

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҚОШИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАЗРАТОВ АЛИШЕР ИСАМИДДИНОВИЧ

**ЙЎҒОН ИЧАК РАКИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ОҒИЗ
БЎШЛИҒИНИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ
(клиник-экспериментал тадқиқот)**

14.00.21- Стоматология

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

САМАРҚАНД- 2021

Фалсафа доктори(PhD)диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy(PhD)

Хазратов Алишер Исамиддинович

Йўғон ичак раки билан оғриган беморларда оғиз бўшлиғининг 3
морфофункционал ҳолати (клиник-экспериментал тадқиқот).....

Хазратов Алишер Исамиддинович

Морфофункциональное состояние полости рта у больных раком толстой
кишки (клинико-экспериментальное исследование)..... 25

Khazratov Alisher Isamiddinovich

Morphofunctional state of the oral cavity in patients with colon cancer
(clinical and experimental study) 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 50

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҚОШИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАЗРАТОВ АЛИШЕР ИСАМИДДИНОВИЧ

**ЙЎҒОН ИЧАК РАКИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ОҒИЗ
БЎШЛИҒИНИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ
(клиник-экспериментал тадқиқот)**

14.00.21- Стоматология

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

САМАРҚАНД 2021

Фалсафа доктор (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1253** рақам би. рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз тилида (резюме)) Илмий кенгаш веб-сайтида (www.sammi.uz) ва «Ziyouet» ахборот-таълим порталида (www.ziyouet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ригзасв Жасур Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

**Норданавили Андрей
Константинович(Россия)**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юлдашев Абдуазим Абдуваҳшевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тоқан тиббиёт маркази (Япония)

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт институтидаги хузуридаги DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «19» NOV соат 14:00 даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси 18 уй. Тел./факс: (+99866) 233-07-66, факс: 66233775 (366); e-mail: sammi@sammi.uz)

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт институтининг ахборот-ресурс марказида танишни мумкин (№ _____ билан рўйхатга олинган). (Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси 18. Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс: 66233775 (366)).

Диссертация автореферати 2021 йил « ____ » _____ тарқатилди.

(2021 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).



Г.У. Лутфуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси
урифтюрлари, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Г.У. Самиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгашнинг
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Қ.Э. Шомуродов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда жаҳонда онкологик касалликларни эрта босқичларида даволаш мақсадида тиббиёт амалиётида йўғон ичак раки касаллигининг эрта ривожланишига олиб келувчи сабабларни, хавф омилларини билиш, касалликнинг дастлабки клиник белгиларини аниқлаш ва ривожланиб боришининг олдини олиш орқали касалликни башоратлаш муҳим аҳамият касб этади. Ҳозирги вақтда ЖССТ маълумотларига кўра дунёда ҳар йили 600 мингтагача йўғон ичак саратони бўйича янги ҳолатлар рўйхатга олиниб, шундай ҳолатларнинг ярми ўлимга олиб келади. Оғиз бўшлиғидаги бактериялар молекулалар чиқариши ҳисобига йўғон ва тўғри ичак ўсмалари ўсишини тезлаштиради. ОБШҚ организмнинг энг муҳим қисмларидан ҳисобланиб, инсон ҳаёти давомида химоя вазифасини бажариб келади.¹ Йўғон ичак ракида ОБШҚнинг морфо-функционал ҳолатини ўзгаришини ўрганиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш амалий жиҳатдан замон талаби бўлиб қолмоқда.

Дунё бўйлаб кенг тарқалган йўғон ичак раки касаллиги билан оғриган беморларда касалликни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Йўғон ичак ракиннинг эрта ташхислаш, клиник кечишини башоратлаш, шунингдек, оғирлик даражасига таъсир қилувчи хавф омиллар, коморбид ҳолатлари, биокимёвий хусусиятлари ва уларнинг клиник кўринишлар билан боғлиқлигини асослашдан иборат. Касалликка эрта ташхис қўйиш, унинг келиб чиқиши ва ривожланишининг асосий сабабларини аниқлаш, оғиз бўшлиғи патологияларининг йўғон ичак ракига боғлиқлиги, ушбу касалликка чалинган беморларнинг оғиз бўшлиғи ҳолати асосида эрта ташхислаш тизимини ишлаб чиқиш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини янада ривожлантириш, хусусан, саратон касалликни стоматологик статус ёрдамида эрта ташхислаш ва профилактикасини такомиллаштириш, ҳамда онкостоматологик хизматни дунё стандартлари даражасигача етказишга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш бўйича чора – тадбирларида “...Аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш...”² каби вазифалари белгиланган. Бундан чиқиб келган ҳолда замонавий тиббий ёрдамни даражасини ошириш, аҳоли орасида йўғон ичак раки билан оғриган беморларнинг стоматологик касалликларига қараб саратоннинг эрта босқичларида ташхислаш ва даволаш, сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш учун чуқур илмий тадқиқотларнинг устувор

¹Вагнер В.Д., Ивасенко П.И., Анисимова И.В. «Онкологическая настроженность в практике врачестоматолога». – Москва, Медицинская книга, 2010. – 142 с.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947-сонли Фармони, ЎЗР Қонун Хужжатлари тўплами 2017 йил.

йўналишини белгилайди. Бугунги кунда йўғон ичак ракини оғиз бўшлиғи кўрсаткичлари асосида диагностик кўрсаткичларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эгадир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ - 4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ – 5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” фармонлари, 2017 йил 20 июлдаги ПҚ-3071-сон “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни, келгусида ривожлантириш бўйича чора тадбирлар тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммони ўрганганлик даражаси. Жаҳон тиббиёт адабиётларини таҳлил қилиш натижасида, йўғон ичак раки билан оғриган беморларни эрта босқичларида ташхислашда оғиз бўшлиғи ҳолати (стоматологик статуси) ўрганилаётганлиги ҳақида маълумотлар топилмади.

Маълумки, канцероген таъсир нейроэндокрин ва иммун тизимидаги кўрсаткичларнинг ўзгариши кўзгу сифатида оғиз бўшлиғида намоён бўлиши мумкин (М.А. Забежинский, 2011). Ўсмалар иммун тизимининг жиддий бузилишлари фонида ривожланади деган маълумотлар ҳам бор. Бунда тўпланган маълумотлар замонавий онкологиянинг алоҳида илмий йўналиши – хавфли ўсиш иммунологияси ривожланишига олиб келди, бу ҳам маҳаллий, ҳам хорижий тадқиқотчиларнинг тинимсиз меҳнати туфайли шаклланган (О.Е.Молчанов, 2002). Аммо адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, ушбу канцерогенлар, экзоген омиллар натижасида йўғон ичак раки ривожланаётган ёки равожланиб бўлган даврда беморларнинг оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг морфофункционал ҳолати ўрганилмаган. Ривожланган мамлакатларда ўлим кўрсаткичлари орасида хавфли ўсмалар учинчи ўринни эгаллайди ва уларни ўсиб бориш тенденцияси 13%ни ташкил этади (Макеева И.М., 2012). Хавфли ўсма билан касалланган беморлар контингенти аҳолини 1,4% ни ташкил қилиши мумкин (Гилева О.С., 2013; Косюга, С.Ю., 2013). Шубҳасиз, хавфли ўсмалар организмга комплекс таъсир кўрсатади. Ўсма ривожланиши ва жараённинг кучайиб боришини умумий механизми тўғрисида, ва ҳозирги кунга келиб молекуляр ва клиник онкология бўйича жуда катта маълумот йиғилган ва бу тегишли бўлган соҳаларда қўлланилмоқда (Зыкова Е.А., 2016). Кўп ҳолларда стоматологик касалликлар соматик касалликларнинг белгиси бўлиши мумкин ва организм умумий ҳолатининг кўзгуси ҳисобланади (Успенская О.А. ва ҳаммуаллифлар, 2015, 2018). Кўпинча оғиз бўшлиғининг клиник белгилари организмдаги у ёки бу

касалликларнинг биринчи симптоми бўлиши мумкин (Успенская О.А. ва ҳаммуаллифлар, 2013). Шунинг учун, тизимли патологияларни эрта аниқлаш мақсадида стоматологик касалликларни ташхислаш муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Бизнинг мамлакатимизда онкологик касалликлар, шу билан бирга йўғон ичак ўсмаси фонида стоматологик касалликларни даволаш ва олдини олиш борасида эришилган ютуқларга қарамасдан, ушбу масала бўйича ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усуллари такомиллаштириш зарур.

Адабиётлар тахлили шуни кўрсатдики, бугунги кунда ўсма касалликларида оғиз бўшлиғи стоматологик касалликларнинг кўп учраётганлиги кузатилмоқда. Шу сабабли, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва йўғон ичак раки билан оғриган беморларда стоматологик касалликлар ривожланишини камайтириш мақсадида дифференцирлашган даво-профилактика комплекс чораларини программасини ишлаб чиқиш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 0120000260 «Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инсон организми касалликларининг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш» мавзусидаги хўжалик илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади йўғон ичак раки бўлган беморларда оғиз бўшлиғи тўқималарининг структур-функционал ҳолатини эрта ташхислаш усуллари такомиллаштириш бўйича таклифлар ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

йўғон ичак ўсмаси бўлган беморларда оғиз бўшлиғи аъзоларини зарарланиш частотасини ретроспектив тахлилни ўтказиш;

йўғон ичак ўсмаси бўлган беморларда оғиз бўшлиғининг ҳолатини (стоматологик статус) ва уни асосий касалликнинг давомийлигига боғлиқлигини аниқлаш;

экспериментал канцерогенез фонида хужайра мембранасининг ўзгаришларини намоён бўлиш даражаси ва хужайра ичи органеллалари ҳолатини белгилаш мақсадида оғиз бўшлиғи тўқималаридаги субмикроскопик ўзгаришларини аниқлаш;

йўғон ичак ўсмаси бўлган беморларда қон зардобининг иммунологик кўрсаткичларини баҳолаш;

йўғон ичак ўсмасида оғиз бўшлиғининг структур-функционал ҳолатини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд давлат тиббиёт институти клиникаси ва Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий маркази Онкология ва радиология тиббиёт маркази Самарқанд филиалида даволанган 18 ёшдан 74 ёшгача бўлган 66 та бемор олинди, уларнинг 45 нафари йўғон ичак раки билан оғриган беморлар, 21 нафари йўғон ичак раки бўлмаган

беморлар ва экспериментал тадқиқотлар учун тана массаси ($175,0 \pm 4,2$) бўлган 168 та жинсий етилган эркак жинсдаги оқ каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предметини сифатида йўғон ичак раки билан оғриган беморларнинг оғиз бўшлиғи стоматологик кўрсаткичларни, цитологияси, сўлаги ва экспериментал тадқиқот ҳайвонларининг ОБШҚ тўқимаси ташки этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ретроспектив, клинко-стоматологик, биохимик, гистологик, цитологик, экспериментал (тажриба), ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадиққотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

йўғон ичак раки мавжуд беморларда оғиз бўшлиғи сўлак ёпишқоқлигининг пасайиши ва кислотали мухитнинг ортиши ҳисобига яллиғланиш жараёнлари ва иммунологик беқарорлик кузатилиши аниқланган; онкотоксикация таъсирида қондаги IgA, IgG, IgMларнинг миқдори ўзгариши оғиз бўшлиғи тўқималарида патологик жараён ривожланиши билан кечиши исботланган;

беморларнинг оғиз бўшлиғида агрессив пародонтитларни ва ОБШҚ ярали-некротик кўрсаткичлари прогностик кўрсаткич сифатида қўллаш мумкинлиги исботланган;

илк бор моделлаштирилган экспериментал каламушларда канцерогенез шароитида йўғон ичак раки чақирилиб, ОБШҚда яққол морфо-функционал бузилишлар ва иммун тизимининг омилларини беқарорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

йўғон ичак раки касаллигини олдиндан башорат қилиш, касалликни олдини олиш учун стоматологик кўрсаткичларга асосланган таклифлар ва тавсиялар берилган;

илк бор йўғон ичак раки ривожланиши патогенезининг эрта аниқлаш имконини берувчи оғиз бўшлиғи ва иммун тизимининг ҳолати кўрсаткичлари баҳоланган;

йўғон ичак ракида оғиз бўшлиғи ҳолатани ўрганишда экспериментал канцерогенез шароитидан каламушларни модел сифатида қўллаш имконини берган;

иммунологик ва морфологик тадқиқотлар натижалари асосида йўғон ичак раки касаллиги профилактикаси, даволаш ва касалликни эрта башорат қилиш учун прогностик алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Илмий ишда қўлланиладиган замонавий усул ва ёндашувларнинг асослилиги, ҳисоблаб олинган маълумотларни назарий маълумотларга мослиги, ўтказилган текширувларнинг аниқлиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, тиббий-статистик материалларни клиник, биохимиявий, цитологик ва статистик усуллар билан асосланганлиги, натижаларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотчилар ишлари билан солиштирилганлиги, олинган хулоса ва натижаларни ваколатли органлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, оғиз бўшлиғи тўқималарининг структур-функционал бузилишлари диагностикаси бўйича комплекс дастур ишлаб чиқиш, йўғон ичак раки бўлган беморларда стоматологик касалликларни патогенетик хусусиятларини аниқлаш ва олдини олиш ахборот базаси сифатида аҳмияти билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлга киритилган натижалар асосида ўсма касаллиги мавжуд беморларда касалликни эрта босқичларида ташхислаш, стоматологик касалликлар олдини олиш жараёнларини такомиллаштириш, моделлаштирилган ҳолда каламушларда оғиз бўшлиғи аъзо ва тўқималарининг ҳолатини аниқлаш мумкинлиги билан ифодаланади. Ушбу натижалар ёрдамида, йўғон ичак раки мавжуд беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва касалликни эрта ташхислашга эришилганлиги билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кўп омилли касаллик ҳисобланган йўғон ичак ракини эрта ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришни баҳолаш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

касалликни хавф омилларини, ОБШҚнинг функционал ва морфологик кўрсаткичлари ҳолатидан келиб чиқиб касалликни эрта босқичларида аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида “Экспериментал канцерогенезда метаболит бузилишлар” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 ноябрдаги 8н-р/475-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши йўғон ичак саратонида хавф омилларини ўз вақтида аниқлаш асосида касалликни эрта ташхислаш ва асоратларининг олдини олиш имконини берган;

йўғон ичак ракида ОБШҚнинг функционал ва морфологик кўрсаткичлари ҳолати касалликни эрта ташхислаш, хавф омилларини ва коморбид ҳолатларни аниқлаш, даволашда дастурлаштирилган тизимнинг самарадорлигини оптималлаштириш бўйича илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббий маркази ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббий марказининг Самарқанд филиали клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 ноябрдаги 8н-д/216-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг тиббий амалиётга татбиқ этилиши йўғон ичак раки касаллигида ташхислаш сифатини яхшилаш, даволаш жараёнида ихтисослашган юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатишни сезиларли даражада кенгайтирилиши касаллик асоратлари 1,5 бараварга камайтириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларини апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та, яъни, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш нашр этилган бўлиб, шундан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий

натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертацияни тузилиши ва хажми. Диссертация кириш қисми, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация хажми 120 варақдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва унга бўлган талаб асосланган, мақсад ва вазифалар аниқ кўрсатилган, текшириш объекти ва предмети ҳақида характеристика берилган, тадқиқотни Ўзбекистон Республикасининг илмий ва технологик ривожланишининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатилган, илмий янгилиги ва тадқиқотнинг амалий натижалар белгиланган, иш натижаларини амалий ва илмий аҳамияти очиқ берилади, тадқиқот натижаларини амалиётга киритиш бўйича, мавзу бўйича нашр этилган мақолалар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Адабиётлар шарҳи”** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича адабий манбаларнинг таҳлили келтирилган, бунда маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг ошқозон–ичак тракти ва йўғон ичак раки касалликларида оғиз бўшлиғи ҳолати, экспериментал канцерогенезда морфологик ва молекуляр ўзгаришлар, сурункали неопластик интоксикацияларда метаболик бузилишлар ҳақидаги маълумотлари таҳлил қилинган. Касалликнинг олдини олиш ва даволаш борасидаги камчиликлари ва афзалликлари таҳлил қилиниб, муаммонинг топилган ва топилиши керак бўлган муаммолар кўрсатиб ўтилган.

Диссертациянинг иккинчи **“Тадқиқот материаллари, клиник тавсифи ва усуллари”** номли бобида асосий материал ва текшириш усуллари келтирилган.

Ретроспектив таҳлил учун Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиалидаги 745 та касаллик тарихи ва шифохонада йўғон ичак раки ташхиси билан даволанган 45 та беморларнинг ва таққослаш гуруҳи учун СамДТИ клиникасидаги онкологик касаллиги йўқ 21 нафар беморларнинг натижалари олинган.

Пародонт тўқимасининг ҳолати Х.П. Камиллов ва О.Е. Бекжанова таклиф этган, комплекс текширувларга асосланиб пародонт тўқимасининг умумий ҳолатини баҳолаш имконини берадиган умумий оғирлик индекси (УОИ)га, Грин-Вермилльон - ОНІ-S (GreenVermillion кенгайтирилган ва содалаштирилган модификацияси, 1964) бўйича гигиеник индекс, Коуэлл (Cowell I, 1975) модификацияси асосида Мюллеман (Muhlemann, 1971) усули бўйича милклардан қонаши индекси милклардан қон кетишини баҳолаш учун, СРІТN (пародонт касалликларини даволашга муҳтожлик индекси) индекси, рентгенография ва лазерли доплер флоуметрия текшириш усуллари асосланиб баҳоланди.

Цитологик текширишлар учун фронтал ва чайнов тишлар соҳасидаги милклар шиллик пардасидан суртма олинди (ҳар бир бемордан 6 та из олинди).

Экспериментал текширувлар стандарт виварий шароитларда сақланаётган, 168 та тана вазни ($175,0 \pm 4,2$) бўлган жинсий етук оқ эркак каламушларда И.Я. Горбачев номидаги Тернополь миллий тиббиёт университетининг (Украина) илмий-текшириш лабораториясида ўтказилди. Таҷрибадаги ҳайвонларда барча муоложалар “Тадқиқот ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш бўйича Европа конвенцияси” қоидаларига, ҳамда “Лаборатория ҳайвонларини парвариш қилиш ва улар билан ишлаш бўйича илмий ва амалий тавсиялар” га риоя қилинган ҳолда бажарилди.

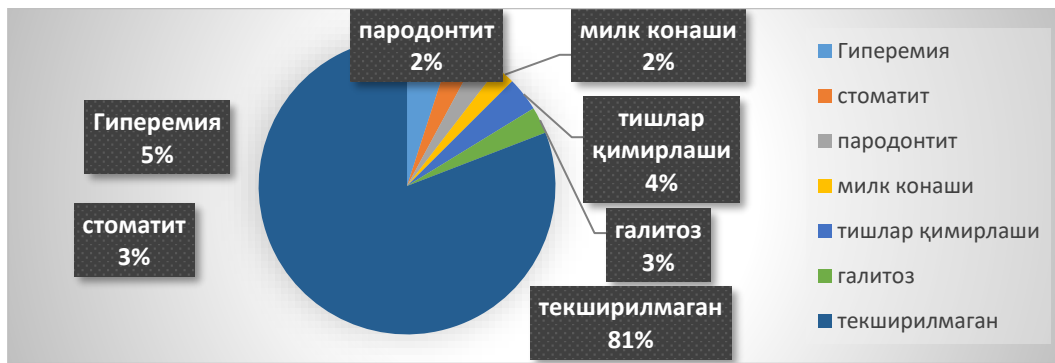
Канцерогенез 1,2-диметилгидразин дигидрохлоридни (ДМГ) (Sigma-aldrich chemie фирмаси, Япония) натрий хлорни изотоник эритмасида эритилиб инекция усули билан моделлаштирилди. Канцероген кураклар ораси тери остига 7,2 мг/кг дозада ҳафтада 1 марта 30 ҳафта давомида, ҳайвоннинг 10 грамм тана массасига 0,1 мл эритма миқдорида аниқ ҳисоблаб ДМГ эритмаси юборилди.

Гистологик текшириш учун ОБШҚ (оғиз бўшлиғи шиллик пардаси) тўқимасидан бўлакча олинди формалиннинг 10%ли нейтрал эритмасида фиксация қилинди, спирт концентрацияси ошириб борилиб дегидратация ўтказилди, парафин блокларига қуйилди. Қалинлиги 5-6 мкм бўлган кесмалар тайёрланди, гематоксилин-эозин билан бўялди, Гордон-Свитс усули бўйича кумуш билан сингдирилди, бириктирувчи тўқима ҳолатини текшириш учун MSB (ОКГ) усулида бўялди. Гистологик препаратлар ЛОМО Биолом ёруғлик микроскопида ўрганилди ва Vision CCD Camera видеокамераси ёрдамида фотосуратлар билан ҳужжатлаштирилди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш вариацион статистика усулида амалга оширилди. Фарқларнинг ишончлилиги Стьюдент мезони ёрдамида, ишонччилик чегараси 95% ($p < 0,05$) ни ташкил этган ҳолда бажарилди.

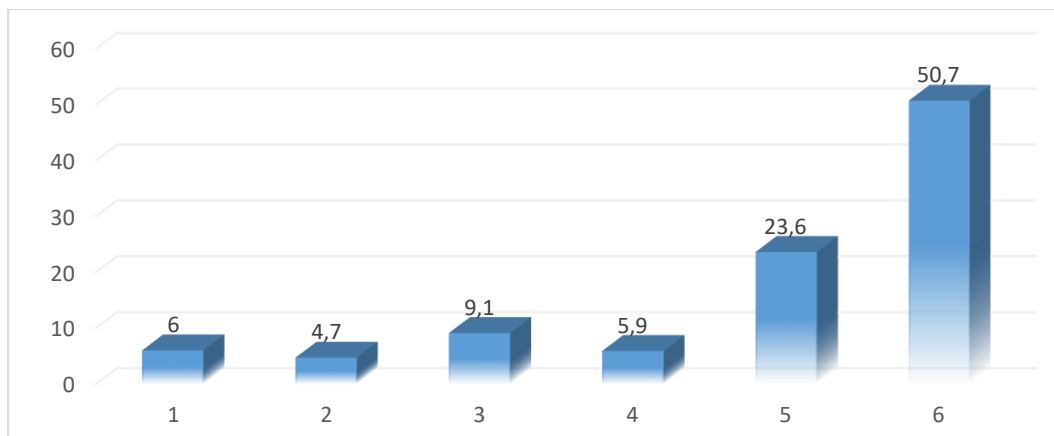
Диссертациянинг «**Йўғон ичак раки бўлган беморларда оғиз бўшлиғи ҳолатини клиник ва морфологик характеристикаси**» номли учинчи бобида ретроспектив ва клиник таҳлил натижаларига асосланиб унинг морфологик характеристикаси, йўғон ичак ўсмаси бўлган беморларда оғиз бўшлиғи аъзоларининг ҳолати ва стоматологик статуси, ОБШҚнинг гистологик ва цитологик суратлари баҳоланди.

Ретроспектив таҳлил асосида колоректал раки(КР) ташхиси мавжуд 745 та касаллик тарихи ўрганилганда атиги оғиз бўшлиғи касалликлари мавжуд 48 нафар беморларнинг шикоятлари сабабли стоматологик кўрик ўтказилган. Касаллик анамнезига кўра беморлар оғиз бўшлиғи шиллик қавати касалликлари, жумладан гиперемия, стоматит, пародонтит, пародонтоз, милк қонаши, тиш ҳаракатчанлиги, галитоздан шикоят қилганлар. 697 нафар бемор стоматолог томонидан текширилмаган (1-расм).



1-расм. КР беморларининг ретроспектив таҳлили

Ретроспектив таҳлили маълумотлари шуни кўрсатадики, фақат қаттиқ оғриқ, безовталиқ шикоятлари билан беморлар стоматологлар томонидан кўрик ўтказилган. Бу онкологлар оғиз бўшлиғи касалликларга етарлича эътибор бермаганлигини исботлайди. Ретроспектив таҳлилда оғиз бўшлиғи шикоятидан ташқари, йўғон ичак ракиннинг турлари ҳам ўрганилди (2-расм).



2-расм. КР топографияси бўйича тақсимланиши. 1-Кўр ичак; 2-Кўтарилувчи чамбар ичак; 3-Кўндаланг чамбар ичак; 4-Тушувчи чамбар ичак; 5-Сигмасимон ичак; 6-Тўғри ичак.

Ретроспектив таҳлилдан сўнг Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали клиникасида даволанаётган 45 нафар бемор ҳамда СамДТИ клиникасида даволанаётган онкопатологиясиз 21 нафар бемордан иборат таққослаш гуруҳида текширувлар ўтказилди. Беморларнинг стоматологик статуси, ОБШҚ ҳолатини, пародонт тўқимасининг ҳолатини ўргандик.

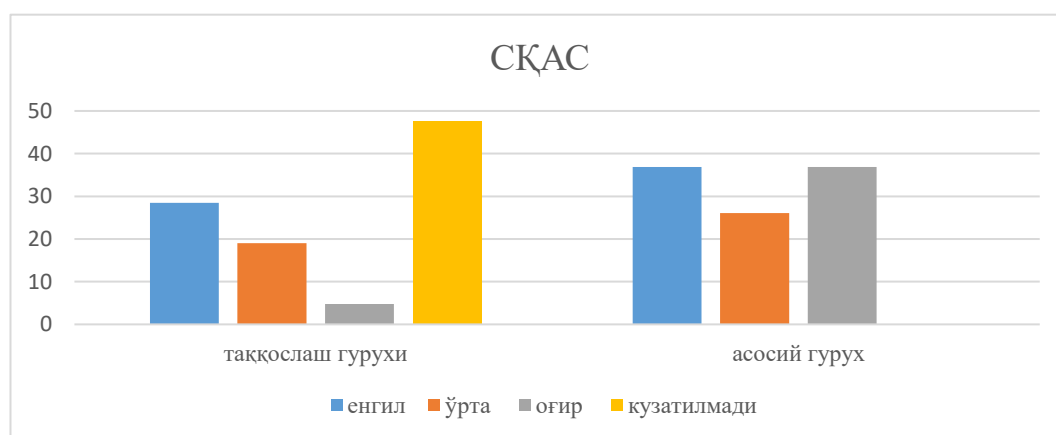
Йўғон ичак раки бўлган беморларнинг оғиз бўшлиғи шиллиқ кавати патологияларини текшириш давомида шу аниқландики, оғиз бўшлиғи шиллиқ кавати патологияларидан энг кўп ипсимон сўрғичлар гиперплазияси (38,2%), “географик” тил (11,2%), тил сўрғичлари атрофияси (2,8%), оғиз шиллиқ кавати кандидози – 2,9% ва лейкоплакия 2,7% тарқалганлиги аниқланди.

ОБШҚ ҳолатини ўрганиш мобайнида йўғон ичак раки мавжуд беморларда СҚАС (сурункали қайталанувчи афтоз стоматит) аниқланди, бу аёлларда ва эркакларда бир хил учраши кузатилди. Йўғон ичак ўсмаси бўлган жами беморларнинг 24 та (53,4%) эркакларда ва 21 та (46,6%) аёлларда СҚАС (сурункали қайталанувчи афтоз стоматит) кузатилди. Ёшга нисбатан олганда

СҚАС (сурункали қайталанувчи афтоз стоматит) ёшларга нисбатан, 50 ва ундан катта ёшдаги беморларда кўпроқ (59,9%) учради.

СҚАС (сурункали қайталанувчи афтоз стоматит) билан оғриган бемор 2 гуруҳга ажратилди: асосий ва назорат гуруҳи. Асосий гуруҳга СҚАС (сурункали қайталанувчи афтоз стоматит)+коллатерал рак билан оғриган 45 та бемор бор эди, улардан 15 (33,3%) таси енгил даражали, 17 киши (37,7%) ўрта оғирликдаги ва 13 киши (28,9%) оғир даражалилиги аниқланди;

Солиштириш (назорат) гуруҳида 21та онкологик касаллиги бўлмаган беморларнинг 6 нафарида (28,5%) енгил шакли, 4 нафарида (19,05%) ўрта оғир, 1 нафарида (4,76%) оғир шакли (10 нафарда кузатилмаган) кузатилди (3-расм).



3-расм. СҚАСнинг КР беморларида тарқалиши

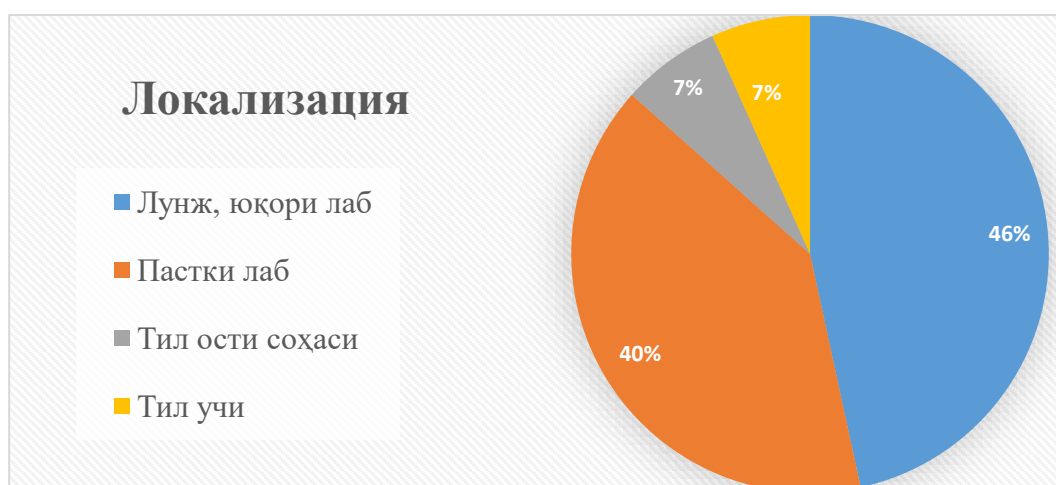
Касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган СҚАС касаллиги бор беморларда касаллик кўпинча енгил шаклда кечиб, кўп холларда олдинги лунж ва лаб соҳалари шиллиқ қавати зарарланиши кузатилди. Анамнезидан 3 ёки ундан кўп йилгача бўлган беморларда СҚАС касалиги оғир даражада ва кўпинча тез-тез қайталанишлар билан кечади. Бундай ҳолларда морфологик элементлар кўпинча оғиз тубида, тил учида ва ОБШҚнинг ўтув бурмаларида жойлашган.

Бизнинг текширувлар СҚАС ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати касалликлари кўп холларда иккита соҳада жойлашишини кузатилди 1) типик жойлашиши – лунжнинг олдинги қисми; юқори лаб; 2) пастки лабнинг вестибуляр юзаси, ОБШҚнинг бошқа соҳаларда СҚАС кам миқдорда учраши кузатилди. (4-расм).



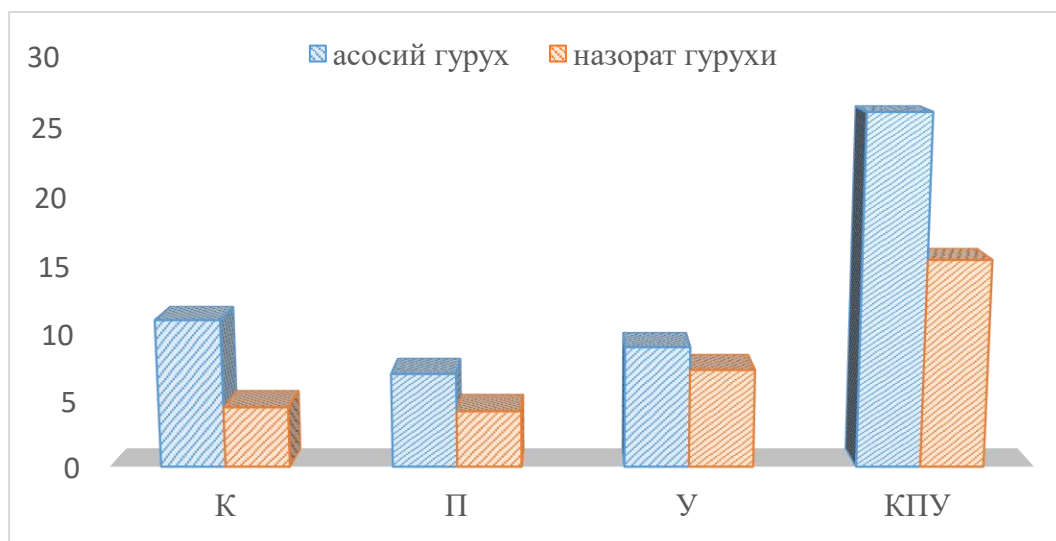
4-расм. СҚАС пастки лаб (а) ва тилдаги(б) жойлашиши.

5-расмдан кўриниб тупубди, лунж ва юқори лаб 46,6% ҳолларда, пастки лаб – 40% ҳолларда, 6,7% ҳолларда тил ости соҳаси, 6,7% ҳолларда тил учи зарарланган. Оғиз бўшлиғининг бошқа соҳалари кам ҳолларда зарарланган (қаттиқ танглай, милк, ўтув бурмалар).



5-расм. СҚАС оғиз бўшлиғи шиллиқ каватида жойлашиши

Йўғон ичак раки билан касалланган беморларда стоматологик статусни ўрганиш жараёнида КПУ индекси шуни кўрсатдики, онкожараённинг босқичига боғлиқ бўлмаган ҳолда барча беморларда кариеснинг турли босқичлари кузатилиши аниқланди. (6-расм).



6-расм. ҚР касаллардаги КПУ индекси кўрсаткичи

Стоматологик статус кўрсаткичлари ва КПУ индекси беморларда тишнинг қаттиқ тўқимасида сезиларли тафовут йўқлигини кўрсатди.

ҚР касалларнинг пародонт тўқимасини ўрганиш давомида, йўғон ичак раки касалларнинг пародонт деструкцияси (ПИ индекси) таққослаш гуруҳи (патологиясиз) кўрсаткичларидан кескин юқорилигини 154,2% ($P < 0,01$); гингивит индекси (ПМА) – 91,91% ($P < 0,01$); оғиз бўшлиғи гигиенаси (ОПЛ-ОНИ-S) – 67,9% ($P < 0,01$) ва милклардан қон келиши индекси (Мюллерцан индекси) – 116,9% ($P < 0,01$) кўрсатди.

Касаллик муддатининг ортиб бориши билан пародонт тўқимасининг яллиғланиш-деструктив зарарланишининг кучайиши аниқланди.

Шундай қилиб, беморларда ПИ индексининг қиймати касалликнинг давомийлиги ортиб бориши билан назорат гуруҳига нисбатан 1 йилгача 2 марта; 1-3 йилда 2,43 мартага ва 3 йил ва ундан ортиқ вақтда 2,87 мартагача ошди; ПМА индекси учун тегишли динамика 1,42, 1,88 ва 2,22 марта; оғиз бўшлиғи гигиенаси ОНІ-S индекси – 1,26; 1,7 ва 2 марта, милклардан қон кетиш индекси 1,86; 2,11 ва 2,47 марта ошиши кузатилди (2-жадв.).

Онкопатология билан боғлиқ пародонтитнинг клиник хусусияти зарарланишнинг эрозив (деструктив) табиати, юқори қон кетиши, пародонтал комплекснинг деструктив жараёнларни кучайиши ва оғиз бўшлиғи гигиенасининг пастлиги, бу тизимли инфицирланишнинг юқорилигини ва махсус пародонтал парваришга бўлган эҳтиёжни кўрсатади.

Йўғон ичак ракиннинг резистентлиги юқорилиги вақтида пародонтал комплекснинг бузилиши унинг, шубҳасиз, клиник кечишининг оғирлигини, касалликнинг даволаш ва прогнозининг самарадорлигини аниқлаши мумкин.

Йўғон ичак ракида пародонтал комплексининг бузилиши резистентликга боғлиқ бўлиб, касалликнинг клиник оғирлик даражасини, даволашнинг эффективлигини ва эрта ташхислаш учун кўллаш мумкин.

2-жадвал

Касалликнинг давомийлигига қараб пародонтнинг яллиғланиши, деструкцияси, гигиена ва қон кетиш индекслари

Гуруҳ	ПИ, балл	ПМА, %	ОНІ-S, балл	Қон кетиши, балл
Назорат n=21	2,65±0,15	35,25±1,66	2,87±0,14	1,42±0,10
Йўғон ичак раки билан оғриган беморлар n=45				
До1года n=10	5,28±0,22°	50,24±2,32°	3,62±0,15°	2,65±0,11°
1-3года n=17	6,44±0,31° ^Δ	66,31±3,11°	4,88±0,21°	3,00±0,14°
>3лет n=18	7,62±0,42° ^{Δ,X}	78,45±3,62° ^{Δ,X}	5,81±0,27° ^{Δ,X}	9,52±0,17° ^{Δ,X}
Всего n=45	6,66±0,22°	67,65±23°	4,82±0,22°	3,08±0,11

Эслатма: - P<0,05 назорат учун

^Δ P<0,01 1- йилга нисбатан

^X P<0,01 1-3 йилга нисбатан

Пародонт касалликларини ўрганиш жараёнида касалликнинг кечишининг рецидивланиши ва прогрессланишини кўрсатди ва уларни даволашда стоматолог ва онколог мутахассислари биргаликдаги кўрикни талаб этади.

Йўғон ичак раки мавжуд беморларни ЛДФ-метрия вақтида монотонли эгрилик, тўқимада қон оқишининг кескин пасайиши, тўқиманинг қон билан перфузиясининг кескин бузилганлигини кўрсатди ва бу эса текширув гуруҳига нисбатан микроциркуляциянинг оғир бузилишларини кўрсатди (2-жадв.).

Пародонт тўқимаси микроциркуляцияси кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Диагноз	ПМ перф.бир.	
	Назорат гуруҳи	КР
Интакт пародонт	17,18±0,52	
	12,25±0,60	10,25±0,44
	<i>σ, перф.бир.</i>	
Интакт пародонт	3,01±0,15	
	1,75±0,05	1,22±0,05
	<i>Kv, в %</i>	
Интакт пародонт	17,52±0,82	
	14,28±0,70	13,75±0,63

Эслатма: - $P < 0,05$ назорат учун

Шундай қилиб, КР билан касалланган беморларнинг σ кўрсаткичи онкопатологияси бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада пасайишига кузатилди. Қон билан тўқима перфузияси орасидаги нисбат ва унинг ўзгарувчанлик қиймати (флакс) микро қон-томирларнинг вазомотор фаоллигини характерловчи Кв коэффициенти % да баҳоланган. Беморларнинг барча гуруҳларида КР билан оғриган беморларда микро қон-томирлар вазомотор фаоллигининг пасайиши кўпроқ аниқланган.

Олинган натижалар КР бўлган беморларда пародонт микроциркулятор пассив қон оқими модуляцияси механизмларини юқори даражада камайганлигини кўрсатди.

Рентгенологик текширув натижалар шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги 37 та беморнинг суяк тўқимасида деструктив жараёнлар, турли чуқурликдаги остеопорознинг кенг ўчоқлари ва турли даражадаги алвеоларро ўсиқнинг атрофияси кузатилган. КРда суяк атрофияси билан тишларнинг ўртача сони ва гуруҳларга мос равишда ўртача балл кўрсаткичи 10 ва 28.7 ни ташкил етди, бу еса назорат гуруҳи нисбатан 2 марта кўплигини кўрсатди.

Онкологик касалликлар билан оғриган беморларда пародонт касалликларнинг юқори тарқалиши аниқланди, гингивит эса пародонтитга нисбатан 2 марта кўп учради.

Йўғон ичак раки билан оғриган беморларда пародонт ҳолати ўрганиш агрессив пародонтит 93,3% ҳолларда учради. Унинг таркибида агрессив пародонтит оғир даражаси (АПОД) – 64,5%; ўртача даражадаги агрессив пародонтит (АПЎД) - 20% ва агрессив пародонтитнинг енгил даражаси (АПЕД) - 15,5% ташкил қилган (3-жадв).

Яллиғланиш ва деструктив пародонт тўқимасининг зарарланишининг етакчи омиллари аутоиммун системанинг зарарланганлиги ва тананинг компенсатор имкониятларини сустлашиши билан тахмин қилиш мумкин.

Бу йўғон ичак ракида пародонт зарарланишлар ўзига хослиги тез-тез агрессив зарарланиши, оғир яллиғланиш ва деструктив касалликлар, доимий прогрессив қайталанувчи табиатли эканлигини таъкидлаш лозим.

Онкологик жараённинг давомийлигига қараб пародонт яллиғланиш касалликларининг клиник шакллари (%да)

Гуруҳ, йил, индекс	гингивит	Агрессив пародонтит, даража		
		енгил		
1 йилгача n=10	-	5 (45,4%)	4 (36,4%)	1 (18,2%)
1-3 йил n=17	-	2 (11,7%)	4 (23,5%)	11 (64,8%)
>3 йил n=18	-	-	1 (5,55%)	17 (94,4%)
Жами	42 (93,3%)	7 (15,5%)	9 (20,0%)	29 (64,5%)

Эслатма: - P<0,05 ишончилиги

Оғиз бўшлиғи тўқималарида цитологик ўзгаришлар диагностикаси учун мавжуд усуллардан бири оғиз шиллик қаватининг цитологик суртма орқали ўрганишдир.

Колоректал ракга хос патологик ҳолатларда назорат гуруҳига нисбатан цитограмма параметрларида сезиларли ўзгаришлар аниқланди. Шундай қилиб, асосий гуруҳдаги эпителий ҳужайралари таркиби назорат гуруҳига нисбатан пасайиш кузатилди. Асосий гуруҳдаги эпителий ҳужайралари таркибининг сезиларли даражада пасайиши кузатилиб, бу яллиғланиш ва деструктив ўзгаришларнинг тарқалганлигини кўрсатади (4-жадв).

Милк шиллик қавати цитологик суртмасининг характеристикаси

Ҳужайра элементларининг цитологик кўриниши	Текширув гуруҳи	
	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ
I. Эпителиал	71,1±3,5	56,84±4,17
Ядроли эпителиал ҳужайралар	31,15±1,97	27,13±1,8*
Ядросиз шохланувчи ҳужайралар	46,95±1,19	29,71±2,3*
II. Бириктирувчи тўқима	17,06±2,18	29,44±3,2
ПМЯЛ	13,6±1,24	23,17±2,1*
Зарарланмаган моноцитлар	1,61±0,17	3,12±0,79*
Голоядроли моноцитлар	1,85±0,21	3,15±1,4*
Фибробластсимонлар	0,00±0,00	0,21±0,03*
III. Цитопатологик касалликлар билан	0,58±0,02	2,89±0,41
Деформацияланган ядро	0,15±0,01	0,64±0,23
Вакуолалашган цитоплазма	0,17±0,03	0,71±0,13
Базофил сақловчи	0,07±0,01	0,05±0,03
Контаминирланган	0,19±0,05	0,90±0,15
Фагоцитозланган	0,00±0,00	0,56±0,11

Эслатма: - P<0,05 ишончилиги

Микроорганизмлар томонидан кантоминирланган ҳужайралар 3 ва 4.7 марта ошди. Базофил киритмаларга ега бўлган ҳужайралар сони, аксинча 1,2 ва 1,4 мартага камайди.

Шунингдек, бириктирувчи тўқима хужайра элементлари сонининг 1,4 ва 1,7 баробарга ўсиш кузатилди. Полиморф ядроли лейкоцит(ПМЯЛ) сифатида яллиғланиш хужайралари сони таққослаш гурухиганисбатан 1,4 баробар ортиши кузатилди.

Мононуклеар моноцитларни ўрганиш асосий гуруҳдаги фоизларининг назорат гуруҳига нисбатан 1,3 баробар ошишини аниқлади, бу яллиғланиш ва деструктив ўзгаришларнинг тарқалишини кўрсатади. Бузилмаган моноцитлар ўсиш динамикасининг бир хил намунасига эга бўлиб, асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,23 марта ошган (7-расм).



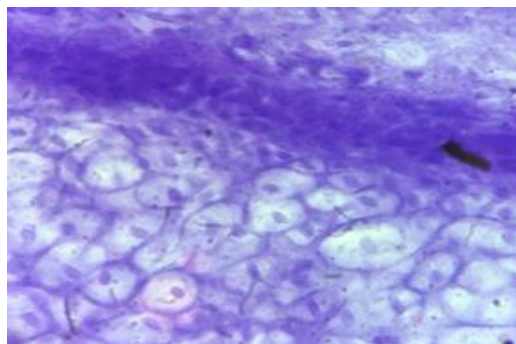
7-расм. КР беморларда милк шиллик қавати суртмасининг цитологик характеристикалари

Асосий ва таққослаш гуруҳларида яллиғланиш-деструктив индекс (ВДИ) ва деструктив индекс (ИД) ларнинг таққосланиши натижасида КР беморларнинг пародонт тўқимасида сезиларли даражада аниқ яллиғланиш жараёни мавжудлигини аниқлади. Шундай қилиб, деструкция индекси ва асосий гуруҳдаги яллиғланиш-деструктив индекс қиймати назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ВДИ қиймати 3,5 марта, ИД еса 2,7 марта юқори бўлган. Назорат гуруҳида ВДИ 7.14 ± 1.2 , 24.99 ± 1.7 га ва ИД 25.0 ± 5.2 , 67.5 ± 3.1 га нисбатан.

Шундай қилиб, йўғон ичак раки билан оғриган беморларда милк шиллик қавати суртмаларини цитологик тадқиқотлар ёрдамида, клиник белгиларнинг намоён бўлинишигача ОБШҚ тўқималарда яллиғланиш жараёни бошланишини тахмин қилиш мумкин. Яллиғланиш жараёнининг ривожланиши билан эпителиал хужайралар сони ва цитопатология кўринишлари кўпайди, эпителиал хужайраларда цитопатологиянинг ҳар хил турлари комбинациялари частотаси ҳам ортди. Шунинг учун цитологик усул пародонт тўқималари ҳолатини унинг клиник белгиларини намоён бўлишидан олдин ҳам яллиғланиш жараённинг дастлабки белгиларини эрта ташхислаш учун фойдаланиш мумкин. Беморларда милк шиллик қаватининг эпителийсини цитологик текшириш кўрсаткичлари нафақат ривожланишни башорат қилиш имконини беради, балки даволаш самарадорлигини аниқлаш учун мезон бўлиб хизмат қилади.

Йўғон ичак ракида оғиз шиллик қаватининг ярали зарарланишини морфологик ўрганиш натижасида ўзгаришларнинг энг кўп намоён бўлиши

некротларнинг ривожланиши ва эпителийнинг ярали нуқсонлари, лейкоплакия, акантоз, митотик фаоллик шаклидаги ўртача ясси эпителий дисплазияси белгилари, базал қават хужайраларининг нобуд бўлиши билан характерланади. Йўғон ичак ракида оғиз шиллиқ қаватининг юқорида қайд етилган морфологик ўзгаришлари ошқозон-ичак тракти неопластик зарарланиши билан оғриган беморларнинг клиник маълумотлари билан боғлиқ бўлими мумкинлигини кўрсатади (8-расм).



8-расм. Чап лунж соҳаси ОБШҚ. Гематоксалин ва эозин билан бўялган. Катта. 100x1,25.

Стоматологик, рентгенологик, цитологик, гистологик ва ЛДФ тадқиқотларининг натижалари КР билан оғриган беморларда оғиз гигиенаси ёмонлашиши, агрессив пародонтит ва цитологик атипизм кузатилишини изохлайди. Бу мезонларни янада чуқурроқ ўрганишни талаб этади ва кейинчалик КР билан касалланган беморлар учун саратон маркерлари сифатида қўллаш мумкинлигини кўрсатади.

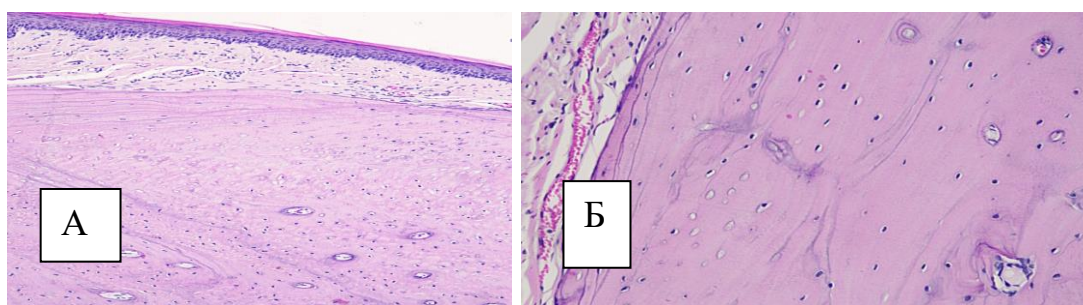
Тўртинчи "Хавфли ўсма ривожланиш жараёнида оғиз шиллиқ қавати таркибий қисмларининг морфофункционал хусусиятлари" диссертациясининг боби клиник ва экспериментал тадқиқотлар натижаларига бағишланган.

КР билан оғриган беморларда гистологик текширув вақтида олинган маълумотлар ушбу масалани экспериментал ўрганишга қизиқиш уйғотди. Тадқиқот учун каламушларда сунъий қўзғатилган йўғон ичак раки билан тажриба ўтказишга қарор қилдик ва бу ҳайвонларда онкологик жараён шакллангандан сўнг оғиз шиллиқ қаватининг гистологик препаратларини ўргандик (9-расм).



9-расм. Вивария шароитидаги лаборатория каламушлари (а) ва инъекция ўтказиш(б)

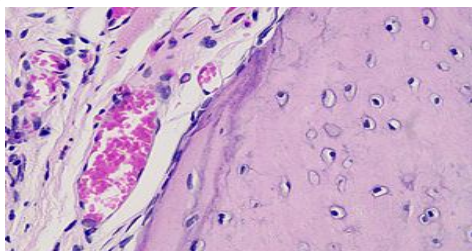
Каламушларда экспериментал канцерогенезида оғиз шиллик қавати ва унинг атрофидаги тўқималарни ўрганиш натижасида қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: дастлабки 2 ойда ўсмага хос зарарланиш ўзгаришлари кузатилмади (10-расм). 3-ойда атипик хондроид хужайраларнинг ядролари полиморфизмининг аниқ белгилари кузатилди. 4 ва 6-ойларда шиллик қаватнинг ангиоматози ва унинг атрофидаги тўқималарнинг паретик кенгайиши қайд етилди. Экспериментал канцерогенезнинг 7-ойида ОБШҚ да суяк илиги элементлари билан қўшни тўқималарга эга бўлган ўсимта хужайраларининг метастаз белгилари қайд етилди, бу ўз навбатида нафақат ичакда, балки бутун ошқозон-ичак трактида, шу жумладан оғиз шиллик қавати ва унинг атрофидаги тўқималарда ҳам кансероген моддалар таъсири хавфи юқорилини кўриш мумкин.



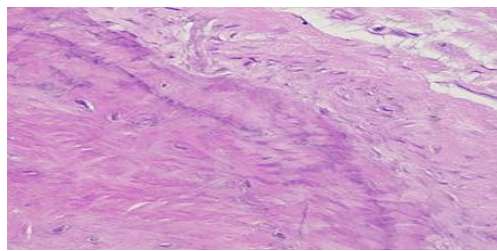
10-расм. Экспериментал каламуш ОБШҚ 1 ой. гематоксилин ва еозин билан бўялган, об. кат. 06x20.

ДМГ таъсирида сурункали неопластик интоксикациянинг (3 ва 4 ой) шаклланиши хондроитинга ўхшаш хужайраларнинг қайта ташкил етилишига олиб келади: гиалин толалари ва бириктирувчи тўқима орасида ядро полиморфизми белгилари билан полиморф атипик хондроид каби хужайраларнинг тўпланиши, шунингдек гистиоген хужайралар ва ангиоматоз хужайраларнинг ўчоқли тўпланиши кузатилади.

ДМГ юборилиш бошлангандан 5 ва 6 ой сўнг гистологик тадқиқотлар ОБШҚ тўқималарида ўзига хос деструктив ўзгаришларни аниқлади. Гомогенизация жойлари билан хондросит пластинка фрагментлари, некротик ўзгаришли ва санокли хондроцит хужайралари кузатилди. Текширилган тўқима намуналарида паретик кенгайган қон томирлари(11-расм) ва санокли полиморф дистрофик ўзгаришга учраган ўсма хужайралари аниқланади (12-расм).



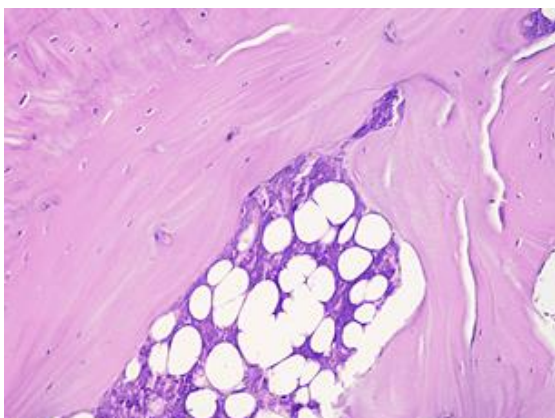
11-расм. Экспериментал каламуш ОБШҚ 6 ой. гематоксилин ва еозин билан бўялган, об. кат. 95x40.



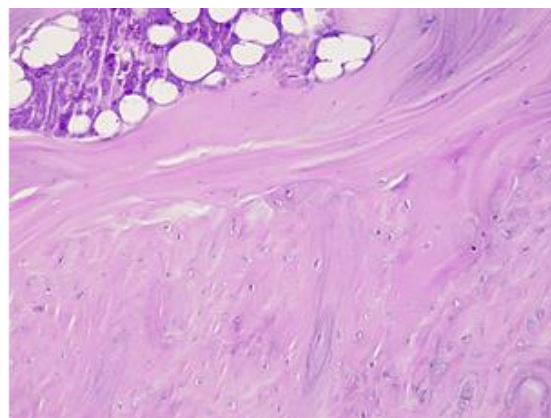
11-расм. Экспериментал каламуш ОБШҚ 6 ой. гематоксилин ва еозин билан бўялган, об. кат. 09x20.

Ўтказилган татқиқотнинг ДМГ юборилгандан 7 ойдан сўнг ОБШҚ гистологик препаратларида органнинг барча компонентларида чуқур деструктив-дегенератив ўзгаришлар аниқланган. Гиалин-толали тоғай тўқимаси фрагментлари орасида ёғ хужайралари билан бириккан ҳолда суяк илигининг фиброретикуляр хужайралари ҳамда ўсма хужайралари тўпланиши кузатилган(13-расм).

Бу тажриба даврида тоғай тўқимаси қатламларидаги суяк илиги элементлари ОБШҚ тўқималарига хос бўлиб, стромал бириктирувчи тўқима ва фиброз қалинлашишига олиб келади (14-расм).



13-расм. Экспериментал каламуш ОБШҚ 7 ой. гематоксилин ва еозин билан бўялган, об. кат. 14x20.



14-расм. Экспериментал каламуш ОБШҚ 7 ой. гематоксилин ва еозин билан бўялган, об. кат. 09x20.

Шундай қилиб, диметилгидразиннинг индукцияланган бошқаруви натижасида суний чақирилган сурункали неопластик интоксикация динамикасида хайвонларнинг ОБШҚ олиб борилган гистологик тадқиқотлар ОБШҚ деструктив-дегенератив ва склеротик ўзгаришлар ривожланишини ва аниқлиги кузатиш даврига мос равишда ошди.

Иммунологик резистентлик омилларининг фаолиятини ҳар томонлама ўрганиш учун гуморал иммунитет кўрсаткичларини, яъни иммуноглобулинларнинг асосий гуруҳлари ва экспериментал хайвонларнинг қон зардобида айланадиган иммун комплексларининг таркибини, шунингдек, ўзига хос бўлган фагоситик мононуклеарлар тизими иммунитетнинг самарадорлигини аниқлаш тавсия этилади.

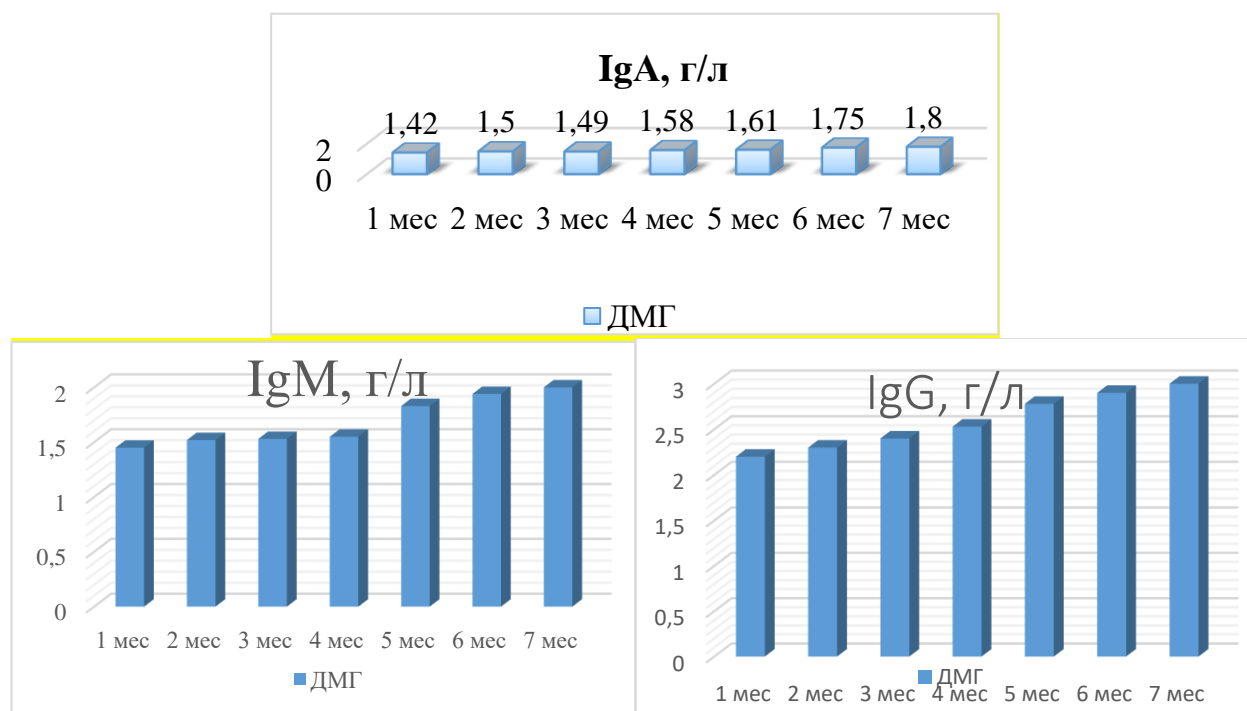
Қонда иммуноглобулинлар миқдори динамикасининг ўзига хос хусусияти уларнинг аста-секин кўпайиши натижасида уларнинг қонда тўпланишини билан ифодаланади. Бу жараён гуморал иммунитет кўрсаткичларида номутаносибликнинг акс етиши бўлиб, келажакда кансерогенез ривожланишининг боришини сезиларли даражада оғирлаштириши, ўз навбатида, патологик жараённинг сифат жиҳатидан янги кўринишлари шаклланишига олиб келиши мумкин.

Шундай қилиб, қон зардобидаги IgA концентрацияси, онкологик жараён бошланганидан бир ойдан кейин 2,2 марта ($p < 0.001$); 2, 3, 4, 5 ойдан кейин эса – 1,8 1.5; 1.6; 1.4 марта назорат кўрсаткичидан ошиши кузатилди.

Қон зардобидаги IgA нинг энг баланд концентрацияси ДМГ ни киритилгандан сўнг 6- ва 7-ойларида кузатилди ва 1,4 1,3 мартага ошди. ($p < 0,001$).

IgM ўсиш динамикаси IgAга ўхшаш бўлиб чиқди: ДМГ киритилишининг 1 ойдан (1.8 марта) бошлаб ўсиш кузатилди ва 2 ой (1.6 марта), 3 ой (1.4 марта), 4 ой (1.3 марта), 5 ой (1.4 марта), 6 ой (1.4 марта) ва 7 ойларда (1.5 марта) моделлаштирилган онколик жараёнда ошиб бориши кузатилади.

IgG концентрацияси назорат гуруҳидаги хайвонларга нисбатан барча кузатилган ойларда ўсиши кузатилди, айниқса 5, 6 ва 7-ойларда кучайиб 1.8, 1.7 ва 1.5 марта кўпайтирилди, (15-расм).

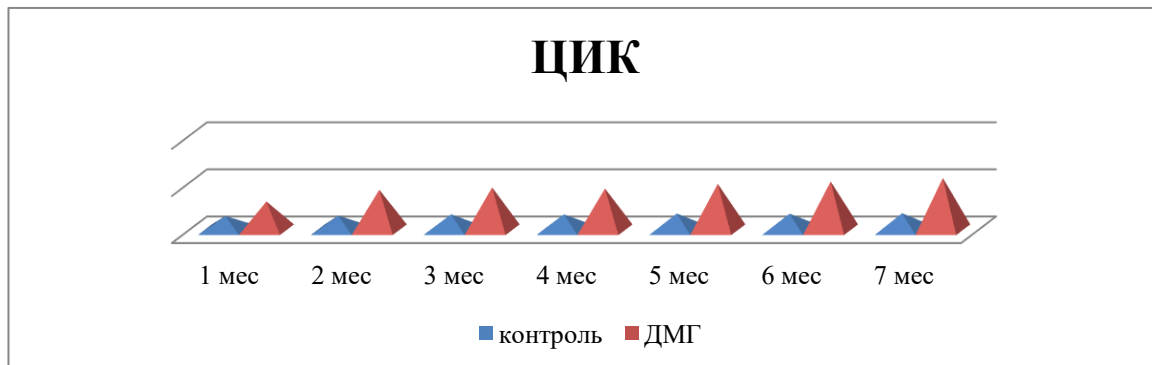


15-расм. IgA, IgM и IgG индуцирланган концерогенезда қондаги қонцентрацияси

Иммуноглобулиннинг муҳим биологик функцияларидан бири антигеннинг боғланиши ва ЦИК ҳосил қилишдан иборат бўлиб, организмнинг ички гомеостазини сақлашга қаратилган физиологик жараёндир. Кўп ҳолларда турли касалликлар ривожланишининг етакчи омили у ёки бу патологик ҳолатни юзага келтирувчи омил эмас, балки ўзгарган, ортиқча ёки аксинча, иммун жараёнларни сусайтирувчи бузилишлар сабаб бўлади. Деярли ҳар қандай касаллик индивидуал иммун оқсилларни ва уларнинг мажмуалари ўзгаришлари фонида содир бўлиши хақида малумотлар бор. Танадаги иммун комплексларининг узок муддат айланиши натижасида уларнинг миқдори бироз ошиши кузатилса ҳам тўқималарда тўпланиши мумкин, тромбоцитларнинг агрегацияси ва ёпишқоқлигини ортишининг олиб келади, бу эса ўз навбатида қон микроциркуляциясининг бузилишига ва гемосиркулятор қон томирларининг оқими облитерациясига, тўқималарнинг шикастланишига ва некрозига олиб келади.

ЦИК миқдорини аниқлаш кўпгина касалликларни мониторинги ва давоси учун фойдали ҳисобланади. Шу билан бирга, неопластик генезли патологик

ҳолатларда ЦИКни аниқлашни мақсадга мувофиқлиги бўйича муаммолар ҳали ўз ечимини топмаган. ЦИК миқдори ДМГ юборилганини 1-ойидан бошлаб маълум даражада оша бошлади, ва назорат кўрсаткичидан 2,2 баробарга ($p < 0,001$), кейинчалик 2-ой (2,8 баробар), 3-ой (3,1 баробар), 4-ой (3,0 баробар), 5-ой (2,9 баробар) ва 6-ойда (3,2 баробар) ва 7-ойларда (3,1 баробар) ошиши кузатилди (16-расм).



16-расм. Индуцирланган канцерогенез ривожланишидаги ЦИК миқдори динамикаси

Шундай қилиб, бир томондан, қон ва тўқималарда циркулятор иммун комплексларнинг (ЦИК) пайдо бўлиши нормал ҳолат ҳисобланади, бу ҳар қандай юқумли ёки бошқа деструктив жараёнда ривожланиши мумкин, чунки, асептик тўқима парчаланишида ҳам қонда иммун тизим танимайдиган чуқур ҳужайра структурасининг антигенлари қонга ўтади. Бошқа томондан, агар бу комплекслар бартараф этилмаса, иммунокомплексли патология ривожланади.

Ўтказилган экспериментал тадқиқотлар симуляцияланган кансерогенез шароитида иммун тизими омилларининг фаолият кўрсатиши ва беқарорлашувининг аниқ бузилишлари кузатилади, деган хулосага келиш имконини берди.

ХУЛОСА

“Йўғон ичак ўсмаси бўлган беморларда оғиз бўшлиғининг морфофункционал ҳолати (клинико-экспериментал текшириш)” мавзусидаги диссертация ишини бажариш давомида олинган натижаларга асосланиб қуйидаги хулосага келинди:

1. Ретроспектив таҳлил натижаси асосида ўрганилган касаллик тарихи малумотларидан 48 та беморда (6,4%) стоматологик кўрик ўтказилганлиги ва 697 та беморда (93,6%) ўтказилмаганлигини аниқланди ва ушбу 48 та бемор қуйидаги ОБШҚ касалликларига: гиперемия (89,5%), стоматит (52%), пародонтит (45,8%), пародонтоз (45,3%), милкларнинг қонаши (37,5%), тишларнинг қимирлаши (66,6%), галитоз (52%) га шиқоят қилганлигини кўрсатди.

2. Йўғон ичак раки мавжуд беморларнинг стоматологик статусини ўрганиш натижасида тиш қаттиқ тўқимасида сезиларсиз даражада фарқланиши, ОБШҚда эса ПИ индекси назорат гуруҳига нисбатан касалликнинг 1 йилгача 2 марта, 1-3 йилгача 2,43 марта ва 3 йилдан ортиқ даврда 2,87 марта, тегишли динамикада ПМА индекси 1,42; 1.88 ва 2,22 марта, ОНІ-S оғиз бўшлиғи гигиена индекси – 1,26; 1,7 ва 2 марта, милклардан қон кетиш индекси 1.86; 2.11 ва 2,47 марта ошганлиги кузатилди ва агрессив пародонтитлар 93,3% ҳолларда оғиз бўшлиғида аниқланди.

3. Агрессив пародонтит таркибида АПОД -62,9%; АПЎД-22,4% ва АПЕД-14,3% устунлик қилган. Шу билан бир қаторда АПОД частотаси онкологик жараёнининг давомийлиги ортиши билан 1 йилгача 47,6%, 1-3 йилгача 70,8% ва 3 йилдан ортиқ – -94,4% ошиб борди. Шу аснода АПЎД ва АПЕД тарқалишининг камайиши кузатилади.

4. Экспериментал карцирогенез татқиқотда оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг нотекис атрофияга учраганлиги, эпителиал сўрғичларнинг текисланиши ва базал қават хужайралари гиперхромияси морфологик ўзгаришлари аниқланган. Дастлабки 2 ойда атипик хужайраларга хос ўзгаришлар кузатилмади. 3 ойликда атипик хондроцитсимон хужайраларнинг ядроларида полиморфизмнинг аниқ белгилари кузатилди. 4 ва 6-ойларда шиллик қавати ва атроф тўқимасининг ангиоматози ва паретик кенгайиши қайд етилди. Экспериментал карцирогенезнинг 7-ойида ОБШҚда суяк илиги элементлари билан бириккан хужайраларининг метастаз белгилари кузатилди, бу нафақат ичакда, балки бутун ошқозон-ичак трактида, шу жумладан оғиз шиллик қавати ва унинг атроф тўқималарида ҳам онкотоксикациянинг юқори хавфини кўрсатади.

5. Қон зардобидида иммунологик кўрсаткичлар барча кузатув даврларида ошиб борди, ўсиш динамикаси 6 ва 7-ойларда, IgA 2.2 марта, IgG 1.4 марта ва IgM 1.7 марта ошди ва бу моделлаштирилган онкологик жараённинг иммун тизими омилларининг беқарорлигини исботлайди.

6. ОБШҚда гигиеник кўрсаткичларнинг пасайиши, цитологик атипизмнинг, ярали-некротик жараёнларнинг мавжудлиги ва оғиз бўшлиғида агрессив пародонтитнинг ривожланиши онкологик эҳтиёткорлик учун стоматологлар онкологик кўрсаткич сифатида фойдаланиши мумкин.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ХАЗРАТОВ АЛИШЕР ИСАМИДДИНОВИЧ

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА У
БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.00.21- Стоматология

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

САМАРКАНД 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.2.PhD/Tib1253

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.sammi.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyounet» по адресу (www.ziyounet.uz)

Научный руководитель:

Ризаев Жасур Алимжанович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Нордишвили Андрей Константинович
доктор медицинских наук, профессор (Россия)
Юлдашев Абдуазим Абдувалиевич
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Медицинский центр Токаи (Япония)

Защита диссертации состоится «19» НОЯ 2021 г. в 14.00 часов на заседании Научного совета DSc 04/05 06 2020.Tib.102.02 при Самаркандском государственном медицинском институте (Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Темура 18. Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс: 66233775 (366); e-mail: sammi@sammi.uz).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского института (зарегистрирован за № _____) Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Темура 18. Тел./факс: (+99866) 233-07-66;

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2021 года)



Г.У. Лутфуллин

Заместитель председателя научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Г.У. Сампена

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

К.Э. Шомуродов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире в медицинской практике важно прогнозировать заболевание, зная причины и факторы риска, ведущие к раннему развитию рака толстой кишки, выявляя первые клинические признаки заболевания и предотвращая его прогрессирование, чтобы лечить рак на ранних стадиях заболевания. В настоящее время, по данным ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируется до 600 тысяч новых случаев рака толстой кишки, половина из которых заканчивается летальным исходом. Бактерии в полости рта ускоряют рост опухолей в толстой и прямой кишке за счет высвобождения молекул. Слизистая оболочка полости рта (СОПР) считается одной из важнейших частей организма и выполняет защитную функцию на протяжении всей жизни человека¹. Изучение изменений морфофункционального состояния СОПР при раке толстой кишки и совершенствование методов лечения с практической точки зрения остается требованием времени.

Особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики заболевания у больных колоректальным раком, широко распространенным во всем мире. Ранняя диагностика рака толстой кишки, прогноз клинического течения, состоит в обосновании факторов риска, влияющих на тяжесть, коморбидные состояния, биохимические характеристики и их связь с клиническими проявлениями. На сегодняшний день особое значение имеет ранняя диагностика заболевания, выявление основных причин его возникновения и развития, связь между патологией полости рта и развитием рака толстой кишки, разработка системы ранней диагностики, основанной на состоянии полости рта у больных этим заболеванием и совершенствование мероприятий, направленных на повышение качества жизни.

В нашей стране принимаются активные меры по дальнейшему развитию медицинской отрасли, в частности, совершенствуется ранняя диагностика и профилактика онкологических заболеваний при помощи стоматологического статуса, а также по приведению онкостоматологических услуг к мировым стандартам. В мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годы приведены такие задачи как «...Расширение доступа населения к качественной медицинской помощи, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи...»². В связи с этим повышение уровня современной медицинской помощи, по диагностике и лечению ранних стадий у больных с раком толстой кишки в зависимости от стоматологических заболеваний, делает приоритетными глубокие научные исследования для оказания качественной медицинской помощи населению. На сегодня большое

¹Вагнер В.Д., Ивасенко П.И., Анисимова И.В. «Онкологическая настороженность в практике врача стоматолога». – Москва, Медицинская книга, 2010. – 142 с.

²Указ Президента Республики Узбекистан "О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан" № ПФ-4947, пакет законодательных актов Республики Узбекистан 2017 года.

значение приобретает разработка диагностических показателей колоректального рака на основе показателей полости рта.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 № УП-15590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлению Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В результате анализа мировой медицинской литературы не обнаружено сведений об исследовании состояния полости рта (стоматологического статуса) в диагностике ранних стадий заболевания у больных раком толстой кишки.

Известно, что канцерогенное воздействие может отражаться в полости рта как уровень изменений показателей нейроэндокринной и иммунной систем (Забезинский М.А., 2011). Также есть сообщения о том, что опухоли развиваются на фоне серьезных нарушений иммунной системы. Собранные таким образом данные привели к развитию отдельного научного направления современной онкологии - иммунологии опасного роста, которое сформировалось благодаря неустанной работе как отечественных, так и зарубежных исследователей (О.Е. Молчанов, 2002). Однако анализ литературы показал, что морфофункциональный статус слизистой оболочки полости рта пациентов во время развития или прогрессирования рака толстой кишки в результате действия этих канцерогенов, а также экзогенных факторов, не изучался. В развитых странах злокачественные опухоли занимают третье место по уровню смертности, а тенденция их роста составляет 13% (Макеева И.М., 2012). При этом контингент больных злокачественными новообразованиями может составлять 1,4% населения (Гилева О.С., 2013; Косюга, С.Ю., 2013). Понятно, что злокачественные опухоли комплексно действуют на весь организм. На сегодняшний день собрано большое количество информации об общем механизме развития опухоли и прогрессирования процесса, а также сведений по молекулярной и клинической онкологии, что применяется в соответствующих областях (Зыкова Е.А., 2016). Во многих случаях стоматологические заболевания могут быть признаком соматических заболеваний и отражать общее состояние организма (Успенская О.А. и соавторы, 2015, 2018). Часто клинические признаки ротовой полости могут быть первым признаком какого-либо

заболевания в организме (Успенская О.А. и соавторы, 2013). Поэтому диагностика стоматологических заболеваний имеет большое значение для раннего выявления системных патологий.

Несмотря на успехи, достигнутые в нашей стране в лечении и профилактике онкологических заболеваний, а также стоматологических заболеваний на фоне онкопатологии, необходимо совершенствовать методы диагностики, лечения и профилактики в данной проблеме.

Анализ литературы показал, что на сегодняшний день высока стоматологическая заболеваемость полости рта при онкологических заболеваниях. Поэтому одной из важных задач является разработка программы дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий для ранней диагностики онкологических заболеваний и снижения частоты развития стоматологических заболеваний у больных раком толстой кишки.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в рамках исследовательского проекта Самаркандского государственного медицинского института № 0120000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных социально значимых заболеваний организма человека».

Цель исследования: разработка предложений и рекомендаций по совершенствованию методов ранней диагностики структурно-функционального состояния тканей полости рта у больных раком толстой кишки.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ частоты поражения органов полости рта у больных раком толстой кишки;
2. Изучить (стоматологический статус) состояние полости рта у больных раком толстой кишки и его зависимости от длительности основного заболевания;
3. Изучить субмикроскопические изменения тканей полости рта с целью установления выраженности изменений клеточной мембраны и состояния внутриклеточных органелл на фоне экспериментального канцерогенеза;
4. Оценить иммунологические показатели в сыворотке крови у больных раком толстой кишки;
5. Выявить дифференциально-диагностические критерии проявления рака толстой кишки в полости рта.

Объектом исследования были выбраны 66 пациентов в возрасте от 18 до 74 лет, находившихся на лечении в клинике Самаркандского государственного медицинского института и Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии, 45 из которых были больными раком толстой кишки и 21 без онкопатологии. Для экспериментальной части исследований было выбрано 168 белых крыс-самцов с массой тела ($175,0 \pm 4,2$).

Предмет исследования: стоматологические показатели ротовой полости больных раком толстой кишки, цитологические мазки, слюна и ткани СОПР экспериментальных животных.

Методы исследования. Для достижения цели и поставленных задач были применены следующие методы: ретроспективные, клинικο-стоматологические, биохимические, гистологические, цитологические, экспериментальные (опыты) и статистические.

Научная новизна исследования: заключается в следующем:

установлено, что у пациентов с раком толстой кишки наблюдаются воспалительные процессы и иммунологическая нестабильность показателей, за счет снижения вязкости слюны и повышения кислой среды полости рта;

доказано, что под влиянием онкотоксичности изменяется уровень IgA, IgG, IgM в крови, что способствует развитию патологических процессов в тканях ротовой полости;

доказано, что агрессивный пародонтит и другие клинические параметры изменения полости рта у больных могут быть использованы в качестве прогностического показателя;

впервые в условиях канцерогенеза у моделированных экспериментальных крыс с вызванным колоректальным раком, были доказаны значительные морфопатологические нарушения СОПР и нестабильность факторов иммунной системы.

Практические результаты исследования: следующие:

даны предложения и рекомендации по прогнозированию колоректального рака, основанные на стоматологических показателях;

разработаны оценки прогностических клинических показателей состояния полости рта и иммунной системы, позволяющие для ранней диагностики патологии и развития рака толстой кишки;

разработан метод позволяющий использовать крыс в качестве модели экспериментального канцерогенеза в исследовании состояния полости рта при раке толстой кишки;

По результатам иммунологических и морфологических исследований разработан прогностический алгоритм ранней диагностики рака толстой кишки.

Достоверность результатов исследования. Обоснованность современных методов и подходов, применяемых в научной работе, соответствие полученных расчетных данных с теоретическим материалом, точность проведенных тестов, достаточное количество пациентов, обоснованность медико-статистических материалов клиническими, биохимическими методами, сравнение результатов с работами зарубежных и отечественных исследователей, утверждение полученных выводов и результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется важностью разработки комплексной программы диагностики структурных и функциональных нарушений тканей ротовой полости, как базы данных для

выявления и профилактики патогенетических особенностей стоматологических заболеваний у пациентов с раком толстой кишки.

Практическая значимость результатов исследования характеризуется возможностью диагностирования заболеваний на ранней стадии у онкологических больных, совершенствовать процессы профилактики стоматологических заболеваний, определять состояние органов и тканей полости рта у крыс моделированным способом. Использование этих результатов объясняется тем, что качество жизни пациентов с раком толстой кишки улучшилось и была достигнута ранняя диагностика заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научных исследований по ранней диагностике и оценке результатов лечения рака толстой кишки, которые считается полиэтиологичным заболеванием:

утверждена методическая рекомендация по теме «Метаболические нарушения при экспериментальном канцерогенезе» (заключение Министерства здравоохранения № 8н-р / 475 от 23.11.2020г.), разработанная на основании полученных научных результатов по определению заболевания на ранних стадиях, с учетом факторов риска развития заболевания, состояния функциональных и морфологических показателей СОПР. Данная методическая рекомендация послужила повышению эффективности лечения за счет обеспечения ранней диагностики заболевания, улучшения качества жизни пациентов и выявления функциональных нарушений полости рта.

Состояние функциональных и морфологических показателей СОПР при раке толстой кишки, научные результаты по ранней диагностике заболевания, выявлению факторов риска и коморбидных состояний, оптимизации стандартной схемы лечения внедрены в практику здравоохранения, в том числе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и медицины. Радиология (заключение Министерства здравоохранения № 8н-д / 216 от 30.11.2020г.). Применение полученных результатов практической медицине позволило повысить качество диагностики рака толстой кишки, значительно расширило оказание специализированной высокотехнологичной медицинской помощи в процессе лечения, в 1,5 раза снизило количество осложнений, а также улучшило качество жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 журнальных, в том числе 4 - в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИСЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность исследования, четко сформулированы цель и задачи, дана характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий РУз, определена научная новизна и выделены практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость результатов работы, приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, данные об опубликованных по теме статьях и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы»** представлен обзор литературы, где проанализированы научно-практические данные отечественных и зарубежных авторов о морфологических и молекулярных изменениях в экспериментальном канцерогенезе толстой кишки, метаболических нарушениях при хронической неопластической интоксикации. Анализируя преимущества и недостатки методов профилактики и лечения заболевания, определены критерии, которые могут найти решение существующей проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы клинических исследований»** описаны основные материалы и методы исследования.

Материалом исследования послужили данные ретроспективного анализа 745 истории болезни больных раком толстой кишки и 45 больных госпитализированных в Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с диагнозом КР (колоректальный рак), для сравнения были обследованы 21 больных без онкопатологии в клинике СамГМИ.

Всем больным проводили оценку клинического состояния тканей пародонта на основании индекса общей тяжести (ИОТ), предложенного Х.П.Камиловым и О.Е.Бекжановой (2008), позволяющему на основании комплексного обследования оценить общее состояние тканей пародонта, гигиенический индекс по Грин-Вермиллиону - ОНI-S (дополненная и упрощенная модификация GreenVermillion, 1964), индекс кровоточивости десен по методу Мюллеман (Muhlemann, 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I, 1975) использован для оценки кровоточивости десен, индекс СРITN (индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта), рентгенографию и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

Для проведения цитологических исследований снимались отпечатки слизистой оболочки десны в области фронтальных и жевательных зубов (по 6 отпечатков у каждого больного).

Экспериментальные исследования выполнены на 168 половозрелых беспородных белых крысах-самцах с массой тела ($175,0 \pm 4,2$) г., которые содержались в стандартных условиях вивария в научно-исследовательской лаборатории Тернопольском Национальном Медицинском Университете им. И.Я. Горбачевского (Украина). Все манипуляции с экспериментальными животными осуществлялись с соблюдением правил «Европейской конвенции

о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей», а также согласно «Научно-практических рекомендаций по содержанию лабораторных животных и работы с ними».

Канцерогенез моделировали путем введения 1,2-диметил гидразина дигидрохлорида (ДМГ) (фирмы Sigma-aldrichchemie, Япония), предварительно разведенного изотоническим раствором натрия хлорида. Канцероген вводили подкожно в межлопаточный участок в дозе 7,2 мг/кг 1 раз в неделю в течение 30 недель, четко по массе животного из расчета 0,1 мл раствора ДМГ на 10 грамм массы тела.

Для гистологического исследования забирали кусочки ткани СОПР фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, проводили дегидратацию в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафиновые блоки. Изготовлены срезы, толщиной 5-6 мкм. красили гематоксилином-эозином, проводили импрегнацию-серебром по методу Гордона-Свитса, которые красили для исследования состояния соединительной ткани по методу MSB (ОКГ). Гистологические препараты изучали с помощью светового микроскопа ЛОМО Биолам и фото документировали с помощью видео камер Vision CCD Camera.

Статистическая обработка полученных результатов проведена методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента в пределах достоверности 95% ($p < 0,05$).

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика состояния полости рта у больных коллатеральным раком**» по данным ретроспективного анализа оценена степень распространенности колоректального рака, его морфологическая характеристика; состояние органов полости рта и стоматологический статус у больных раком толстой кишки; гистологическая характеристика слизистой оболочки полости рта, а также цитологическая картина СОПР у больных с раком толстой кишки.

При ретроспективной анализе истории болезни с колоректальным раком (КР) определили, что только у 48 пациентов от 745 больных был назначен стоматологический осмотр на основании жалоб, наблюдавшихся у пациентов с заболеваниями полости рта. По данным анамнеза заболевания, больные жаловались на заболевание слизистой оболочки полости рта, в том числе наблюдалась гиперемия, стоматит, пародонтит, пародонтоз, кровоточивость десен, подвижность зубов, галитоз. 697 пациентов не были осмотрены стоматологом (рис.1).

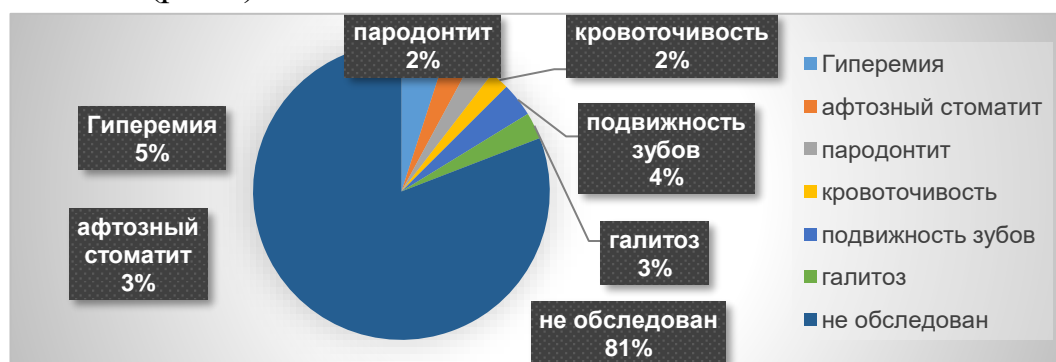


Рис.1. Ретроспективный анализ у больных КР

Данные ретроспективного анализа показывают, что только при сильных болях, жалобах дискомфорта больные были проконсультированы стоматологами. Это доказывает, что со стороны врачей-онкологов не было достаточного внимания заболеваниям полости рта. При ретроспективном анализе кроме жалоб больных на стоматологическое здоровье, мы проанализировали разновидности рака толстой кишки (рис. 2).

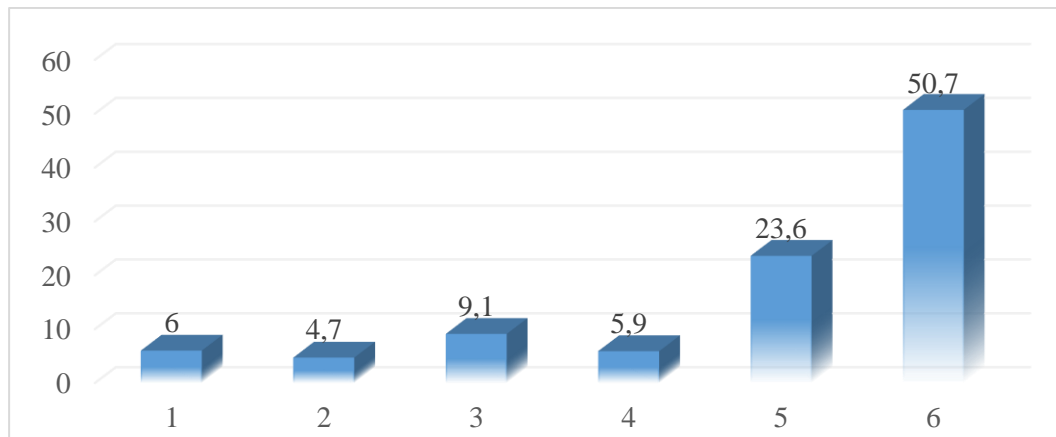


Рис. 2. Распределение колоректального рака по топографии. 1-Слепая кишка; 2-Восходящая ободочная кишка; 3-Поперечно-ободочная кишка; 4-Нисходящая ободочная кишка; 5-Сигмовидная кишка; 6-Прямая кишка.

После ретроспективного анализа нами были обследованы 45 больных которые проходили лечение в клинике Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, а также группу сравнения которая состояла из 21 больных без онкопатологии, проходивших лечение в клинике СамГМИ. Изучили стоматологический статус больных, состояние СОПР, состояние тканей пародонта.

Результаты обследования пациентов с раком толстой кишки на предмет выявления патологии слизистой оболочки полости рта свидетельствуют о наибольшей распространенности заболеваний СОПР у пациентов, при этом зарегистрирована гиперплазия нитевидных сосочков (38,2%), «географического» языка (11,2%), атрофия сосочков языка 2,8%, кандидоз слизистой оболочки полости рта — 2,9% и лейкоплакия лишь у 2,7% больных.

При изучении состояния СОПР у больных раком толстого кишечника нами был, обнаружен - хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС), которые встречался одинаково часто как у женщин, так и мужчин. Из общего количество больных при раке толстой кишки ХРАС наблюдался больше у мужчин 24 (53,4%), чем у женщин 21 (46,6%). В возрастном аспекте ХРАС наблюдался у больных в возрасте 50 и более лет (59,9%) чаще, чем в молодом возрасте.

Больные ХРАС были распределены на 2 группы: основную и группу сравнения. В основной группе было 45 больных с ХРАС+коллатеральный рак

и отмечался в 1 группе с легкой формой 15 (33,3%) человек, средне-тяжелой формой – 17 человек (37,7%), тяжелой формой – 13 лиц (28,9%);

Группа сравнения у 21 пациента без онкопатологии ХРАС встречался, при легкой форме у 6 (28,5%) человек, средне-тяжелой форме – 4 (19,05%) человек, тяжелой форме – 1 (4,76%), не наблюдался у 10 (47,6%) (рис. 3).

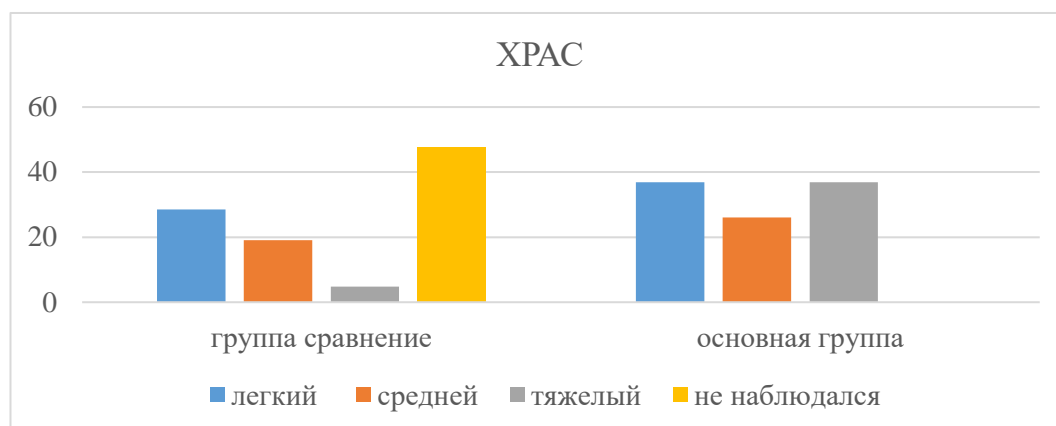


Рис.3. Распространенность ХРАС у больных КР

Мы наблюдали, что у пациентов, имеющих ХРАС при длительности заболевания до 1 лет чаще встречается легкая форма течения заболевания, в этом случае поражение СОПР наблюдается преимущественно в передних отделах щек и губах. Наблюдения показывают, что у пациентов, имеющих в анамнезе длительность заболевания более 3 и более лет, отмечаются более тяжелые формы ХРАС, с частыми рецидивами заболевания. В этом случае морфологические элементы часто были локализованы на дне полости рта, кончике языка, переходной складке.

Наши наблюдения показали, что ХРАС на СОПР имеет преимущественно две локализации: 1) наиболее типичная – передняя часть щеки; верхняя губа; 2) вестибулярная поверхность нижней губы), на других участках СОПР ХРАС встречался намного реже (рис. 4).



Рис.4. Локализация ХРАС на нижней губе (а) языке (б) полости рта

Как видно из рисунка 5 щека и верхняя губа поражалась в 46,6% случаев, нижняя губа – 40,0%, подъязычная область – 6,7%, кончик языка – 6,7%. Другие участки слизистой оболочки полости рта поражались редко (твердое небо, десна, переходные складки).



Рис.5. Локализация ХРАС на слизистой оболочке полости рта

При изучение стоматологического статуса, результаты значений индекса КПУ у пациентов с раком толстой кишки показали, что имеется разные стадии кариеса у всех обследованных пациентов, независимо от стадии онкопроцесса (рис. 6).

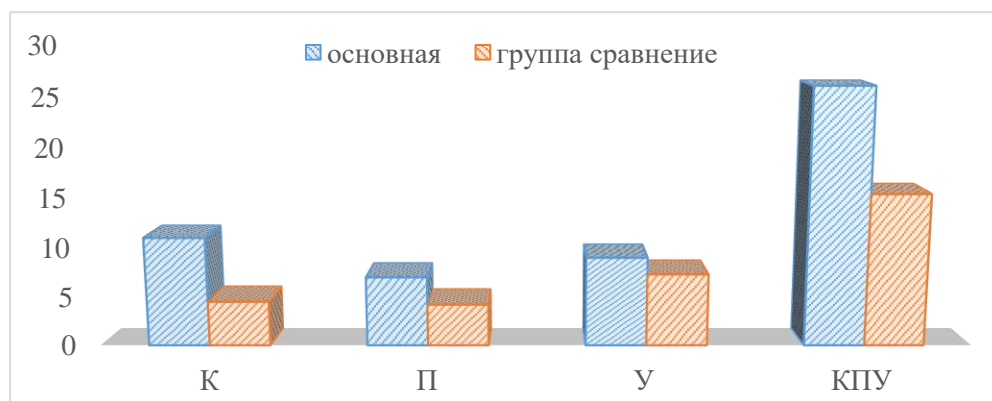


Рис.6. Значения индекса КПУ у больных с КР

Показатели стоматологического статуса и индекса КПУ показывают, что у больных не имеется существенной разницы в твердых тканях зуба.

Изучение тканей пародонта у больных с КР показали, что степень деструкции пародонта (индекс ПИ) в целом у больных раком толстой кишки превосходила соответствующее значение группы контроля (без патологии) на 154,2% ($P < 0,01$); индекса гингивита (ПМА) – на 91,91% ($P < 0,01$); гигиены полости рта (ОПЛ-ОНИ-S) – на 67,9% ($P < 0,01$) и кровоточивости десен (индекс Мюллерсана) – на 116,9% ($P < 0,01$).

Установлено прогрессирующее углубленное воспалительно-деструктивное поражение пародонта с увеличением длительности патологии.

Так, величина ПИ индекса у больных превосходила соответствующие значения группы контроля при длительности заболевания до 1 года на 2 раза; 1-3 года на 2,43 раза и более 3 лет – на 2,87 раза; соответствующая динамика для ПМА индекса составила 1.42; 1.88 и 2.22 раза; индекса гигиены ротовой полости ОНИ-S индекса – 1,26; 1.7 и 2 раза, индекса кровоточивости десен 1.86; 2.11 и 2,47 раза. (табл. 1).

Клинической особенностью пародонтита, ассоциированного с онкопатологией является эрозивный (деструктивный) характер поражения, высокая кровоточивость, увеличение деструкций пародонтального комплекса и низкая гигиена полости рта, что указывает на высокий риск системного инфицирования и неотложную необходимость в оказании специализированной пародонтологической помощи.

Нарушения пародонтального комплекса при раке толстой кишки ассоциировано с ее резистентностью и, очевидно, может определять тяжесть клинического течения, эффективность лечения и прогноза заболевания.

Таблица 1

Индексы воспаления, деструкции, гигиены и кровоточивости пародонта в зависимости от длительности заболевания

Группа	ПИ, балл	ПМА, %	ОНИ-S, балл	Кровоточивость, балл
Контроль n=21	2,65±0,15	35,25±1,66	2,87±0,14	1,42±0,10
Больные с раком толстой кишки n=45				
До 1 года n=10	5,28±0,22°	50,24±2,32°	3,62±0,15°	2,65±0,11°
1-3 года n=17	6,44±0,31° ^Δ	66,31±3,11°	4,88±0,21°	3,00±0,14°
>3 лет n=18	7,62±0,42° ^{Δ, X}	78,45±3,62° ^{Δ, X}	5,81±0,27° ^{Δ, X} X	9,52±0,17° ^{Δ, X}
Всего n=45	6,66±0,22°	67,65±23°	4,82±0,22°	3,08±0,11

Примечание: - P<0,05 по отношению к контролю

^Δ - P<0,01 по отношению к до 1 года

^X - P<0,01 по отношению к 1-3 года

Результаты клинических исследований заболеваний пародонта свидетельствуют о рецидивирующем и прогрессирующем течении сочетанной патологии и определяют участие стоматологов и онкологов в их лечении.

При ЛДФ-метрии у больных коллатеральным раком (КР) отмечалась монотонность кривой, резкое снижение колеблемости тканевого кровотока, что связано с ухудшением перфузии тканей кровью и свидетельствует о более тяжелых расстройствах микроциркуляции по сравнению контрольной группой (таб. 2).

Таким образом, у больных с КР отмечается достоверно более высокое снижение σ по сравнению с больными без онкопатологии. Соотношение между перфузией тканей кровью и величиной ее изменчивости (флаксом) оценивалась коэффициентом вариации K_v в %, характеризующим вазомоторную активность микрососудов. Во всех группах больных установлено снижение вазомоторной активности микрососудов более выраженное у больных с КР.

Полученные результаты свидетельствуют о более высоком подавлении механизмов пассивной модуляции кровотока в микроциркуляторном русле пародонта у больных КР.

Таблица 2

Параметры микроциркуляции в тканях пародонта(M±m)

Диагноз	ПМ перф.ед.	
	Контрольная группа	КР
Интактный пародонт	17,18±0,52	
	12,25±0,60	10,25±0,44
	<i>σ, перф.ед.</i>	
Интактный пародонт	3,01±0,15	
	1,75±0,05	1,22±0,05
	<i>Kv, в %</i>	
Интактный пародонт	17,52±0,82	
	14,28±0,70	13,75±0,63

Примечание: - P<0,05 по отношению к контролю

Результаты рентгенологического исследования показали, что у 37 больных основной группы в костной ткани наблюдались деструктивные процессы, различной глубины обширные очаги остеопороза и атрофия межальвеолярных перегородок различной степени. Среднее количество зубов с атрофией костной ткани и среднее количество баллов при РТК равняется 10 и 28,7 соответственно, что было в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой.

Выявлена высокая распространенность заболеваний пародонта у пациентов с онкологическими заболеваниями, при этом гингивит встречался в 2 раза чаще пародонтит.

Изучение пародонтального статуса у больных с раком толстой кишки показало, что агрессивный пародонтит встречается в 93,3% случаев. В его структуре преобладал агрессивный пародонтит тяжелой степени (АПТС) – 64,5%; агрессивный пародонтит средней степени (АПСТ) – 20% и агрессивный пародонтит легкой степени (АПЛС) – 15,5% (табл.3).

Таблица 3

Клинические формы воспалительных заболеваний пародонта (в%) в зависимости от длительности онкопроцесса

Группа, лет, индекс	гингивит	Агрессивный пародонтит, степень		
		легкая	средняя	тяжелая
До 1 года n=10	-	5 (45,4%)	4 (36,4%)	1 (18,2%)
1-3 года n=17	-	2 (11,7%)	4 (23,5%)	11 (64,8%)
>3 лет n=18	-	-	1 (5,55%)	17 (94,4%)
всего	42 (93,3%)	7 (15,5%)	9 (20,0%)	29 (64,5%)

Примечание. * P < 0,05. Достоверность.

Можно предположить, что ведущими факторами в инициировании воспалительно-деструктивного поражения пародонта являются системные аутоиммунные нарушения, определяющие активность факторов агрессии и истощающие компенсаторные возможности организма.

Необходимо отметить, что особенностью поражения пародонта при раке толстой кишки является агрессивный характер поражения, тяжелые воспалительно-деструктивные нарушения и упорное прогрессирующее течение с частыми обострениями.

Для диагностики цитологических изменений в тканях полости рта одним из доступных методов являются цитологические исследования отпечатки слизистой оболочки полости рта.

При патологических состояниях, характерные для коллатерального рака выявлены достоверные изменения показателей цитограмм по сравнению с контрольной группой. Так, установлены уменьшение содержания эпителиальных клеток в основной группе по сравнению со здоровой десной. В основной группе отмечается достоверное уменьшение содержания эпителиальных клеток, что свидетельствует о превалировании воспалительно-деструктивных изменений (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика цитологии отпечатков слизистой оболочки десны

Цитологическая картина Клеточные элементы	Исследуемые группы	
	контрольная группа	Основная группа
I. Эпителиальные	71,1±3,5	56,84±4,17
Ядродержащие эпителиальные клетки	31,15±1,97	27,13±1,8*
Безъядерные ороговевшие клетки	46,95±1,19	29,71±2,3*
II. Соединительнотканнные	17,06±2,18	29,44±3,2
ПМЯЛ	13,6±1,24	23,17±2,1*
Неповрежденные моноциты	1,61±0,17	3,12±0,79*
Голоядерные моноциты	1,85±0,21	3,15±1,4*
Фибробластоподобные	0,00±0,00	0,21±0,03*
III. С признаками цитопатологии	0,58±0,02	2,89±0,41
Деформированное ядро	0,15±0,01	0,64±0,23
Вакуолизированная цитоплазма	0,17±0,03	0,71±0,13
Базофильные включения	0,07±0,01	0,05±0,03
Контаминированные	0,19±0,05	0,90±0,15
Фагирующие	0,00±0,00	0,56±0,11

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверное различие по отношению величин контрольной группы.

Клетки, кантомированные микроорганизмами увеличились в 3 и 4,7 раза. Количество клеток с базофильными включениями наоборот, уменьшились соответственно в 1,2 и 1,4 раза.

Следует отметить высокодостоверное увеличение количество клеточных элементов соединительной ткани в общем в 1,4 и 1,7 раза. Детальное сравнение количества клеток воспалительного характера как ПМЯЛ выявило увеличение его по сравнению с контролем в основной группе в 1,4 раза.

Изучение голоядерных моноцитов выявило увеличение процентного содержания их в основной группе в 1,3 раза по сравнению с контрольной

группой, что свидетельствует о превалировании воспалительно-деструктивных изменений. Неповрежденные моноциты имеют такой же характер динамики увеличения и возросли в 1,23 раза в основной группе по сравнению с контрольной (рис.7).



Рис. 7. Характеристика цитологии отпечатков слизистой оболочки десны у больных КР

Сравнение воспалительно-деструктивного индекса (ВДИ) и индекса деструкции (ИД) в контрольной и основной группе выявило наличие значимо выраженного воспалительного процесса в мягких тканях пародонта в основном в десне при КР. Так, значение индекса деструкции и воспалительно-деструктивного индекса в основной группе было достоверно выше значения ВДИ в контрольной группе в 3,5 раза, ИД в 2,7 раза. В контрольной группе ВДИ равно $7,14 \pm 1,2$ напротив $24,99 \pm 1,7$ и ИД $25,0 \pm 5,2$ напротив $67,5 \pm 3,1$.

Таким образом, применяя цитологические исследования отпечатков слизистой оболочки десны у больных раком толстой кишки, можно прогнозировать начало воспалительного процесса в тканях пародонта СОПР до клинического проявления. С развитием воспалительного процесса, количество эпителиальных клеток, и проявления цитопатологии нарастало при этом возрастала и частота сочетаний различных типов цитопатологии в эпителиоцитах. Следовательно, цитологическим методом можно оценить состояние мягких тканей пародонта СОПР для ранней диагностики начальных признаков воспаления еще до проявления его клинических признаков. Показатели цитологического исследования эпителия слизистой десны у больных дает возможность не только прогнозировать развитие, но также служит критерием определения эффективности проводимого лечения.

В результате проведенного морфологического исследования язвенных поражений слизистой оболочки полости рта, при карциноме толстого кишечника наиболее частые проявления изменений характеризовались развитием некроза и изъязвления эпителия, образованием язвенных дефектов, лейкоплакией и признаками дисплазии плоского покровного эпителия умеренной степени в виде акантоза и митотической активности клеток базального слоя, разрушением базального слоя. Выше указанные морфологические изменения слизистой оболочки полости рта при карциноме

толстого кишечника коррелируют с клиническими данными больных с неопластическим поражением желудочно-кишечного тракта (Рис. 8).

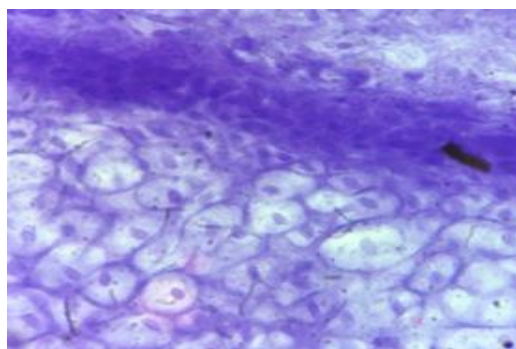


Рис 8. СОПР области левой щеки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув 100х1,25.

Результаты стоматологических, рентгенологических, цитологических и гистологических ЛДФ исследований свидетельствуют о том, что у больных КР наблюдается ухудшении гигиены полости рта, наличии агрессивного пародонтита и цитологического атипизма. Эти критерии требуют ещё тщательного изучения и после этого могут служить онкомаркерами при КР в полости рта.

Четвертая глава диссертации «**Морфофункциональные особенности структурных компонентов слизистой оболочки полости рта в условиях злокачественного роста**» посвящена результатам клинико-экспериментальных исследований.

Данные полученные при гистологическом обследовании у больных КР вызвали интерес изучить этот вопрос более подробно. Для этого мы решили провести эксперимент на крысах у которых искусственным путем был вызван рак толстой кишки и после образования онкопроцесса нами была изучена гистологическая картина слизистой оболочки полости рта у животных (рис. 9).



Рис 9. Лабораторные крысы в условиях виварии(а), инъекция крыс (б)

В результате проведенного исследования слизистой оболочки полости рта и окружающих тканей в экспериментальном канцерогенезе кишечника у крыс были выявлены следующие показатели, в первые 2 месяца изменений характерных для опухолевого поражения не наблюдалось (рис. 10). На 3 месяце были явные признаки полиморфизма ядер атипических хондройдоподобных клеток. На 4 и 6-м месяце отмечался ангиоматоз слизистой и окружающих тканей с паретическим расширением их просвета. На 7 месяце экспериментального канцерогенеза в СОПР были отмечены

признаки метастазирования опухолевых клеток с элементами костного мозга в прилегающие ткани, что свидетельствует о высоком риске действия канцерогенных веществ не только на кишечник, но и на весь желудочно-кишечный тракт, включая слизистую оболочку полости рта и окружающие ткани.

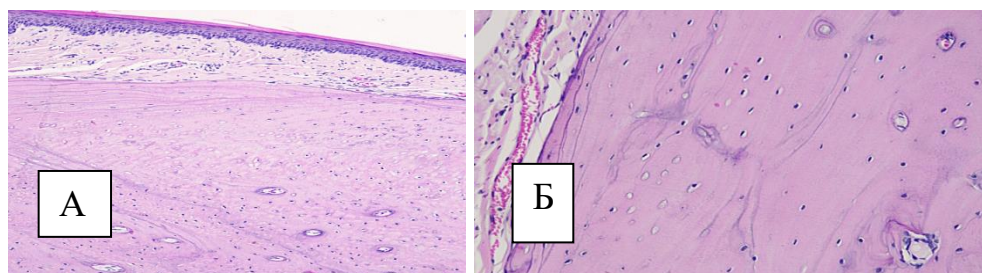


Рис 10. (а) СОПР экспериментальных крыс 1 месяц Окраска гематоксилином и эозином, ув об 06x20.

Формирование хронической неопластичной интоксикации (3 и 4 мес) при действии ДМГ приводит к реорганизации хондроитиноподобных клеток: скоплению полиморфных атипических хондроидоподобных клеток с признаками полиморфизма ядер и среди гиалиновых волокон и соединительной ткани, а также очаговое скопление гистиогенных клеток и ангиоматоз.

Гистологические исследования через 5 и 6 месяцев от начала введения ДМГ установили значительные деструктивные изменения тканях СОПР. Фрагмент хрящевой пластинки с участками гомогенизации, некротических изменений, единичные хондроциты. В исследуемых образцах ткани наблюдается паретически расширенные кровеносные сосуды, определяются единичные полиморфные опухолевые клетки (рис. 11) и дистрофические изменения органа (рис. 12).

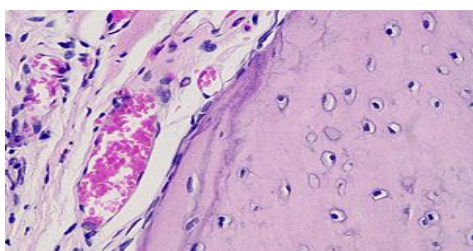


Рис. 11. СОПР экспериментальных крыс 6 месяцев. Окраска гематоксилином и эозином, ув об 95x40.

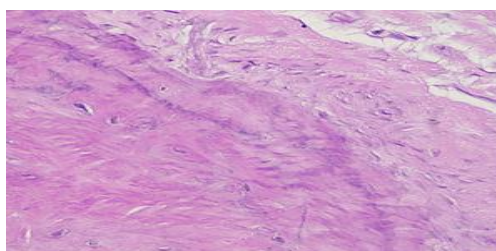


Рис. 12. СОПР экспериментальных крыс 6 месяцев Окраска гематоксилином и эозином, ув об 09x20.

Проведенные гистологические исследования СОПР животных через 7 месяцев после ДМГ поражения установили глубокие деструктивно-дегенеративные изменения всех компонентов органа. Среди фрагментов гиалиново-волокнистой хрящевой ткани отмечается скопление фиброретикулярных клеток костного мозга с примесью жировых включений, а также опухолевые клетки (рис.13).

В этот срок опыта для тканей СОПР характерно элементы костного мозга в прослойках хрящевой ткани, что приводит к утолщению стромальной соединительной ткани и фиброза (рис. 14).

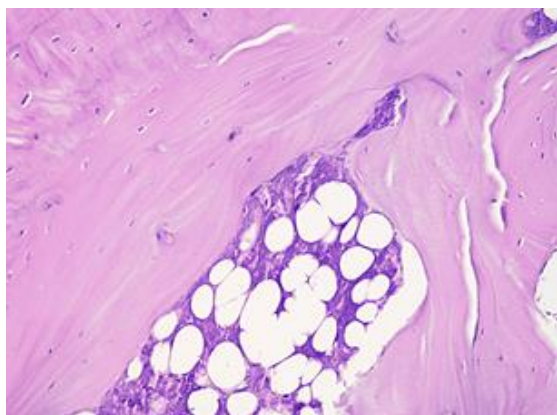


Рис. 13. СОПР
экспериментальных крыс 7
месяцев. Окраска
гематоксилином и эозином, ув
об 14x20.

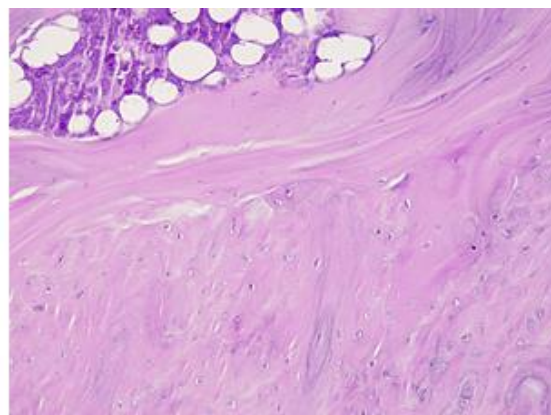


Рис. 14. СОПР
экспериментальных крыс 7
месяцев Окраска
гематоксилином и эозином, ув
об 09x20.

Таким образом, проведенные гистологические исследования СОПР животных в динамике формирования хронической неопластичной интоксикации, индуцированной введением диметилгидразина, установили развитие деструктивно-дегенеративных и склеротических изменений СОПР, выраженность которых нарастала соответственно сроку наблюдения.

Для всестороннего исследования активности функционирования факторов иммунологической резистентности целесообразным является определение показателей гуморального иммунитета, а именно содержания основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови подопытных животных, а также эффективности неспецифического клеточного иммунитета – системы фагоцитующих мононуклеаров.

Характерной чертой динамики содержания иммуноглобулинов в крови было постепенное их увеличение, что свидетельствовало о накоплении их в крови. Этот процесс был отражением дисбаланса показателей гуморального иммунитета, что в дальнейшем могло существенно отягощать течение развития канцерогенеза, в свою очередь, приводить к формированию качественно новых проявлений патологического процесса.

Так, концентрация сывороточного Ig A, через месяц от начала моделирования онкопроцессов превышал контрольный показатель в 2,2 раза ($p < 0,001$); через 2, 3, 4, 5 месяцев – в 1,8; 1,5; 1,6; 1,4 раза.

Наивысший уровень концентрации сывороточного Ig A наблюдался на 6-й и 7-й месяц от начала введения ДМГ и рос в 1,4 и в 1,3 раза ($p < 0,001$).

Динамика роста IgM оказалась схожей с динамикой IgA: прирост, начиная с 1 месяца (в 1,8 раза) введение ДМГ с последующим ростом на 2-й (в 1,6 раза), 3-й (в 1,4 раза), 4-й (в 1,3 раза), 5-й (в 1,4 раза) месяцы наблюдения и

с последующим скачкообразным увеличением на 6-й (в 1,4 раза) и 7-й (в 1,5 раза) месяц смоделированного онкопроцесса.

Концентрация IgG, оказалась повышенной на протяжении всех сроков наблюдения с наибольшим ростом на 5-й, 6-й и 7-й месяц от начала моделирования индуцированного поражения в 1,8; 1,7; 1,5 раза соответственно по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе животных (рис. 15).

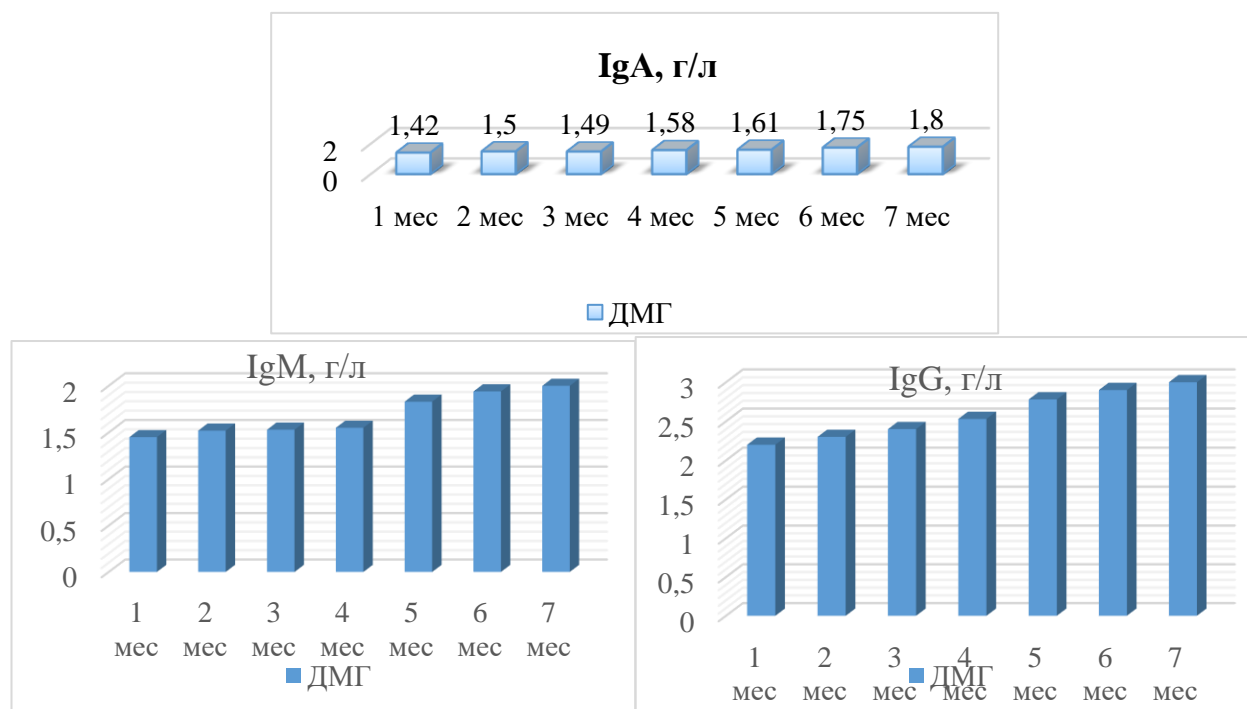


Рис. 15. Концентрация IgA, Ig M и IgG в динамике развития индуцированного канцерогенеза

Одной из важных биологических функций иммуноглобулина является связывание антигена и образование ЦИК, что является физиологическим процессом, который направлен на поддержку внутреннего гомеостаза организма. Во многих случаях ведущим фактором развития различных заболеваний становится не фактор, который вызвал то или иное патологическое состояние, а нарушения, вызванные измененными, избыточными или, наоборот, ослабленными иммунными процессами. Появляется все больше подтверждений того, что практически любое заболевание протекает на фоне изменения отдельных иммунных белков и их комплексов. Длительная циркуляция в организме иммунных комплексов даже при незначительном повышении их уровня приводит к образованию скоплений последних в тканях, повышенной агрегации и адгезии тромбоцитов, что, в свою очередь, вызывает нарушения микроциркуляции крови и облитерацию сосудов гемомциркуляторного русла, повреждение и некроз тканей.

Определение уровня ЦИК полезно в мониторинге и лечении большого количества заболеваний. Вместе с тем проблемы, связанные с обоснованием целесообразности определения содержания ЦИК при патологических состояниях неопластического генеза еще не получили однозначного решения.

Уровень ЦИК статистически значимо начал увеличиваться с 1-го месяца введения ДМГ, превысив контрольное значение в 2,2 раза ($p < 0,001$), с последующим ростом на 2-й (в 2,8 раза), 3-й (в 3,1 раза), 4-й (в 3,0 раза), 5-й (в 2,9 раза) месяцы наблюдения и с последующим увеличением на 6-й (в 3,2 раза) и 7-й (в 3,1 раза) месяца смоделированного канцерогенеза (рис.16).

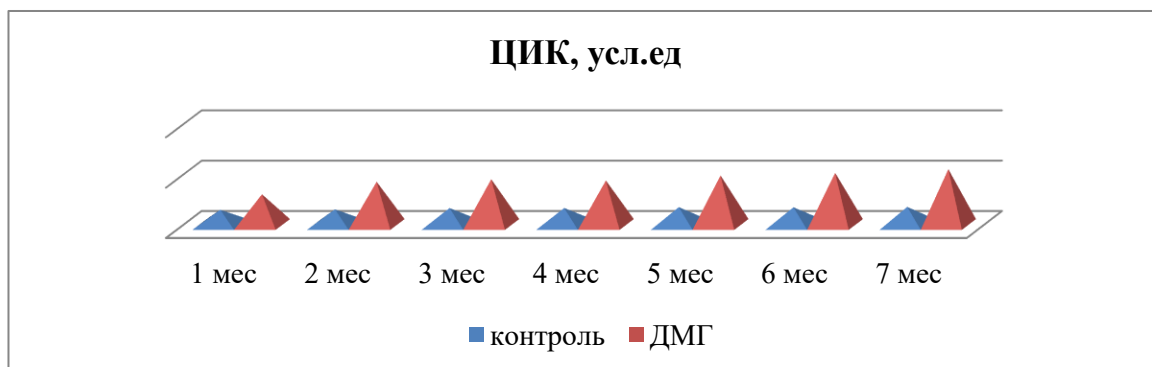


Рис. 16. Уровень ЦИК в динамике развития индуцированного канцерогенеза.

Таким образом, с одной стороны, появление в крови и тканях циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) является вполне нормальным явлением, что развивается практически при любом деструктивном процессе, инфекционной или иной природы, потому что и при асептическом тканевом распаде в кровь попадают антигены глубинных клеточных структур, с которыми иммунная система не была знакома. С другой стороны, если эти комплексы не ликвидируются, развивается иммунокомплексная патология.

Проведенное экспериментальное исследование позволило сделать вывод о том, что в условиях смоделированного канцерогенеза наблюдаются выраженные расстройства функционирования и дестабилизация факторов иммунной системы.

ВЫВОДЫ

На основе полученных результатов в ходе выполнения диссертационной работы по теме «**Морфофункциональное состояние полости рта у больных раком толстой кишки (клинико-экспериментальное исследование)**» были сделаны следующие выводы:

1. Ретроспективный анализ истории болезни показал что, только 48 пациентам (6,4%), был назначен стоматологический осмотр, при этом 697 пациентов (93,6%) не были осмотрены стоматологом, при этом наиболее частыми жалобами у 48 больных, со стороны поражений слизистой оболочки полости рта являлись: гиперемия (89,5%), стоматит (52%), пародонтит (45,8%), пародонтоз (45,3%), кровоточивость десен (37,5%), подвижность зубов (66,6%), галитоз (52%).

2. Изучение стоматологического статуса у больных раком толстой кишки показало, что в твердых тканях зубов наблюдалось незначительное отличие, в СОПР ПИ индекса у больных превосходила соответствующие значения группы контроля при длительности заболевания до 1 года на 2 раза; 1-3 года на 2,43 раза и более 3 лет – на 2,87 раза; соответствующая динамика для ПМА индекса составила 1.42; 1.88 и 2.22 раза; индекса гигиены ротовой полости ОНI-S индекса–1,26; 1.7 и 2 раза, индекса кровоточивости десен 1.86; 2.11 и 2,47 раза и в ротовой полости встречался агрессивный пародонтит в 93,3% случаев.

3. В структуре агрессивного пародонтита преобладал АПТС – 62,9%; АПСТ – 22,4% и АПЛС – 14,3%. При этом, частота АПТС прогрессивно увеличивается с увеличением длительности онкопроцесса, так при длительности заболевания до 1 года его частота составила 47,6%; при длительности 1-3 года – 70,8% и более 3-х лет – 94,4%. На этом фоне отмечается снижение распространенности АПСТ и АПЛС.

4. В экспериментальном канцерогенезе слизистой оболочки полости рта выявлены морфологические изменения органа с неравномерной атрофией, сглаживанием эпителиальных сосочков и гиперхромией клеток базального слоя. В первые 2 месяца изменений характерных для опухолевого поражения не наблюдалось. На 3 месяце были явные признаки полиморфизма ядер атипических хондроиноподобных клеток. На 4 и 6-м месяце отмечался ангиоматоз слизистой и окружающих тканей с паретическим расширением их просвета. На 7 месяце экспериментального канцерогенеза в СОПР были отмечены признаки метастазирования опухолевых клеток с элементами костного мозга в прилегающие ткани, что свидетельствует о высоком риске действия онкотоксикации не только на кишечник, но и на весь желудочно-кишечный тракт, включая слизистую оболочку полости рта и окружающие ткани.

5. Иммунологические показатели в сыворотке крови повышены на протяжении всех сроков наблюдения, динамика роста выявила последующее скачко-образные увеличения: на 6-й и 7-й месяце IgA 2,2 раза, IgG 1,4 раза и IgM 1,7 раза смоделированного онкопроцесса обуславливающего дестабилизацию факторов иммунной системы.

6. Результаты снижения гигиенических показателей, атипичная цитологическая картина, наличие язвенно-некротических процессов и развитие агрессивных пародонтитов в полости рта могут быть использованы как онкологический показатель у стоматологов для онконастороженности.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

KhAZRATOV ALISHER ISAMIDDINOVICH

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ORAL CAVITY IN PATIENTS
WITH COLONIC CANCER
(clinical and experimental study)**

14.00.21 - Stomatology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD)
IN MEDICAL SCIENCES**

SAMARKAND – 2021

The theme of doctoral philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2020.2.PhD / Tib1253.

The doctoral philosophy (PhD) dissertation has been prepared at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.sammi.uz) and the informational and Educational portal of «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific chief:	Rizaev Jasur Alimjanovich doctor of medicine, professor
Official opponents:	Iordanoshvili Andrey Konstantinovich (Russia) doctor of medicine, professor Yuldashev Abduazim Abduvalievich doctor of medicine, dotsent
Leading organization:	Tokai Central Hospital (Japan)

The defense of the dissertation will be held «19» 05 2021 at 14⁰⁰ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.06.2020 Tib.102.02.2020 at the Samarkand State Medical Institute (Address: 140100, Samarkand, 18 Amir Temur street 18, Tel./fax: (+99866) 233-07-66, fax: 66233775 (366) e-mail: sammi@sammi.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Samarkand State Medical Institute (registered under № ___). (Address Samarkand, Amir Temur Street 18, 140100. Tel./fax: (+99866) 233-07-66, fax: 66233775 (366) e-mail: sammi@sammi.uz).

The abstract of dissertation was distributed « ___ » _____ 2021 y.
(Register report № ___ on _____ 2021 y.).



G.U. Lutfullaev

Deputy Chairman of the scientific council awarding
Scientific degrees,
doctor of Medical sciences, professor

G.U. Samieva

Scientific secretary of the scientific council
awarding Scientific degrees,
doctor of Medical Sciences, docent

Q.E. Shomurodov

Chairman of the scientific Seminar under the
scientific council awarding Scientific degrees,
doctor of Medical Associate docent

INTRODUCTION (abstract of the doctoral (doctoral) dissertation)

The aim of the study was to develop proposals and recommendations for improving the methods of early diagnosis of the structural and functional state of oral tissues in patients with colon cancer.

The object of the study was selected 66 patients aged 18 to 74 years, who were treated in the clinic of the Samarkand State Medical Institute and the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, 45 of whom were patients with colon cancer and 21 patients-non-infectious. Colon cancer and 168 white male rats with body weight (175.0 ± 4.2) were obtained for experimental studies.

The scientific novelty of the study is as follows:

it was found that patients with colon cancer have inflammatory processes and immunological instability of indicators, due to a decrease in the viscosity of saliva and an increase in the acidic environment of the oral cavity;

it is proved that under the influence of oncotoxicity, the level of IgA, IgG, IgM in the blood changes, which contributes to the development of pathological processes in the tissues of the oral cavity;

it is proved that aggressive periodontitis and other clinical parameters of changes in the oral cavity in patients can be used as a prognostic indicator;

for the first time in the conditions of carcinogenesis in simulated experimental rats with colorectal cancer, significant morphopathological disorders of the oral mucosa and instability of immune system factors were proved.

Implementation of research results. Based on the results of scientific research on the early diagnosis and evaluation of the results of treatment of colon cancer, which is considered a polyethological disease:

the methodological recommendation on the topic "Metabolic disorders in experimental carcinogenesis" (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 475 of 23.11.2020), developed on the basis of the obtained scientific results on the definition of the disease in the early stages, taking into account the risk factors for the development of the disease, the state of functional and morphological parameters of the oral mucosa, was approved. This methodological recommendation served to increase the effectiveness of treatment by providing early diagnosis of the disease, improving the quality of life of patients and identifying functional disorders of the oral cavity.

The state of functional and morphological parameters of the oral mucosa in colon cancer, scientific results on early diagnosis of the disease, identification of risk factors and comorbid conditions, optimization of the standard treatment regimen have been introduced into the practice of healthcare, including the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Medicine. Radiology (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 216 of 30.11.2020). The application of the results obtained in practical medicine has improved the quality of diagnosis of colon cancer, significantly expanded the provision of specialized high-tech medical care during treatment, reduced the number of complications by 1.5 times, and also improved the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertasion. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Хазратов А.И. Цитоструктурное изменение слизистой оболочке полости рта при раке толстой кишки // журнал биомедицины и практики, 2020, Том.6, №5 с.132-137
2. Ризаев Ж.А., Хазратов А.И. Канцерогенное влияние 1,2 – диметилгидразина на организм в целом // Проблемы биологии и медицины, 2020, Том 116, №1, с.269-272
3. Rizaev J.A., Khazratov A.I., Lisnychuk N.E., Olimjonov K.J., Reimnazarova G.Dj. Pathomorphological changes in the oral mucosa in patients with colon cancer // European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2020, Vol.7, Issue 7, P.666-672
4. Khazratov A.I., Rizaev J.A., Lisnychuk N.E., Reimnazarova G.Dj., Kubaev A.S., Olimjonov K.J. Morphofunctional Characteristics Of The Oral Mucosa Of Experimental Rats In Experimental Carcinogenesis// European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2021, Vol.8, Issue 2, P.227-234
5. Rizaev J.A., Khazratov A.I. Indicators of the microflora of the oral cavity in patients with colon cancer // Uzbek medical journal, 2020, Special issue 2, P.50-55
6. Ризаев Ж.А., Хазратов А.И. Макроскопическая картина слизистой оболочки полости рта у больных с онкологическими заболеваниями толстой кишки // Проблемы биологии и медицины, 2020, Том.122, №5, с.113-116

II бўлим (Часть II; Part II)

1. Ризаев Ж.А., Хазратов А.И. Состояние полости рта у больных раком толстой кишки // Актуальные проблемы современной медицины, Самарканд 2020, Том 117, №1,1, с 99
2. Ризаев Ж.А., Хазратов А.И. Морфологические изменения слизистой полости рта при онкологических патологиях // Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения, Самарканд 2020, с 115
3. Rizaev J.A., Khazratov A.I. Oral condition in patients with colon cancer // International Scientific and Practical Online Conference "Actual Problems of Fundamental, Clinical Medicine and Distance Learning Opportunities, Sankt-Peterburg, с 137-138
4. Ризаев Ж.А., Хазратов А.И. Сравнительная оценка клинической картины слизистой оболочки полости рта у больных раком толстой кишки // Инновационные исследования молодых специалистов в медицине 1 конференция ординаторов и аспирантов с международным участием, Москва 2020 с57
5. Rizaev J.A., Khazratov A.I. Comparative assessment of the clinical picture of the oral mucosa in patients with colon cancer // For participation in the VI international Scientific and Practical Conference Scientific HORIZON IN TKE CONTEX OF SOCIAL CRISES, held on February 6-8, 2021 in Tokyū, Japan
6. Ризаев Ж.А., Хазратов А.И. Сравнительная оценка клинической картины слизистой оболочки полости рта у больных раком толстой кишки // Инновационные исследования молодых специалистов в медицине 1 конференция ординаторов и аспирантов с международным участием, Москва 2020 с.57

**Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнади
таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.**



**Отпечатано в типографии Самаркандского государственного
медицинского института 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.
Подписано в печать 07.05.2021 г. усл. печ. л. 3,26. Формат 60x84, ^{1/16}.
Тираж: 60 экз. Заказ № 189-2021
Тел/факс: 0(366)2330766
e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz**