунке 3 показаны различные уровни экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках при анализе ИГХ.

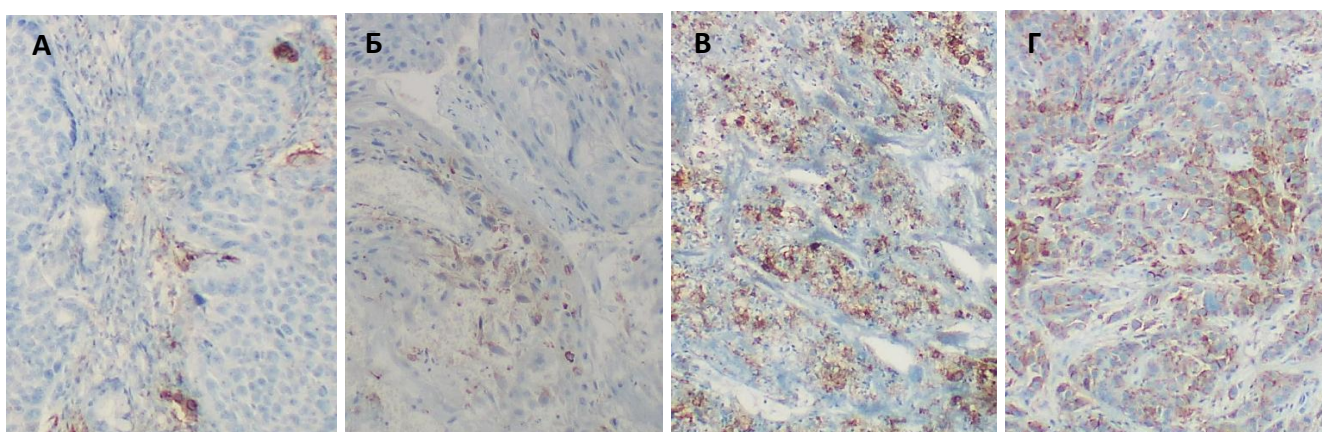


Рисунок 3. Уровни экспрессии PD-L1. PD-L1-L: TPS 1-9% (А), PD-L1-M: TPS 10-29% (Б), PD-L1-H: TPS 30-49% (В), PD-L1-VH: TPS $\geq 50\%$ (Г) (x400).

Помимо этого, пороговым значением положительной экспрессии белка p53 было установлено окрашивание ядер $\geq 10\%$ опухолевых клеток. В

зависимости от количественной оценки окрашенных клеток уровни белка p53 были классифицированы как отрицательный 0-9% (p53-N), низкий 10-29% (p53-L), средний 30-49% (p53-M), высокий 50-79% (p53-H) и очень высокий $\geq 80\%$ (p53-VH). ИГХ окрашивания белка p53 рассматривались как паттерны «дикого типа» (p53^W), когда гетерогенное ядерное окрашивание различной интенсивности наблюдается в опухолевых клетках, а при «мутантном типе» (p53^M) характерно интенсивное гомогенное окрашивание ядер или цитоплазматическое окрашивание с/без ядра опухолевых клеток (рисунок 4).

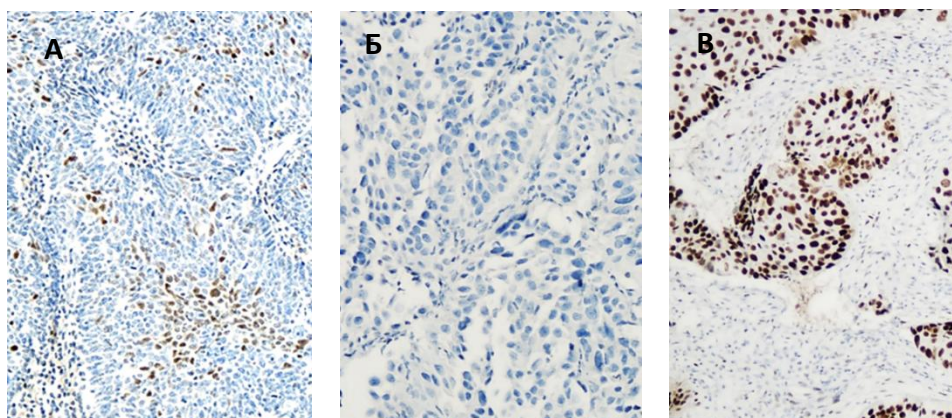


Рисунок 4. Паттерны экспрессии p53 на ИГХ. Низкий уровень экспрессии дикого типа p53 (А); Полное отсутствие экспрессии p53 (Б), Высокий уровень экспрессии мутантного типа p53 (В) (x400).

Статистическая обработка результатов, полученных в исследовании, проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics version 26 под управлением пользовательской операционной системы Windows 10.

В третьей главе диссертации под названием «**Прогностическое значение установления ВПЧ-статуса и экспрессии белков p16^{INK4a}, PD-L1 и p53**» представлены результаты исследований распространенности экспрессии молекулярно-биологических маркеров, определяемых иммуногистохимическим методом у пациентов ПЖР и их прогностической роли в клиническом течении заболевания, их корреляции между собой и с ВПЧ-статусом, а также общей выживаемостью пациентов.

По итогам анализа, в общей группе положительная экспрессия белка PD-L1 выявлена у 59,7% пациентов, распределение по уровням: PD-L1-L (13/62; 20,97%), PD-L1-M (6/62; 9,68%), PD-L1-H (9/62; 14,52%), PD-L1-VH (9/62; 14,52%) и PD-L1-N (25/62; 40,32%) (Рисунок 5). Положительная экспрессия PD-L1 чаще встречалась в группе ВПЧ-положительной (60,7%), чем в группе ВПЧ-отрицательной (58,8%) ($p=0,882$). Распределение ВПЧ-положительных пациентов по уровням экспрессии PD-L1: PD-L1-L (7/28; 25%), PD-L1-M (5/28; 17,86%), PD-L1-H (4/28; 14,29%), PD-L1-VH (1/28; 3,57%) и PD-L1-N (11/28; 39,29%).

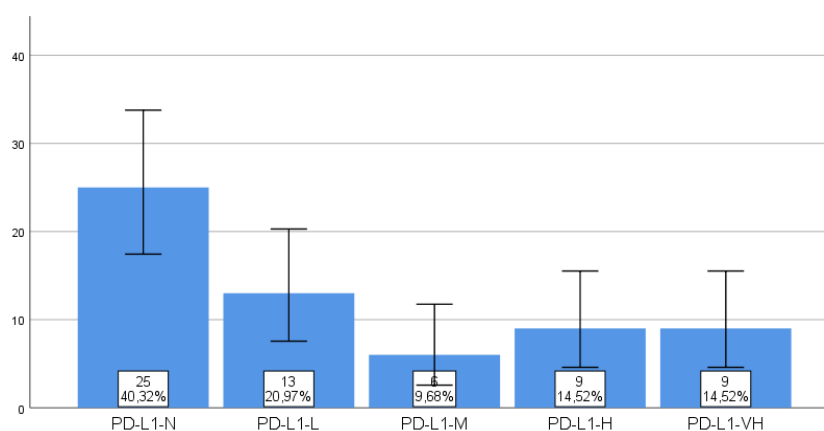


Рисунок 5. Общая частотность экспрессии белка PD-L1 по уровням с 95% ДИ.

У ВПЧ-негативных пациентов активность белка PD-L1 отличается от прежней и распределяется следующим образом: PD-L1-L (6/34; 17,65%), PD-L1-M (1/34; 2,94%), PD-L1-H (5/34; 14,71%), PD-L1-VH (8/34; 23,53%) и PD-L1-N (14/34; 41,18%). Результаты данного анализа продемонстрируют, что высокий (PD-L1-H) и очень высокий (PD-L1-VH) уровни экспрессии в основном был обнаружен в ВПЧ-отрицательной группе, а низкий (PD-L1-L) и средний (PD-L1-M) уровни регуляции белка PD-L1 в ВПЧ-положительной группе (Рисунок 6).

По результатам ИГХ-анализа, закодированный продукт мутировавшего гена *TP53* был обнаружен как минимум у половины пациентов в общей группе исследования (45,2%). Вариабельность уровня ядерного окрашивания

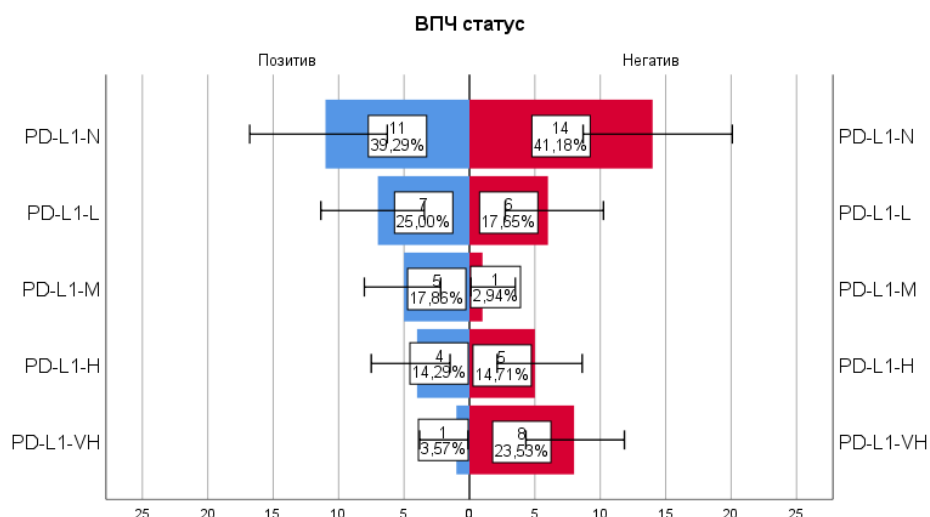


Рисунок 6. Распределение уровней экспрессии PD-L1 в зависимости от ВПЧ статуса.

белка p53mutantG (G, уровни экспрессии) распределялась в следующем порядке: низкая экспрессии p53mutant-L (6/62; 9,7%), средняя p53mutant-M (3/62; 4,8%), высокая p53mutant-H (12/62; 19,4%) и очень высокая p53mutant-VH (7/62; 11,3%) (рисунок 7).

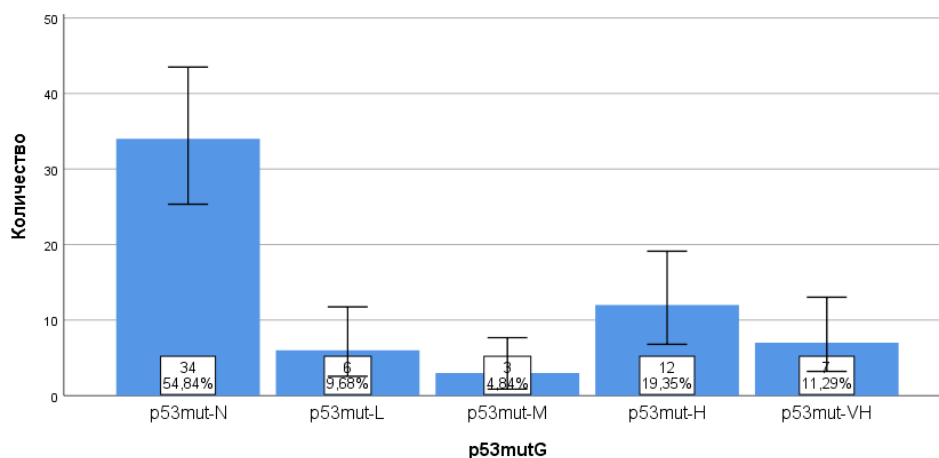


Рисунок 7. Общая частотность экспрессии мутантного p53 по уровням с 95% ДИ.

Более половины пациентов ВПЧ-отрицательной группы имели высокую (12/34; 35,29%) и очень высокую (7/34; 20,59%) экспрессии p53^M. В ВПЧ-положительной группе, положительная экспрессия p53^M обнаружена как исключительном порядке только в одном случае (1/28, 3,57%) (Рисунок 8).

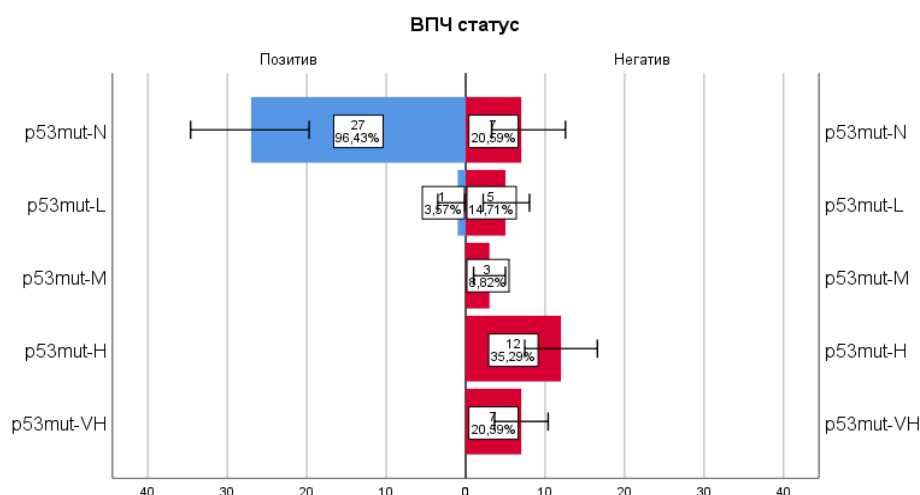


Рисунок 8. Распределение уровней экспрессии мутантного p53 в зависимости от статуса ВПЧ.

В ВПЧ-положительной группе была выявлена только низкая (4/28; 14,29%) и средняя экспрессия (1/24; 3,57%) p53^W. Заметное изменение дикого p53^W в качестве доказательства является, что все положительные экспрессии относятся к группе ВПЧ-положительных, а в ВПЧ-отрицательной группе ни одного положительной экспрессии p53^W не идентифицировано (Рисунок 9).

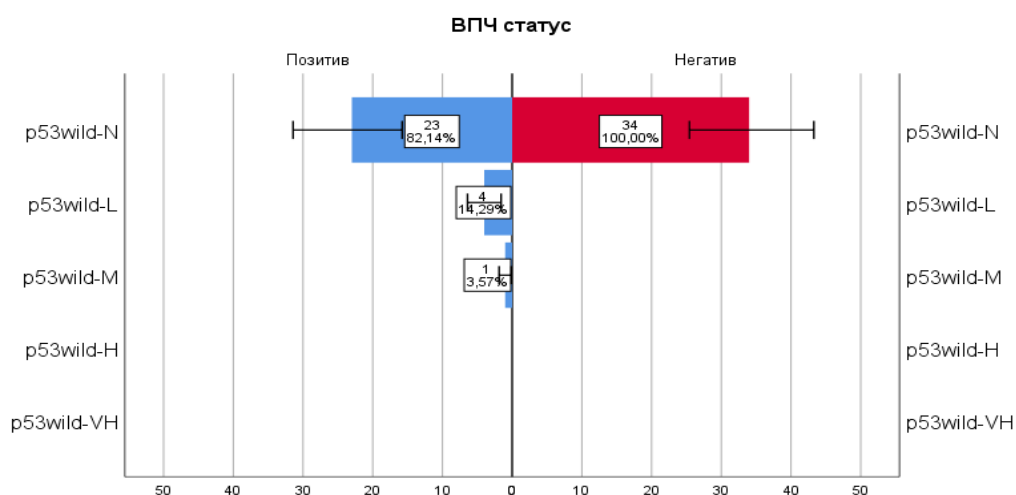


Рисунок 9. Распределение уровней экспрессии дикого p53 в зависимости от статуса ВПЧ.

На основании результатов изучения корреляции клинико-демографических и молекулярно-биологических факторов и их связи с ВПЧ-статусом выделены виды, обладающие прогностическим потенциалом. Для эффективного использования прогностической модели в клинической

практике была создана интегрированная конфигурация, состоящая из этих параметров.

На рисунке 10 продемонстрировано, что геометрическое расположение ROC-кривые интегрированных прогностических моделей на координатной плоскости максимально приблизилось к верхнему левому углу, что свидетельствует о его высокой чувствительности и специфичности.

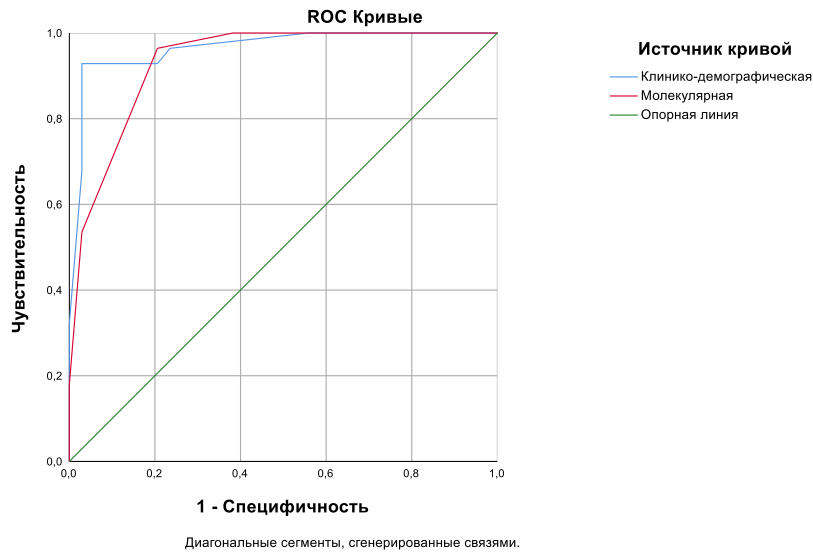


Рисунок 10. ROC-кривые интегрированных прогностических моделей, структурированные из клинико-демографических и молекулярных маркеров.

Точка самой высокой чувствительности с высокой специфичностью ROC-кривой, принадлежащей клинико-демографической модели, даже приближается к 1,0 AUC. По данным анализа AUC установлено, что интегрированная клинико- демографическая модель имеет отличной

Таблица 2. Значений AUC для интегрированных прогностических моделей.

Площадь под кривой					
Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотиче ская знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Клинико-демографическая	,965	,022	,000	,922	1,000
Молекулярная	,934	,030	,000	,875	,992

Для переменной или переменных результата проверки : Клинико-демографическая, Молекулярная есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.

- a. В соответствии с непараметрическим предположением
- b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

прогностической ценности (0,965; 95% ДИ 0,922-1,00), молекулярная модель также обладает достаточной прогностической возможностью (0,934; 95% ДИ 0,875-0,992), но она составила несколько низкий индекс AUC по сравнению с априорной модели ($p < 0,001$) (таблица 2).

Кроме того, в этой главе представлены результаты оценки объективного ответа опухоли на лечение, проведенной согласно рекомендациям RECIST 1.1. По данным которого, положительный ВПЧ статус, положительная экспрессия PD-L1 и отсутствие мутантного типа p53, небольшой размер опухоли и отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах связаны с хорошими результатами лечения с выраженным объективным ответом.

Медиана общей выживаемости (МОВ) и двухлетняя выживаемость (ДЛВ) оценивались в качестве референтных показателей при анализе выживаемости пациентов с использованием метода Каплана-Мейера. МОВ у мужчин составила 36 месяцев (95% ДИ 14,2-57,8) и ДЛВ 57,2% против 29 месяца (95% ДИ 12,1-45,9) и ДЛВ 55,6% у женщин ($p = 0.092$) (Рисунок 11а). Дихотомическое распределение пациентов по ВПЧ статусу привело к резкой разнице в показателях выживаемости между группами. МОВ у пациентов ВПЧ+ группе (медиана не достигнута [МНД], ДЛВ 96.4%) намного улучшена по сравнению с ВПЧ– (медиана 13 месяца, ДЛВ 23.5%, $p < 0.001$) (Рисунок 11б).

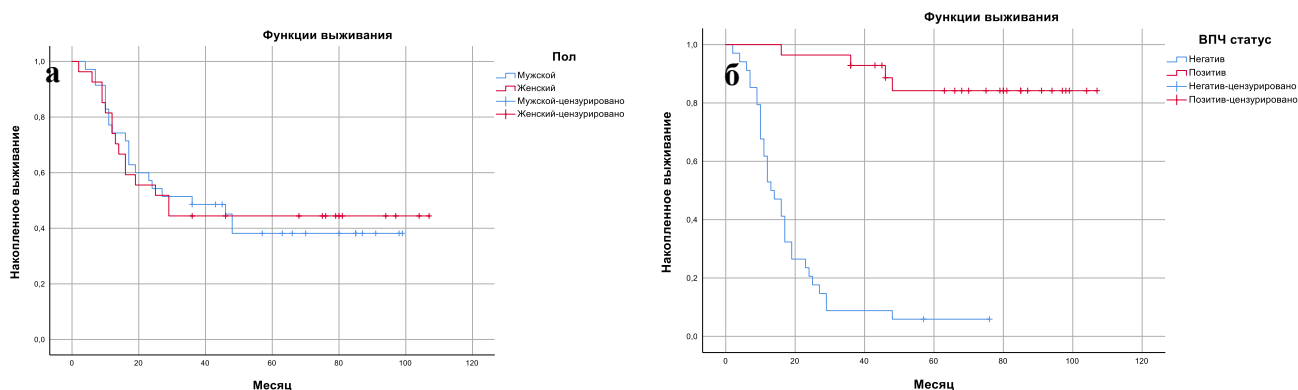


Рисунок 11. Общая выживаемость пациентов по полу (а) и по ВПЧ статусу (б).

В общей группе выживаемость пациентов с положительной экспрессией PD-L1 улучшена (МОВ 46 месяцев [ДИ не достигнута], ДЛВ 60,5%) по сравнению с отрицательной PD-L1 (МОВ 19 месяца [95% ДИ 0,0-38,6], ДЛВ 48%, $p=0,364$) (Рисунок 12а), а у пациентов с положительной экспрессией мутантного p53 (МОВ 13 месяцев [95% ДИ 9,3-16,7], ДЛВ 21,4%) этот показатель значительно ниже, чем у пациентов с отрицательной экспрессией (МНД, ДЛВ 85,3%, $p<0,001$) (Рисунок 12б).

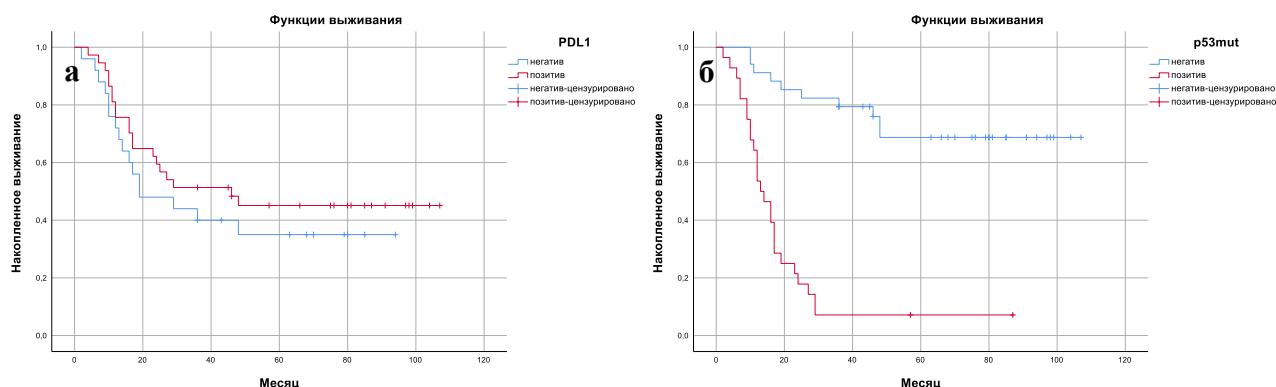


Рисунок 12. Общая выживаемость пациентов в общей исследуемой группы в зависимости от экспрессии PD-L1 (а) и мутантного p53 (б).

Положительный статус ВПЧ, p53 дикого типа и PD-L1 были маркерами, снижающими риск смерти, с отрицательными коэффициентами регрессии и коэффициентами риска ниже единицы (таблица 3).

Таблица 3. Регрессия выживания с пропорциональным риском по методу Кокса по молекулярно-биологическим маркерам.

Предиктор	Коэффициент регрессии	ОР*	95% ДИ		р-значение
			Нижняя	Верхняя	
ВПЧ статус	-2,933	0,053	0,018	0,156	<0,001
PD-L1	-0,300	0,741	0,384	1,431	0,372
p53mutant	2,067	7,901	3,653	17,090	<0,001
p53wild	-3,203	0,041	0,00	3,504	0,159

Однако среди них статистически достоверным маркером является только ВПЧ-положительный статус ($p<0,001$), тогда как дикий p53 ($p=0,159$) и PD-L1 ($p=0,372$) показали статистически незначимые результаты.

Мутантная форма белка p53 является доминирующим фактором риска, отрицательно влияющим на выживаемость пациентов ($p < 0,001$).

В четвертой главе диссертации под названием **«Изучение корреляции между клинически диагностированными потенциально злокачественными заболеваниями полости рта и плоскоклеточной карциномой ротоглотки»** освещены результаты изучения прогностического вклада потенциально злокачественных заболеваний полости рта и стоматологического состояния полости рта, выводы оценки их взаимодействия с молекулярно-биологическими и клинικο-демографическими маркерами у пациентов ПККР с учетом статуса ВПЧ. Хотя данное исследование было проведено ретроспективно, для определения состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов с ПККР были проанализированы архивные медицинские записи и фотографии пациентов до начала лечения. Тот факт, что группа пациентов с ВПЧ+ ПККР имела меньше прежних диагнозов категории изменение состояние (МКБ-10: K00-K14) и меньше поражений слизистой оболочки полости рта, зарегистрированных во время диагностики, чем у ВПЧ-отрицательных пациентов (Рисунок 13).

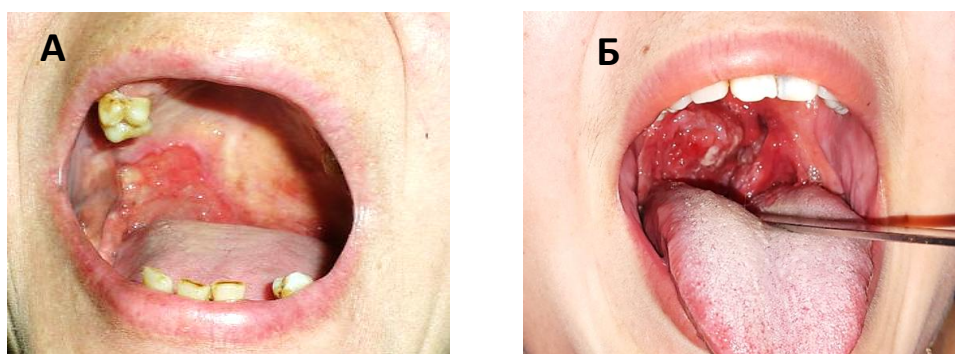


Рисунок 13. А. Плоскоклеточная карцинома ротоглотки, не связанный с ВПЧ: возраст пациента старше 60 лет, плохое состояние полости рта, имеет вредные привычки; Б. Плоскоклеточная карцинома ротоглотки, связанный с ВПЧ: возраст пациента младше 60 лет, хорошее состояние полости рта, не имеет вредные привычки.

Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, у 9,7% (6/62) выявлены ПЗЗПР, у 14,5% (9/62) выявлены папилломы, из них только у одного пациента была обнаружена папиллома в ротоглотке. Все выявленные случаи с ПЗЗПР относятся к ВПЧ-отрицательной группе, а папилломы, соответственно, к ВПЧ-положительной группе ($p < 0,001$), (Рисунок 14).

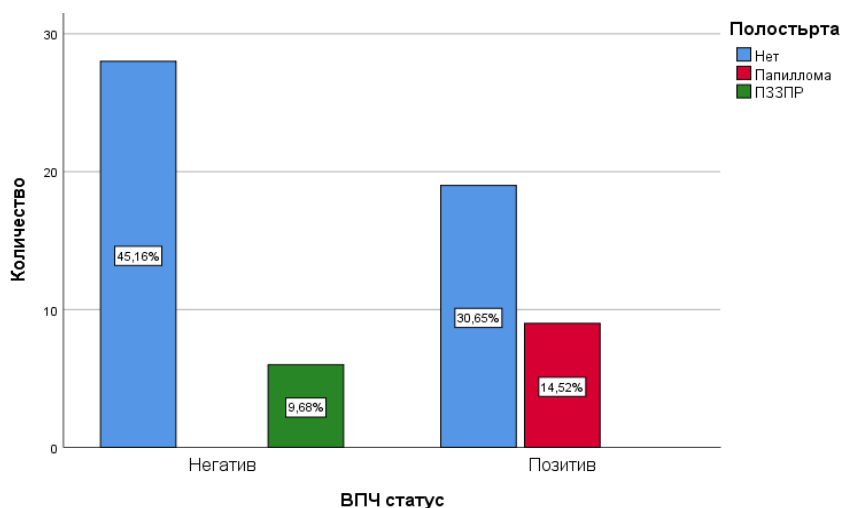


Рисунок 14. Распределение поражений полости рта в зависимости от статуса ВПЧ.

Кроме того, ВПЧ-отрицательный статус был связан с более высокой распространенностью вредных привычек и поздней диагностикой с большим размером опухоли, что указывает на то, что пациенты не проходили регулярные стоматологические осмотры. Аналогичным образом, курение сигарет (32,3%) и употребление алкоголя (19,4%) были наиболее распространены среди ВПЧ-отрицательных пациентов.

В ВПЧ-положительной группе количество пациентов с вредными привычками было наиболее меньше, из них 8,1% курили сигареты, 4,9% употребляли алкоголь. В этом плане изучена частота встречаемости различных факторов у пациентов ПККР в зависимости от статуса ВПЧ (Таблица 4). Хотя употребление алкоголя и курение признаны основными факторами риска развития ПККР, результаты исследования подтвердили необходимость оценки состояния полости рта и персистенции ВПЧ. Поэтому при диагностике ПККР, обусловленной накоплением специфических

генетических мутаций, помимо оценки ВПЧ статуса необходимо учитывать естественное течение ПЗЗПР.

Таблица 4. Распределение признаков у пациентов ПККР в зависимости от статуса ВПЧ.

Признаки	ВПЧ «+» ПККР	ВПЧ «-»ПККР
Стоматологическое состояние	Хорошее	Плохое
Папилломы	Часто	Редко
ПЗЗПР	Редко	Часто
Локализация опухоли в ротоглотке	Основание языка, небные миндалины	Во всех частях
Этиологический фактор	ВПЧ генотип 16	Курение, алкоголь и неизвестные
Возраст	20-60	40-80
Пол	>60% мужчины	Мужчины, женщины
Курение	Нет или редко	Часто
Алкоголь	Нет или редко	Часто
Продолжительность предъявления стоматологических признаков	Длинная	Короткая
Гиперсаливация	Редко	Часто
Посещаемость к стоматологу	Регулярная	Нерегулярная
Боль	Нет	Да
Функция полости рта	Не нарушена	Нарушена
Клиническое течение	Неясное	Ясное
Гиперэкспрессия p16 ^{INK4a}	Да	Нет
Мутация генов онкосупрессора (TP53, CDKN2A)	Не характерна	Характерна
Иммунотолерантная микросреда опухоли	Редко	Часто
Оральная инфекция ВПЧ	Характерна	Не характерна
Поздняя диагностика	Редко	Часто
Прогноз	Хороший	Плохой
Общее состояние (ECOG)	<2 балл	>2 балл
Иммунный статус	Низкий	Не имеет существенной связи
Вакцинация против ВПЧ	Доступно	Недоступно

Кроме того, все методы визуализации слизистой оболочки и мазок на цитологическое исследование имеют ограничения в скрининге ПККР, поскольку многие опухоли возникают в глубине крипт миндалин и поэтому плохо видны при оценке поверхности.

Четвертая глава завершается выводом о том, что пациенты с диагнозом ПЗЗПР могут иметь повышенную предрасположенность к развитию карциномы в любом месте полости рта или ротоглотки в течение жизни. Этот факт имеет большое значение при оценке их прогностической ценности.

Основной проблемой при ПЗЗПР является определение доли пациентов с высоким риском развития злокачественных новообразований в будущем. Таким образом, разработанные в ходе исследования порядки ведения и концепции оценки риска трансформации ПЗЗПР помогут принимать обоснованные решения при ведении пациентов с ними в клинической практике, а идентификация надежных прогностических молекулярных маркеров для персонализированного управления ПЗЗПР имеет важное значение. С этой целью изучение экспрессии белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M в ПЗЗПР или клинически нормальной слизистой оболочке полости рта может дать дополнительную необходимую информацию, не только при оценке риска развития рака полости рта, но и в отношении ПККР.

ВЫВОДЫ

1. Высокая и очень высокая экспрессия (>50%, >80%) мутантного белка p53 демонстрирует его новые онкогенные функции и приводит к более сильному подавлению p53 дикого типа, вызывая серьезное нарушение контроля регуляции клеточного цикла и увеличение мутационной нагрузки в клеточном геноме, так как в основном они выявляются у пациентов с ВПЧ-отрицательным ПККР ($p < 0,001$). У пациентов с отрицательным статусом ВПЧ повышенная регуляция PD-L1 на опухолевых клетках (>30%, >50% TPS) характеризуется иммуносупрессивным микроокружением опухоли, что снижает эффективность адаптивного иммунитета ($p = 0,254$). Низкая и умеренная экспрессия PD-L1 (>1%, >10% TPS) может отражать функциональные действия адаптивного иммунитета против трансформированных клеток, что более характерно для ПККР, связанной с ВПЧ.

2. У пациентов с ВПЧ-положительной ПККР повышенная экспрессия белка p16^{INK4a} (>70%) и положительная экспрессия p53 дикого типа, даже со слабой интенсивностью, несмотря на его деградацию под влиянием онкобелка Е6, обеспечивают определенную степень контроля клеточного цикла и поддержания стабильности генома. Такой молекулярный профиль преимущественно связан с ВПЧ-положительным статусом, что, в свою очередь, повышает чувствительность заболевания к радиохимиотерапии и улучшает результаты лечения.

3. Иногда полная потеря экспрессии белка p53 может указывать на сдвиг рамки считывания или мутацию усечения (преждевременное прекращение синтеза белка), что не всегда может быть обнаружено иммуногистохимически, особенно если статус p16^{INK4a} отрицательный и ошибочно интерпретируется как отсутствие мутации в гене *TP53*. Поскольку в паттернах с положительным статусом p16^{INK4a} часто происходит протеосомная деградация белка p53 под воздействием Е6 ВПЧ.

4. Корреляционный анализ выявил, что между ВПЧ статусом и PD-L1 практически не было значительной взаимосвязи ($r=0,019$; $p=0,882$), но с дифференциальной экспрессией имеется слабая отрицательная корреляция ($r=-0,147$; $p=0,254$). Также была выявлена очень сильная отрицательная корреляция между мутантным типом p53 и ВПЧ статусом ($r=-0,758$; $p<0,001$), а между диким типом p53 умеренная положительная корреляция ($r=0,326$; $p=0,01$). PD-L1 имел слабую положительную корреляцию со всеми другими переменными, в то время как мутантный тип p53 имеет низкую отрицательную корреляцию с диким типом p53 ($r=-0,269$; $p=0,035$).

5. Показатели выживаемости у пациентов с положительным ВПЧ статусом намного выше по сравнению с ВПЧ отрицательными, двухлетняя выживаемость 96,4% против двухлетняя выживаемость 23,5%, $p<0,001$. Пациенты с положительной экспрессией PD-L1 имеют более длительное время выживания, чем пациенты с отрицательной экспрессией ($p=0,364$), пациенты с положительной экспрессией мутантного типа p53 демонстрируют худшие показатели выживаемости по сравнению с отрицательной ($p<0,001$). Установлено, что мутантный тип p53 является наиболее доминирующим фактором риска, оказывающим негативное влияние на выживаемость пациентов, увеличивая риск смерти ($p<0,001$; ОР 7,9; 95% ДИ 3,653-17,09). По результатам данного анализа положительный ВПЧ статус и дикий тип p53 можно рассматривать как защитные предикторы.

6. Результаты линейной регрессии подтверждали надежность прогностической модели, состоящей из молекулярных маркеров и основных клинических параметров, при оценке ВПЧ статуса у пациентов ПЖП (AUC = 0,965; 95% ДИ 0,922-1,00; $p<0,001$). Диагностическая точность и ценность интегрированных прогностических моделей, состоящих из изученных маркеров в установлении положительного ВПЧ статуса была лучше, чем только у одного прогностического маркера ($p<0,001$).

7. ВПЧ-отрицательный статус связан с плохим стоматологическим статусом, вредными привычками и поздней диагностикой заболевания. У

17,7% (6/34) пациентов группы ВПЧ– ПККР был клинически диагностирован ПЗЗПР. Пациенты с ВПЧ+ ПККР имели хороший стоматологический статус, но у 32,2% (9/28) пациентов были обнаружены папилломы в полости рта и ротоглотки.

8. Корреляционный анализ Пирсона показал, что папилломы положительно коррелируют с повышенной высокой экспрессией p16^{INK4a} ($p < 0,001$), белком p53 дикого типа ($p = 0,002$) и мужским полом ($p = 0,512$). ПЗЗПР показал слабую положительную корреляцию с PD-L1 ($p = 0,719$) и мутантным белком p53 ($p = 0,251$), мужским полом ($p = 0,023$) и возрастом ($p = 0,796$).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 AT THE SCIENTIFIC AND
PRACTICAL MEDICAL CENTER OF PEDIATRIC ONCOLOGY,
HEMATOLOGY AND IMMUNOLOGY**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

MADAMINOV AKHMAD YULDASHEVICH

**PROGNOSTIC ROLE OF MOLECULAR BIOLOGICAL MARKERS IN
OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA**

14.00.14 – oncology, 14.00.21 – dentistry

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

Tashkent – 2025

The subject of doctoral dissertation is registered the High Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan from B2023.2.PhD/Tib2482

The doctoral dissertation has been prepared at Tashkent State Dental Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English [resume]) languages on the website of the Scientific Council (www.childhoi.uz) and Informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisors

Polatova Djamila Shagayratovna
doctor of medical sciences, professor
Shomuratov Qakhramon Erkinovich
doctor of medical sciences, professor

Official opponents

Rakhimov Nodir Makhammatkulovich
doctor of medical sciences, professor
Abdukadyrov Abdusalam Abdugadirovich
doctor of medical sciences, professor

The leading organization

Bukhara State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on “____” of _____ 2025 at ____ PM at the meeting of the Scientific Council on awarding the Scientific degree DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 at the Scientific and practical medical center of Pediatric oncology, hematology and immunology (Address: 100115, Tashkent city, Arnasay street, 17A. Phone/fax: (+998 71) 203-11-03, e-mail: info@bgokim.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Center of the Scientific and practical medical center of Pediatric oncology, hematology and immunology (Registration number №____), (Address: 100115, Tashkent city, Arnasay, 17A. Phone/fax: (+998 71) 203-11-03, e-mail: info@bgokim.uz).

Abstract of the dissertation sent out on «____» of _____ 2025 year.
(Protocol of mailing № «____» on «____» _____ 2025 year).

M.A. Gafur-Akhunov

Chairman of the scientific council on award of
scientific degrees, doctor of medicine, professor

G.B. Mamedova

Scientific secretary of the one-time scientific council to award of
scientific degrees, candidate of medicine

G.A. Yusupalieva

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

Abstract of PhD dissertation

The aim of the study is to research the molecular biological features of oropharyngeal squamous cell carcinoma by immunohistochemical assessment of the expression of p16^{INK4a}/PD-L1/p53 proteins and to identify their prognostic role depending on human papillomavirus status.

The object of the study was 62 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) who were treated in the clinics of the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, branches of the city of Tashkent and the Samarkand region in 2015-2020.

Scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, the molecular biological characteristics of OPSCC were studied using immunohistochemically assessment of the expression of the indirect marker of HPV status p16^{INK4a}, the immune checkpoint regulator PD-L1, and the tumor suppressor p53;

A panel of molecular biological markers consisting of p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M proteins has been developed, which has important practical significance for determining personalized approaches to the treatment of patients with OPSCC;

For the first time, a prognostic model based on risk stratification in patients with OPSCC has been developed and scientifically substantiated;

The use of a prognostic model in HPV-positive OPSCC patients has been shown to be an important and effective clinical tool to reduce the treatment burden.

Introduction of the research results.

According to the protocol of meeting No. 5 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated August 26, 2024, approved by registration number 05/27, based on the obtained scientific results to determine the reliability of the prognostic model and a panel of molecular biological markers created for risk stratification by HPV status and establishing a personalized approach to treating patients using OPSCC:

The first scientific novelty: - for the first time, a panel of markers consisting of p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M proteins was developed to detect the persistence of human papillomavirus and specific molecular biological characteristics in tumor cells in patients with OPSCC. Economic efficiency: 1 million UZS spent on inpatient treatment of HPV-positive patients with a good molecular signature will be saved due to the reduction in hospital stay and the treatment de-escalation program compared to HPV-negative patients with a poor molecular signature.

The second scientific novelty: It has been proven that assessment of the expression level of p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M proteins, determination of HPV status and additional study of clinical and demographic indicators in patients with OPSCC are of great practical importance for risk stratification, determining the most effective treatment regimen and predicting clinical outcomes of the disease. Economic efficiency: 1,1 million UZS spent on inpatient treatment of patients with a positive HPV status, characterized by good variation in the expression of molecular biological markers (p16^{INK4a} 70-100%/PD-L1 0-30% TPS/p53^W-positive/p53^M-negative) will be saved by reducing the length of hospital stay and reducing the burden of treatment compared to patients with a negative HPV status, characterized by poor variation in the expression of molecular biological markers (p16^{INK4a} 0-70% /PD-L1 30-100% TPS/p53^W-negative/p53^M-positive).

The third scientific novelty: A prognostic model developed for risk stratification in patients with OPSCC is based on the activity of expression of molecular biological markers, HPV status and the most important clinical and demographic parameters. Economic efficiency: The use of personalized approaches to the treatment of patients with OPSCC by studying the molecular biological characteristics of the tumor will save 1,4 million UZS by reducing the length of hospital stay and eliminating unnecessary courses of chemotherapy or reducing the dose of radiotherapy compared to patients treated according to the standard program, whose molecular biological characteristics were not studied.

The fourth scientific novelty: Reliable confirmation of HPV positivity in OPSCC provides patients with an additional 2,75 QALY quality-adjusted life years.

Economic efficiency: The additional 2,75 QALY gained in patients with OPSCC due to reliable confirmation of HPV positive status will save 1,6 million UZS by reducing the length of hospital stay and avoiding highly aggressive courses of induction chemotherapy or radiation therapy with a reduction in the total dose to 54 Gy compared to patients with negative HPV status.

These research results have been implemented in practical healthcare activities, in particular in the activities of the Samarkand regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (order No. 14i of March 18, 2023) and the branch of the Republic of Karakalpakstan (order No. 72On.B of June 19, 2024).

Structure and scope of the dissertation. The dissertation was presented on 144 pages of typewritten text, consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations and list of references. The dissertation is illustrated with 20 tables and 49 figures.

НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

Мақолалар (Статьи; Articles)

1. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Молекулярно-клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Опухоли головы и шеи.* 2021;11(2):31-40. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40> (Scopus).

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. Molecular and clinical aspects of squamous cell carcinoma of the oropharynx associated with human papillomavirus. *Head and Neck Tumors.* 2021;11(2):31-40. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40> (Scopus).

2. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Канцерогенез – хужайралар бўлиниши ва сигналлар узатилишидаги репликацион хатолар. *Инфекция, иммунитет ва фармакология.* 2021; 5:151-163.

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. Carcinogenesis – replication errors in cell division and signal transduction. *Infection, Immunity and Pharmacology.* 2021; 5:151-163.

3. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Основные молекулярные механизмы канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(4):39-47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-4-39-47>.

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. Basic molecular mechanisms of carcinogenesis induced by human papillomavirus. *Malignant tumors.* 2021;11(4):39-47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-4-39-47>.

4. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Экспрессия PD-L1 и p53 при плоскоклеточном раке ротоглотки, ассоциированном с вирусом папилломы человека. *Онкологический журнал ОО «Белорусское общество онкологов».* 2021; 15(60):5-13.

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. PD-L1 and p53 expression in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncological journal of the Belarusian Society of Oncologists*. 2021; 15(60):5-13.

5. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Значение экспрессии белков PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Журнал биомедицины и практики*. 2022; 7(4):144-151. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7027291>.

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. The significance of PD-L1 and p53 protein expression in squamous cell carcinoma of the oropharynx associated with human papillomavirus. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2022; 7(4):144-151. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7027291>.

6. Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu et al. Correlation PD-L1 and p53 proteins with human papillomavirus status in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *World journal of pharmaceutical and medical research*. 2022; 8(12):10-18 (SJIF Impact Factor: 5.922).

Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. и др. Корреляция белков PD-L1 и p53 со статусом вируса папилломы человека при плоскоклеточном раке ротоглотки. *Всемирный журнал фармацевтических и медицинских исследований*. 2022; 8(12):10-18 (SJIF Impact Factor: 5.922).

7. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю., Бобомуродов Б.Ш. Идентификация молекулярных предикторов в плоскоклеточной карциноме ротоглотки, ассоциированной вирусом папилломы человека. *Медицина и инновации*. 2022; 4(8):11-24.

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu., Bobomurodov B.Sh. Identification of molecular predictors in squamous cell carcinoma of the oropharynx associated with human papillomavirus. *Medicine and Innovations*. 2022; 4(8):11-24.

8. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю., Каххаров А.Ж. и др. Оценка надежности предикторов при плоскоклеточной карциноме ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2023;2(1):8-17. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.1>.

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu., Kakhkharov A.J., et al. Evaluation of the reliability of predictors in squamous cell carcinoma of the oropharynx associated with human papillomavirus. *Integrative Dentistry and Maxillofacial Surgery*. 2023;2(1):8-17. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.1>.

9. Полатова Д.Ш., Шомуродов К.Э., Мадаминов А.Ю. Скрининг рака полости рта и ротоглотки в стоматологической практике. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2023;2(2):9-16. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.2>.

Polatova D.Sh., Shomurodov K.E., Madaminov A.Yu. Screening for oral cavity and oropharyngeal cancer in dental practice. *Integrative Dentistry and Maxillofacial Surgery*. 2023;2(2):9-16. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.2>.

10. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. и др. Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 и p53 как биомаркеры при прогнозировании плоскоклеточной карциномы ротоглотки. *Саркома костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2023;15(2):25-37. <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2023-15-2-25-37> (Scopus).

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. et al. Programmed cell death receptor 1 ligand and p53 as biomarkers in predicting oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Bone, Soft Tissue, and Skin Sarcoma*. 2023;15(2):25–37. <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2023-15-2-25-37> (Scopus).

11. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. и др. Экспрессия PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека. *Опухоли головы и шеи*. 2023;13(2):44-56. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-2-44-56> (Scopus).

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu., et al. Expression of PD-L1 and p53 in oropharyngeal squamous cell carcinoma depending on human papillomavirus status. *Head and Neck Tumors*. 2023;13(2):44–56. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-2-44-56> (Scopus).

12. Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С., Мадаминов А.Ю. и др. Прогностическая роль белков PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в

зависимости от статуса вируса папилломы человека. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3):11-19. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-11-19>.
Polatova D.Sh., Gildieva M.S., Madaminov A.Yu. et al. Prognostic role of PD-L1 and p53 proteins in oropharyngeal squamous cell carcinoma depending on human papillomavirus status. *Malignant Tumors*. 2023;13(3):11-19. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-11-19>.

13. Полатова Д.Ш. Шомуродов К.Э. Мадаминов А.Ю. и др. Скрининг плоскоклеточной карциномы ротоглотки, воплощенный в оценке состояния полости рта. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2024;3,2(7):42-51.

Polatova D.Sh., Shomurodov K.E., Madaminov A.Yu., et al. Screening for squamous cell carcinoma of the oropharynx, embodied in the assessment of the oral cavity. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2024;3,2(7):42-51.

14. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю., Шомуродов К.Э. и др. Потенциально злокачественные заболевания полости рта при плоскоклеточной карциноме ротоглотки. *Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» Казахстано-Российского медицинского университета*. 2024;2(44).

Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu., Shomurodov K.E. et al. Potentially malignant diseases of the oral cavity in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Journal "Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine" of the Kazakh-Russian Medical University*. 2024; 2 (44).

II бўлим (Часть II; Part II)

Тезислар (Тезисы; Abstracts)

1. Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. Identification of proteins p16, p53 and PD-L1 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. IV международный конгресс стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». Ташкент, 2021;593-594.

2. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Молекулярная характеристика плоскоклеточной карциномы ротоглотки. V Международный конгресс стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». Ташкенте, 2022;555-556.
3. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Молекулярная сигнатура плоскоклеточной карциномы ротоглотки, индуцированной вирусом папилломы человека. Материалы XXVI Российского онкологического конгресса. Москва, 2022;161.
4. Полатова Д.Ш., Шомуродов К.Э., Бобомуродов Б.Ш., Мадаминов А.Ю. Оценка и объяснение эффективности стоматологического скрининга при раннем выявлении рака ротоглотки. Республиканская научно-практическая конференция “Дни молодых ученых” с международным участием. Ташкент, 2023;501-502.
5. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю., Бобомуродов Б.Ш. Молекулярно-биологическая характеристика плоскоклеточной карциномы ротоглотки. XIX Республиканская научно-практическая конференция: «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей». Хива, 2023;254-255.
6. Бобомуродов Б.Ш., Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Прогностическое значение молекулярно-биологических маркеров при плоскоклеточной карциноме ротоглотки. Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи». Санкт-Петербург, 2023.