

# 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 Мирлоимович

*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  
касаликлари 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](http://www.tadqiqot.uz)

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

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)

Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://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](mailto: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 с  
трудник 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](http://www.tadqiqot.uz)  
ООО Tadqiqot город Ташкент,  
улица Амира Темура пр.1, дом-2.  
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://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](mailto: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](http://www.tadqiqot.uz)  
ООО Tadqiqot город Ташкент,  
улица Амира Темура пр.1, дом-2.  
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://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](mailto: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 PAPILLOMAVIRUS-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: 618.1-006.6-07/08


**АБДУРАХМОНОВ Журабек Амриллоевич**Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр онкологии и радиологии, Самаркандский филиал**РАХИМОВ Нодир Махамматкулович**

DSC

**ШАХАНОВА Шахноза Шавкатовна**

PhD

Самаркандский Государственный медицинский университет

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АСЦИТ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ****For citation:** Abdurakhmonov Jurabek, Rahimov Nodir, Shakhanova Shakhnoza. Modern view on ascite in ovarian cancer. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 4, pp. 130-139 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7027279>**АНОТАЦИЯ**

Злокачественный асцит часто обнаруживается при РЯ, причем около 10% пациентов страдают от рецидивирующего РЯ. Более трети больных раком яичников имеют асцит при постановке диагноза, и почти все имеют асцит при рецидиве. Наличие асцита коррелирует с перитонеальным распространением рака яичников и связано с плохим прогнозом заболевания. Злокачественный асцит действует как резервуар сложной смеси растворимых факторов и клеточных компонентов, которые обеспечивают стимулирующее опухоль микроокружение для опухолевых клеток. Злокачественные клетки, полученные из асцита представляют собой основной источник заболеваемости и смертности для больных раком яичников. Субпопуляции этих опухолевых клеток обладают повышенной устойчивостью к терапии и способностью к дистальному метастазированию и рецидиву. Антиангиогенное таргетное средство бевацизумаб и пазопаниб также продемонстрировало хорошие эффекты при симптоматическом лечении злокачественного асцита РЯ, значительно продлевая время до следующего парацентеза. Таким образом, мы приходим к выводу, что необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, чтобы выяснить, приводит ли уменьшение асцита этими таргетными препаратами к увеличению продолжительности выживаемости, связанной с опухолью, или нет.

**Ключевые слова:** рак яичника, асцит, таргетная терапия, бевизумаб, пазопаниб**АБДУРАХМОНОВ Журабек Амриллоевич**Республика ихтисолаштирилган онкология ва радиология  
илмий-амалий тиббиёт маркази, Самарканд филиали**РАХИМОВ Нодир Махамматкулович**

DSc

**ШАХАНОВА Шахноза Шавкатовна**

PhD

Самарқанд Давлат тиббиёт университети

**ТУХУМДОНЛАР САРАТОНИДА АСЦИТИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР****АНОТАЦИЯ**

Хавфли асцит тухумдонлар саратонида тез тез учраб, шундан 10% гача бўлган ҳолатларда беморлар тухумдонлар саратони рецидив билан азият чекадилар. Асцитик ҳолат ҳар учтадан битта беморда тухумдон саратони ташхиси қуйилган вақтда ва рецидивланган беморларни деярли барчасида аниқланади. Асцитнинг мавжудлиги тухумдонлар саратонини перитонеал йўл билан тарқалишига туртки булади ва касаллик прогнозининг ёмонлашуви ушбу ҳолат билан боғлиқ. Хавфли асцит хужайра компонентлари ва эрувчан факторлар учун мураккаб аралашма сифатида таъсир этиб, усма хужайралари учун стимулловчи микроиклимни таъминлаб беради. Беморлар улими асосан усманинг корин бушлигида диссеминацияси ва метастазланиши билан боғлиқ. Асцитик суюкликдан усма хужайралари олиниши асосий касаллик манбаи ва тухумдонлар саратонидан улимга олиб келишидан дарак беради. Ушбу усма хужайралари субпопуляцияси химиотерапияга юкори чидамли булиб, дистал метастазланиш ва рецидивланиш хусусиятига эгадир. Антиангиоген таргет препаратлари булиб ҳисобланган бевацизумаб ва пазопаниб хавфли асцитик суюклик билан кечувчи тухумдонлар саратонини симптоматик даволашда келгуси парацентезгача булган даврда узининг яхши эффеқтини курсатади.

Шундай қилиб, келгусида ушбу таргет препаратлар усма билан боғлиқ асцитни камайтириши, беморнинг яшовчанлигини узайтиришини аниқлаштиришмаксадида кенг куламли текширишлар утказиш зарур деген хулосага келдик.

**Калит сўз:** тухумдонлар саратони, асцит, таргет терапия, бевизумаб, пазопаниб

**ABDURAKHMONOV Jurabek Amrilloevich**Republican Specialized Scientific and Practical  
medical center of oncology and radiology, Samarkand branch**RAHIMOV Nodir Makhammatkulovich**

DSC

**SHAKHANOVA Shakhnoza Shavkatovna**

PhD

Samarkand State Medical University

**MODERN VIEW ON ASCITE IN OVARIAN CANCER****ANNOTATION**

Malignant ascites is often found in ovarian cancer, moreover, about 10% of patients suffer from recurrent ovarian cancer. More than a third of patients with ovarian cancer have ascites while diagnosed, and almost all has ascites when it relapses. The presence of ascites correlates with the peritoneal spread of ovarian cancer and is associated with a poor prognosis of the disease. Malignant ascites acts as a reservoir of a complex mixture of soluble factors and cellular components that provide a tumor-stimulating microenvironment for tumor cells. Tumor cells in OV associated malignant ascites contribute to the recurrence of the disease, and the mortality of patients is mainly associated with dissemination and metastasis with concomitant effusions in the abdominal cavity. Malignant cells derived from ascites are a major source of morbidity and mortality for patients with ovarian cancer. Subpopulations of these tumor cells have increased resistance to therapy and the ability to distant metastasis and relapse. The anti-angiogenic targeted agent bevacizumab and pazopanib also showed good effects in the symptomatic treatment of malignant ascites of the ovarian cancer, significantly prolonging the time until the next paracentesis. An endothelial vascular growth factor (VEGF) inhibitor is a fusion protein that inhibits the binding of a VEGF receptor. Thus, we conclude

that further large-scale studies are needed to find out whether a reduction in ascites by these targeted drugs leads to prolonging in the survival time associated with the tumor or not.

**Keywords:** ovarian cancer, ascites, targeted therapy, bevizumab, pazopanib

Стратегия поиска: Инклюзивный поиск литературы осуществлялся путем перекрестных ссылок по ключевым словам и последующего использования на втором этапе ссылок на литературу, классифицированные в предварительной последовательности, для сокращения объема поиска. После документирования этого основного сборника исследований была достигнута формулировка критериев включения и исключения. Исследование включало в себя литературу, касающуюся таргетной терапии при лечении асцита рака яичников; актуальность таргетной терапии для лечения заболевания; специфика таргетной терапии при лечении рака яичников; оценка реакции после лечения; постоянное наблюдение и рецидив рака яичников. Термины оценки включали: асцит рака яичника, таргетную терапию при оценке рака яичника, последние инновации в таргетной терапии для лечения рака яичника

Эпителиальный рак яичников (РЯ) является восьмым наиболее летальным гинекологическим злокачественным заболеванием в мире и основной причиной смерти от гинекологического рака в промышленно развитых странах [21]. Он характеризуется распространением опухоли в брюшину и развитием злокачественного асцита, а также отсутствием специфических симптомов на ранних стадиях заболевания [35]. Ежегодно диагностируется более 200 000 случаев рака яичника, но у 120 000 случаев смерть обусловлено из-за его выявления на поздних стадиях [3]. Почти 70% всех больных имеют заболевание III и IV стадии, хотя позднее обнаружение РЯ не связано с отсутствием симптомов, однако симптомы являются довольно неспецифичными. Большинство пациентов страдают от болей в животе, желудочно-кишечного тракта, мочеиспускания или таза, которые редко привлекают внимание лечащего врача. Это является причиной позднего обнаружения РЯ [36].

В настоящее время, агрессивная циторедуктивная операция с последующим введением карбоплатина и паклитаксела на основе адъювантной химиотерапии, является «золотым стандартом» [28]. Тем не менее, у большинства больных в будущем будет прогрессия заболевания с развитием резистентности к химиотерапии, что и побудило нас исследовать новые терапевтические методы, так как общая выживаемость для пациентов, которые подвергаются хирургическому вмешательству с адъювантной химиотерапией, составляет только приблизительно 30% [13]

По мнению Simpson-Abelson MR et al. ранний метастаз при РЯ происходит через прямое распространение опухоли на участки, прилегающие к первичной опухоли [38].

Эпителиально-мезенхимальный переход участвует в образовании метастазов, что приводит к миграции опухолевых клеток в отдаленные места, после чего происходит мезенхимально-эпителиальный переход для накопления в ткани, где расположен метастаз [1].

На сегодняшний день до сих пор не достигнут единого консенсуса и мнения относительно специфического лечения злокачественного асцита у пациентов с РЯ [12].

По данным Национального института рака, злокачественный асцит определяется накоплением жидкости, содержащей раковые клетки в брюшной полости [28].

В злокачественном асците также обычно наблюдаются высокие уровни лактатдегидрогеназы по сравнению с незлокачественными выпотами из брюшины, что указывает на высокую скорость пролиферации опухолевых клеток и быстрое прогрессирование заболевания [5]. Злокачественный асцит встречается чаще при РЯ, чем при любом другом типе опухоли; Известно, что РЯ вызывает внутрибрюшинные метастазы [33].

Существует несколько традиционных вариантов лечения асцита, включающих ограничение соли, диуретики, радиоактивные изотопы, парацентез и размещение шунтов. Однако эти методы оказывают лишь ограниченное терапевтическое воздействие и могут вызывать значительные токсические и побочные действия [12].

Когда капсула опухоли яичника разрушается и злокачественные клетки рассеиваются в брюшной полости, клетки выживают в виде отдельных клеток или в виде свободно плавающих в асците многоклеточных включений, называемые сфероиды [2]. Эти сфероиды прилипают к мезотелиальному внеклеточному матриксу, что позволяет им закрепляться как вторичные поражения органов малого таза [37]. Опухолевые клетки при РЯ-ассоциированном злокачественном асците запускают рецидив заболевания. Смертность пациентов в основном связана с распространенным метастазированием серозных поверхностей и сопутствующим выпотом брюшины или плевры [6]. Выпот накапливается в результате лимфатической обструкции, активации нативных мезотелиальных клеток путем метастатического процесса, а также повышенной проницаемости сосудов, опосредованно запускаемые фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерлейкинами 6 и 8 порядка [14]. Кроме того, опухолевые клетки сами накапливаются на поверхности брюшины, вызывая механическую обструкцию и препятствуя всасыванию внутрибрюшинной жидкости. При злокачественном асците, секреция перитонеальной жидкости усиливается посредством стимуляции VEGF [8].

Исследование, проведенное Шен-Гюнтером и Маннелем с целью оценки частоты злокачественного асцита при злокачественных новообразованиях яичников, показало, что хотя злокачественный асцит редко наблюдается при РЯ I стадии по FIGO (17%), он обнаруживается у подавляющего большинства пациентов с опухолевой стадией II / III у 89% [35]. Тем не менее, это исследование не различало эпителиальные и неэпителиальные новообразования. Часто сообщаемые симптомы злокачественного асцита включают анорексию, вздутие живота, одышку и дыхательные расстройства, усталость, бессонницу и боль в животе [11]. Нормальное лечение злокачественного асцита, как правило, неудовлетворительное. Повторный парацентез внутрибрюшинной жидкости обеспечивает только временное облегчение и не является удовлетворительным из-за отсутствия причинной терапии, которая требует повторного дренирования, в зависимости от тяжести асцита. Потеря белка и гиповолемия также увеличивают частоту нарушений кровообращения. Наконец, риск перфорации кишечника во время парацентеза, конечно, выше, если проводится чаще [43]. Таким образом, успехи в понимании механизмов, запускающих злокачественную РЯ-ассоциированный выпот, и разработка новых методов лечения являются обязательными для улучшения исхода пациентов с злокачественным асцитом.

Таргетная терапия недавно была разработана как перспективный альтернативный вариант лечения злокачественного асцита. Поскольку известно, что ангиогенез вносит значительный вклад в формирование асцита, для этой цели были протестированы антиангиогенные агенты. Бевацизумаб и новый агент VEGF пазопаниб были исследованы, и клиническая эффективность была доказана в когортах пациентов с тяжелым предварительным лечением [10]

#### **Патофизиологические аспекты злокачественного асцита.**

При нормальных физиологических условиях капиллярные мембраны брюшной полости непрерывно выделяют свободную жидкость для поддержания смазки серозных поверхностей перитонеальной оболочки, так что между брюшиной и соседними органами легко проходит раствор. Две трети этой перитонеальной жидкости реабсорбируются в лимфатические каналы диафрагмы и выталкиваются в правую подключичную вену отрицательным внутригрудным давлением [15]. В случаях диссеминация интраабдоминального рака опухоли вызывают дальнейшее увеличение выработки перитонеальной жидкости из-за повышенной утечки микроциркуляторного русла опухоли и обструкции лимфатических сосудов [4]. В результате накопление жидкости в брюшной полости превышает реабсорбцию жидкости, что приводит к накоплению асцита. Предполагается, что циркуляция асцитных потоков в брюшной полости диктует пути распространения рака яичников [42]. Физиологическими факторами, которые управляют этим процессом, являются гравитация, диафрагмальное давление, подвижность органов и углубления, образованные ключевыми анатомическими структурами [34].

Тремя наиболее распространенными внутрибрюшными участками метастазирования рака яичников являются большой сальник, правая поддиафрагмальная область и мешок Дугласа, районы, которые имеют легкий доступ к асциту. Отделенные опухолевые клетки яичника, либо по отдельности, либо в форме многоклеточных сфероидов, в основном колонизируются в эти отдаленные участки под влиянием потока асцита; однако мало что известно о влиянии потока асцита на гетерогенность метастатических опухолей яичников, которые колонизируются в отдаленные места [34].

В исследовании Latifi et al. Было продемонстрировано, что при злокачественном асците присутствуют как прилипшие опухолевые клетки, так и не прилипающие. Целью их исследования было разделить эти два типа в культуре. Интересно, что адгезивные опухолевые клетки в асцитной жидкости выражали довольно мезенхимальные признаки, тогда как неадгезивные клетки имели эпителиальный фенотип, поскольку они экспрессировали молекулу адгезии эпителиальных клеток (EPCAM) и цитокератин-7 (Latifi A et al. провели опыт с мышами, которым внутрибрюшинно вводили либо прикрепленные, либо неадгезивные клетки. У мышей, которым инъецировали неприлипающие клетки, развились опухоли и злокачественный асцит в течение 12-14 недель. Напротив, мыши, которым инъецировали прилипшие клетки, оставались без опухолей в течение 20 недель [26].

В исследовании Simpson-Abelson MR et al. было продемонстрировано, что связанная с опухолью яичника асцитная жидкость ингибирует индуцируемый Т-клетками рецептор ядерного фактора каппа-В (NF-κB) и ядерный фактор передачи сигналов активированных Т-клеток (NFAT) в опухоли ассоциированные Т-клетками. Фактически, Т-клетки присутствующие в асците опухоли яичника, не отвечают должным образом на стимуляцию через Т-клеточный рецептор. Таким образом, активация NF-κB и NFAT уменьшается, как и пролиферация этих иммуносупрессированных Т-клеток. Интересно, что анергия Т-клеток в асците обусловлена растворимыми факторами в жидкости. Поскольку эти Т-клетки анализируются в отсутствие асцита, они приобретают свою нормальную функцию, и этот эффект быстро восстанавливается при добавлении асцитической жидкости к Т-клеткам. Это может объяснить, почему опухоли человека растут, несмотря на присутствие Т-клеток и других клеток иммунологического ответа. Иммуносупрессивное действие клеточных или растворимых биологических факторов на Т-клетки и накопление этих иммуносупрессированных клеток в опухолях уже доказано Simpson-Abelson MR et al. также продемонстрировали, что задержка передачи сигналов NF-κB и NFAT расположена выше по потоку от фосфолипазы С, поскольку паттерн фосфорилирования передачи сигналов нормальных Т-клеточных рецепторов сравнивался с таковым у Т-клеток в асците. Кроме того, Т-клетки, полученные из нормальной донорской периферической крови, инкубировали с (цирротической) асцитической жидкостью и демонстрировали такую же передачу сигнала рецептора Т-клеток. Таким образом, предполагается, что асцитическая жидкость оказывает иммуносупрессивное действие на Т-клетки, вызывая их анергию к различным раздражителям. Ориентация на растворимые факторы, которые вызывают иммуносупрессию Т-клеток, несомненно, станет будущим терапевтическим вариантом для лечения РЯ. [38].

Дэвидсон и его коллеги исследовали активные биохимические явления при асците, связанном со злокачественными опухолями, и плевральном выпоте. Пациенты со злокачественным выпотом из-за РЯ были включены в это исследование. Экспрессия и активация выбранных сигнальных белков в эффузионных образцах изучались с помощью белковых микрочипов с использованием антител [9]. Злокачественные выпоты (>80% злокачественных клеток) были дифференцированы от доброкачественных выпотов. Образцы злокачественного выпота характеризовались более высокой экспрессией протеинкиназы В, активированной внеклеточной сигнальной киназы, белка, связывающего циклический аденозинмонофосфат-чувствительный элемент, и N- терминальной киназы с- JUN. Интересно, что не было различий в сигнальных профилях между плевральным выпотом и асцитом. У пациентов 1-й группы высокая экспрессия p38 и высокое соотношение фосфорилированного и нефосфорилированного рецептора эпидермального фактора роста

(EGFR) были связаны с плохой выживаемостью, тогда как количество N-концевой киназы фосфо-с-JUN было связано с плохой результат в группе 2. Это исследование показывает, что существует явная дисрегуляция в пролиферации, выживании и передаче сигналов апоптоза в образцах выпота РЯ, и что некоторые из сигнальных белков могут влиять на исход пациентов. Обладая этими знаниями, авторы хотели изобретение новых целевых терапевтических средств против асцита, связанного с РЯ [9].

У пациентов с химиорезистентным заболеванием, которые были включены в данное исследование, были исследованы селективные маркеры эпителиальных, мезенхимальных и раковых стволовых клеток, которые сравнивались между прилипшими и неадгезивными опухолевыми клетками. Неадгезивные клетки продемонстрировали повышенную экспрессию мРНК Е-кадгерина, молекулы адгезии эпителиальных клеток, сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3 и октамер-связывающего фактора транскрипции 4, тогда как адгезивные клетки показали повышенную экспрессию мРНК кластера дифференцировки 44, матрицы металлопептидаза 9, а также октамер-связывающий фактор транскрипции 4. У пациентов с хеморезистентными опухолями было больше онкогенного эпителия [26]. Было также очевидно, что неадгезивные эпителиальные клетки обладали повышенной экспрессией мРНК генов, ассоциированных со стволовыми клетками рака. Поскольку раковые клетки при ОС-ассоциированном асците связаны с рецидивом заболевания, информация, представленная в этом исследовании, может способствовать лучшему пониманию клеточной биологии опухолевых клеток внутри асцита.

#### Ангиогенез асцита

Антиангиогенные средства при злокачественном асците. У здоровых людей наблюдается баланс проангиогенных и антиангиогенных сигналов (исключая заживление ран и эмбриональное развитие), обеспечивая спокойную сосудистую среду [12]. В опухолевом микроокружении проангиогенный сигнальный каскад доминирует над антиангиогенным путем, что приводит к образованию новых кровеносных сосудов [7]. Когда диаметр опухоли превышает 1-2 мм, ангиогенез становится необходимым для роста опухоли [31].

Ангиогенез в основном регулируется членами семейства VEGF, состоящего из факторов роста и рецепторов, а образование асцита также зависит от VEGF. Опухолевые сосуды довольно дезорганизованы, искривлены и имеют тенденцию протекать [16]. Поскольку VEGF-зависимая передача сигналов блокируется, образование злокачественного асцита также уменьшается [12]. Экспрессия VEGF была обнаружена в РЯ в различных анализах, и, кроме того, было продемонстрировано, что степень экспрессии VEGF связана с плохим прогнозом [27].

По мере того как раковые клетки размножаются, происходит секреция VEGF, которая стимулирует неоваскуляризацию, обеспечивая доставку питательных веществ в опухоль, способствуя метастазированию. Было показано, что при диссеминированном внутрибрюшном метастазировании раковые клетки производят повышенную нагрузку на брюшную жидкость и проницаемость для микрососудов увеличивается [39]. Это приводит к значительному асциту. Согласно Zebrowski и коллегам, белки VEGF увеличиваются при злокачественном перитонеальном выпоте по сравнению с незлокачественным цирротическим асцитом [44].

На моделях мышей уже было показано, что ингибирование передачи сигналов VEGF связано с отчетливым снижением образования асцита и снижением опухолевой нагрузки [41]. На животных моделях также было очевидно, что производство раковых клеток VEGF напрямую коррелирует с индуцированной опухолевыми клетками продукцией асцитической жидкости). Ссылаясь на эти выводы, использование бевацизумаба и пазопаниба для терапии злокачественного асцита было исследовано у лиц, получавших тяжелую предварительную терапию и страдающих РЯ [23].

Фактор эндотелиального роста сосудов встречается в большом количестве у асцитов у пациентов с раком яичников и играет центральную роль в модуляции онкогенных характеристик раковых клеток яичников. VEGF чрезмерно экспрессируется в опухолевых клетках яичника и связан с плохим прогнозом [24]. Сообщалось, что высокая продукция VEGF

из первичных опухолей коррелирует с увеличением метастазирования и худшим прогнозом по сравнению с опухолями с низким уровнем секреции VEGF [40]. Было показано, что ретровирусная принудительная экспрессия VEGF в раковых клетках яичников резко сокращает время начала образования асцита [8]. Один из механизмов, с помощью которых VEGF модулирует проницаемость перитонеальных мембран, заключается в подавлении регуляции белка клаудина 5 с плотным соединением в эндотелиальных клетках брюшины. Кроме того, было показано, что VEGF индуцирует фосфорилирование тирозина в комплексе кадгерин-катенин, что приводит к снижению прочности соединения эндотелия и увеличению проницаемости [19]. Было показано, что несколько факторов влияют на выработку VEGF раковыми клетками яичников. К ним относятся гипоксия, LPA, фактор некроза опухолей, матриксные металлопротеиназы, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста, полученный из тромбоцитов, и трансформирующий фактор роста бета [29].

В соответствии с этими исследованиями было показано, что системное введение VEGF-Трап предотвращает накопление асцита и ингибирует рост диссеминированного рака на мышинной модели, что позволяет предположить, что экспрессия VEGF имеет решающее значение для накопления асцита и прогрессирования рака яичников. Несколько препаратов, нацеленных на VEGF, были оценены в исследованиях II фазы у женщин с рецидивирующим раком яичников. Бевацизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, в настоящее время находится в нескольких исследованиях фазы III с обнадеживающими результатами [43].

**Бевацизумаб.** В исследовании Numnum et al. четыре пациента с рецидивирующим РЯ и асцитом лечились моноклональным антителом против VEGF, бевацизумабом. Все четыре пациента ответили на эту терапию, испытывая симптоматическое облегчение асцита. После начала терапии бевацизумабом терапевтические парацентезы не потребовались, по данным продолжительностью до шести месяцев [30].

Более того, Гамильтон и его коллеги сообщили о случае, когда пациент с прогрессирующим, рецидивирующим РЯ и тяжелым симптоматическим асцитом лечился внутрибрюшинным бевацизумабом. После введения двух доз бевацизумаба пациент испытал симптоматическое облегчение и улучшение качества жизни [20].

В двух других сообщениях о случаях нецелевого использования бевацизумаба у 10 пациентов, страдающих резистентным к терапии асцитом. Симптоматическое улучшение наблюдалось у всех больных и длилось примерно 2-6 месяцев [23].

El Shami и его коллеги провели исследование, в котором безопасность и переносимость бевацизумаба, вводимого внутрибрюшинно, была протестирована у девяти пациентов с рефрактерным асцитом, вызванным раком прямой кишки, молочной железы, матки и яичников. Удивительно, но злокачественный выпот был устранен у всех пациентов только после одной дозы, без рецидива в течение периода наблюдения более двух месяцев [13].

**Пазопаниб** представляет собой пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы (TKI) рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) -1, -2 и -3, рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR) - $\alpha$  и - $\beta$ . Открытое исследование фазы II оценило пероральную монотерапию пазопанибом у пациентов с рецидивирующим раком яичника в небольшом объеме с полным ответом CA-125 на начальную химиотерапию на основе платины и последующим повышением CA-125. Пациентов лечили пазопанибом (800 мг один раз в день) до прогрессирующего заболевания или неприемлемой токсичности. ORR был 18% у пациентов с измеримым заболеванием на исходном уровне [17]. Международное исследование Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom 16 (AGOVAR 16) было рандомизированным контрольным исследованием III фазы, в котором оценивалась роль пазопаниба в поддерживающей терапии рака яичников II-IV стадий FIGO без признаков прогрессирования после первичной терапии, состоящей из хирургического вмешательства и как минимум пять циклов химиотерапии платиной / таксаном; пациенты были рандомизированы 1: 1 для приема пазопаниба (800 мг один раз в день) или плацебо на



срок до 24 месяцев. Поддерживающий пазопаниб пролонгировал PFS по сравнению с плацебо (17,9 мес против 12,3 мес соответственно). Поддерживающая терапия пазопанибом обеспечила медиану улучшения PFS на 5,6 месяца у пациентов с запущенным раком яичников, которые не прогрессировали после химиотерапии первой линии. Данные РЯ не дают никаких преимуществ. 3 или 4 степени побочных эффектов гипертонии (30,8%), нейтропения (9,9%), связанная с печенью токсичность (9,4%), диарея (8,2%), усталость (2,7%), тромбоцитопения (2,5%) и ладонно-подошвенная эритродизестезия (1,9%) были значительно выше в группе пазопаниба. Прекращение лечения, связанное с нежелательными явлениями, было выше среди пациентов, получавших пазопаниб (33,3%), по сравнению с плацебо (5,6%) [ 25]

### **Заключение**

Резюмируя можно сказать, что новые терапевтические подходы к РЯ-ассоциированному злокачественному асциту, которые мы обсуждали в этом обзоре: для использования целенаправленной терапии при злокачественном асците необходимо тщательно отобрать пациентов и определить их факторы риска, чтобы свести к минимуму количество побочных эффектов. Дальнейшие сравнительные анализы и оценка качества жизни пациентов являются следующими шагами, которые необходимо предпринять, прежде чем эти новые препараты будут включены в повседневную клиническую практику. Кроме того, необходимо провести клинические испытания для более крупных серий пациентов, чтобы выяснить, полезны ли бевацизумаб и пазопаниб не только для облегчения симптомов, но и для продления общей выживаемости, связанной с опухолью.

### **REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР:**

1. Ahmed N, Thompson EW, Quinn MA Epithelial-mesenchymal interconversions in normal ovarian surface epithelium and ovarian carcinomas: an exception to the norm. *J Cell Physiol* 213(3): 581-588, 2017.
2. Ahmed N, Stenvers KL : Getting to Know Ovarian Cancer Ascites: Opportunities for Targeted Therapy-Based Translational Research. *Front Oncol* 25;3: 256, 2013
3. Arni S, Cabiddu M, Ghilardi Muersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 22(2): 255-288, 2011)
4. Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg* (2014) 198(6):999–1011. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.03517 ).
5. Bansal S, Kaur K, Bansal AK: Diagnosing ascitic etiology on a biochemical basis. *Hepatogastroenterology* 45(23): 1673-1677, 2008
6. Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, Macfarlane V, Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 17(3): 767-775, 2009
7. Burger RA Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 121(1): 230-238, 2011
8. Byrne AT, Ross L, Holash J, Nakanishi M, Hu L, Hofmann JJ, et al. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* (2013) 9(15):5721–8 ).
9. Davidson B, Espina V, Steinberg SM, Florenes VA, Proteomic analysis of malignant ovarian cancer effusions as a tool for biologic and prognostic profiling. *Clin Cancer Res* 12(3 Pt 1): 791-799, 2016).
10. Eskander RN, Tewari KS Emerging treatment options for management of malignant ascites in patients with ovarian cancer. *Int J Womens Health* 4: 395-404, 2012
11. Easson AM, Bezjak A, Ross S, The ability of existing questionnaires to measure symptom change after paracentesis for symptomatic ascites. *Ann Surg Oncol* 14(8): 2348-2357, 2017.
12. Eskander RN, Randall LM Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Biologics* 5: 1-5, 2011

13. El-Shami K, El-Kerm Y Open-label safety and efficacy pilot trial of intraperitoneal bevacizumab as palliative treatment in refractory malignant ascites. *J Clin Oncol* 25(No. 18S(20 Suppl)): 9043, 2017).
14. Fang X, Yu S, Bast RC, Aggarwal BB, Lu Y, Mechanisms for lysophosphatidic acid-induced cytokine production in ovarian cancer cells. *J Biol Chem* 279(10): 9653-9661, 2014 ).
15. Feldman GB, Knapp RC. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* (1974) 119(7):991–4
16. Ferrara N VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology* 69(Suppl 3): 11-16, 2005
17. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;119:32–37 du Bois A, Floquet A,
18. *Gynecol Oncol* (2012) 127(1):210–610.1016/j.ygyno.2012.05.002
19. Herr D, Sallmann A, Bekes I, Konrad R, Holzheu I, Kreienberg R, et al. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by downregulation of Claudin
20. Hamilton CA, Maxwell GL, Chernofsky MR, Bernstein SA, Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 111(3): 530-532, 2008 .
21. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ: Cancer statistics, *CA Cancer J. Clin* 55(1): 10-30, 2015 ).
22. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, : Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 59(4): 225-249, 2009
23. Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *Oncologist* 14(12): 1242-1251, 2017 .
24. Kassim SK, El-Salahy EM, Fayed ST, Helal SA, Helal T, Azzam Eel D, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 are associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Biochem* (2004) 37(5):363–910.1016/j.clinbiochem.2004.01.014 .
25. Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:3374–3382 ].
26. Latifi A, Luwor RB, Bilandzic M, Nazaretian S, Isolation and characterization of tumor cells from the ascites of ovarian cancer patients: molecular phenotype of chemoresistant ovarian tumors. *PLoS One* 7(10): e46858, 2012 .
27. Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, Pugmire G, Burger RA Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 102(2): 140-144, 2006 .
28. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian cancer: including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer 2013;. Accessed 10/25, 2013 ).
29. Nuzhat Ahmed, Kaye L. Stenvers Getting to Know Ovarian Cancer Ascites: Opportunities for Targeted Therapy-Based Translational Research *Front Oncol.* 2013; 3: 256. Published online 2013 Sep doi: 10.3389/fonc.2013.00256
30. Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, Barnes MN : The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 102(3): 425-428, 2016
31. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21(17): 3194-200, 2003
32. Petrelli F A novel perspective for an orphan problem: old and new drugs for the medical management of malignant ascites. *Crit Rev Oncol Hematol* 79(2): 144-153, 2011
33. Perez RP, Godwin AK, Hamilton TC, Ozols RF Ovarian cancer biology. *Semin Oncol* 18(3): 186-204, 2011

34. Rizvi I, Gurkan UA, Tasoglu S, Alagic N, Celli JP, Mensah LB, et al. Flow induces epithelial-mesenchymal transition, cellular heterogeneity and biomarker modulation in 3D ovarian cancer nodules. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2013) 110(22):E1974–8310.1073/pnas.1216989110
35. Shen-Gunther J, Mannel RS Ascites as a predictor of ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 87(1): 77-83, 2002
36. Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, Steel CM, Lawson S, Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 23(24): 5588-5596, 2005 ).
37. Shield K, Ackland ML, Ahmed N, Rice GE Multicellular spheroids in ovarian cancer metastases: Biology and pathology. *Gynecol Oncol* 113(1): 143-148, 2009
38. Simpson-Abelson MR, Loyall JL, Lehman HK, Human ovarian tumor ascites fluids rapidly and reversibly inhibit T cell receptor-induced NF-kappaB and NFAT signaling in tumor-associated T cells. *Cancer Immun* 13: 14, 2013
39. Solle E, Ttaucher V Malignant Ascites in Ovarian Cancer and the Role of Targeted Therapeutics *Anticancer Research* April 2014 vol. 34 no. 4 1553-1561
40. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Cannon MJ, Pecorelli S, Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* (2009) 20(3):177–8153.
41. Stoelcker B, Echtenacher B, Weich HA, Sztajer H, VEGF/Flk-1 interaction, a requirement for malignant ascites recurrence. *J Interferon Cytokine Res* 20(5): 511-517, 2015 ).
42. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* (2006) 7(11):925–3410.1016/S1470-2045(06)70939-1
43. Urges A, Wimberger P, Kumper C, Gorbounova V, Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res* 13(13): 3899-3905, 2016
44. Zebrowski BK, Liu W, Ramirez K, Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 6(4): 373-378, 2016

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

Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://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](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Phone: (+998-94) 404-0000