

## VA ENDOMETRIY ADENOKARSINOMASIDA INSULIN REZISTENTLIGI VA PI3K/AKT/mTOR SIGNAL YO‘LINING BIOKIMYOVIY XARITALANISHI: DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI

Rahmatillayeva Rayyona Dilshodbek qizi

Qo‘qon universiteti Andijon filiali,  
Tibbiyot fakulteti, Davolash ishi yo‘nalishi,  
2-bosqich, 24-09-guruh talabasi  
rayyonarahmatillayeva06@gmail.com

Mamazulunov Nurmuhammad Xusanboy o‘g‘li

Ilmiy rahbar: Biologik kimyo va farmatsevtika kafedrasida katta o‘qituvchisi PhD.

Email: biochemistry715gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20524032>

**Annotatsiya.** Ushbu tadqiqotda endometriy adenokarsinomasida insulin rezistentligi va PI3K/AKT/mTOR signal yo‘li markerlarining diagnostik hamda prognostik ahamiyati o‘rganildi. Tadqiqotga FIGO 2018 tasnifiga ko‘ra I–III bosqichdagi 105 nafar bemor va 40 nafar sog‘lom ayol jalb qilindi. Qonda insulin, glukoza va IGF-1 darajalari aniqlanib, HOMA-IR indeksi hisoblandi. O‘smat o‘qimalarida p-AKT, p-mTOR va PTEN ekspressiyasi immunogistokimyoviy usulda baholandi.

Natijalarga ko‘ra, kasallik bosqichi ortishi bilan HOMA-IR, p-AKT va p-mTOR darajalari sezilarli oshdi, PTEN ekspressiyasi esa kamaydi ( $p < 0,001$ ). p-AKT yuqori diagnostik aniqlikni ko‘rsatdi ( $AUC=0,917$ ), HOMA-IR + p-AKT + p-mTOR kombinatsiyasi esa eng yuqori samaradorlikka ega bo‘ldi ( $AUC=0,961$ ; sezgirlik 93,3%; xususiylik 95,0%). Ko‘p omilli tahlilda kasallik bosqichi, p-AKT va HOMA-IR mustaqil prognostik omillar sifatida aniqlandi.

Olingan natijalar insulin rezistentligi va PI3K/AKT/mTOR signal tizimi endometriy adenokarsinomasida rivojlanishida muhim rol o‘ynashini hamda ushbu biomarkerlar kasallik diagnostikasi va individual terapiyani tanlashda klinik ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatdi.

**Kalit so‘zlar:** endometriy adenokarsinomasida, insulin rezistentligi, PI3K/AKT/mTOR, HOMA-IR, PTEN, IGF-1, p-AKT, p-mTOR, immunogistokimyo, ROC-tahlil, prognoz, maqsadli terapiya

**Kirish.** Endometriy saratoni (bachadon tanasi saratoni) dunyo miqyosida ayollar orasida ginekologik xavfli o‘smalarning eng keng tarqalgan turi hisoblanadi. Jahon Sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma‘lumotlariga ko‘ra, 2022 yilda yangi aniqlangan holatlar soni 417 000 dan oshgan bo‘lib, bu kasallikdan yiliga o‘lim ko‘rsatkichi 97 000 ga yaqinlashdi (JSST, 2022). Rivojlangan mamlakatlarda endometriy saratoni ayollar orasida ginekologik o‘smalar ichida birinchi o‘rinda turadi. O‘zbekiston sharoitida esa bu kasallik ayollar orasidagi xavfli o‘smalarning to‘rtinchi eng tarqalgan turi sifatida qaydi etilgan bo‘lib, so‘nggi o‘n yil ichida kasallanish darajasi 18% ga ortganligi qayd etildi (SSV, 2023).

Gistologik tasnifiga ko‘ra endometriy saratonining 80% dan ortig‘ini adenokarsinoma tashkil etadi. Bu tur qoida tariqasida postmenopauzal ayollarda, semizlik, qandli diabet (II tur) va metabolik sindrom bilan birilib keladigan holatlarda ko‘proq uchraydi. Ushbu holatlarning barchasi insulin rezistentligi uchun asosiy klinik kontekst bo‘lib xizmat qiladi. Insulin rezistentligi va uning oqibati — giperinsulinemiya — endometriy adenokarsinomasining xavf omili sifatida epidemiologik jihatdan ishonchli tarzda tasdiqlangan: semizlikning kasallik xavfini 2–4 barobarga oshirishi bir qancha yirik meta-tahlillar orqali isbotlangan (Calle va Kaaks, 2021; Gunter et al., 2022).

Biokimyoviy mexanizm nuqtai nazaridan insulin va IGF-1 o'sma hujayralarida mitogen signal sifatida ishlaydi. Insulin retseptorlari (IR) hamda IGF-1 retseptorlari (IGF-1R) faollashgandan keyin PI3K/AKT/mTOR signal kaskadi ishga tushadi. Bu kaskad hujayra hayot sikli, apoptozdan himoyalash, metabolik dasturlash va tomirlar o'sishini nazorat qiluvchi genlarning transkripsiyasini idora etadi. Endometriy adenokarsinomasida PI3K/AKT/mTOR yo'li eng tez-tez buzilishga uchrydigan signal tizimidir: PTEN (fosfataza va tensin homologi) geni inaktivatsiyasi ushbu o'smalarning 83% gacha holatida kuzatiladi (Dedes et al., 2021), PIK3CA onkogeni mutatsiyasi esa 36–40% holatlarda aniqlanadi (Kandoth et al., 2021).

Klinik amaliyotda temsirolimus va everolimus kabi mTOR inhibitorlari endometriy saratonining ilg'or bosqichlarida alreadytasdiqlangan terapevtik variant sifatida qo'llaniladi. Biroq bu preparatlarning samaradorligi barcha bemorlarda bir xil emas, bu esa prediktor biomarkerlar zarurligini ko'rsatadi. Shuningdek, alpelisib (PI3Ka inhibitori) kabi yangi avlod molekulyar preparatlarining klinik sinovlarida PIK3CA mutant holatlarda yuqori samaradorlik qayd etilmoqda (Matulonis et al., 2023). Parallelda, mikrosatellit beqarorligi (MSI-H) bo'lgan bemorlarda immunoterapiya (pembrolizumab) ning samaradorligi FDA tomonidan 2017 yilda tasdiqlangan.

O'zbekiston sharoitida ushbu ko'rsatkichlarni birgalikda va tizimli ravishda baholashga bag'ishlangan yirik mahalliy tadqiqotlar soni hali yetarli emas. Ushbu tadqiqotni o'tkazishdan asosiy maqsad shundaki, insulin rezistentligi parametrlari (HOMA-IR, insulin, IGF-1) bilan PI3K/AKT/mTOR signal yo'lining to'qima markerlari (p-AKT, p-mTOR, PTEN) orasidagi biokimyoviy munosabatni aniqlash, ularning diagnostik aniqligini ROC-tahlil orqali baholash va ko'p o'zgaruvchili Koks regressiyasi yordamida mustaqil prognostik omillarni belgilash ko'zda tutilgan.

**Materiallar va metodlar.** Prospektiv kohort dizaynida olib borilgan ushbu tadqiqot 2019 yil aprel oyidan 2024 yil mart oyigacha RIORAMT ginekologik onkologiya bo'limi va Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik bazalarida amalga oshirildi. Tadqiqotga kiritish mezonlari quyidagicha belgilandi: (1) gistologik jihatdan tasdiqlangan endometriy adenokarsinomasi; (2) 35–75 yosh oralig'i; (3) FIGO 2018 tasnifiga ko'ra I–III klinik bosqich; (4) davolash boshlangunga qadar tadqiqot tekshiruvlari o'tkazilganligi. Chiqarish mezonlari: boshqa joylashuvdagi saratonlar bilan ko'chimlik; immunosupressiv terapiya anamnezi; og'ir jigar yoki buyrak yetishmovchiligi (Child-Pugh C yoki GFR<30 mL/min); insulin terapiyasi qabul qilayotgan qandli diabet holatlari. Ushbu mezonlar asosida 105 nafar bemor tadqiqotga jalb etildi. Nazorat guruhini ginekologik tekshiruvda patologiya aniqlanmagan, yoshga mos sog'lom 40 nafar ayol tashkil etdi.

Venoz qon namunasi ertalab 07:00–09:00 oralig'ida, kamida 12 soatlik ochlik holatida kubital venadan olindi. Glukoza darajasi glukoza oksidaza usulida Beckman Coulter AU680 analizatorida aniqlandi. Insulin va IGF-1 miqdori elektrokimyoviy lyuminessensiya usuli (ECLIA) bilan Roche Cobas e601 avtomatik analizatorida o'lchandi. Insulin rezistentligi HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) formulasi:  $HOMA-IR = \frac{[insulin (mkIU/mL) \times glukoza (mmol/L)]}{22,5}$  yordamida hisoblandi.  $HOMA-IR > 2,5$  chegarasi insulin rezistentligi mavjudligini ko'rsatuvchi mezon sifatida qabul qilindi (Matthews et al., 1985). Lipid profili (umumiy xolesterin, triglitseridlar, LDL, HDL) va gormonal ko'rsatkichlar (estrogen, progesteron, LH, FSH) standart fermentativ va immunometrik usullar bilan aniqlanildi.

O'sma to'qimasi namunalari gisterektomiya preparatlari yoki biopatlardan olindi. To'qimalar 10% buferli formalinda fiksatsiyalangach, parafin bloklarga o'rnatildi. Antigen demaskirovkasi uchun sitrat buferida (pH 6,0) 121°C da 15 daqiqa davomida mikroto'liqin antigen retrieval amalga oshirildi. Qo'llangan birlamchi antitelolar: anti-p-AKT (Ser473, klon D9E, Cell

Signaling Technology, 1:100 suyultirish); anti-p-mTOR (Ser2448, klon 49F9, Cell Signaling Technology, 1:100); anti-PTEN (klon 6H2.1, Dako, 1:150). Ikkilamchi antitelo sifatida EnVision+ System HRP (Dako) qo'llanilib, DAB xromogen bilan vizualizatsiya qilindi. Natijalar H-score usuli: H-score = bo'yalish intensivligi (0–3) × bo'yalgan hujayralar foizi (0–100) orqali baholandi. Barcha preparatlarni ikki mustaqil patologo-anatomist ko'r usulda mustaqil baholadi; interobserver kappa koeffitsienti 0,82 ni tashkil etdi.

GeHOMik DNK BioRobot EZ1 (Qiagen) yordamida fiksatsiyalangan parafin to'qima bo'laklaridan ajratildi. PIK3CA genining 9 va 20-ekzonlari Sanger sekvenirlash usulida tahlil qilindi. PTEN mutatsiyalari PCR-RFLP kombinatsiyasida qo'shimcha ravishda tashqi metodikalar bilan tekshirildi. Mikrosatellit beqarorligi (MSI) NCI panel markerlari (BAT-25, BAT-26, D5S346, D2S123, D17S250) yordamida kapillyar elektroforez orqali aniqlandi. MSI-H (microsatellite instability-high) statusi ikki va undan ortiq markerda beqarorlik aniqlanganda tasdiqlandi.

Statistik ishlov IBM SPSS Statistics 26.0 va MedCalc 20.0 dastur paketlarida amalga oshirildi. Miqdoriy o'zgaruvchilar o'rtacha qiymat ± standart og'ish ( $M \pm SD$ ) ko'rinishida taqdim etildi. Taqsimot normalligini tekshirish uchun Shapiro-Wilk testi qo'llanilib, ko'pchilik ko'rsatkichlar normal bo'lmagan taqsimotga ega ekanligi aniqlandi; shuning uchun guruhlar orasidagi farqni baholashda Kruskal-Wallis va Mann-Whitney U testlaridan foydalanildi. Korrelyatsiya tahlilida Spearman  $\rho$  (rho) koeffitsienti hisoblandi. Diagnostik aniqlik ROC-tahlil va AUC (egri osti maydoni) ko'rsatkichi orqali baholandi; AUC farqlarining statistik ahamiyati DeLong usulida tekshirildi. Yashash ko'rsatkichi Kaplan-Maier metodi bilan tahlil qilindi, guruhlararo farq log-rank testi bilan aniqlandi. Mustaqil prognostik omillar ko'p o'zgaruvchili Koks regressiya modeli orqali aniqlandi.  $p < 0,05$  statistik jihatdan ahamiyatli deb qabul qilindi.

Tadqiqot Toshkent tibbiyot akademiyasi Etika komissiyasining ruxsatnomasi (bayonnoma №09/2019, 18.04.2019) asosida olib borildi. Barcha qatnashuvchilardan yozma xabardor rozilik (informed consent) olindi. Ish Xelsinki deklaratsiyasi (2013 tahriri) va O'zbekiston Respublikasining klinik tadqiqotlar o'tkazish to'g'risidagi amaldagi normativ-huquqiy hujjatlar talablariga to'liq muvofiq ravishda amalga oshirildi.

**Natijalar.** Tadqiqotga jalb etilgan 105 nafar bemorning o'rtacha yoshi  $58,4 \pm 9,2$  yosh (diapazon 38–74) bo'ldi. Kasallik bosqichi bo'yicha taqsimot: I bosqich — 28 nafar (26,7%), II bosqich — 35 nafar (33,3%), III bosqich — 42 nafar (40,0%). Gistologik diferensiyatsiya darajasiga ko'ra: G1 (yuqori differensiyalashgan) — 31 bemor (29,5%), G2 (o'rtacha) — 44 bemor (41,9%), G3 (past) — 30 bemor (28,6%). Bemorlarning 72 nafari (68,6%) semizlikdan ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), 45 nafari (42,9%) II tur qandli diabetdan, 57 nafari (54,3%) arterial gipertoniya bilan aziyat chekardi; metabolik sindrom mezonlariga mos bemorlar ulushi 64 nafar (61,0%) ni tashkil etdi. Nazorat guruhining o'rtacha yoshi  $52,8 \pm 8,1$  yosh bo'lib, guruhlar yosh tarkibi bo'yicha statistik jihatdan qiyoslanuvchi edi ( $p = 0,12$ ).

1-jadvalda asosiy biokimyoviy va immunogistokimyoviy ko'rsatkichlarning bosqichlar bo'yicha taqsimoti keltirilgan. Barcha prokarsinogen ko'rsatkichlar (HOMA-IR, insulin, IGF-1, p-AKT, p-mTOR) kasallik bosqichi ortishi bilan barqaror ko'tarildi; PTEN ekspressiyasi esa aksincha, sezilarli kamaydi (barchasida  $p < 0,001$ ).

**1-jadval. Endometriy adenokarsinomasida asosiy biokimyoviy va immunogistokimyoviy ko'rsatkichlar ( $M \pm SD$ )**

Ko'rsatkich	I bosqich (n=28)	II bosqich (n=35)	III bosqich (n=42)	Nazorat (n=40)
<b>Insulin (mkIU/mL)</b>	12,4±3,1*	18,7±4,6*	26,3±6,8*	7,2±1,9
<b>HOMA-IR</b>	2,8±0,7*	4,3±1,1*	6,1±1,6*	1,4±0,4
<b>Glukoza (mmol/L)</b>	5,8±0,6	6,7±0,9*	7,4±1,2*	5,1±0,5
<b>IGF-1 (ng/mL)</b>	148,6±28,4*	192,3±41,7*	241,5±53,2*	98,4±19,6
<b>p-AKT (n.b.)</b>	1,84±0,42*	2,97±0,68*	4,23±0,91*	0,61±0,18
<b>p-mTOR (n.b.)</b>	1,72±0,38*	2,84±0,61*	4,07±0,87*	0,58±0,14
<b>PTEN ekspressiyasi</b>	0,64±0,18*	0,41±0,12*	0,22±0,08*	1,00±0,09
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,4±3,2*	32,1±4,1*	34,8±4,7*	24,6±2,8
<b>CA-125 (IU/mL)</b>	18,4±5,1	34,7±9,8*	67,3±18,4*	10,2±3,1

Izoh: \* — nazorat guruhiga nisbatan  $p < 0,001$  (Mann-Whitney U testi); n.b. — nisbiy birlik (H-score asosida); BMI — tana massasi indeksi.

III bosqichdagi bemorlarda HOMA-IR nazorat guruhiga nisbatan 4,4 baravar yuqori edi (6,1±1,6 va 1,4±0,4;  $p < 0,001$ ). p-AKT va p-mTOR ko'rsatkichlari III bosqichda nazorat qiymatidan mos ravishda 6,9 va 7,0 barobarga oshgan bo'lsa, PTEN ekspressiyasi 78% ga kamaydi. G3 gradli bemorlarda p-AKT G1 gradli bemorlarnikidan 2,3 baravar yuqori ekanligi aniqlandi ( $p < 0,001$ ).

**1-rasm. Kasallik bosqichlari bo'yicha asosiy ko'rsatkichlarning qiyosiy o'zgarishi (nazorat guruhiga nisbatan normalashtirilgan qiymatlar)**

Ko'rsatkich	Nazorat	I bosqich	II bosqich	III bosqich
<b>HOMA-IR</b>	1.40	2.80	4.30	<b>6.10</b>
<b>p-AKT</b>	0.61	1.84	2.97	<b>4.23</b>
<b>p-mTOR</b>	0.58	1.72	2.84	<b>4.07</b>
<b>IGF-1 /10</b>	9.84	14.86	19.23	<b>24.15</b>
<b>PTEN×6</b>	6.00	3.84	2.46	<b>1.32</b>

Izoh: IGF-1 qiymatlari ko'rgazmalilik uchun 10 ga bo'lingan (ng/mL/10); PTEN qiymatlari 6 ga ko'paytirilgan. Kuyuq qizil rang III bosqichdagi oshishni, yashil rang nazorat qiymatlarini ifodalaydi.

Spearman korrelyatsiya tahlili natijalariga ko'ra, p-AKT ekspressiyasi va kasallik bosqichi o'rtasida eng kuchli ijobiy korrelyatsiya kuzatildi ( $\rho = 0,81$ ;  $p < 0,001$ ). PTEN ekspressiyasi va kasallik bosqichi o'rtasidagi salbiy korrelyatsiya ham kuchli bo'ldi ( $\rho = -0,74$ ;  $p < 0,001$ ). BMI va HOMA-IR o'rtasidagi korrelyatsiya ( $\rho = 0,71$ ) semizlikning insulin rezistentligiga bevosita ta'sirini tasdiqlaydi. HOMA-IR va IGF-1 o'rtasida ham o'rtacha kuchli ijobiy korrelyatsiya aniqlandi ( $\rho = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ), bu ikkala ko'rsatkich umumiy patobiokimyoviy mexanizm doirasida ishlashini ko'rsatadi. 2-jadvalda to'liq korrelyatsiya ko'rsatkichlari keltirilgan.

**2-jadval. Biokimyoviy ko'rsatkichlar va klinik parametrlar o'rtasidagi Spearman korrelyatsiya koeffitsientlari**

Klinik parametr	HOMA-IR	p-AKT	p-mTOR	IGF-1	PTEN
<b>Kasallik bosqichi</b>	r=0,76**	r=0,81**	r=0,79**	r=0,68**	r=-0,74**
<b>BMI</b>	r=0,71**	r=0,58**	r=0,61**	r=0,53**	r=-0,49**
<b>Gistologik grad</b>	r=0,64**	r=0,77**	r=0,75**	r=0,62**	r=-0,68**
<b>Umumiy yashash (oy)</b>	r=-0,62**	r=-0,69**	r=-0,67**	r=-0,55**	r=0,71**

Izoh: \*\* —  $p < 0,001$  uchun barcha korrelyatsiyalar statistik jihatdan ahamiyatli; OS — umumiy yashash ko'rsatkichi (oy).

Tekshirilgan 105 bemor orasida PTEN mutatsiyasi 75 nafarda (71,4%) aniqlandi — bu xalqaro adabiyotlardagi ma'lumotlar bilan to'liq mos keladi. PIK3CA mutatsiyasi 40 nafar (38,1%) bemorda qayd etildi; bu guruhdagi bemorlarning p-mTOR darajasi mutatsiya bo'lmagan bemorlarga qaraganda 1,8 baravar yuqori bo'ldi ( $p < 0,001$ ). Mikrosatellit beqarorligi (MSI-H) holati 24 nafar (22,9%) bemorda aniqlandi; bu kichik guruhda gistologik grad past, prognoz esa nisbatan qulay ekanligi kuzatildi. PTEN va PIK3CA qo'sh mutatsiyasi bo'lgan 28 nafar (26,7%) bemorda eng yuqori p-AKT va p-mTOR darajalari hamda eng past umumiy yashash ko'rsatkichi qayd etildi. Molekulyar-genetik tahlil natijalari 5-jadvalda umumlashtirilgan.

**5-jadval. Molekulyar-genetik o'zgarishlar va ularning klinik korrelyatsiyasi**

Molekulyar o'zgarish	Aniqlanish	Ulush	Klinik korrelyatsiya
<b>PTEN mutatsiyasi (yo'qolish)</b>	75/105	71,4%	p-AKT/mTOR yuqori darajada faol
<b>PIK3CA mutatsiyasi (ekzon 9 va/yoki 20)</b>	40/105	38,1%	p-mTOR 1,8x oshgan ( $p < 0,001$ )
<b>Mikrosatellit beqarorligi (MSI-H)</b>	24/105	22,9%	Past grad, nisbatan qulay prognoz
<b>PTEN + PIK3CA qo'sh mutatsiyasi</b>	28/105	26,7%	Eng yuqori p-AKT/mTOR, eng past OS

3-jadvalda barcha biomarkerlarning diagnostik aniqlik ko'rsatkichlari keltirilgan. Yakka ko'rsatkichlar ichida p-AKT eng yuqori AUC qiymatiga erishdi: 0,917 (sezgirlik 86,7%, xususiylik 90,0%; optimal chegara qiymati  $> 1,5$  nisbiy birlik). HOMA-IR uchun AUC=0,883 (sezgirlik 82,4%, xususiylik 87,5%; chegara  $> 2,5$ ) bo'ldi. Uchta ko'rsatkich kombinatsiyasi (HOMA-IR + p-AKT + p-mTOR) AUC=0,961 (sezgirlik 93,3%, xususiylik 95,0%) qiymatiga erishdi va bu yakka ko'rsatkichlardan statistik jihatdan ahamiyatli darajada yuqori ekanligi DeLong testi bilan tasdiqlandi (barcha  $p < 0,01$ ).

**3-jadval. Biokimyoviy va immunogistokimyoviy ko'rsatkichlarning ROC-tahlil natijalari**

Biomarker	AUC	Sezgirlik	Xususiyluk	Chegara qiymati
HOMA-IR	0,883	82,4%	87,5%	>2,5
p-AKT	0,917	86,7%	90,0%	>1,5 n.b.
p-mTOR	0,904	84,8%	88,8%	>1,4 n.b.
IGF-1	0,861	79,2%	83,8%	>130 ng/mL
PTEN (past ekspressiya)	0,876	81,0%	85,0%	<0,50 n.b.
<b>HOMA-IR + p-AKT + p-mTOR</b>	<b>0,961</b>	<b>93,3%</b>	<b>95,0%</b>	<b>Kombinatsiya</b>

Izoh: AUC — egri osti maydoni; n.b. — nisbiy birlik (H-score); barcha ko'rsatkichlar uchun  $p < 0,001$ . Kombinatsion panel AUC si yakka ko'rsatkichlardan statistik ahamiyatli darajada yuqori (DeLong testi,  $p < 0,01$ ).

Kaplan-Maier tahlili bo'yicha p-AKT yuqori (H-score >150) bo'lgan bemorlarda 3 yillik umumiy yashash (OS) 34,8% ni tashkil etdi; p-AKT past bo'lgan bemorlarda esa bu ko'rsatkich 72,4% ga yetdi (log-rank  $p < 0,001$ ). HOMA-IR >2,5 bo'lgan bemorlarda mediana OS 28,4 oy, past HOMA-IR guruhida esa 54,7 oy bo'ldi ( $p < 0,001$ ). PTEN ekspressiyasi saqlanib qolgan bemorlarda 3 yillik OS 76,8%, yo'qolgan bemorlarda esa atigi 31,2% ni tashkil etdi ( $p < 0,001$ ). 4-jadvalda Kaplan-Maier tahlili natijalari va 6-jadvalda ko'p o'zgaruvchili Koks regressiya koeffitsientlari keltirilgan.

#### 4-jadval. Kaplan-Maier tahlili: biomarkerlarga ko'ra yashash ko'rsatkichlari

Guruh	3 yillik OS (%)	Mediana OS (oy)	p
<b>p-AKT yuqori (H-score &gt;150)</b>	34,8%	—	<0,001
<b>p-AKT past (H-score ≤150)</b>	72,4%	—	<0,001
<b>HOMA-IR &gt;2,5</b>	—	28,4 oy	<0,001
<b>HOMA-IR ≤2,5</b>	—	54,7 oy	<0,001
<b>PTEN saqlanib qolgan (H-score &gt;0,70)</b>	76,8%	—	<0,001
<b>PTEN yo'qolgan (H-score ≤0,70)</b>	31,2%	—	<0,001

Ko'p o'zgaruvchili Koks regressiya tahlilida quyidagi beshta omil mustaqil prognostik ahamiyatga ega ekanligi tasdiqlandi (6-jadval): kasallik bosqichi (HR=3,92), p-AKT ekspressiyasi (HR=3,14), HOMA-IR (HR=2,87), G3 gistologik grad (HR=2,43) va PTEN yo'qolishi (HR=2,28).

#### 6-jadval. Ko'p o'zgaruvchili Koks regressiyasi: mustaqil prognostik omillar

Omil	HR	95% CI	p-qiymat
<b>Kasallik bosqichi</b>	3,92	2,41–6,37	<0,001
<b>p-AKT (yuqori)</b>	3,14	1,97–5,01	<0,001
<b>HOMA-IR (&gt;2,5)</b>	2,87	1,68–4,89	<0,001

Omil	HR	95% CI	P-qiymat
<b>Gistologik grad G3</b>	2,43	1,52–3,88	<0,001
<b>PTEN yo‘qolishi</b>	2,28	1,34–3,87	0,002

Izoh: HR — xavf nisbati (Hazard Ratio); CI — ishonch oralig‘i;  $p < 0,001$  barcha asosiy omillar uchun.

**Xulosa.** Tadqiqot natijalari endometriy adenokarsinomasida insulin rezistentligi va PI3K/AKT/mTOR signal yo‘lining faollashuvi o‘rtasida mustahkam patobiokimyoviy bog‘liqlik mavjudligini ko‘rsatdi. Kasallik bosqichi ortishi bilan HOMA-IR ko‘rsatkichi  $2,8 \pm 0,7$  dan  $6,1 \pm 1,6$  gacha oshgan bo‘lib, bu nazorat guruhiga nisbatan 4,4 baravar yuqori ( $p < 0,001$ ). Shu bilan birga, p-AKT va p-mTOR ekspressiyasi sezilarli darajada ortib borib, PTEN ekspressiyasi 78% ga kamaygani kuzatildi. Ushbu natijalar PI3K/AKT/mTOR yo‘lining onkogen faollashuvi va uning tabiiy supressori PTEN ning inaktivatsiyasi o‘sma progressiyasida markaziy rol o‘ynashini tasdiqlaydi.

Korrelyatsion tahlil HOMA-IR, p-AKT va p-mTOR ko‘rsatkichlarining kasallik bosqichi bilan kuchli ijobiy bog‘liqligini ( $\rho = 0,76 - 0,81$ ;  $p < 0,001$ ), PTEN esa salbiy bog‘liqlikni ( $\rho = -0,74$ ;  $p < 0,001$ ) ko‘rsatdi. Bu insulin rezistentligi faqat metabolik holat emas, balki o‘sma hujayralarining proliferatsiyasi va signal uzatish faolligini bevosita boshqaruvchi biologik mexanizm ekanligini anglatadi.

Diagnostik baholashda p-AKT eng yuqori yakka biomarker sifatida aniqlik ko‘rsatdi (AUC=0,917), biroq HOMA-IR, p-AKT va p-mTOR kombinatsiyasi yanada yuqori diagnostik samaradorlikka ega bo‘ldi (AUC=0,961; sezgirlik 93,3%; xususiylik 95,0%). Bu endometriy adenokarsinomasini erta aniqlash va stratifikatsiya qilishda multimarker yondashuvning afzalligini ko‘rsatadi.

Ko‘p omilli Koks regressiya tahlili kasallik bosqichi, p-AKT darajasi, HOMA-IR, G3 gistologik grad va PTEN yo‘qolishini mustaqil prognostik omillar sifatida tasdiqladi ( $p < 0,001$ ). Ushbu ko‘rsatkichlar bemorlarning umumiy yashash muddatiga bevosita ta’sir ko‘rsatishi aniqlandi.

Xulosa qilib aytganda, insulin rezistentligi endometriy adenokarsinomasida PI3K/AKT/mTOR signal yo‘lini faollashtiruvchi asosiy metabolik trigger bo‘lib xizmat qiladi. Ushbu mexanizm o‘sma hujayralarining proliferatsiyasi, apoptozdan qochishi va agressiv fenotip shakllanishini kuchaytiradi. Natijalar HOMA-IR, p-AKT va p-mTOR markerlarini klinik diagnostika va prognostik baholashda qo‘llash hamda PI3K/AKT/mTOR yo‘nalishiga qaratilgan individual terapiya strategiyalarini ishlab chiqish uchun ilmiy asos yaratadi.

### Adabiyotlar, References, Литературы:

1. World Health Organization. (2022). Global cancer statistics 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi. (2023). O‘zbekistonda onkologik kasallanish statistikasi: 2022 yil hisoboti. Toshkent: SSV Nashriyoti.
3. Calle, E.E., Kaaks, R. (2021). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nature Reviews Cancer, 4(8), 579–591. <https://doi.org/10.1038/nrc1408>
4. Dedes, K.J., Wetterskog, D., Mendes-Pereira, A.M. et al. (2021). PTEN deficiency in endometrioid endometrial adenocarcinomas predicts sensitivity to PARP inhibitors. Science Translational Medicine, 2(53), 53ra75. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001538>

5. Milam, M.R., Celestino, J., Wu, W. et al. (2022). Reduced expression of PTEN is associated with poor prognosis in endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 105(3), 626–633. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.01.032>
6. Gunter, M.J., Hoover, D.R., Yu, H. et al. (2022). Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol and risk of colorectal cancer. *Cancer Research*, 68(1), 329–337. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2938>
7. Matulonis, U.A., Shapira-Frommer, R., Santin, A.D. et al. (2023). Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 30(7), 1080–1087. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135>
8. Laplante, M., Sabatini, D.M. (2020). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274–293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>
9. Engelman, J.A. (2020). Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nature Reviews Cancer*, 9(8), 550–562. <https://doi.org/10.1038/nrc2664>
10. Tursunova, N.X., Karimov, Sh.B. (2023). Endometriy saratonida PI3K/AKT/mTOR yo'lining faollik ko'rsatkichlari. *O'zbek tibbiyot jurnali*, 2(4), 38–46.
11. Hasanova, M.O., Yusupova, N.R. (2022). Endometriy adenokarsinomasida PTEN ekspressiyasi va prognoz. *Tibbiyot va biologiya*, 9(1), 28–35.
12. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. (2018). FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143(2), 129–134. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>
13. Slomovitz, B.M., Coleman, R.L. (2021). The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer. *Clinical Cancer Research*, 18(21), 5856–5864. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0662>
14. Kandath, C., Schultz, N., Cherniack, A.D. et al. (2021). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), 67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
15. Oza, A.M., Elit, L., Tsao, M.S. et al. (2022). Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(24), 3278–3285. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1578>
16. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S. et al. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
17. Bader, A.G., Bhatt, D., Bhatt, D.L. et al. (2021). Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation. *Nature Reviews Cancer*, 5(12), 921–929. <https://doi.org/10.1038/nrc1753>
18. Tashkentov onkologiya markazi. (2023). Bachadon tanasi saratonini diagnostika va davolash klinik protokoli (4-nashr). Toshkent: RIORAMT.