

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

7 ЖИЛД, 4 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 7, НОМЕР 4

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 7, ISSUE 4



Бош муҳаррир:

Ризаев Жасур Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор,
Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош муҳаррир ўринбосари:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети Илмий ишлар ва инновациялар бўйича
проректори, **ORCID ID:** 0000-0002-9309-3933

Масъул котиб:

Самиева Гулноза Утқуровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Нашр учун масъул:

Абзалова Шахноза Рустамовна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент,
Тошкент Педиатрия тиббиёт институти.
ORCID ID: 0000-0002-0066-3547

ТАХРИРИЯТ КЕНГАШИ:

Арипова Тамара Уктамовна

*Иммунология ва инсон геномикаси институти директори –
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон
Республикаси Фанлар академияси академиги*

Jin Young Choi

*Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва
юз-жағ жарроҳлиги департаменти профессори, Жанубий
Кореянинг юз-жағ ва эстетик жарроҳлик ассоциацияси
президенти*

Гулямов Суръат Сандвалневич

*тиббиёт фанлари доктори, профессор Тошкент педиатрия
тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича
проректор. ORCID ID: 0000-0002-9444-4555*

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна

*тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарқанд
давлат тиббиёт университети проректори, 1-клиникаси бош
врачи. ORCID ID: 0000-0002-7529-4248*

Худоярова Дилдора Рахимовна

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети №1-сон Акушерлик ва гинекология
кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255*

Раббимова Дилфуза Таштемировна

*тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Болалар касалликлари
пропедевтикаси кафедраси мудири.
ORCID ID: 0000-0003-4229-6017*

Орипов Фирдавс Суръатович

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Гистология, цитология ва
эмбриология кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144*

Ярмухамедова Саодат Хабибовна

*тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Ички касалликлар пропедевтикаси
кафедраси мудири, ORCID ID: 0000-0001-5975-1261*

Мавлянов Фарход Шавкатович

*тиббиёт фандар доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети болалар жарроҳлиги кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0003-2650-4445*

Акбаров Миршавкат Миролимович

*тиббиёт фанлари доктори, В.Ваҳидов номидаги
Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази*

Саидов Садамир Аброрович

*тиббиёт фанлар доктори,
Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428*

Тураев Феруз Фатхуллаевич

*тиббиёт фанлари доктори, ортирилган юрак
нуқсонлари бўлими, В.Ваҳидов номидаги Республика
ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920*

Худанов Бахтинур Ойбутаевич

*тиббиёт фанлари доктори,
Ўзбекистон Республикаси Инновацион
ривожланиш вазирлиги бўлим бошлиғи*

Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович

*тиббиёт фанлари доктори, Тошкент педиатрия
тиббиёт институти, Тери-таносил, болалар
тери-таносил касалликлари ва ОИТС
ORCID ID: 0000-0002-3022-916X*

Теребаев Билим Алдамуратович

*тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Тошкент
педиатрия тиббиёт институти Факультет болалар
хирургия кафедраси. ORCID ID: 0000-0002-5409-4327*

Юлдашев Ботир Ахматович

*тиббиёт фанлари номзоди,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
№2-сон Педиатрия, неонатология ва болалар
касалликлари пропедевтикаси кафедраси доценти.
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523*

Эшқобилов Тура Жураевич

*тиббиёт фанлари номзоди, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Суд тиббиёти ва патологик
анатомия кафедраси доценти.
ORCID ID: 0000-0003-3914-7221*

Рахимов Нодир Махамматқулович

*тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат
тиббиёт университети, онкология кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503*

Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналлов. www.tadqiqot.uz

ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz

Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz

Phone: (+998-94) 404-0000

Главный редактор:

Ризаев Жасур Алимджанович
доктор медицинских наук, профессор, Ректор Самаркандского государственного медицинского университета, **ORCID ID:** 0000-0001-5468-9403

Заместитель главного редактора:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям Самаркандского государственного медицинского университета, **ORCID ID:** 0000-0002-9309-

Ответственный секретарь:

Самиева Гульноза Уткуровна
доктор медицинских наук, доцент Самаркандского государственного медицинского университета.
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Ответственный за публикацию:

Абзалова Шахноза Рустамовна
кандидат медицинских наук, доцент, Ташкентский педиатрический медицинский институт.
ORCID ID: 0000-0002-0066-3547

РЕДАКЦИОННЫЙ КОЛЛЕГИЯ:

Арипова Тамара Уктамовна

директор Института иммунологии и геномики человека доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

Jin Young Choi

профессор департамента оральной и челюстно-лицевой хирургии школы стоматологии Стоматологического госпиталя Сеульского национального университета, Президент Корейского общества челюстно-лицевой и эстетической хирургии

Гулямов Суръат Саидвалиевич

доктор медицинских наук., профессор Проректор по научной работе и инновациям в Ташкентском педиатрическом медицинском институте. **ORCID ID:** 0000-0002-9444-4555

Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна

доктор медицинских наук, профессор, проректор Самаркандского государственного медицинского университета, **ORCID ID:** 0000-0002-7529-4248

Худоярова Дилдора Рахимовна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой Акушерства и гинекологии №1 Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255

Раббимова Дилфуза Таштемировна

кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой Пропедевтики детских болезней Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0003-4229-6017

Орипов Фирдавс Суръатович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой Гистологии, цитологии и эмбриологии Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144

Ярмухамедова Саодат Хабибовна

кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой Пропедевтики внутренних болезней Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0001-5975-1261

Мавлянов Фарход Шавкатович

доктор медицинских наук, доцент кафедры Детской хирургии Самаркандского государственного медицинского университета, **ORCID ID:** 0000-0003-2650-4445

Акбаров Миршавкат Миролимович

доктор медицинских наук, Республиканский специализированный центр хирургии имени академика В.Вахидова

Саидов Саидмир Абборович

доктор медицинских наук, Ташкентский фармацевтический институт
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Тураев Феруз Фатхуллаевич

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения приобретенных пороков сердца Республиканского специализированного центра хирургии имени академика В.Вахидова.
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

Худанов Бахтинур Ойбутаевич

доктор медицинских наук, Министерство Инновационного развития Республики Узбекистан

Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович

доктор медицинских наук, Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра Дерматовенерология, детская дерматовенерология и СПИД, **ORCID ID:** 0000-0002-3022-916X

Теребаев Билим Алдамуратович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры Факультетской детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института.
ORCID ID: 0000-0002-5409-4327

Юлдашев Ботир Ахматович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры Педиатрии, неонатологии и пропедевтики детских болезней №2 Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523

Эшкobilов Тура Жураевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры Судебной медицины и патологической анатомии Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0003-3914-7221

Рахимов Нодир Махамматкулович

доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503

Верстка: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Chief Editor:

Rizaev Jasur Alimjanovich
MD, DSc, Professor of Dental Medicine,
Rector of the Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Deputy Chief Editor:

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich
Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector for scientific work
and Innovation, Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Responsible secretary:

Samieva Gulnoza Utkurovna
doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Responsible for publication:

Abzalova Shaxnoza Rustamovna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Tashkent Pediatric Medical Institute.
ORCID ID: 0000-0002-0066-3547

EDITORIAL BOARD:

Aripova Tamara Uktamovna

*Director of the Institute of Immunology and Human Genomics -
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan*

Jin Young Choi

*Professor Department of Oral and Maxillofacial
Surgery School of Dentistry Dental Hospital
Seoul National University, President of the
Korean Society of Maxillofacial Aesthetic Surgery*

Gulyamov Surat Saidvalievich

*Doctor of Medical Sciences, Professor Tashkent Pediatric
Medical Institute Vice-Rector for Research and Innovation.
ORCID ID: 0000-0002-9444-4555*

Abdullaeva Nargiza Nurmatovna

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector
Samarkand State Medical University, Chief Physician of
the 1st Clinic **ORCID ID:** 0000-0002-7529-4248*

Khudoyarova Dildora Rakhimovna

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology,
Samarkand State Medical University No.1
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255*

Rabbimova Dilfuza Tashtemirovna

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics,
Samarkand State Medical University.
ORCID ID: 0000-0003-4229-6017*

Oripov Firdavs Suratovich

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Histology, Cytology and
Embryology of Samarkand State Medical University.
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144*

Yarmukhamedova Saodat Khabibovna

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Propaedeutics of Internal
Medicine, Samarkand State Medical University.
ORCID ID: 0000-0001-5975-1261*

Mavlyanov Farkhod Shavkatovich

*Doctor of Medicine, Associate Professor of Pediatric
Surgery, Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-2650-4445*

Akbarov Mirshavkat Mirolimovich

*Doctor of Medical Sciences,
Republican Specialized Center of Surgery
named after academician V.Vakhidov*

Saidamir Saidov

*Doctor of Medical Sciences,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428*

Turaev Feruz Fatkhullaevich

*MD, DSc, Department of Acquired Heart Diseases,
V.Vakhidov Republican Specialized Center Surgery
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920*

Khudanov Bakhtinur Oybutaevich

*Associate professor of Tashkent State Dental Institute,
Ministry of Innovative Development
of the Republic of Uzbekistan*

Babadjanov Oybek Abdujabbarovich

*Doctor of sciences in medicine, Tashkent Pediatric
Medical Institute, Department of Dermatovenerology,
pediatric dermatovenerology and AIDS
ORCID ID: 0000-0002-3022-916X*

Terebaev Bilim Aldamuratovich

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Tashkent Pediatric Medical Institute,
Faculty of Children Department of Surgery.
ORCID ID: 0000-0002-5409-4327.*

Yuldashev Botir Akhmatovich

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Pediatrics, Neonatology and Propaedeutics of Pediatrics,
Samarkand State Medical University No. 2.
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523*

Eshkobilov Tura Juraevich

*candidate of medical Sciences, associate Professor
of the Department of Forensic medicine and pathological
anatomy of the Samarkand state medical University
ORCID ID: 0000-0003-3914-7221*

Rahimov Nodir Maxammatkulovich

*DSc, Associate Professor of Oncology,
Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503*

Page Maker: Khurshid Mirzakhmedov

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

МУНДАРИЖА | СОДЕРЖАНИЕ | CONTENT

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

1. **Zebiniso A. Nasirova, Malika Ya. Aliyeva**
THE ROLE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PATIENTS
WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY.....10
2. **Sitora Turoпова, Zebiniso A. Nasirova**
MODERN ASPECTS OF ABDOMINAL DELIVERY (Literature review).....16
3. **Parvina Rasulova, Zebiniso A. Nasirova**
MODERN ASPECTS OF PATHOLOGICAL WEIGHT GAIN DURING
PREGNANCY (Literature review).....22
4. **Shahlo A. Rustamova, Nargiza Kh. Vafokulova**
INDICATIONS FOR CAESAREAN SECTION IN PREGNANT WOMEN
IN SAMARKAND REGION AND ITS IMPACT ON THE INTESTINAL
MICROFLORA IN NEWBORNS.....29

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

5. **Hamida R. Ibrakhimova, Ruslan R. Nurullaev**
DESCRIPTION OF THE STATUS OF CYTOKINES IN ADULTS AND CHILDREN
WITH A PRONOUNCED ALLERGIC BACKGROUND OF PARASITIC DISEASES.....37
6. **Feruza A. Mustafayeva**
RESULTS OF THE STUDY OF WOMEN'S IMMUNE SYSTEM IN
INFECTIOUS DISEASES OF SMALL BELLY ORGANS.....43
7. **Zilola A. Rajabova, Nazokatkhon Sh. Abdullaeva, Kodirzhon T. Boboev, Timur R. Alimov**
PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: MODERN CONCEPTS, STATE OF
THE PROBLEM AND PROSPECTS.....50
8. **Mashrab Yusupov, Zhasur A. Rizaev, Shukhrat X. Ziyadullaev**
THE VALUE OF CYTOKINES IN CHILDREN WITH ESCHERICHIOSIS.....58
9. **Ziyaviddin Z. Khakimov, Alisher K. Rakhmanov, Nodira B. Bekova**
INFLUENCE OF CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS ON
THE DEVELOPMENT OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS.....64
10. **Yuliana Yu. Assesorova**
BETA-THALASSEMIA: THE STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS
(REVIEW).....72

PEDIATRIC SURGERY

11. **Sardor J. Kamolov, Farkhod Sh. Mavlyanov**
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EMERGENCY ABDOMINAL
PATHOLOGY AT THE PRESENT STAGE.....80
12. **Madamin M. Madazimov, Ziyoviddin D. Isomiddinov, Muhammadyahyo G. Teshaboev**
STUDY OF THE LONG-TERM RESULTS OF THE TREATMENT
OF SCARED DEFORMITIES IN THE LARGE JOINTS OF THE
LEG AFTER BURN IN CHILDREN.....85

MORPHOLOGY

13. **Nigora Kh. Asadova**
THE EFFECT OF RADIATION ON THE MORPHOFUNCTIONAL
STATE OF THE THYMUS STRUCTURE IN THREE MONTH OLD
WHITE MONGREL RATS.....90

14. **Payzilla Urinbayev, Sherzod Eranov, Tura Eshkobilov, Nurali Eranov**
MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF CAPSULOPLASTY OF THE ANNULAR LIGAMENT IN OLD ANTERIOR-MEDIAL DISLOCATIONS OF THE RADIAL HEAD IN CHILDREN.....96
15. **Farida M. Khamidova, Jasur M. Ismoilov**
STAGES OF DEVELOPMENT AND MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF BRONCH GLANDS IN CHILDREN WITH PRENATAL ONTOGENESIS AND LUNG PATHOLOGY.....104

NARCOLOGY

16. **Bobir T. Turaev**
INFLUENCE OF SOCIAL FACTORS ON INDIVIDUALS WITH DOMESTIC ALCOHOL PROBLEM DURING THE COVID-19 PANDEMIC.....113

NEUROLOGY

17. **Marguba Sh. Ismatova**
PHYSIOLOGICAL FEATURES OF A CORPUS CALLOSUM.....118
18. **Shoxrux Sh. Fatxullaev, Mukaddaskhon A. Khamrakulova**
METHODS OF FUNCTIONAL INVESTIGATION OF VIBRATION DISEASE IN MINING INDUSTRY WORKERS.....122

ONCOLOGY

19. **Jurabek A. Abdurakhmonov, Nodir M. Rahimov, Shakhnoza Sh. Shakhanova**
MODERN VIEW ON ASCITE IN OVARIAN CANCER.....130
20. **Shakhnoza Niyozova, Sergey Kamishov**
TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS
METASTATIC COLORECTAL CANCER.....140
21. **Djamila Sh. Polatova, Ahmad Yu. Madaminov, Nodir M. Rahimov**
SIGNIFICANCE OF EXPRESSION OF PD-L1 AND P53 PROTEINS IN HUMAN PAPILOMAVIRUS-ASSOCIATED OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA.....144
22. **Nodir M. Rahimov, Shakhnoza Sh. Shakhanova, Alisher A. Khakimov, Tatyana Yu. Kalyuta, Marina G. Velikanova, Alexander Korolev**
EFFICIENCY OF RADIOTHERAPY TREATMENT IN PATIENTS WITH BONE METASTASES OF PROSTATE CANCER AND RENAL-CELL CANCER.....152

OTORHINOLARYNGOLOGY

23. **Muhammad A. Bekmurodov, Gayrat U.Lutfullayev**
PATHOGENESIS AND TREATMENT FEATURES OF NASAL BLEEDING.....160

OPHTHALMOLOGY

24. **Dilfuza Z. Jalalova, Abdumalik A. Hadjimetov**
EVALUATION OF MARKERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN TEAR FLUID IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSIONANNOTATION.....169
25. **Khalidjon M. Kamilov, Nigora N. Gaybullaeva**
OPTIMIZATION OF METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF OPEN-ANGLE GLAUCOMA IN PRIMARY HEALTHCARE.....174

26. **Nodira Yangieva, Feruza Mirbabaeva**
ANALYSIS OF INDICATORS OF PRIMARY AND GENERAL INCIDENCE OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN FOR THE PERIOD 2010-2019.....180
27. **Botir U. Tokhtaev, Amin A. Yusupov, Temur T. Saidov**
THE ROLE AND PLACE OF LASER METHODS IN THE COMPLEX TREATMENT OF OPEN-CORUS GLAUCOMA.....186

PEDIATRICS

28. **Rustam Kh. Sharipov, Nodira A. Rasulova**
ASSESSMENT OF FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF RICKETS AND THE CONSEQUENCES OF PERINATAL DAMAGE TO THE NERVOUS SYSTEM IN YOUNG CHILDREN.....193
29. **Nodira A. Khamidova**
INTERRELATION BETWEEN THE NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS IN CHILDREN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (literature review).....200

REHABILITOLOGY AND SPORTS MEDICINE

30. **Mohinur I. Ismatova**
ANTHROPOMETRIC CHANGES IN SPECIFICITY IN ATHLETES ENGAGED IN RHYTHMIC GYMNASTICS.....210
31. **Yokutkhon Kamalova**
CHARACTERISTICS OF THE COMPONENT COMPOSITION OF THE BODY OF REPRESENTATIVES OF GAMING SPORTS AND SINGLE COMBAT.....214
32. **Sardor M. Makhmudov, Olga A. Kim**
ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATUS OF YOUNG PEOPLE ON THE BASIS OF BIOPEDANCEMETRY.....219
33. **Maftuna Z. Ravshanova**
EARLY REHABILITATION OF ATHLETES WITH ANKLE JOINT INJURY BY VARIOUS RECOVERY METHODS.....225
34. **Zilola F. Mavlyanova, Malika Sh. Ibragimova, Zhakhongir B. Tokhtiev**
STUDY OF MORPHOFUNCTIONAL STATUS AND ITS FEATURES IN ATHLETES ENGAGED IN KURASH.....232

STOMATOLOGY

35. **Afzal S. Abdullaev, Aziz S. Kubayev, Jasur A. Rizaev**
EXCITABILITY THRESHOLD IN NEURITIS OF THE LOWER ALVEOLAR NERVE.....238
36. **Mekhriniso K. Kamalova, Nigina A. Sadullayeva**
A MODERN APPROACH TO SURGICAL TREATMENT OF FRACTURES OF THE ZYMATOMAXANDILLARY COMPLEX.....246
37. **Jasur A. Rizaev, Irina R. Aghababyan**
ASSOCIATION OF PERIODONTAL DISEASES WITH ACUTE CORONARY SYNDROME.....252
38. **Jasur A. Rizayev, Malika Sh. Akhrorova**
ASSESSMENT OF CHANGES IN THE ORAL CAVITY AND MUCOSAL FLOOR IN PATIENTS WITH COVID-19.....263

39. **Dildora A. Rustamova, Jasur Alimdjanovich Rizaev**
THE STUDY OF MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC VASCULITIS AFTER CORONAVIRUS INFECTION.....270
40. **Nodira Sh. Nazarova, Lola T. Mirzakulova**
EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF MUCOPOLYSACCHARIDES IN NORMALIZING METABOLIC PROCESSES IN PERIODON TISSUES.....277

FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

41. **Sayit I. Indiaminov, Aziza E. Davranova**
THE SEVERITY OF HEALTH CAUSE IN CHILDREN WITH BLUNT INJURIES OF THE EYEBALL AND ITS ADDITIONS.....287
42. **Sayit I. Indiaminov, Khasan N. Abdumuminov**
DEFECTS OF THE STRUCTURE OF THE CHEST AND ABDOMEN IN CYCLISTS DURING ROAD TRAFFIC ACCIDENTS.....295
43. **Iskandar B. Shopulatov, Sayit I. Indiaminov**
FORENSIC AND SOME CLINICAL ASPECTS OF WRIST BONE FRACTURES.....304

THERAPY

44. **Farida V. Khudoikulova, Zilola F. Mavlyanova**
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, MODERN VIEWS.....310
45. **Eleonora N. Tashkenbaeva, Abdumalik I. Mukhiddinov, Gulnora A. Abdieva, Dilrabo D. Xaydarova, Barchinoy M. Togayeva**
CLINICAL FEATURES OF THE COURSE AND DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH THE RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN COVID-19.....318
46. **Abdumalik I. Mukhiddinov, Eleonora N. Tashkenbaeva, Gulnora A. Abdieva, Dilrabo D. Xaydarova, Barchinoy M. Togayeva**
FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND MODERN DIAGNOSIS OF HYPERTENSION IN COMORBIDITY WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS WITH COVID-19.....326
47. **Gulchehra R. Yuldasheva, Dilfuza A. Inoyatova**
FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS WITH METABOLIC SYNDROME.....333

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

48. **Sadulla Ibragimov, Nurali Eranov, Sherzod Eranov**
KNEE ARTHROSCOPY AND RESULTS OF ARTHROSCOPIC MENISCECTOMY....338
49. **Sharof M. Davirov, Payzulla U. Urinboyev**
LENGTHENING OF THE TIBIA WITH EXTENSIVE BONE DEFECTS USING THE ILIZAROV APPARATUS USING A NEW DISTRACTION DEVICE.....343

UROLOGY

50. **Iskandar S. Allazov**
THE OPTIMUM OPTION FOR ACCESS TO THE SCROTOUM ORGANS DURING SCROTOTOMY.....353
51. **Khasan S. Allazov, Yusuf N. Iskandarov, Iskandar S. Allazov, Firdavs M. Tuxtayev**
EPITSISTOKUTANEOSTOMIYA.....361

52. **Raykhana R. Sakhatalieva, Razhabboy I. Isroilov, Mavlyuda A. Mamatalieva**
LEVEL OF EXPRESSION OF ANTI APOPTOSIS PROTEIN BCL-2 IN BLADDER
LEUKOPLAKIA.....366

SURGERY

53. **Ismoil A. Arziev**
SURGICAL TREATMENT OF BILE PERITONITIS AS A COMPLICATION OF ACUTE
DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS.....372
54. **Akhmadjon S. Babajanov, Alisher F. Zayniev, Jurabek I. Alimov**
THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF DIAGNOSIS OF THYROID NODULES
(literature review).....379
55. **Zafar B. Kurbaniyazov, Kosim E. Rakhmanov, Sanjar A. Anarboev, Furkat O. Mizamov**
EXPERIMENTAL - MORPHOLOGICAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION
OF CHEMOTHERAPY IN THE PREVENTION OF RECURRENT
LIVER ECHINOCOCCOSIS.....387
56. **Saydinjon B. Makhmudov, Akhmadjon S. Babajanov, Ulugbek A. Sherbekov, Diyor Sh. Abdurakhmanov**
SELECTION CRITERIA FOR HERNIOALLO- AND ABDOMINOPLASTY BASED ON
THE RESULTS OF HERNIOABDOMINOMETRY.....395
57. **Gayrat E. Mirzabaev, Dilshod M. Khakimov, Akram K. Botirov, Akhmadillo Z. Otakuziev, Zhokhongir A. Botirov**
PULMONARY EMBOLISM AND THE ROLE OF THE BLOOD CLOTTING SYSTEM IN
ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS ON THE BACKGROUND OF OBESITY.....401
58. **Dilshod M. Khakimov, Gayrat E. Mirzabaev, Akram K. Botirov, Akhmadillo Z. Otakuziev, Zhokhongir A. Botirov**
SURGICAL TACTICS IN ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS ON THE
BACKGROUND OF OBESITY, TAKING INTO ACCOUNT THE COAGULATION AND
ANTISERUM SYSTEM OF THE BLOOD.....408
59. **Bakhtiyor Z. Khamdamov, Ilkhom B. Khamdamov, Alisher B. Khamdamov, Abdukhamit S. Toirov, Akhmadjon S. Babajanov**
LASER PHOTODYNAMIC THERAPY AS A METHOD OF TREATMENT OF RESIDUAL
CAVITY AFTER LIVER ECHINOCOCCECTOMY.....416
60. **Abdurakhim A. Avazov, Ishnazar B. Mustafakulov, Yokubjon Э. Khursanov, Zilola A. Dzhuraeva**
METHODS OF EARLY SURGICAL TREATMENT OF BURNS.....423
61. **Ishnazar B. Mustafakulov, Khushvakt A. Umedov, Abduraim A. Avazov, Zilola A. Jurayeva**
«DAMAGE CONTROL» TACTICS IN SURGERY OF COMBINED ABDOMINAL
TRAUMA.....428

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

62. **Rizaev A. Jhasur, Makhmonov S. Lutfulla, Gadaev G. Abdugaffor, Turakulov I. Rustam**
ASSESSMENT OF EXTERNAL FACTORS INVOLVED IN PREDICTION OF IRON
DEFICIENCY ANEMIA ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI.....436



УДК: 616-006.61:578.828.1

ПОЛАТОВА Джамила Шагайратовна

Доктор медицинских наук (DMSc), доцент


МАДАМИНОВ Ахмад ЮлдашевичРеспубликанский специализированный научно-практический
медицинский центр онкологии и радиологии**РАХИМОВ Нодир Махамматкулович**

Доктор медицинских наук (DMSc), доцент

Самаркандский Государственный медицинский университет

**ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ PD-L1 И P53 ПРИ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ РОТОГЛОТКИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

For citation: Polatova Djamila, Madaminov Ahmad, Raximov Nodir. Significance of expression of PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 4, pp. 144-151

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7027291>**АННОТАЦИЯ**

Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого риска, вызывают плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР), где он выявляется в 70% опухолей, возникающих из лимфоидных тканей миндалин или основания языка. В исследование вошли 76 пациентов с T1-4N0-3M0 (AJCC, 7-е издание) ПККР, которые получали лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его Ташкентском городском филиале в период 2015-2020 гг. Была проведена ИГХ оценка экспрессии трех молекулярных маркеров p16^{INK4a}, PD-L1 и p53 в образцах фиксированным формалином и залитые парафином у 30 отобранных пациентов ПККР. Сверхэкспрессия p16^{INK4a} сопровождалась положительной реакцией PD-L1 в 46% (6/13) и ни одного положительной экспрессии мутантного типа p53 не наблюдалось. Важно отметить, что дикий тип p53 идентифицирован как исключительный тип, только в 1 случае (3%) в сочетании со сверхэкспрессией p16^{INK4a}. Установления характерные черты молекулярного профиля ПККР может помочь лучше понять его биологические особенности опухоли, к тому же играет важную роль в профилактике и эффективном лечении заболеваний.

Ключевые слова: Плоскоклеточная карцинома ротоглотки, вирус папилломы человека, иммуногистохимия, молекулярный маркер, экспрессия белка, p16INK4a, PD-L1, p53.

POLATOVA Djamila Shagayratovna

Tibbiyot fanlari doktori, dotsent

MADAMINOV Ahmad Yuldashevich

Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya
va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Raximov Nodir Maxammatkulovich

Tibbiyot fanlari doktori, dotsent

Samarqand Davlat tibbiyot universiteti

ODAM PAPILOMA VIRUSI ASSOSTIYALASHGAN OGIZ-HALQUM YASSI HUYAYRALI KARSINOMASIDA PD-L1 VA P53 OQSILLARINI EKSPRESSIYASINING AHAMIYATI

ANNOTATSIYA

Yuqori xavfdagi odam papilloma virusi (OPV) ogiz-halqum yassi hujayrali karsinomasini (OHYHK) keltirib chiqarib, asosan bodomsimon bezlarning va til asosining limfoid to'qimalaridan kelib chiqadigan o'smalarning taxminan 70% da aniqlanadi. Tadqiqotga 2015-2020-yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi va uning Toshkent shahar filialida davolangan T1-4N0-3M0 (AJCC, 7-nashr) OHYHK bilan kasallangan 76 nafar bemor ishtirok etdi.

30ta tanlangan bemorlar gistologik preparatlari uchta molekulyar markerlarning P16^{INK4a}, PD-L1 va p53 ekspressiyasi IGK yordamida baholandi. p16^{INK4a} ning yuqori ekspressiyasi 46% (6/13) da ijobiy PD-L1 reaksiyasi bilan birga kuzatildi va p53 mutant turining ijobiy ifodasi kuzatilmadi. Shuni ta'kidlash kerakki, p53 tabiiy turi p16^{INK4a} ning haddan tashqari ifodalanishi bilan birgalikda faqat 1 holatda (3%) aniqlandi.

OHYHK molekulyar profilini aniqlash uning biologik xususiyatlarini yaxshiroq tushunishga yordam beradi, bundan tashqari, u kasalliklarning oldini olish va samarali davolashda muhim rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar: Ogiz-halqum yassi hujayrali karsinomasi, odam papilloma virusi, immunogistokimyo, molekulyar marker, oqsil ekspressiyasi, p16^{INK4a}, PD-L1, p53.

POLATOVA Djamila Shagayratovna

Doctor of Medical Sciences (DSc), docent

MADAMINOV Ahmad Yuldashevich

Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Oncology and Radiology

RAXIMOV Nodir Maxammatkulovich

Doctor of Medical Sciences (DSc), docent

Samarkand State Medical University

SIGNIFICANCE OF EXPRESSION OF PD-L1 AND P53 PROTEINS IN HUMAN PAPILOMAVIRUS-ASSOCIATED OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

ABSTRACT

High-risk human papillomavirus (HPV), causes oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC), where it is detected in approximately 70% of tumors arising from the lymphoid tissues of the tonsils or the base of the tongue.

The study included 76 patients with T1-4N0-3M0 (AJCC, 7th edition) OSCC, who received treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and its Tashkent city branch in the period 2015-2020. An IHC evaluation of the expression of the three molecular markers p16^{INK4a}, PD-L1, and p53 was performed in formalin-fixed and

paraffin-embedded samples from 30 selected patients with OSCC. Overexpression of p16^{INK4a} was accompanied by a positive PD-L1 reaction in 46% (6/13) and no positive expression of the p53 mutant type was observed. It is important to note that wild type p53 was identified as an exclusive type in only 1 case (3%) in combination with overexpression of p16^{INK4a}.

Establishing the characteristic features of the molecular profile of OSCC can help to better understand its biological characteristics of the tumor, moreover, it plays an important role in the prevention and effective treatment of diseases.

Keywords: Oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, immunohistochemistry, molecular marker, protein expression, p16^{INK4a}, PD-L1, p53.

Введение

По данным IARC (International Agency for Research on Cancer, Международное агентство по изучению рака) в настоящее время продолжается повышения концентрации бремя злокачественных новообразований, связанных с инфекционными факторами у многих стран мира. В основном семь видов вирусов официально признаны канцерогенами: вирусы папилломы человека (ВПЧ); вирус Эпштейна-Барра, вирусы гепатита В и С; вирус герпеса саркомы Капоши; вирус иммунодефицита человека; человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1 [1].

ВПЧ представляет собой широко распространенное семейство вирусов, поражающих слизистой оболочки и кожных покровов человека [2]. В развитых странах за последнее десятилетие значительно возросла заболеваемость ВПЧ ассоциированный плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ВПЧ+ПККР) [3,5].

Наиболее распространенным является ВПЧ высокого риска, участвующий в канцерогенезе ПККР — ВПЧ 16-го генотипа (встречается в 80 % случаев) и ВПЧ 18-го генотипа (приблизительно в 3 % случаев) [4].

ВПЧ 16-го генотипа представляет собой небольшой вирус без оболочки, содержащий кольцевой двухцепочечный ДНК-геном размером 7906 пар нуклеотидов. В геноме ВПЧ выделяют 3 основных региона: кодирующий ранние белки (early, E); кодирующий поздние белки (late, L); и некодирующий длинный контрольный регион (long control region, LCR). Регион E содержит гены, кодирующие 6 так называемых ранних белков – E1, E2, E4, E5, E6, E7, участвующих в репликации вирусной ДНК [6]. LCR не выполняет никакой функции в кодировании белков, но содержит первоисточник (ключ) репликации ДНК, а также последовательности, участвующие в транскрипционной регуляции [7].

ВПЧ может вызвать инфекцию только внутри активно делящихся базальных клеток плоского эпителия, потому что высокая репликационная активность которых обычно является мишенью для вирусной инфекции. Вирусные белки E5, E6 и E7 являются основными драйверами, ответственными за прогрессирование рака за счет стимуляции пролиферации клеток, выживания клеток, ингибирование клеточного апоптоза и модуляции дифференцировки кератиноцитов [8].

Положительный статус на ВПЧ стало единственным наиболее важным прогностическим фактором для выживания пациентов ПККР. Хотя пациенты с ВПЧ+ПРГШ имеют лучший прогноз по сравнению с ВПЧ-отрицательными аналогами, у значительной части пациентов все еще возникают рецидивы после первоначального лечения и существует риск смерти. Наиболее существенным препятствием для выявления пациентов с высоким риском рецидива и смерти является отсутствием клинически используемых маркеров для прогноза этой категории пациентов.

Материалы и методы

В исследование вошли 76 пациентов с T1-4N0-3M0 (AJCC, 7-е издание) ПККР, которые получали лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его Ташкентском городском филиале в период 2015-2020 гг. Клиническо-демографические информации (возраст, пол, топография первичной опухоли, статус курения и употребления алкоголя, стадию TNM, состояние

лимфатических узлов, патологические подтипы опухоли и исход), подробности лечения и последующего наблюдения были получены для анализа из карты стационарных пациентов и базы данных ракового регистра, а также при сборе данных использовались результаты диагностических методов исследований.

Иммуногистохимия (ИГХ) проведена на опухолевых образцах фиксированные формалином и залитые парафином (ФФЗП) 30 пациентов ПККР, отобранных из 76. Непрезентативные и не поддающиеся оценке образцы исключены от исследований. В данном исследовании проведена ИГХ оценка степени интенсивности экспрессии трех молекулярных маркеров (p16^{INK4a}, PD-L1 и p53) в образцах ФФЗП у 30 отобранных пациентов. Всего было проведено 90 ИГХ исследований, в том числе 30 ИГХ анализ на p16^{INK4a}, 30 ИГХ на PD-L1 и 30 ИГХ на p53 (рисунок 1).

При проведении ИГХ использованы ткани зафиксированные 10% забуференным формалином в течение 24 часов. Рутинная проводка тканей проводилось на карусельном процессоре STP120, ThermoFisher (Германия). Серийные срезы толщиной 3 мкм подвергались депарафинизации, дегидратации, демаскировки и окраску антигенами производили при помощи специализированной автоматизированной системы Ventana Benchmark XT, Roche (Швейцария).

p16^{INK4a} интерпретированы в соответствии с рекомендациями CAP (College of American Pathologists) и считался положительным, если $\geq 70\%$ опухолевых клеток демонстрировали результаты сильные и диффузные ядерного и цитоплазматического окрашивания [9]. Статус ВПЧ пациентов был подтвержден с помощью ИГХ p16^{INK4a} ($\geq 70\%$), что использован мышинное моноклональное антитела клон Е6Н4 (CINtec® Histology, Ventana Medical Systems, Inc.). Экспрессия белка p16^{INK4a} был разделен на следующие шкалы в зависимости от уровня интенсивности окрашивания, что заслуживает внимания, что слабая экспрессия не входит классификацию: средняя 50-69% (p16^{INK4a}-М), высокая 70-89% (p16^{INK4a}-Н) и очень высокая $\geq 90\%$ (p16^{INK4a}-VН).

ИГХ анализ PD-L1 (кроличье моноклональное антитело клон SP263, Ventana Medical Systems, Inc.) также выполняли на предметных стеклах ФФЗП тканей пациентов ПККР с использованием автоматизированных методов окрашивания в соответствии с базовыми инструкциями.

Первоначально случае оценивались с точки зрения адекватности материала, которые должны содержать не менее 100 опухолевых клеток. При оценке экспрессии PD-L1 использовано система расчета TPS (оценка доли опухоли, Tumor Proportion Score), согласно которой показатель подсчитывали путем умножения числа на 100%, полученного в результате деления положительных опухолевых клеток на общее количество опухолевых клеток. Кроме этого, также использовалась система CPS (Комбинированная положительная оценка, Combined Positive Score) путем деления количества PD-L1-позитивных клеток (включая опухолевые клетки, лимфоциты и макрофаги) на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100.

Результаты ИГХ PD-L1 оценивали как положительный, если окрашенных клеток составляло $TPS \geq 1\%$ ($CPS \geq 1$). В соответствии со степенью интенсивности экспрессии PD-L1 были классифицированы как низкая TPS 1-9% и CPS 1-9 (PD-L1-L), средняя TPS 10-29% и CPS 10-29 (PD-L1-M), высокая TPS 30-49% и CPS 30-49 (PD-L1-H), очень высокая TPS $\geq 50\%$ и CPS ≥ 50 (PD-L1-VН). ИГХ белка p53 также была проведена на ФФЗП срезах по стандартному протоколу (мышинное моноклональное антитела клон Bp53-11, Ventana Medical Systems, Inc.). Первичное антитело клон Bp53-11, направлено как на против мутантного типа, так и дикого типа ядерного белка p53.

Пороговым значением положительной экспрессии p53 был установлен $\geq 10\%$ ядерных окрашивания. В зависимости от степени интенсивности окрашивания ядер была классифицировано на следующие: низкая экспрессия 10-29% (p53-L), средняя 30-49% (p53-M), высокая 50-79% (p53-H), очень высокая $\geq 80\%$ (p53-VН).



Рисунок 1. Моделирование основных этапов исследования

Результаты

В это исследование были включены семьдесят шесть (n=76) пациентов с ПККР, получавших лечение в РСНПМЦОР (n=37) и Ташкентском городском филиале (n=39) в период с января 2015 по декабрю 2020 года. Локализация опухоли по анатомическим отделам ротоглотки была в следующем порядке: небные миндалины 51% (39/76), боковая стенка 22% (17/76), основание языка 12% (9/76), мягкое небо 9% (7/76), задняя стенка 4% (3/76) и синхронное поражение 2% (1/76, боковая+задняя стенок). Как и ожидалось, основную часть общей когорты составляет мужчины 66 % (50/76) в меньшей степени женщин 34% (26/76). Возраст на момент постановки диагноза колебался от 28 до 86 лет, средний возраст 56 года. 38% (29/76) пациентов были нынешних курильщиками выкуривая в среднем 0,5–1 пачку в день, 12% (9/76) бывших курильщиков. Остальные 50% (38/76) пациентов идентифицированы как никогда не курившие. По сравнению с курильщиками количество употребляющих алкоголь в 1,5 раза меньше и этот показатель составляет 33% (25/76). Так как, большинство пациентов были установлены как непьющие. 16% (12/76) пациентов имели заболевание ранние стадии T1 и T2, остальные 84 % (64/76) продвинутые стадии T3 и T4 (7-е издание AJCC). Большинство пациентов 78% (59/76) имели разные уровни поражения регионарных лимфатических узлов (40% N1, 34% N2, 4% N3).

Все репрезентативные образцы взятых из 30 пациентов ППКР проанализированы на три молекулярные маркера: p16^{INK4a}, PD-L1 и p53. 43% (13/30) пациентов с ПККР были протестированы для p16^{INK4a} (≥70%) представляющие среднюю распространенность вызванного ВПЧ в течение 6-летнего периода исследования. В группе ВПЧ-положительных больных высокая экспрессия косвенного маркера p16^{INK4a} (70–89%, p16^{INK4a}-H) составила 77% (10/13) образцах, очень высокая (≥90%, p16^{INK4a}-VH) 23% (3/13) образцах. 57% (17/30) образцов не показали экспрессию p16^{INK4a}, поэтому считались действительно ВПЧ-отрицательным. У 11 (85%) из 13 пациентов ВПЧ+ПККР опухоль развилась из небной миндалины и основания языка, богатых лимфоидной тканью. Также проанализировано взаимосвязанность между ВПЧ-статусом и экспрессия дополнительных маркеров PD-L1 и p53 на всех изучаемых образцах. После разделения пациентов по статусу ВПЧ, референсное значение экспрессии p16^{INK4a} показало наиболее существенную корреляцию с p53. Сверхэкспрессия p16^{INK4a} сопровождалась положительной реакцией PD-L1 в 46% (6/13) и ни одного положительной экспрессии мутантного типа p53 не наблюдалось. Важно отметить, что

дикий тип p53 идентифицирован как исключительный тип, только в 1 случае (3%) в сочетании со сверхэкспрессией p16^{INK4a}. На рисунке-2 продемонстрировано разные паттерны экспрессии белков p16^{INK4a}, PD-L1 и p53 на ИГХ.

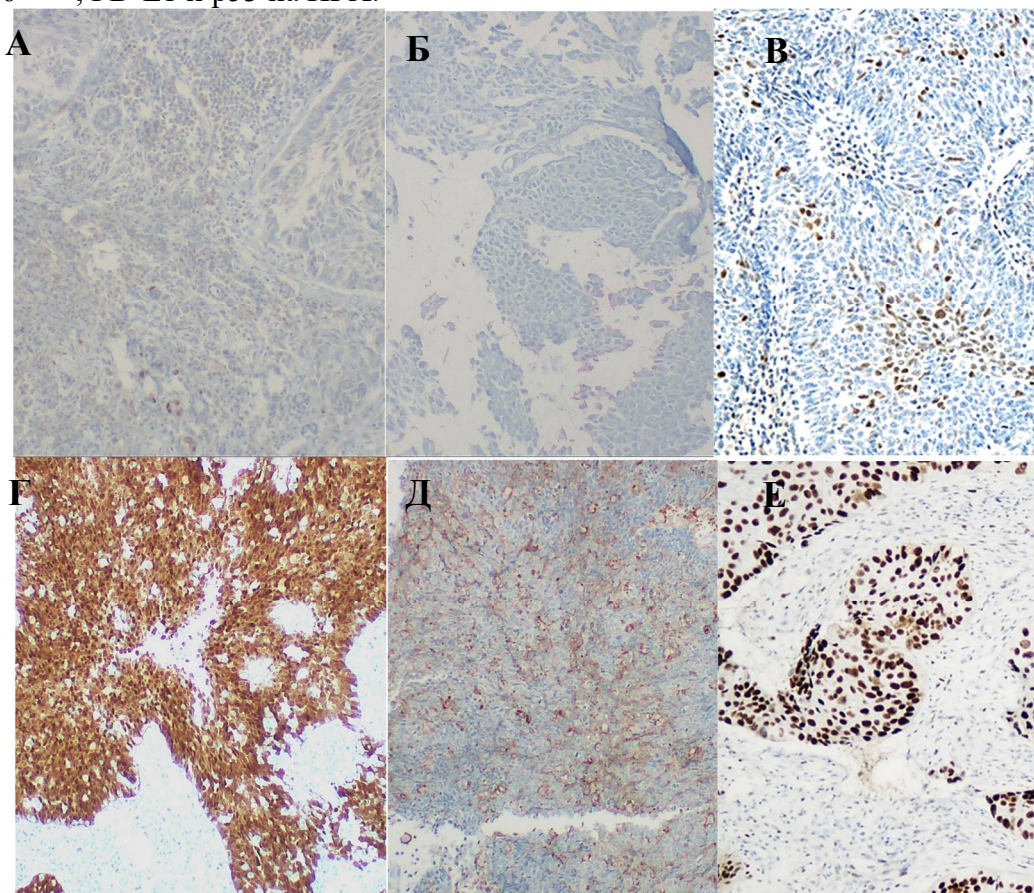


Рисунок 2. Паттерны экспрессии молекулярных маркеров p16^{INK4a}, PD-L1 и p53 на ИГХ. Отрицательная экспрессия p16^{INK4a} (А); Отрицательная экспрессия PD-L1, TPS=0%, CPS=0 (Б); Ядерное окрашивание дикого типа p53 у 25% опухолевых клетках (В); Сверхэкспрессия p16^{INK4a}-VH демонстрирующий сильного диффузного окрашивания, характерную для ВПЧ ассоциированной ПККР (Г); Очень высокое мембранное окрашивание PD-L1-VH, TPS>50%, CPS>50 (Д); Высокое ядерное окрашивание мутантного типа p53-H у 70% опухолевых клетках (Е) (x20).

Уникальное опухолевое микроокружение ПККР, локализующееся в основном лимфоидных тканей миндалина и основание языка с высокой плотностью лимфоцитов, может объяснить его более высокую экспрессию PD-L1. В целом, PD-L1 имел положительную экспрессию в 57% (17/30) случаях, из которых 20% (6/30) имели высокие (PD-L1-H, 30-49% TPS, 30-49 CPS) и очень высокие (PD-L1-VH, $\geq 50\%$ TPS, ≥ 50 CPS) уровни окрашивания. Хотя положительной экспрессии PD-L1 чаще всего наблюдается у ВПЧ-отрицательных пациентов (65%, 11/17), значительной корреляции между статусом ВПЧ и PD-L1 не наблюдалось. Из ИГХ анализов, проведенных против белка p53, положительная экспрессия мутантного типа наблюдалась у 50% (15/30), отрицательная экспрессия у 47% (14/30) и положительная экспрессия дикого типа только у 3% (1/30) образцах. Паттерны положительно окрашенных p53 мутантного типа выявлено у 88% (15/17) пациентов в ВПЧ-негативной группе, при этом у 12% (2/17) пациентов этой группы окрашивание белка p53 отсутствовало. ВПЧ-позитивной группе ни одного паттерна положительной экспрессии p53 мутантного типа не идентифицировано, 92% случаев (12/13) выявлено отрицательные экспрессии, как указано выше только в одном случае этой группе наблюдалась положительной экспрессии p53 дикого типа (рисунок 2). Среди положительно окрашенных p53 мутантного типа 33% (5/15) пациентов имели низкую экспрессию (10-29%, p53-L), в то время как 20% (3/15) имели

промежуточную экспрессию (30-49%, p53-M) и 47% (7/15) имели высокую (50-79%, p53-H) и очень высокую экспрессию ($\geq 80\%$, p53-VH).

Обсуждение

Выявление статуса ВПЧ стало мощным и широко используемым биомаркером улучшения клинических исходов у пациентов с ПККР. Поэтому ИГХ p16^{INK4a} получил широкое распространение, так как сверхэкспрессия p16^{INK4a} – является один из основных прогностический косвенный биомаркер ВПЧ+ПККР с чувствительностью 96,8% и специфичность 83,8% [10]. Несмотря на высокую концентрацию иммунных клеток в лимфоидных тканях ротоглотки, считается что ППКР имеет сильное иммуносупрессивное микроокружение. Одна из причин иммуносупрессии заключается в том, что взаимодействие лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1, programmed death-ligand 1 или CD274) на мембране опухолевых клеток с белком запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1, Programmed cell death protein 1 или CD279) экспрессируемым на мембранах эффекторных Т-клетках вызывает инактивацию клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа против опухолей [11]. PD-L1 играет важную роль в уклонении опухолевых клеток от иммунитета и может ускорять рост опухолевых клеток, способствуя апоптозу среди антиген-специфических и опухоли-реактивных Т-клеток [12].

Опухолевой супрессор p53 участвует в различных клеточных функциях, таких как апоптоз, дифференцировка, контроль клеточного цикла и восстановление повреждений ДНК. В процессе вирусного канцерогенеза белок Е6 ВПЧ используют разные механизмы, чтобы препятствовать онкосупрессорной функции белка p53, одним из них является образование тримерного комплекса Е6-Е6АР (Е6-associated protein) — p53, который приводит к деградации p53 через убиквитин-зависимую протеолитическую систему. При этом p53 поддерживается на низком уровне, и инфицированные клетки могут избежать апоптоза и остановки клеточного цикла [13]. Это в свою очередь приводит к хромосомную нестабильность и иммортальность, что в конечном итоге доводит до трансформации клеток.

Результаты исследования показывает, что пациенты с ВПЧ+ПККР были моложе, чем пациенты с ВПЧ-отрицательным ПККР. Однако факторы риска, связанные с образом жизни, у пациентов ВПЧ-отрицательной ПККР были явно повышены. Общее состояние пациентов ВПЧ-отрицательных ПККР по ECOG хуже, чем у ВПЧ-положительных пациентов, возможно это связано с коморбидным статусом (сопутствующая патология), возрастом, вредными привычками и характеристик опухоли (Т и N статус) и, следовательно, способствует не лучшему исходу пациентов. Сверхэкспрессия p16^{INK4a} тесно связана с отсутствием экспрессии мутантного типа p53, и оба на какой те степени отрицательно связаны с курением и потребление алкоголя. В целом, статус ВПЧ (p16^{INK4a}), интенсивность экспрессии PD-L1 и p53, курение и употребления алкоголя, работоспособность (ECOG) и возраст пациента, стадии TNM объяснило большую часть дисперсии в наших данных тем, что привело к кластеризации факторов при стратификации пациентов. В целом, кластеризация факторов хорошо согласуется с проявлением экспрессии трех молекулярных маркеров (p16^{INK4a}, PD-L1 и p53) в ПККР, в отношении того факта, что статус ВПЧ наиболее важные. Следовательно, часто отбор пациентов ПККР для индивидуализации лечения зависит исключительно от экспрессии p16^{INK4a} как предиктор вирусной этиологии и улучшение выживания [14,15].

Заключение

По-прежнему существует острая необходимость в улучшения стратификации риска для принятия правильных решений при балансировании терапевтической эффективности и токсичности у пациентов ПККР. В этом исследовании создан клинически применимый панель из трех молекулярных маркеров p16^{INK4a}, PD-L1 и p53, который будет потенциально тесно связанным с результатами выживания при ВПЧ+ПККР. Пациенты с дискордантными результатами анализа на ВПЧ отличались от пациентов с ВПЧ-отрицательный и ВПЧ-положительный ПККР в отношении молекулярной сигнатуры, клинико-демографическими характеристиками и факторы риска, связанные с образом жизни пациентом. Установления характерные черты молекулярного профиля ПККР может помочь лучше понять его

биологические особенности опухоли, к тому же играет важную роль в профилактике и эффективном лечении заболеваний. Новые данные в рамках исследования может предоставить картину о частоте индукции ВПЧ при ПККР, что отражает зависимость фенотипического проявления опухоли от молекулярных особенностей вируса. Для уверенного подтверждения этих выводов необходимы дополнительные более углубленные исследования.

REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР

1. Cullin, N., Azevedo Antunes, C., Straussman, R., Stein-Thoeringer, C. K., & Elinav, E. Microbiome and cancer // *Cancer Cell* – 2021, 11;39(10):1317-1341.
2. Bravo, I.G., Félez-Sánchez, M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine // *Evol. Med. Pub. Health* – 2015;(1), 32-51.
3. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // *J Clin Oncol* – 2015, 10;33(29):3235-42.
4. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, Clavero O, Alòs L, Biegner T, Szafarowski T,... Xavier Bosch F. ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients // *J Natl Cancer Inst.* 2016, 28;108(6).
5. Мудунов А.М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* – 2018, 17 (5): 100-105.
6. Pan C., Issaeva N., Yarbrough W.G. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis // *Cancers Head Neck* – 2018, 3;12.
7. Cospér PF, Bradley S, Luo L, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression // *Semin Radiat Oncol.* 2021, 31(4):265-273.
8. Vande Pol SB, Klingelutz AJ. Papillomavirus E6 oncoproteins // *Virology* – 2013, 445(1-2):115-137.
9. Lewis JS, Jr., Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, Moncur JT, Rocco JW, Schwartz MR, Seethala RR, Thomas NE, Westra WH, Faquin WC. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists // *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(5):559–97.
10. Budu VA, Decuseară T, Balica NC, Mogoantă CA, Rădulescu LM, Chirilă M, Maniu AA, Mistra DM, Mușat GC, Oprișcan IC, Georgescu MG. The role of HPV infection in oropharyngeal cancer // *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(3):769-773.
11. E. Munari, F.R. Mariotti, L. Quatrini, P. Bertoglio, N. Tumino, P. Vacca, A. Eccher, F. Ciompi, M. Brunelli, G. Martignoni, G. Bogina, L. Moretta, PD-1/PD-L1 in cancer: pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects // *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22;5123.
12. Salmaninejad, A., Khoramshahi, V., Azani, A., Soltaninejad, E., Aslani, S., Zamani, MR. et al. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms // *Immunogenetics* – 2017;70(2), 73–86.
13. Mittal, S. & Banks, L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation // *Mutat. Res.* 2017;772, 23–35.
14. Dogan, S. et al. Identification of prognostic molecular biomarkers in 157 HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the oropharynx // *Int. J. Cancer* – 2019;145, 3152–3162.
15. Wagner S, Prigge ES, Wuerdemann N, Reder H, Bushnak A, Sharma SJ, Obermueller T, von Knebel Doeberitz M, Dreyer T, Gattenlöhner S, Wolf G, Pons-Kühnemann J, Wittekindt C, Klussmann JP. Evaluation of p16INK4a expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation // *Br J Cancer* – 2020;123(7):1114-1122.

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

7 ЖИЛД, 4 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 7, НОМЕР 4

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 7, ISSUE 4

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000