

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАЛЛАЕВ МАКСУД МУҲАММАДИЕВИЧ

**МЕЪДА САРАТОНИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ
МОРФОЛОГИК-МОЛЕКУЛЯР АСОСЛАРИ**

**14.00.15 – Патологик анатомия
14.00.14 - Онкология**

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Маллаев Максуд Мухаммадиевич

Меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг

морфологик-молекуляр асослари..... 3

Маллаев Максуд Мухаммадиевич

Морфологическо-молекулярные основы диагностики

и лечения рака желудка..... 29

Mallaev Maksud Muhammadievich

Morphological and molecular basis of diagnosis

and treatment of stomach cancer..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 63

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАЛЛАЕВ МАКСУД МУХАММАДИЕВИЧ

**МЕЪДА САРАТОННИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ
МОРФОЛОГИК-МОЛЕКУЛЯР АСОСЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

14.00.14 - Онкология

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.DSc/Tib701 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Турсунов Хасан Зияевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юсупбеков Аброрбек Ахмаджонович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нишанов Данияр Анарбаевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Манекенова Кенжекыз Боранбаевна

тиббиёт фанлари доктори, профессор (Қозоғистон Республикаси)

Sachin Marda

тиббиёт фанлари доктори, профессор (Ҳиндистон)

Етакчи ташкилот:

Едитепе университети (Туркия)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019. Tib .30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Илмий даража берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даража берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Дж.Усманов

Илмий даража берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, биология фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда морфо-молекуляр ҳамда клиник онкологиянинг жадал ривожланиши, замонавий тиббий технологияларнинг яратилиши ва даволаш усулларининг такомиллашиши натижасида тиббиётда, шу билан биргаликда онкология соҳасида кўплаб изланишлар олиб борилмоқда. Охирги юз йилликда шу даражада кўп маълумотлар базаси шаклландики, буларни клиник аҳамиятлари ҳақида таҳлиллар ҳалигача етарли эмас. Шу билан биргаликда молекуляр ташхисларнинг ирқ ва регион бўйича фарқли натижалар беришини инобатга олган ҳолда, худудимиз популяциясидаги кўрсаткичлари ҳали ўрганилмаган. Меъда саратони дунёда ўлим кўрсаткичи бўйича етакчи ўринни эгаллаб турибди. Статистик маълумотларга кўра «...Шарқий Осиё минтақаси касаллик учраши бўйича етакчилик қилади. Ўлим кўрсаткичининг пастлиги бўйича Шимолий Америка, Европа ҳамда марказий Америка, хусусан Мексико, Куба, Порте Рико давлатлари етакчидирлар...»¹. Ваҳоланки, учраш даражаси Россияда, Марказий ва шарқий Осиё ва баъзи Лотин Америка давлатларида мунтазам юқориликча қолмоқда. 5 йиллик яшовчанлик ривожланган давлатларда 30% ва ривожланаётган давлатларда 20%ни кўрсатмоқда. Меъда саратонини эрта босқичларида специфик патогномик симптомлари бўлмаслиги беморларнинг кеч босқичларида ташхис қўйилишига сабаб бўлади. Шу билан биргаликда ихтисослашган тиббий хизматнинг сифати, даволаш самарадорлиги ва натижаларини такомиллаштириш фундаментал тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада меъда саратони хужайраларида микромуҳит тузилмасини ўсмани гистологик тури ва жойлашишига боғлиқлиги, меъда саратонига хос биологик маркерларни даволаш самарадорлигини башоратлашдаги ўрнини ҳамда меъда саратони патологик ангиогенезида VEGF экспрессияси ва ўсмадаги микротомирлар зичлигини тадқиқ қилиш ҳамда нуклеар тиббиёт ва радиологик текширув усулларини меъда саратони ташхисида патологик ўчоқлар фаоллик даражасини гистологик хулосаларга кўра аҳамиятини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тизимини жаҳон андозаси талабларига мослаштириш, жумладан, патологик ҳолатларда тўғри мақсадга йўналтирилган тадқиқотларни ўтказишга қаратилган муайян чоратадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини

¹ Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H., et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2019; 118:4024–4035

янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 16 июндаги ПҚ-283-сон «Аҳолига тез тиббий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш тўғрисида»ги қарорлар ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of Hawaii, Johns Hopkins University (АҚШ); University of Cambridge (Буюк Британия); University Hospital Regensburg, University of Leipzig, Kiel University (Германия); University of Bordeaux (Франция); Netherlands Cancer Institute (Голландия); University of Porto (Португалия); Jagiellonian University (Польша); Hamedan University of Medical Sciences (Эрон); Nantong University (Хитой); Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштириш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.hawaii.edu, www.jhu.edu, www.cam.ac.uk, www.ukr.de, www.uni-leipzig.de, www.uni-kiel.de, www.u-bordeaux.fr, www.avl.nl, www.up.pt, www.uj.edu.pl, www.en.umsha.ac.ir, www.en.ntu.edu.cn сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: сурункали оғрикни даволашда меъданинг диффуз ирсий саратонининг генетикаси, биологик механизмлари ва даволашга замонавий ёндошув тактикасининг тартиби баҳоланган (University Hospital Regensburg (Германия)); меъда саратонининг эрта босқичларида хавф белгиларни башоратлашнинг бирлашган алгоритми ишлаб чиқилган University of Hawaii (АҚШ); in vivo шароитида ўпканинг ривожланишининг янги замонавий хусусиятларининг тажриба шароитида баҳолаш тартиби ишлаб чиқилган University of Cambridge (Буюк Британия); ex vivo шароитида хужайравий ва хужайрасиз шароитида ўпканинг мезазланишини хужайра матриксларида баҳоланган Houston Methodist Hospital Research Institute (АҚШ); меъда саратонини метастазланишини бошқаришда кодланмаган РНК ўрни ва аҳамияти исботланган University of Nantong (Хитой); меъда саратонининг турғун бўлмаган EGFR, FGFR2, HER2 и MET прогностик биомаркерларининг ўрни исботланган (University of Kiel (Германия); жароҳатланиш ва шикастланишдан кейинги меъданинг функционал ҳолатини тикланишини молекуляр, иммун, гуморал ва биоинженерия усулларида ёндошуви ишлаб чиқилган Perinatal Institute (Буюк Британия); (University of Catania, Италия); меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асослари такомиллаштирилган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштиришда қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: меъда саратони патологик ангиогенезида VEGF экспрессияси ва ўсмадаги микротомирлар зичлигини тадқиқ қилиш; нуклеар тиббиёт ва радиологик текширув усулларида меъда саратони ташхисида патологик ўчоқлар фаоллик даражасини гистологик хулосаларга кўра аҳамиятини асослаш; ташхислаш ва даволаш самарадорлигига таълуқли биомаркерларни информативлигини инобатга олган ҳолда меъда саратонинг янги даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш; меъда саратони молекуляр-морфологик жихатларига асосланган комбинирланган даволаш усулларида такомиллаштириш.

Муоммонинг ўрганилганлик даражаси. Меъда саратонини ташхислашда клиник, инструментал ва молекуляр биологис усуллар ишлаб чиқилган бўлиб, мавжуд адабиётларда ва касалликнинг ташхисоти ва даволаши бўйича хорижий тавсияларда кенг тушинтирилган (M.K.Choi, 2017; A.Zulloa, 2020; P.V.Filip, 2018). Касалликнинг келиб чиқишида этиологик омилларнинг ўрни, касалликнинг молекуляр субтиплари ҳамда, иммуногистохимик рецепторлар комплекси патоморфологлар тарафидан жуда чуқур ўрганилган, аммо ушбу маълумотларнинг таҳлилий хулосалари айнан касалликни даволаш амалиётига кириб келмаган. Меъда саратонида субтиплари бўйича аниқланган рецепторлар комплексига мос равишда ҳозиргача кулф-калит тизимидаги даволаш стандартлари етарлича ўрганилмаган. (Ю.В.Консталанова, 2017; Owens, 2016; Lauren B. Smith, 2018; Shaun Rosebeck, 2017; Peter C. Lucas, 2021; McAllister-Lucas, 2016; Magdalena Witkowska, 2016; Piotr Smolewski, 2018; Scott R., 2017) илмий

ишларининг таҳлили меъда саратонининг молекуляр-патогенетик механизмлари, иммунотерапия даво чоралари истиқболлари бўйича батафсил тушинтирилган бўлсада, муаллифлар бу жараёнда ҳануз ўз ечимини қутаётган саволлар кўплигини таъкидлаб ўтишган (И.А. Королева, 2016; И.Л. Давыдкин, 2015; А.М. Осадчук, 2017; Zucca E, 2018; Cesare Hassan, 2018; Lorenzo Ridola, 2019; Alessandro Andriani 2018) ишларида меъда саратонида ҳозирги кунда мавжуд ёндашувлар муҳокама этилган ва ишлаб чиқилган. Уларда энг асосий даволаш стандартлари ичида олтин стандарт дея таъкидланган оператив даво ва босқичларига кўча кимёвий даво бўйича йўриқномалар келтирилган бўлсада, камчиликлари сифатида меъда саратонининг патоморфологик турлари ҳамда молекуляр таснифи бўйича ихтисосланган даво йўриқномалари мавжуд эмас. Ҳар бир беморда иммуногистохимик тадқиқот олиб боориш имкониятини мавжуд эканлигини ҳисобга олсак ва мазкур хулосалар бўйича даво чораларининг самарадорлиги, ҳамда иқтисодий фойдасини инобатга олганимизда, мамлакатимиз ҳудудида ушбу касалликни даволаш самарадорлиги ва шу билан бирга иқтисодий қулайликларини амалиётга тадбиқ қилиш ката аҳамиятга эгаллиги кўрсатиб ўтилган.

Ўзбекистонда турли соматик хасталикларнинг асорати натижасида ривожланадиган онкологик касалликларни турли йўналишларда ташхислаш ва даволаш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Р.Исроилов, 2023; Х.З.Турсунов, 2022; 2023; Нишанов, Д.А., 2023, Тилляшайхов М.Н., 2023), бироқ, меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини ўзининг ечимини топмаган.

Меъда саратонини ташхислаш ва даволашда молекуляр ташхислаш усулларини бевосита шифохонага олиб кириш ва амалий аҳамиятини кўрсатиб беришга алоҳида эътибор бериш лозим. Шу билан бирга, меъда саратонини даволаш ва ташхислашда патоморфологлар билан узвий боғлиқ ҳолда мултидисциплинар ёндошувни таъминловчи алгоритмни ишлаб чиқиш лозим.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасаси ёки илмий–тадқиқот ташкилотининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №005.01.1500216 «Инсон ва тажриба ҳайвонлар организми ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг ҳар хил патологик омиллар таъсиридаги функционал, метаболик ва структур ўзгаришларнинг ўзига хослиги ва уларни коррекциялаш йўллари ҳамда эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» (2018-2022 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади меъда саратони билан хасталанган беморларни ташхислаш ва даволаш натижаларини морфо-молекуляр жиҳатларини ўзига хос хусусиятларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

меъда саратони хужайраларида микромухит структурасини ўсмани гистологик тури ва локализациясига боғлиқлиги баҳолаш;

меъда саратонига хос биологик маркерларни даво самарадорлигини башорат қилишдаги ўрнини баҳолаш;

меъда саратони патологик ангиогенезида VEGF экспрессияси ва ўсмадаги микротомирлар зичлигини тадқиқ қилиш;

нуклеар тиббиёт ва радиологик текширув усулларини меъда саратони ташхисида патологик ўчоқлар фаоллик даражасини гистологик хулосаларга кўра аҳамиятини баҳолаш;

ташхислаш ва даволаш самарадорлигига таълуқли биомаркерларни информативлигини инобатга олган ҳолда меъда саратонинг янги даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

меъда саратони молекуляр-морфологик жихатларига асосланган комбинирланган даволаш усулларининг натижаларини таҳлил қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017 йилдан 2022 йилгача «Akfa medline» ва «New life Medical» нодавлат тиббиёт муассасаларида ташхислаш ва стационар шароитида даволанган 20 дан 79 ёшгача бўлган 110 нафар меъда саратони билан хасталанган беморларнинг ташхислаш ва даволаш натижалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштириш беморлар меъдасидан олинган гистологик материаллар олинган.

Тадқиқот усуллари. Меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштиришда клиник, эндоскопик, инструментал, патоморфологик, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

меъда саратонини эрта ташхислашда анъанавий ташхислаш усуллари билан биргаликда замонавий нуклеар тиббиёт технологияси ва янги морфо-молекуляр текширув усулларининг аҳамияти асосланган;

меъда саратонида ишончлилиқ натижа берувчи патоморфологик белгилар негизида юқори технологик ва ўсманинг гистологик хусусиятлари орасидаги муаносиблик асосида самарали клиник тактикани танлаш тартиби ишлаб чиқилган;

хужайравий микромуҳитни олинган натижалар асосида меъда саратонига хос VEGFP ва EGFR биологик маркерларнинг ўрни ва аҳамияти, касалликнинг патоморфологик хусусиятларини инобатга олган ҳолда даволаш тактикасини танлаш тартиби ишлаб чиқилган; меъда саратонида ўсмани таргет ва иммуногистокимёвий даволаш резистентлигини баҳолашда MUC ва CD10 биологик маркерларнинг ўрни исботланган;

меъда саратонида позитрон эмиссион томографияси/компютер томографияси ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларга асосланган янги ташхислаш ва даволаш стандартини таклиф этиш тартиби ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

меъда саратонининг молекуляр субтурлари бўйича даволаш чоралари ишлаб чиқилган;

турли субтурларининг клиник кечиши ва этиопатогенетик механизми бўйича даво чораларининг алгоритми ишлаб чиқилган;

меъда саратонининг патоморфологик турлари бўйича радиологик текширувларга кўрсатмалар ишлаб чиқилган;

меъда саратонида иммунотерапиянинг ўрни ва аниқ кўрсатмалар бўйича муолажа турлари амалиётга тадбиқ қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, эндоскопик, инструментал, патоморфологик, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асосларини такомиллаштиришда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти клиник амалиётга ташхислаш чоралари алгоритмини жорий этиш орқали меъда саратони билан хастланган беморларда ташхислашни яхшилаш режалаштирилган, бу эса беморларда текшириш вақтини қисқартириш, замонавий ташхислаш усулларида оқилона фойдаланиш ва текшириш сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти меъда саратони билан хастланган беморларни даволашда селектив ёндошувни оптималлаштириш бўйича ишлаб чиқилган чора тадбирлар-даволашнинг бевосита ва узоқ натижаларини яхшилаш, локал метастазларнинг даражасини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Мувофиқлаштирувчи-эксперт кенгашининг 2024 йил 4 майдаги 05/109-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш тўғрисида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024 йил 1 февралдаги 09-13101-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: меъда саратонини эрта ташхислашда анъанавий ташхислаш усуллари билан биргаликда замонавий нуклеар тиббиёт технологияси ва янги морфо-молекуляр текширув усуллариининг аҳамияти ҳамда ўрни исботлангани Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали нур ва кимётерапия бўлими бўйича 02.02.2024 йилдаги 02-А/24-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 03.02.2024 йилдаги 2/В13-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг*

ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: таклиф этилган ташхислаш биринчи марта коррекцияловчи усуллар ёрдамида ўпкалар ва плевранинг шикастланиш жойлари ва майдони, тури, клиник-морфологик вариантларига боғлиқ холда плевра бўшлиғида экссудатни тўпланиш жадаллиги ҳамда беморлар умр давомийлигини узайишига қаратилган замонавий ташхислаш тартиби яхшиланган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* меъда саратонини эрта ташхислашда анъанавий ташхислаш усуллари билан биргаликда замонавий нуклеар тиббиёт технологияси ва янги морфо-молекуляр текширув усулларининг аҳамияти ҳамда ўрнини баҳолаш, беморни шифохонада ётиш вақтининг 100%га қисқартиш орқали бюджет маблағларини ўртача 1650000 сўмга иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* меъда саратонини эрта ташхислашда анъанавий ташхислаш усуллари билан биргаликда замонавий нуклеар тиббиёт технологияси ва янги морфо-молекуляр текширув усулларининг аҳамияти ҳамда ўрнини исботлаш орқали беморларни шифохонада бўлиш вақтини 100%га қисқартириш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 1100000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: меъда саратонида ишончлилик натижа берувчи патоморфологик белгилар негизида юқори технологик ва ўсманинг гистологик хусусиятлари орасидаги мутаносиблик асосида ишлаб чиқилган самарали клиник тактикани танлаш тартиби Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали нур ва кимётерапия бўлими бўйича 02.02.2024 йилдаги 02-А/24-сон, Республика патологик анатомия маркази бўйича 03.02.2024 йилдаги 2/В13-сон ҳамда «Akfa Medline» хусусий клиникаси бўйича 03.02.2024 йилдаги 02/ТВ/005-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* статистик ҳаққонийлик имкониятини берувчи патоморфологик материаллар негизида юқори технологик тадқиқот усуллари ва ўсманинг гистологик хусусиятлари орасидаги мутаносиблик мослиги асосида клиник тактикани танлаш тартиби ишлаб чиқиш натижасида самарали даволаш тартибини татбиқ этиш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* меъда саратонида ишончлилик натижа берувчи патоморфологик белгилар негизида юқори технологик ва ўсманинг гистологик хусусиятлари орасидаги мутаносиблик асосида самарали клиник тактикани танлаш тартиби ишлаб чиқиш бюджет сарф харажатларини 1100000 сўмга иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* меъда саратонида ишончлилик натижа берувчи патоморфологик белгилар негизида юқори технологик ва ўсманинг гистологик хусусиятлари орасидаги мутаносиблик асосида самарали клиник тактикани танлаш тартиби ишлаб чиқиш орқали беморларни шифохонада бўлиш вақтини 100%га қисқартириш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 1100000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: хужайравий микромухитни олинган натижалар асосида меъда саратонига хос VEGFP ва EGFR биологик маркерларнинг ўрни ва аҳамияти, касалликнинг патоморфологик хусусиятларини инобатга олган ҳолда ишлаб чиқилган даволаш тактикасини танлаш тартиби Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали нур ва кимётерапия бўлими бўйича 02.02.2024 йилдаги 02-А/24-сон, Республика патологик анатомия маркази бўйича 03.02.2024 йилдаги 2/В13-сон ҳамда «Akfa Medline» хусусий клиникаси бўйича 03.02.2024 йилдаги 02/ТВ/005-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* олинган натижалар асосида меъда саратонига хос биологик маркерлари ўрни ва аҳамияти, касалликнинг патоморфологик хусусиятларига қараб даволаш тактикасини танлаш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш орқали самарали даволаш тартибини татбиқ этиш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* олинган натижалар асосида меъда саратонига хос VEGFP ва EGFR биологик маркерларнинг ўрни ва аҳамияти, касалликнинг патоморфологик хусусиятларини инобатга олган ҳолда даволаш тактикасини танлаш тартиби ишлаб чиқиш орқали бюджет сарф харажатларини 1100000 сўмга иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* олинган натижалар асосида меъда саратонига хос VEGFP ва EGFR биологик маркерларнинг ўрни ва аҳамияти, касалликнинг патоморфологик хусусиятларини инобатга олган ҳолда даволаш тактикасини танлаш тартиби ишлаб чиқиш орқали беморларни шифохонада бўлиш вақтини 100%га қисқартириш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 1100000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: меъда саратонида ўсмани таргет ва иммуногистокимёвий даволаш резистентлигини баҳолашда МУС ва СД10 биологик маркерларнинг ўрни ва аҳамияти исботлангани Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали нур ва кимётерапия бўлими бўйича 02.02.2024 йилдаги 02-А/24-сон, Республика патологик анатомия маркази бўйича 03.02.2024 йилдаги 2/В13-сон ҳамда «Akfa Medline» хусусий клиникаси бўйича 03.02.2024 йилдаги 02/ТВ/005-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* меъда саратонида ўсманинг даволашга резистентлигини баҳолашда МУС ва СД10 биологик маркерларидан фойдаланиш натижасида меъда саратонини эрта ташхислаш, даволаш тактикасини танлаш, ўсманинг тарқалишини ўз вақтида тўхтатиш ва пациентларнинг умр кўриш давомийлигини 5 йилгача узайтириш, ногиронликни олдини олиш ва ўлим даражасини қисқартириш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* меъда саратонида ўсмани таргет ва иммуногистокимёвий даволаш резистентлигини баҳолашда МУС ва СД10 биологик маркерларнинг ўрни ва аҳамиятини исботлаш орқали бюджет сарф харажатларни бир нафар бемор ҳисобига бир

марта ташхислаш учун 179000 сўмга иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* меъда саратонида ўсмани таргет ва иммуногистокимёвий даволаш резистентлигини баҳолашда МУС ва СД10 биологик маркерларнинг ўрни ва аҳамиятини исботлаш орқали беморларни шифохонада бўлиш вақтини 100%га қисқартириш натижасида ногиронлик туфайли нафақага сарфланадиган маблағларни 4200000 сўмгача қисқартириш ҳамда 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 1100000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

бешинчи илмий янгилик: меъда саратонида позитрон эммисион томографияси/компютер томография ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларга асосланган комбинирланган даволаш натижалари асосида ишлаб чиқилган клиник амалиётга янги ташхислаш ва даволаш стандартини таклиф этиш тартиби Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали нур ва кимётерапия бўлими бўйича 02.02.2024 йилдаги 02-А/24-сон, Республика патологик анатомия маркази бўйича 03.02.2024 йилдаги 2/В13-сон ҳамда «Akfa Medline» хусусий клиникаси бўйича 03.02.2024 йилдаги 02/ТВ/005-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* меъда саратонида позитрон эммисион томографияси/компютер томография ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларга асосланган комбинирланган даволаш натижалари асосида клиник амалиётга янги ташхислаш ва даволаш стандартини киритиш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, ногиронликни олдини олиш ва умр кўриш давомийлигини узайтириш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* меъда саратонида позитрон эммисион томографияси/компютер томография ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларга асосланган комбинирланган даволаш натижалари асосида клиник амалиётга янги ташхислаш ва даволаш стандартини таклиф этиш орқали шифохонага ётқизишни камайтириш натижасида бир нафар бемор ҳисобига бюджет сарф харажатларини бир курс даволаш учун 1100000 сўмга иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* меъда саратонида позитрон эммисион томографияси/компютер томография ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларга асосланган комбинирланган даволаш натижалари асосида клиник амалиётга янги ташхислаш ва даволаш стандартини таклиф этиш тартибини ишлаб чиқиш беморларни шифохонада бўлиш вақтини 100%га қисқартириш ва амбулатор онколог назоратига ўтказиш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 1100000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар

асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 170 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларни илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишларнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Меъда саратонини патоморфологик ва молекуляр ташхислашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий илмий нашрларнинг мушоҳадаси келтирилган. Ушбу бобда меъда саратонини келиб чиқишнинг этиологик омиллари, патогенези, паиоморфологик ва молекуляр-морфологик ташхисотининг замонавий морфология, патологик анатомия ва онкологик хусусиятларининг ҳал этилмаган муаммоларининг асосий жиҳатлари акс эттирилган адабиётлар келтирилган. Меъда саратони муаммосининг ҳозирги ҳолати ҳамда соҳада ҳали ҳал этилмаган асосий муаммолар ёчимини топишга қаратилган муаллифлик ёндошуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Меъда саратонини патоморфологик ва молекуляр ташхислаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида илмий изланишимизнинг ҳаққонийлиги таъминлаш мақсадида қуйидаги тадқиқот дизайни асосида иш олиб борилди: тадқиқот объектининг ёш ва жинсга боғлиқ жиҳатларини, клиник кечишидаги тафовутларини, умумий клиник ва махсус инструментал текширув усуллари натижаларини, касаллик ривожланишида сигнал йўлларининг ўрнини ҳамда иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгаришга мойиллиги ўрганилди. Илмий ишимизни когорт усулида олиб бориш мўлжаллангани сабабли назорат гуруҳи инобатга олинмаган. Режалаштирилган илмий ишнинг бир қисми сифатида, умумэтироф этилган тадқиқот усуллари негизида замонавий тадқиқот усуллари қўлланилди – цитогенетик, цитоморфологик ва иммуногистохимик усуллар ёрдамида амалга оширилди. Барча беморларнинг ташхиси гистологик усул билан верификация қилинган. Асосий гуруҳ беморларининг ёши 20 дан 79 ёшгача бўлиб, ўртача 53 ёшни ташкил қилади (1-жадвалга қаранг).

Тадқиқотга олинган беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши

	Ёш	Беморлар сони (n=110)			
		Эркаклар		Аёллар	
		абс	%	Абс	%
	<25	1±0,11	1,21	1±0,11	1,21
	26-44	3±0,33	2,44	1±0,33	1,21
	45-59	18±0,19	15,85	14±0,19	12,2
	60-74	28±0,16	25,61	23±0,16	20,73
	75 ва юқори	13±1,09	12,2	8±1,09	7,32
	Жами	63±1,34	57,32	47±1,34	42,68

1-жадвалдан кўришиб турибдики, меъда саратони асосан кекса ёшдаги аҳоли орасида кўпроқ учрайди. Меъда саратони учраши эркаклар сонининг бироз устунлигини ҳисобга олмаганда аёллар ва эркаклар нисбатига кўра деярли бир хил.

Беморларнинг шикоятларини диққат билан ўрганилганда, меъда саратони ташхиси қўйилган беморлар асосан клиникага эпигастрал соҳадаги оғриқларга, ичининг қора келишига, кўнгил айнишга, қусишга, жиғилдон қайнаши каби шикоятлар билан мурожаат қилган. Барча танланган беморлар анамнези ўрганилганда, сурункали гастритнинг бир неча бор узок муддат давомида самарасиз даволанганлиги аниқланган. Беморларнинг шикоятлари, суриштирув ва умумий кўрик бўйича касалликни фарқловчи ўзига ҳос хусусиятлар аниқланмади. Кўнгил айниш ва қайт қилиш аксарият аъзоларида кузатилган. Беморларнинг ишга лаёқатсизлик кўрсаткичини солиштирганимизда, бу улуш жуда камчиликни ташкил қилди. 10 нафар (5,9%) беморларда касалликнинг босқичига қарамасдан ўсма жараёни ҳеч қандай шикоятларсиз намоён бўлган. Меъда саратонини босқичлашда АЖСС (American Joint Committee on Cancer) томонидан 2017 йил 8-нашри билан махсус ишлаб чиқилган таснифига асосан босқичларга бўлинади. Мазкур таснифга кўра меъда саратонини босқичларга ажратишнинг 4 даражаси мавжуд.

Беморга ташхис қўйиш, касалликнинг босқичлари, даволаш натижаларини баҳолаш ва динамикада кузатиб бориш комплекс текшириш усуллари, жумладан, клиник лаборатор, инструментал (ўпка рентгенографияси, УТТ, МСКТ, МРТ, ПЭТ-КТ), ҳамда иммуногистохимёвий ва НГС усуллар орқали амалга оширилган.

Ўз навбатида, дастлабки эндоскопик верификациянинг амалиётдан кейинги макропрепаратнинг гистологик хусусиятлари билан солиштирилган холда, ҳамда инструментал текширувларнинг гистологик вариациялар кесимида сезувчанлигини баҳолаш орқали ахборот самарадорлигини аниқланди. Олинган маълумотларни таҳлил қилганимизда морфологик тури

ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларига асосланган стандарт даво ишлаб чиқилмаганлиги маълум бўлди ва шартли равишда ўтказилган даво муолажаларига асосан меъда саратони билан хасталанган беморларни тўрт шартли гуруҳга ажратдик: I– гуруҳ: жаррохлик амалиёти (кенгайтирилган гастрэктомия, меъда резекцияси) + адъювант кимё терапия билан биргаликда 62 нафар, II – гуруҳ: ноадъювант кимёвий терапия + жаррохлик амалиёти 23 нафар; III – гуруҳ фақат жаррохлик амалиёти ўтказилган 13 нафар; IV– гуруҳ ноадъювант ПХТ + жаррохлик амалиёти + аПХТ билан биргаликда 12 нафар беморда ўтказилган. Бундан ташқари бир гуруҳ беморларимизда иммуногистокимёвий текширувларимиз натижасига кўра паллиатив даво мақсадида таргет ва иммуно даво муолажалари ўтказилди. Мазкур муолажалар касалликнинг кимёвий давога резистент холатларида, давомли ўсиш жараёнларида, ҳамда касалликнинг қисқа муддатда қайталаниш холатларида НССН протоколлари асосида ўтказилди.

Эндоскопик усулда меъда саратони жойлашиш соҳаси аниқланишига кўра: меъда проксимал қисмида 25 нафар (22,7 %); танасида 53 нафар (47,7%); антрал ва пилорик соҳаларида 29 нафар (26,3%) беморда аниқланди. Меъданинг тотал зарарланиши 3 (2,7%) нафар беморда кузатилди. Мазкур жадвални юқоридаги гуруҳлар билан қиёслаган ҳолда кўрсатдик.

Текширув усуллари. Тадқиқотни объектив олиб бориш мақсадида, ҳамда буюриладиган даво муолажаларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлаш учун тасдиқланган стандарт текширувлар шу билан бирга баъзи махсус текширув усулларида фойдаланилди.

Клиник-лаборатор текшириш усуллари. Беморлар махсус даво чоралари кўрилгунча қуйидаги текширувлар кетма-кетлигидан ўтишди: беморлардан диспепсия белгилари мавжудлигига ва унинг ривожланиб бориш суръатига қараб синчковлик билан анамнез йиғиш; ҳамма периферик барча лимфа тугунлари (жағ ости, бўйин-ўмров усти, ўмров ости, қўлтиқ ости, ёнбош, чов, сон, тирсак ва энса), талоқ ва жигарни пайпаслаб текшириш; эндоскопик текшириш мобайнида ва операция давомида гистологик текшириш мақсадида биопсион материаллар олиш; олинган материаллардан махсус шартларга асосан препаратлар тайёрлаган ҳолда кейинги иммуногистокимёвий текширувлардан ўтказиш.

Ультратовуш текшируви (УТТ): барча периферик лимфа тугунлари гуруҳларида, бўйин-ўмров усти, ўмров ости, қўлтиқ ости, ёнбош, чов, сон, тирсак ва энса тугунлари кўшилган ҳолда олиб борилди; меъда, жигар, талоқ, парааортал ва ёнбош лимфа тугунлари, қорин бўшлиғини текшириш. УТТ барча беморда (110 нафар) «Соносопе-30» (Германия) аппаратида олиб борилди.

Позитрон эммисион томографияси/компютер томографияси (ПЭТ/КТ) текшируви: беморларда ўсма тарқалганлиги, ўсма фаоллиги ҳамда метабализмини баҳолаш мақсадида олиб борилди. Глюкозанинг радиоактив аналогли бўлган 18Ф-флоридеоксиглюкоза (18Ф-ФДГ) қонга юборилгандан кейин ПЭТ сканери ёрдамида, радиоактив глюкозани йиғилиш зоналари кузатилди.

Олинган натижалар компьютер томографияси натижалари билан солиштирилди: кўкрак қафаси ва қорин бўшлиғи, кичик тос аъзоларининг мулти-слайсли компьютер томографиясида МСКТ беморларда ўсма тарқалганлиги, ўсма инвазиясининг чуқурлиги, регионар лимфа тугунлари, атрофдаги клетчатка ва яқинда жойлашган анатомик тузилмаларни ҳолатини баҳолаш мақсадида ёд сақловчи контраст билан уч фазали режимда олиб борилди.

Қоннинг клиник таҳлили: эритроцитлар, гемоглобин, тромбоцитлар миқдори, нейтрофиллар, лейкоцитар формула, ЭЧТни аниқлаш, коагулограмма, биокимёвий таҳлиллар, умумий сийдик таҳлили бажарилди.

Қоннинг биокимёвий таҳлили: креатинин, мочевина, билирубин, умумий оксил, Д-димер, трансaminaзалар миқдорлари текширилди. Қон гуруҳи, гепатит В ва С, ОИТС, RWга таҳлил қилинди.

Инструментал текширув усуллари. Ультратовуш текшируви (УТТ). Иккала гуруҳ беморларда ҳам «Соносопе 20» (Германия) аппаратида реал вақт мобайнида госпитализация қилинишидан олдин ва динамик назорат даврида текширилди. Текширув давомида ўсманинг локализацияси, контурлари, ўлчами, эхогенлиги аниқланди. Шу билан бирга бошқа органлардаги метастазлар, қорин бўшлиғи лимфа тугунлари, жигардаги ўзгаришлар, қорин бўшлиғидаги асситик суюқликлар кўрилди.

Эндоскопик гастродуоденофиброскопия (ЭГДФС) «Olympus» GIF-Q20, GIF-Q30, GIF-Q40 и GF-20. дуоденоскопи ёрдамида амалга оширилди. Ҳамма касалларда меъда – ичак тизими юқори қисмини баҳолаш мақсадида текширилди. Беморларда эндоскопик текшириш жараёнида бир пайтнинг ўзида биопсия олинди.

Позитрон эммисион томографияси/компьютер томографияси (ПЭТ/КТ). Диагностик тадқиқотлар Генерал Элестрис Диссоверй ПЭТ/СТ 610 қурилмаси ёрдамида амалга оширилди.

Радиофармацевтик препаратни (РФП) қўллаш ҳамда сканерлашдан сўнг, 60-90 дақиқада ПЭТ тасвирлари ҳосил бўлди, РФПнинг тана бўйлаб ҳам физиологик ҳам соҳалари тарқалиш даражасини кўрсатди. ПЭТ ва КТ сканерларида олинган тасвирларни автоматик равишда бирлаштириш учун дастурий таъминот ишлатилди. Дастлаб, рентгенолог органлардаги структуравий патологик ўзгаришларни таҳлил қилди, сўнгра РФП тўпланиш даражасини баҳолаш ва меъда соҳаси ўсмаларнинг КТ денситометриясини аниқлаш амалга оширилди. Меъда ўсмаларининг метаболик фаоллиги SUV даражаси (радиофармацевтик моддаларни тўплашнинг стандартлаштирилган кўрсаткичи) билан аниқланди.

Мултислайсли компьютер томография (МСКТ). Асосий гуруҳдаги ҳамма беморларда МСКТ ўтказилди. Кузатув мақсадида даво муолажаларидан сўнг ҳар 6 ва 12 ойларда МСКТ текшируви ўтказилди.

Махсус текширув усуллари. Морфологик текширувлар “Медиафарм” хусусий шифохонаси амалга оширилди. Барча 110 нафар беморлардан олинган гистологик препаратлар таҳлил қилинди. Гистологик ва гистокимёвий текширишларни унификациялаш қўлланмасига кўра биопсион

ва операцион материаллар қайта ишланди: 10% ли нейтрал формалинда (рН=7.2-7.4) фосфат буфери иштирокида 24 соатдан кам бўлмаган вақтда фиксацияланди, концентрацияси ортиб борувчи спиртда препарат SUVсизлантилди. Шундан сўнг материал парафинга қўйилди. Тайёрланган блоклардан бир нечта кесмалар олинди. Морфологик текширув препаратларни гематоксиллин-эозин, Ван-Гизон пикрофуксини каби бўёқлар билан бўяб ўтказилди. Биопсион материаллардан тайёрланган гистологик кесимлар «МБИ-6», «Leica» ёруғлик микроскоплари остида 20х, 40х, 100х, 200х, 400х объективида ўрганилди ва меъда саратони ташхислари гистологик усулда тасдиқланди.

Бундан ташқари, карциноманинг ўсиш тури ва стромал ўсма компоненти ҳамда шиллик қаватнинг ёндош склеротик реакцияси (ШҚСР) борлигини баҳоланди. Қаватларнинг нисбати 1:1 дан камроқ бўлса ШҚСР барқарор, 1:1 дан катта бўлса кучли ифодаланган бўлади. Мушак қавати ва шиллик ости қаватнинг қалинликлари нисбати меъёردа 1:0,2-0,5 ни ташкил этади.

ИГК текширув учун ўсманинг энг репрезентатив ҳудудлари танлаб олинган ва 15-20 та буюм столчаларида 5 мкм қалинликдаги серияли парафин кесмалари тайёрланган. Кесмаларни микротўлқинли режимда қайта ишлашдан сўнг (2 дақиқали интервал ва 650 Ватт куч билан 5 дақиқадан 2 марта) бирламчи антитаначалар билан инкубациялаш амалга оширилди. Кейинги босқичларда КИТ (EnVision, Mouse/Rabbit) ва Dako Enterprises корхонасининг диаминобензидин хромогенини ишлатилди, хужайра ядросини эса Маер гематоксилини билан бўялди.

Меъда карциномалари ўсма хужайралари ва шиллик қаватнинг ўсмасиз эпителийсининг молекуляр-биологик маркерлар билан ИГК реакцияларини ўлчаш мумкин. Худди шу блокнинг параллел кесмаларида, антитаначалар ўрнига буфер аралашма ишлатилса негатив контрол сифатида қўллаш мумкин.

Маркерлар экспрессияси микроскопнинг х400 катталаштирилгандаги репрезентатив майдонларида ҳар 1000 та хужайрадаги иммунопозитив ўсма хужайралари сони бўйича, промиллеларда баҳоланди. Ўсма хужайраларининг (Кі 67 учун ядроларининг) ёки СД10 яқка хужайраларининг >50%о и бўялганида ИГК реакцияси мусбат деб қабул қилинди.

Қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGFP) ва эпидермал ўсиш омили (EGFR) рецепторлари экспрессияси стандарт усул бўйича ярим автоматик иммуногистотейнери орқали ўрганилди.

Меъда бўлимларини В.Л. Биков монографиясида тадқим этилган, ўсмага ёндош бўлган шиллик қаватнинг гистологик тузилиши бўйича аниқлаштирилди. ПЭТ-КТ усули орқали ва патоморфологик тадқиқот натижасида аниқланган ўсма инфильтрацияси тарқалиш даражаларини ўзаро солиштириш мақсадида, кардиа ва меъда туби карциномалари “проксимал” саратон гуруҳига бирлаштирилди.

Маълумотлар, шахсий компьютерда «Microsoft Word 2010», «Microsoft Excel 2010», «Microsoft Power point 2010», «Sigma plot 11.0», «Adobe

photoshop CX3» каби дастурларда қайта ишланди ва анализ қилинди. Макро ва микро фотосуратлар олиш учун «Nicon», «Zeis axiosam X3» ва «Leica» каби рақамли фотокамералар ишлатилди.

Диссертациянинг «**Инструментал текширув усулларининг патоморфологик хулосалар билан солиштирма таҳлили**» деб номланган учинчи бобида ПЭТ текширувидан ўтган беморларда бирламчи ўсмаларнинг ПЭТ томонидан аниқланиш даражаси ўсманинг локализацияси, ўлчами, инвазия чуқурлиги, лимфа тугунларга метастазланиши, гистологик турига кўра гуруҳлага ажратилган ҳолда баҳоланди. Бирламчи меъда саратонини ФДГ ПЭТ ёрдамида аниқлашда ўсманинг ўлчамлари асосий ўрин тутди. ПЭТ текширувининг резолюцияси чегараланган бўлгани учун кичик ҳажмдаги ўсмаларни аниқлаш имкони қийин бўлади. Сўнгги босқич ўсмалар одатда йирикроқ ва чуқурроқ инвазияланганлиги учун ФДГ ПЭТ текширувида эрта босқич меъда саратонларига қараганда аниқланиш даражаси юқорироқ бўлади. Меъда саратонида ўсманинг жойлашувига кўра пилоро-антрал, меъда танаси, проксимал ҳамда тотал турларга бўлинди. Бирламчи ўсмаларнинг тарқалишига кўра гуруҳланган ўсмаларнинг қанча қисми ПЭТ томонидан муваффақиятли аниқланганини кўришимиз мумкин. Унга кўра меъда проксимал соҳасидаги ўсмаларнинг аниқланиш даражаси (73.3%), меъданинг тана қисмидаги ўсмаларнинг аниқланиш даражасидан (36.4%) каттароқ бўлган. Аммо, фарқ статистик жиҳатдан сезиларли эмас ($P>0.05$).

Бирламчи меъда саратонини ФДГ ПЭТ ёрдамида аниқлашда ўсманинг ўлчамлари асосий ўрин ўйнайди. ПЭТ текширувининг резолюцияси чегараланган бўлгани учун кичик ҳажмдаги ўсмаларни аниқлаш имкони қийин бўлади. Сўнгги босқич ўсмалар одатда йирикроқ ва чуқурроқ инвазияланган бўлгани учун ФДГ ПЭТ текширувида эрта босқич меъда саратонларига қараганда аниқланиш даражаси юқорироқ бўлади.

2-жадвал

Бирламчи ўсманинг ФДГ-ПЭТ текширувида унинг ўлчамларига кўра аниқланиш даражаси

№ №	Ўсманинг ўлчами	Умумий сони	ПЭТ томонидан аниқланган ўсмалар (n)	ПЭТ томонидан аниқланган ўсмалар (%)
1	<30мм	30	5	16.7
2	≥30мм	80	61	76.25

2-жадвалда ўсманинг ўлчамлари ҳамда уларнинг ПЭТ томонидан аниқланиш даражаси келтирилган. Унга кўра ФДГ-ПЭТ текширувининг 30мм ва ундан каттароқ бўлган ўсмаларга сезгирлиги (76.7%), 30мм дан кичикроқ бўлган ўсмаларга сезгирлигидан сезиларли даражада каттароқ экани маълум бўлади.

AJCC (American Joint Committee on Cancer) томонидан ишлаб чиқилган босқичлаш тизими ошқозон саратонини тавсифлаш ва башоратлаш учун кенг қўлланилади. AJCC қўлланмасининг 8-нашри ўсмани TNM тизими асосида босқичлашни қуйидагича белгилайди: T1 - ўсма ламина проприя ёки шиллик мушак қаватига инвазияланганда, T2 - ўсма мушак қаватини инвазиялаганда, T3 - ўсма бошқа инвазиясиз сероза ости тўқималарни эгаллаганда, T4 - ўсма виссерал қорин пардаси ёки қўшни тузилмаларни эгаллаганида. Жарроҳлик йўли билан даволаш асосий прогностик омил бўлиб, меъда ўсмаларининг инвазивлигини аниқлашга ҳаракат қилиш ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

3-жадвал

Бирламчи ўсманинг ФДГ-ПЭТ текширувида унинг инвазия чуқурлигига кўра аниқланиш даражаси

№	Ўсманинг инвазия чуқурлиги	Умумий сони	ПЭТ томонидан аниқланган ўсмалар (n)	ПЭТ томонидан аниқланган ўсмалар (%)
1	T1	48	12	25.0
2	T2	28	23	82.1
3	T3	29	25	86.2
4	T4	5	3	60.0

3-жадвалда ўсманинг инвазия чуқурлигига кўра ФДГ-ПЭТ текширувида аниқланиш даражаси акс эттирилган. T1 даражасидаги ўсмаларга эга беморлар эрта босқич меъда саратони, T2-T4 даражали беморлар эса ривожланган меъда саратони гуруҳларига ажратилди. Олинган маълумотларга кўра ФДГ-ПЭТ томонидан эрта босқич меъда саратонини аниқлаш даражаси (25,9%), ривожланган меъда саратонини (82,9%) аниқлашдан сезиларли даражада паст эканлигини кўриш мумкин.

AJCCнинг босқичлаш тизимининг 8-нашридаги N босқичи ўсма томонидан эгалланган лимфа тугунларининг сонига асосланган ҳолда баҳоланади. N1- 1 ёки 2 та лимфа тугунининг зарарланишини билдирса, N2 - 3 дан 6 тагача бўлган лимфа тугунлари, N3 - эса 7 та ва ундан ортиқ лимфа тугунларида ўсма борлигини кўрсатади. AJCC мезонлари бўйича гепатодуоденал, ретропанкреатик, месентерик ва пара-аорта тугунлари иштирокини узоқ метастазлар сифатида баҳолайди.

Ўсманинг лимфа тугунларига метастазланишига кўра ФДГ-ПЭТ текширувида аниқланиш даражаси кўрсатилган. Унга кўра лимфа тугунларига метастазланган 52 та ўсмадан 41 тасини ФДГ-ПЭТ текшируви ёрдамида аниқлаш имкони бўлган (79,3%). Бу лимфа тугунларига метастазланмаган ўсмаларни аниқлаш даражасидан (39,4%) сезиларли даражада юқорироқ. Лимфа тугунларидаги метастазларнинг ФДГ ПЭТ билан аниқланмаслиги сабаблари бир қанча бўлиши мумкин. Биринчиси, асосий ўсманинг гистологик тури бўлиб, одатда ФДГ истеъмоли паст бўлган диффуз турли саратонларнинг лимфа тугунларига берган метастазларининг ҳам ФДГ

ПЭТ томонидан аниқланиш имконияти паст бўлади. Иккинчи сабаб метастатик лимфа тугунларининг жуда кичик ўлчамлари бўлиб, бу ПЭТ сканерининг 4-6 мм гача бўлган аниқлаш даражасига кирмаслиги мумкин. Бундан ташқари лимфа тугунларидаги метастазлар асосий ўсма ёки меъда даворлари фонида турганида уларни аниқлаш қийинлашади. Шунга қарамасдан, ФДГ ПЭТ ва ПЭТ/СТ каби текширувлар лимфа тугунларининг фақат ўлчамларини эмас, шу билан бирга глюкоза метоболизмини ҳам баҳолагани учун, яллиғланиш натижасида катталашган лимфа тугунларини саратон метастазларидан фарқлаб олиш имконини беради.

30 нафар беморда (27.3%) операциядан олдин метастатик касаллик тасдиқланган. Улардан 11 таси (10%) ПЭТ томонидан аниқланган. ПЭТнинг метастатик касалликларни аниқлашда сезувчанлиги 35% ни фарқлаши 99% ни ташкил этди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Барча беморларда ПЭТ текширувининг метастазларга сезувчанлиги ҳамда фарқлаш натижалари

	Метастаз тасдиқланди	Метастаз тасдиқланмади	Умумий
Мусбат ПЭТ натижа	10	1	11
Манфий ПЭТ натижа	20	79	99
Умумий	30	80	110

18-ФДГга мойил бирламчи ўсмаларга эга беморлар орасида эса ПЭТнинг метастазларга сезувчанлиги 50%ни, фарқлаши 98% ни кўрсатди (5-жадвалга қаранг). ПЭТ текшируви ёрдамида аниқланган яширин метастатик касаллик нуқталарга суяк, жигар ва узок лимфаденопатия киритилади.

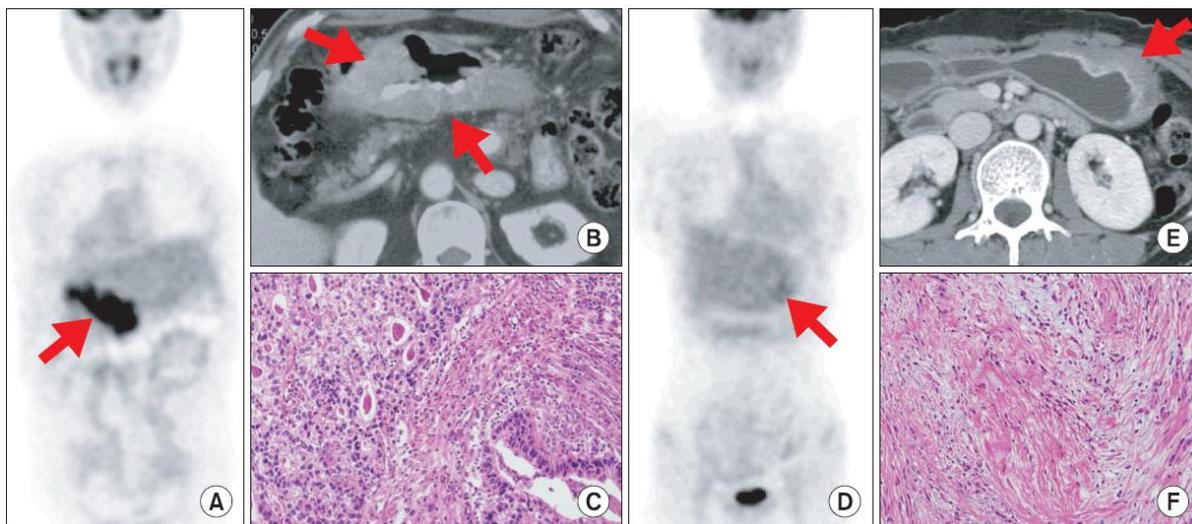
5-жадвал

18-ФДГга мойил бўлган ўсмаларга эга беморларда ПЭТ текширувининг аниқлиги

	Метастаз тасдиқланди	Метастаз тасдиқланмади	Умумий
Мусбат ПЭТ натижа	10	1	11
Манфий ПЭТ натижа	10	48	58
Умумий	20	49	69

Меъда саратонинг инвазия чуқурлиги (T), лимфа тугунларига метастазланиши (N), ҳамда узок метастазлар (M) ҳақида олинган маълумотларни таҳлил қилиш натижасида, 18-ФДГ ПЭТ текшируви учун TNM босқичлашнинг қуйидаги мезонлари ишлаб чиқилди. Ушбу тадқиқотда баҳоланган 130 нафар бемордан 91 нафарида қайталанган касаллик борлиги тасдиқланди. Қолган 39 нафар бемор якуний ташхисга кўра рецидив учун салбий деб ҳисобланди. Ўзаро таққослаганда ПЭТ/КТ натижалари ҳақиқий

рецидивга эга бўлган 91 нафари бемор орасида 83 нафари ижобий ва 8 нафари эса салбий ФДГ намоён қилган.



1-расм. Ривожланган меъда саратонларида 18-ФДГ сўрилишига таъсир этувчи гистопатологик омиллар. (А,В,С) ичак гистологик турига мансуб, 18-ФДГ истеъмоли юқори бўлган (кўрсаткичлар) ривожланган меъда саратони. (Г&Э, х100). (D,E,F) диффуз гистологик турига мансуб, 18-ФДГ истеъмоли паст бўлган (кўрсаткичлар) ривожланган меъда саратони (Г&Э, х100).

Алоҳида органларга асосланган таҳлил бўйича, барча 5 гуруҳда ҳам ташхислашнинг аниқликлги 75%дан юқори бўлди, соҳавий лимфа тугунларини аниқлашда эса ҳатто 86% гача. Сезувчанлик, фарқлаш, ижобий ишончлилик кўрсаткичи (ИИК) ва салбий ишончлилик кўрсаткичи (СИК) ҳам 70% дан юқори эди. ПЭТ текширувининг меъда саратони ўсмаларини таҳлил қилиш қобилиятини объектив баҳолаш учун унинг сезувчанлиги, фарқлаши, аниқлиги, ижобий ишончлилик кўрсаткичи (ИИК) ҳамда салбий ишончлилик кўрсаткичи (СИК) каби параметрлари ҳисоблаб чиқилди.

6-жадвал

Умумий беморлар сонида ПЭТ текширувининг ташхисий қобилияти параметрлари. ИИК – ижобий ишончлилик кўрсаткичи, СИК – салбий ишончлик кўрсаткичи

ПЭТ текширувининг меъда саратони ўсмаларини таҳлил қилиш қобилияти					
	Сезувчанлик	Фарқлаш	Аниқлик	ИИК	СИК
Эрта босқич меъда саратони	0	85.3	78.4	0	85.5
Ривожланган меъда саратони	60.7	76.9	65.9	85	47.6
Умумий	51.5	86.7	71.8	73.9	70.9

6-жадвалга кўра, ПЭТ текшируви эрта босқич меъда саратонларида жуда паст даражадаги сезувчанлик ҳамда ижобий тахмин кўрсаткичини намоён

қилади, шунга қарамасдан фарқлаш ва салбий тахмин кўрсаткичлари 80% дан юқори эканини аниқланди. Ривожланган меъда саратонларида бирламчи ўсма ҳамда лимфа тугунлардаги метастазлар ўлчамлари каттароқ бўлгани сабабли, бу каби ўсмаларда ПЭТ текширувининг сезувчанлиги 60,7% ни, фарқлаши 76,9% ни, аниқлиги 65,0% ни, ижобий ҳамда салбий тахмин кўрсаткичлари мос равишда 85% ҳамда 47,5% ни ташкил этди. Ўсмаларнинг умумий сонидан ҳисобланганда ПЭТ текширувининг сезувчанлиги 51,5% ни, соғлом тўқимани саратон ҳужайраларидан фарқлаш қобилияти 86,7% ни, аниқлиги 71,8% ни ташкил этди.

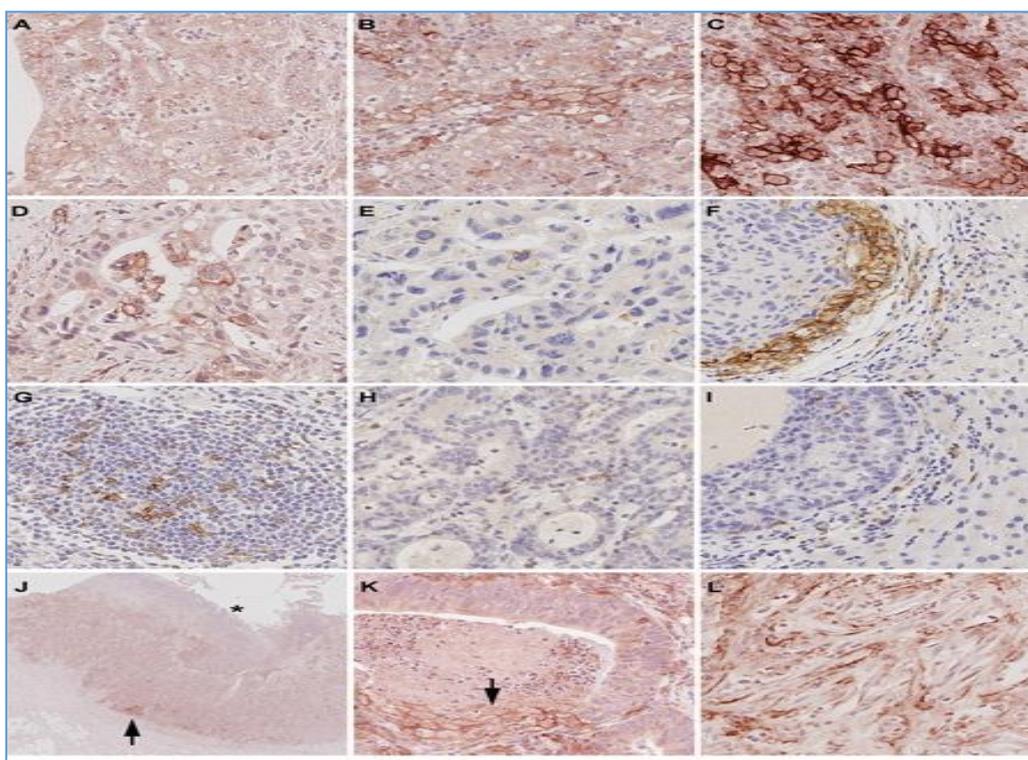
Меъда саратони ўсмаларининг клиникопатологик омиллари ҳамда 18-ФДГ SUVмаҳ кўрсаткичи орасидаги боғлиқлик. Саратонни аниқлаш ва босқичлаш билан билан бир қаторда ПЭТ/КТ текшируви терапияга индивидуал жавобнинг миқдорий мониторинги ва янги дори-дармонларни баҳолаш воситаси сифатида муҳим ўрин эгаллаб бормоқда. ФДГ тўпланишидаги ўзгаришлар терапияга жавобни баҳолаш учун тасвирий биомаркер сифатида фойдали эканлиги маълум. Шу билан бирга, ўсмаларда ФДГ сўрилиши хавфли тўқималарнинг пролифератив фаоллиги ва ҳаётий ўсма ҳужайралари сони билан мураккаб боғлиқдир. Барча 110 нафар бемор учун ўртача SUVмаҳ кўрсаткичи 0 дан 56 гача оралиғида бўлиб, ўртача 4,5 ни ташкил қилди. Тадқиқот давомида ПЭТ текширувидан ўтган 110 нафар бемордаги бирламчи ўсмалар ҳамда метастазларнинг SUVмаҳ кўрсаткичлари ўлчаниб, ўсманинг 18-ФДГ истеъмоли фаоллигига кўра 3 та гуруҳларга ажратилди. 1-гуруҳга SUVмаҳ кўрсаткичи 2.5 дан 4.75 гача бўлган ўсмалар киргазилиб, шубҳали натижа деб баҳоланди. 2-гуруҳга SUVмаҳ кўрсаткичи 4.75–10 оралиғида бўлган ўсмалар киритилиб, 18-ФДГ актив ўсма деб баҳоланди. 3-гуруҳга кирувчи ўсмалар 18-ФДГ истеъмоли ўта актив бўлган ўсмалар деб топилиб, SUVмаҳ кўрсаткичи 10 дан юқори бўлган ўсмаларни ўз ичига олди.

18-ФДГ SUVмаҳ кўрсаткичи шубҳали бўлган гуруҳга кирувчи беморларни ташхишини тасдиқлаш учун, қўшимча текширувлар хусусан гистологик тасдиқлаш талаб қилинади деб белгиланди.

Тадқиқотнинг барча иштирокчиларида аниқланган бирламчи ўсмаларнинг 18-ФДГ истеъмоли кўрсаткичлари, биз томондан белгиланган SUVмаҳ кўрсаткичлари босқичларига кўра гуруҳланган. Унга кўра меъда бирламчи ўсмаларининг 43 таси шубҳали (SUVмаҳ 2.5 – 4.75) деб топилиб, ташхисни тасдиқлаш учун гистологик тасдиқлаш талаб этилди. Фаол ҳамда ўта фаол гуруҳлардан ўрин олган ўсмалар сони мос равишда 54 ва 13 тани ташкил этди. Бу гуруҳларда SUVмаҳ кўрсаткичлари юқори бўлганлиги сабабли қўшимча гистологик тасдиқлаш талаб этилмади. Худди шундай текширув метастазлар аниқланган беморларнинг метастатик ўсмаларида ҳам ўтказилди. Аниқланган метастазлар умумий сони 30 тани ташкил этиб, улар қуйидагича гуруҳларга тақсимланди: шубҳали ўсмалар (SUVмаҳ: 2.5–4.75) 14 та; 18-ФДГ актив ўсмалар (SUVмаҳ: 4.75 – 10) 11 та; 18-ФДГ ўта фаол ўсмалар (SUVмаҳ: >10) 5 та. Худди бирламчи ўсмалардаги каби метастатик ўсмаларда ҳам фақат 1-гуруҳ ўсмаларини тасдиқлаш учун қўшимча

гистологик текширувлар талаб қилинди. Бунда 110 нафар бемор орасидан жарроҳлик амалиётини ўтказган 78 нафар беморнинг операцион материали асосида иммуногистохимёвий текширув ўтказилиб, худди шу беморларнинг операциядан олдинги ПЭТ текшируви натижаларида аниқланган 18-ФГД SUV_{max} кўрсаткичлари билан таққосланди.

Диссертациянинг «Онтогенез ва патологияда туғма ва орттирилган иммунитетнинг шаклланишида меъдада хужайра ва тўқималар муносабатлари» тўртинчи бобида Ўзбекистонда биринчи марта меъда саратони (МС) билан хасталанган беморларнинг 70 та намунаси ва 15 та тегишли жигар метастазларидан иборат бўлган когортада иммуногистохимё ёрдамида PDL-1 ва PD-1 ифодасини ўргандик. PDL-1 нинг экспрессияси 21 меъда саратони (30,1%) ва 9 жигар метастазлари (60%) ўсма хужайраларида, 62 меъда саратони (88,4%) ва 11 жигар метастазлари (73,3%) иммун хужайраларида топилган. PD-1 ўсма инфильтрация қилувчи лимфоцитларда, 37 ГҚда (52,8%) ва 11 жигар метастазида (73,3%) ифодаланган. HER2 / HER-мусбат, Эпштейн-Барр вируси ва микросателлит беқарор меъда саратонида сезиларли даражада кенг тарқалган.



2-расм. Меъда саратони хужайраларида ва жигар метастазларида PDL-1 / PD-1 намоён бўлиши

PDL-1/PD-1 нинг юқори ифодаси беморнинг яхши натижаси билан боғлиқ эди ва PDL-1 омон қолишининг мустақил башоратчиси бўлиб чиқди. PDL-1/PD-1 ифодасининг беморнинг турли клиник ва патологик хусусиятлари билан ўзаро боғлиқлиги PDL-1-мусбат ошқозон саратони учун суррогат маркер бўлиб хизмат қилиши ва иммунитетни назорат қилиш

нуқтасини даволаш стратегияларидан фойдаланишни аниқлаши мумкин. PDL-1 нинг намоён бўлиши ўсма, стромал ва иммун ҳужайраларида кузатилган, ammo ўсма бўлмаган меъда эпителиясида эмас. 70 ҳолатдан 21 таси (30,1%) ўсма ҳужайраларида PDL-1 нинг мембрана ифодасини кўрсатди. Бўялган ўсма ҳужайраларининг улуши 0 дан 80% гача (ўртача 0%), бўяш интенсивлиги 0 дан 3 гача (ўртача 0;1A-1C-расмга қаранг). Фақат бир нечта ҳолларда бир хил ўсма ичида бўяшнинг бошқа интенсивлиги кузатилди. Меъда саратони (МС) когортаси скрининг қилинди ва PDL-1 1+ А. 2+ Б. ва 3+ С учун мос ёзувлар слайдлари сифатида учта вакиллик ҳолати танланди. Бирламчи ГСД ва унга мос келадиган PDL-1 ифодаси кузатилди. PDL-1 нинг ижобий ўсма ҳужайралари ўсма юзасига яқин (масофа < 2,5 мм, ўртача биопсия форсепсига тенг) ва одатда 66,9% эндоскопик биопсия билан эришиш мумкин. Бироқ, 23 ҳолатда (33,1%), PDL-1-мусбат ўсма ҳужайралари фақат ўсма марказида ёки босқиннинг олд томонида жойлашган. Некротик ўсма ҳужайралари PDL-1 нинг кучли мембрана ифодасини кўрсатиши аниқланди. PDL-1-мусбат стромал ҳужайралар (L). Бундан ташқари, 70 та ҳолатдан 11 тасида некротик ўсма ҳужайраларининг PDL-1 мембранаси билан бўялган интратуморал некроз аниқланган (15,5%). Иммунитет ҳужайраларида PDL-1 ифодаси 70 та ҳолатдан 62 тасида (88,4%) аниқланди, бу ҳам ўсма ҳужайраларининг салбий баҳоланган ҳолатлари учун ижобий назорат бўлиб хизмат қилди.

Меъда аденокарциномаларида HER2-neu экспрессияси ва унинг тадқиқотдаги таҳлили HER2 прото-онкогени EGFR оиласига мансуб бўлиб 17қ21 хромосомада жойлашган. У тирозин киназа активлигини назорат қилувчи трансмембрана оқсилени кодлайди ва ҳужайраларнинг ўсиши ва такомиллашишига олиб келадиган сигнал йўлини тартибга солади. HER2 оқсили экспрессиясини изчил таҳлил қилиш таргет даволарни қўллашга имкон яратади.

Меъда аденокарциномасида HER2-neu оқсиленинг экспрессияланиш даражасини аниқлаш ва HER2-neu оқсили экспрессиясининг ёшга, жинсга, ўсманинг жойлашувига, гистопатологик турига ва гистологик дифференцировкасига кўра аниқланиш даражасини солиштирма таҳлил қилиш мақсадида ушбу тадқиқот ўтказилди. Намуналарни HER2 га иммуногистохимёвий йўл билан текширганимизда 21 та препаратда (26,92%) мусбат, 13 та препаратда (16,67%) шубхали ва 44 та ҳолатда (56,41%) манфий натижалар аниқланди. HER2 нинг аниқланиш даражаси беморларнинг ёши ва жинси билан сезиларли корреляция аниқланмади. Шу билан биргаликда меъда аденокарциномасининг такомиллашганлик даражасига боғлиқ ҳолда HER2 ни аниқланиш даражаси таққосланди.

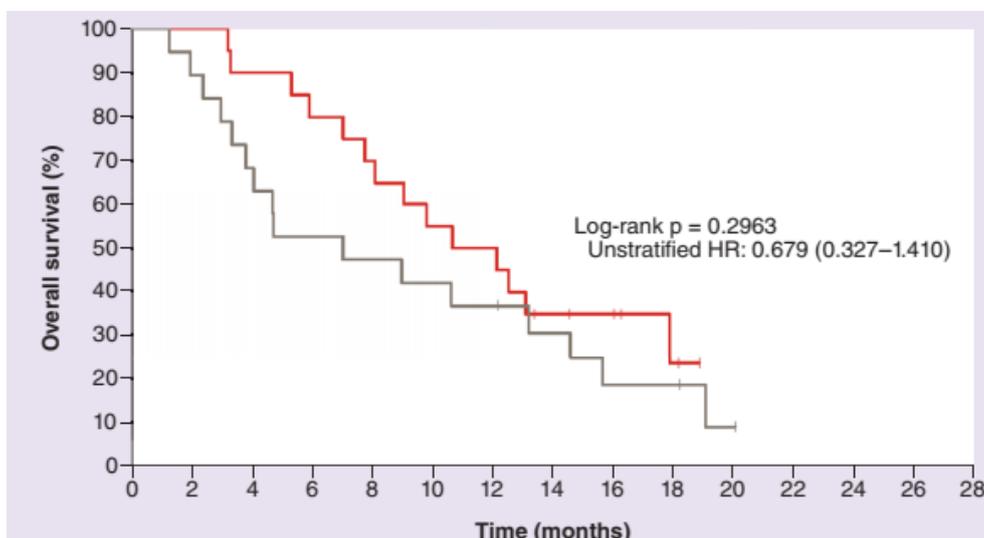
Олинган натижалар бўйича юқори дифференциаллашган аденокарциномаларда бошқаларига нисбатан кўпроқ HER2 мусбат натижа берди. Касалликнинг босқичлари ва олинган намуналарнинг ўлчамлари бўйича таққослаганимизда ҳеч қандай сезиларли тафовутлар аниқланмади. HER2 нинг экспрессияси касалликнинг жуда ҳам агрессивлигини ва уни блокловчи препаратларнинг ишлатилиши умумий ҳамда касалликсиз

яшовчанликни сезиларли ошириши hozirda bizga ma'lum. Tadqiqotimiz mobaynida HER2 ekspressiasining turli patoklinik jihatlar b'ycha taqqoslama ta'hlil qildik.

Me'da adenokarcinomalarida VEGF-P2 blokatorlarini davo vositasi sifatida q'llanilishi va uning tadqiqotdagi ta'hlili. Usmani baholash dastavval va har 6 haftada bir mara kasallicning rivojlaniشىga qadar utkazildi. Kaplan-Meier usuli (kasallicdan xoli yashovchanlik-KXJ) va (umumiy yashovchanlik-UJ) uchun yashovchanlik egri chizigini yratishda ishlatilgan. Urtacha KXJ va UJ tegishli IИ 95% (ishonchlilik indeksi) Kaplan-Meier usuli erdamida baholandi. Davolaniш samarasining xavf darajasi (XД) ta'baqalanmagan Cox PJ модели erdamida, p-qiymati esa ta'baqalanmagan log-darajali test erdamida hisoblangan. Kasallicni bosqichlashda Milliy Saraton Institutining me'da saratoni uchun umumiy terminologiya mezonlariga (НСИ-СТСАЕ; versiya 4.02) muvoфик olingan.

Ramisirumab va irinotekan q'bul qilgan bemorlarning umumiy yashovchanligi (11.4 ой; 95% ИИ: 7.0-17.9), irinotekan va platsebo guruhidagi bemorlarnikiga nisbatan (7.0 ой; 95% ИИ: 3.4-14.6) yuqori ekanligi aniqlangan (XР-0.68 (0.33-1.41) p=0.30). Yuqori kasallicdan xoli yashovchanlik k'rsatkichi xam aynan ramisiruman kambinatsiyalangan guruh hisobiga t'gri kelgan.

— Ramisirumab va irinotekan (n=20) yashovchanlik medianasi 11.4 ой
 — Irinotekan va platsebo (n=19) yashovchanlik medianasi 7 ой

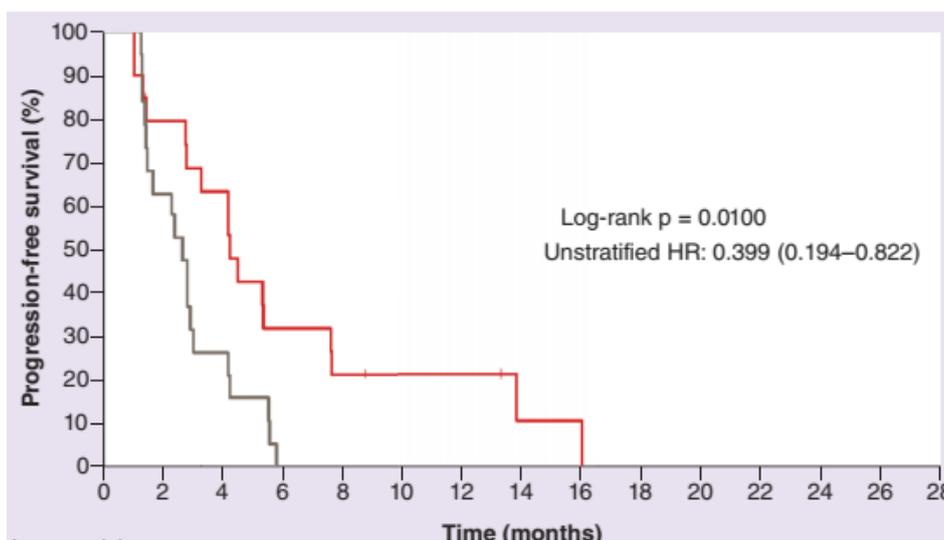


ramisirumab va irinotekan	20	20	18	16	14	11	10	6	5	2	0	0	0	0
irinotekan va platsebo	19	17	13	10	9	8	7	5	3	3	1	0	0	0

3-расм. HER2-NEU манфий махаллий тарқоқ ме'da adenokarcinomали bemorlarning umumiy yashovchanligi

Ikкала guruhdagi har qanday darajadagi keng tarqalgan noj'ya ta'bsirлар sifatida q'uidaгиларни kelтириш mumkin: burundan qon ketиш,
 26

нейтропения, алопетсия, чарчоқ, иштаҳанинг пасайиши, лейкопения, кўнгилайниши, ич қотиши, гипертензия, периферик сенсорли нейропатия, қусиш, камқонлик, йўтал, периферик нейропатия, периферик шиш ва пирексия. Рамусирумаб ва иринотекан гуруҳи иринотекан ва платсебо гуруҳига нисбатан (ножўя таъсир даражаси ≥ 3) юқори нейтропения (45,0% га нисбатан 15,8%), лейкопения (20,0% га қарши 0,0%), анемия (10,0% га нисбатан 0,0%) ва периферик сенсорли нейропатия (10,0% ва 5,35%) мос равишда тенг бўлган.



рамусирумаб	20	15	12	6	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0
ва														
иринотекан	19	12	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
иринотекан														
ва платсебо														

4-расм. HER2-NEU манфий маҳаллий тарқоқ меъда аденокарциномали беморларнинг касалликдан ҳоли яшовчанлик даражаси

Синовлар шуни кўрсатдики, HER2 манфий бўлган метастатик меъда саратонида биринчи ва иккинчи қатор давони танлашда етарлича самарали воситалар мавжуд эмас (трастузумаб). Ушбу кичик гуруҳ таҳлили натижалари шуни кўрсатадики, рамусирумаб иринотекан билан биргаликда HER2+ манфий бўлган метастатик меъда аденокарциномали беморларда даволашнинг бошқариладиган асоратларининг камлиги билан самарали. Рамусирумабнинг иринотекан билан биргаликда қўлланилиши биринчи қатор терапиядан қатъи назар, беморлар учун стандарт тиббий ёрдам бўлиб қолмоқда.

ХУЛОСАЛАР

«Меъда саратонини ташхислаш ва даволашнинг морфологик-молекуляр асослари» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Меъда саратонини молекуляр ўрганиш натижасида аввалги морфологик субтибларга кўшимча равишда уч хил турга ажратдик: микросателит нотурғун, микросателит кам турғунликда ва микросателит турғун. Мазкур тасниф клиник жиҳатдан даво тактикани танлашда жуда аҳамияти юқори бўлиб, беморларда умумий яшовчанлик ва касалликсиз яшовчанликни ҳозиргача ўтказилган тадқиқотлар ва стандартлардан тубдан фарқ қилишини кўрсатиб берди.

2. Охирги йилларда онкологик касалликларни ташхислашда ядро тиббиётининг соҳага кириб келиши амалиёт шифокорларига кўп энгилликлар яратди. Тадқиқотимизда меъда саратони гистологик турлари, ўсманинг жойлашган соҳаси, касалликнинг босқичи ва иммуногистикимёвий хусусиятларини ПЭТ-КТ текшируви натижалари билан дунёда илк бор таққосий таҳлил қилинди. Таҳлиллар натижаларига кўра ФДГ концентрацияси гистологик турга тўғридан тўғри бўғликлиги аниқланди. Пролиферация индекси (Ki67) миқдори ҳам тўғри пропорционаллиги аниқланди. ФДГ миқдори касалликнинг босқичига ва жойлашган зонасига алоқаси йўқлиги тасдиқланди.

3. Меъда саратонида касалликнинг ривожланиши ва даво тактикасини танлашда HER2 нинг аҳамияти ўрганилди. Натижаларга кўра 8,5% ҳолатларда HER2 мусбат натижа кўрсатди. Бу касалликни даволашда HER2 блокаторларидан фойдаланиш учун кўрсатма ҳисобланди. Шунингдек HER2 рецепторини блоклашда сут бези саратонидаги каби икки карра блоklar ҳеч қандай умумий яшовчанликда ва касалликсиз яшовчанликда самара бермаслиги аниқланди. Бу эса даво чораларини танлашда иқтисодий самарадорликни оширди.

4. Меъда саратони келиб чиқишида муҳим ўрин тутувчи *Helicobacter pylori* турли хил усуллар орқали тадқиқот гуруҳларида текширилди ва 84,4% ҳолатларда мусбат натижа аниқланди. Ваҳоланки, меъда саратонини даволаш тактикасида эрадикацион терапиянинг натижаларга ҳеч қандай таъсири йўқлиги тасдиқланди.

5. Меъда саратонининг ҳужайравий микромуҳити ва босқичларига кўра диагностик ҳамда даволаш алгоритми яратилди. Мазкур алгоритм асосида патоморфологик натижаларга асосланган амалий тавсияномалар ишлаб чиқарилди.

6. Меъда саратонини биомаркерлар асосида даво самарасини башоратлаш, шу билан бирга касалликнинг кечишини олдиндан тахмин қилиш модули илк бор яратилди.

7.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТОШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАЛЛАЕВ МАКСУД МУХАММАДИЕВИЧ

**МОРФОЛОГИЧЕСКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА**

**14.00.15 – Патологическая анатомия
14.00.14 - Онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора медицинских наук (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.DSc/Tib701.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу www.ziynet.uz.

Научный консультант: **Турсунов Хасан Зияевич**
доктор медицинских наук, профессор
Юсупбеков Аброрбек Ахмаджонович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Нишанов Данияр Анарбаевич**
доктор медицинских наук, профессор
Манекенова Кенжекыз Боранбаевна
доктор медицинских наук, профессор (Республика Казахстан)
Sachin Marda
доктор медицинских наук, профессор (Индия)

Ведущая организация: **Университеты Эдитепе (Турция)**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Разового научного совета на основе научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2-учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 года).

Г.И. Шайхова
Председатель разового научного совета на основе
научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов
Ученый секретарь разового научного совета на
основе научного совета по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж.Усманов
Председатель разового научного семинара при
разовом научном совете на основе научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире в результате бурного развития морфо-молекулярной и клинической онкологии, создания современных медицинских технологий и совершенствования методов лечения, в медицине, а также в онкологии проводятся многочисленные исследования. Одной отраслью из этих исследований мы можем выбрать злокачественные опухоли желудка. За последнее столетие сформировалось так много баз данных, что до сих пор недостаточно анализа их клинического значения. Однако, учитывая, что молекулярные диагнозы дают разные результаты в зависимости от расы и региона, их показатели в популяции нашего региона еще не изучена. Рак желудка занимает ведущее место в мире по уровню смертности. По данным статистики Восточноазиатский регион лидирует по частоте заболеваемости. Лидерами по низкому уровню смертности являются страны Северной Америки, Европы и Центральной Америки, в частности Мексика, Куба, Пуэрто-Рико¹. При этом уровень заболеваемости остается неизменно высоким в России, странах Центральной и Восточной Азии и некоторых странах Латинской Америки. 5-летняя выживаемость составляет 30% в развитых странах и 20% в развивающихся странах. Отсутствие специфических патогномичных симптомов рака желудка на ранних стадиях является причиной того, что пациентам ставят диагноз на поздних стадиях. Вместе с тем, повышение качества специализированной медицинской помощи, совершенствование эффективности и результатов лечения свидетельствует о необходимости создания математических модулей с учетом их экономической эффективности.

Во всем мире проводится ряд целенаправленных научных исследований по совершенствованию молекулярно-морфологических основ диагностики и лечения рака желудка. В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретают исследования, направленные на оценку взаимосвязи структуры микросреды клеток рака желудка с гистологическим типом и локализацией опухоли, роли биологических маркеров, специфичных для рака желудка, в прогнозировании эффективности лечения, а также экспрессии VEGF в патологическом ангиогенезе рака желудка и плотности микрососудов в опухоли, а также значимости ядерной медицины и методов радиологического обследования для определения степени активности патологических очагов в диагностике рака желудка в соответствии с гистологическими данными.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию системы здравоохранения к

¹Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H., et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2019; 118:4024– 4035

требованиям мировых стандартов, в том числе проведение корректно целенаправленных исследований патологических состояний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы обозначены следующие задачи, как поднятие на новый уровень медицинское обслуживание населения, «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению первичной медико-санитарной службой...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, в том числе по совершенствованию молекулярно-морфологических основ диагностики и лечения рака желудка.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки» от 06 мая 2019 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-283 «О совершенствовании системы оказания населению скорой медицинской помощи» от 16 июня 2022 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации. Ряд научных исследований, направленных на совершенствование молекулярно-морфологических основ диагностики и лечения рака желудка, проводится ведущими мировыми научными центрами и высшими учебными заведениями, в том числе: University of Hawaii, Johns Hopkins University (США); University of Cambridge (Британия); University Hospital Regensburg, University of Leipzig, Kiel University (Германия); University of Bordeaux (Франция); Netherlands Cancer Institute (Нидерландия); University of Porto

² Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

(Португалия); Jagiellonian University (Польша); Hamedan University of Medical Sciences (Иран); Nantong University (Китай); Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

В результате проведенных научных исследований по совершенствованию морфологическо-молекулярных основ диагностики и лечения рака желудка был получен ряд, в том числе следующие результаты: оценены генетика, биологические механизмы и порядок тактики современного подхода к лечению диффузного наследственного рака желудка при лечении хронической боли (University Hospital Regensburg, Германия); разработан комплексный алгоритм прогнозирования признаков риска рака желудка на ранних стадиях (University of Hawaii, США); разработан алгоритм оценки новых современных особенностей развития рака легких *in vivo* в экспериментальных условиях (University of Cambridge, Великобритания); на клеточных матрицах оценено метастазирование в легкие *ex vivo* в клеточных и внеклеточных условиях (Houston Methodist Hospital Research Institute, США); доказана роль и значение некодирующих РНК в регуляции метастазирования рака желудка (University of Nantong, Китай); доказана роль нестабильных прогностических биомаркеров рака желудка EGFR, FGFR2, HER2 и MET (University of Kiel, Германия); разработан подход к восстановлению функционального состояния желудка после травм и повреждений молекулярными, иммунными, гуморальными и биоинженерными методами (Perinatal Institute, Великобритания); (University of Catania, Италия); усовершенствованы морфологическо-молекулярные основы диагностики и лечения рака желудка (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан)).

В совершенствовании молекулярно-морфологических основ диагностики и лечения рака желудка в мире ведется ряд научных исследований, в том числе по следующим приоритетным направлениям: исследование экспрессии VEGF и плотности микрососудов опухоли при патологическом ангиогенезе рака желудка; обоснование значимости ядерной медицины и методов радиологического обследования для определения степени активности патологических очагов в диагностике рака желудка в соответствии с гистологическими данными; разработка нового алгоритма лечения рака желудка с учетом информативности биомаркеров, влияющих на диагностику и эффективность лечения; совершенствование комбинированных методов лечения, основанных на молекулярно-морфологических аспектах рака желудка.

Степень изученности проблемы. Разработаны клинические, инструментальные и молекулярно-биологические методы диагностики рака желудка и широко разьяснены в имеющейся литературе и зарубежных рекомендациях по диагностике и лечению заболевания (M.K.Choi, 2017; A.Zulloa, 2020; P.V.Filip, 2018). Роль этиологических факторов в возникновении заболевания, молекулярных подтипов заболевания, комплекса иммуногистохимических рецепторов очень глубоко изучена

патоморфологами, но аналитические выводы этих данных не вошли в практику лечения данного заболевания. Стандарты лечения в системе «замок-ключ» до сих пор недостаточно изучены, чтобы соответствовать рецепторному комплексу, определяемому подтипами рака желудка. (Ю.В.Консталанова Ю.В. 2017; Owens, 2016; Lauren B. Smith, 2018; Shaun Rosebeck, 2017; Peter C. Lucas, 2021; McAllister-Lucas, 2016; Magdalena Witkowska, 2016; Piotr Smolewski, 2018; Scott R., 2017). В то время как анализ научной работы подробно объяснял молекулярно-патогенетические механизмы рака желудка, перспективы иммунотерапевтических лечебных мероприятий, авторы отметили, что в процессе все еще остается много вопросов, которые ждут своего решения (И.А. Королева, 2016; И.Л. Давыдкин, 2015; А.М. Осадчук, 2017; Zucca E, 2018; Cesare Hassan, 2018; Lorenzo Ridola, 2019; Alessandro Andriani 2018), в которых обсуждались и разрабатывались современные подходы к лечению рака желудка. Хотя они содержат рекомендации по оперативному лечению и химиотерапию по стадиям, которые считаются золотым стандартом в рамках самых основных стандартов лечения, они в качестве недостатков не содержат руководств по лечению, которые специализируются на патоморфологических типах рака желудка, а также на молекулярной классификации. Учитывая, что у каждого пациента есть возможность провести иммуногистохимическое исследование, и учитывая эффективность лечебных мероприятий, а также экономическую выгоду от этих выводов, большое значение имеет внедрение в практику на территории нашей страны эффективности и в то же время экономического удобства лечения этого заболевания.

В Узбекистане проведен ряд научных исследований по различным направлениям диагностики и лечения онкологических заболеваний, развивающихся в результате осложнений различных соматических заболеваний (Р.Исроилов, 2023; Х.З.Турсунов, 2022; 2023; Нишанов, Д.А., 2023, Тилляшайхов М.Н., 2023), однако молекулярно-морфологические основы диагностики и лечения рака желудка не нашли собственного решения.

При диагностике и лечении рака желудка особое внимание следует уделить внедрению методов молекулярной диагностики непосредственно в клинику и демонстрации их практической важности. Однако необходимо разработать алгоритм, обеспечивающий мультидисциплинарный подход к лечению и диагностике рака желудка в тесной связи с патоморфологией.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения или научно-исследовательской организации, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 005.01.1500216 «Специфика функциональных, метаболических и структурных изменений показателей жизнедеятельности организма человека и подопытных животных под влиянием различных патологических факторов

и пути их коррекции, а также новые возможности экспертной оценки» (2018-2022 гг).

Цель исследования – усовершенствование особенностей морфо-молекулярных аспектов диагностики и лечения больных раком желудка.

Задачи исследования:

оценка взаимосвязи структуры микросреды клеток рака желудка с гистологическим типом и локализацией опухоли;

оценка роли специфических биологических маркеров рака желудка в прогнозировании эффективности лечения;

исследование экспрессии VEGF и плотности микрососудов опухоли при патологическом ангиогенезе рака желудка;

оценка значимости ядерной медицины и методов радиологического обследования для определения степени активности патологических очагов в диагностике рака желудка в соответствии с гистологическими данными;

разработка нового алгоритма лечения рака желудка с учетом информативности биомаркеров, влияющих на диагностику и эффективность лечения;

анализ результатов комбинированных методов лечения, основанных на молекулярно-морфологических аспектах рака желудка.

Объектом исследования взяты результаты диагностики и лечения 110 больных раком желудка, проходивших обследование и стационарное лечение в негосударственных медицинских учреждениях «Akfa medline» и «New life Medical» в период с 2017 по 2022 год. Возраст пациентов основной группы составлял от 20 до 79 лет, в среднем 53 года. Поскольку наша научная работа должна была проводиться когортным методом, контрольная группа не включена в исследование.

Предметом исследования явились гистологические материалы, взятые из желудка больных для совершенствования молекулярно-морфологических основ диагностики и лечения рака желудка.

Методы исследования. Для совершенствования молекулярно-морфологических основ диагностики и лечения рака желудка были использованы клинические, эндоскопические, инструментальные, патоморфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано значение и роль современных технологий ядерной медицины и новых методов морфо-молекулярного исследования в ранней диагностике рака желудка наряду с традиционными методами диагностики;

разработан алгоритм выбора эффективной клинической тактики при раке желудка на основе совместимости между высокотехнологичными методами исследования и гистологическими характеристиками опухоли с патоморфологическими признаками, предоставляющими возможность статистической достоверности;

разработан алгоритм выбора тактики лечения на основе полученных результатов исследования клеточной микросреды с учетом роли и значения

биологических маркеров VEGFR и EGFR, специфичных для рака желудка и патоморфологических особенностей заболевания;

доказана роль и значение биологических маркеров MUC и CD10 в оценке резистентности опухоли к таргетному и иммуногистохимическому лечению рака желудка;

разработан алгоритм предложения нового стандарта диагностики и лечения в клинической практике на основе результатов комбинированного лечения, основанного на иммуногистохимических показателях, на основе позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии при раке желудка.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны лечебные мероприятия молекулярных подтипов рака желудка;

разработан алгоритм лечебных мероприятий по клиническому течению и этиопатогенетическому механизму различных подтипов;

разработаны рекомендации к радиологическим исследованиям по патоморфологическим типам рака желудка;

оценена роль иммунотерапии при раке желудка и внедрены в практику виды процедур в соответствии с конкретными рекомендациями.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного отбора больных, современностью применяемых методов, особенностью совершенствования молекулярно-морфологических основ диагностики и лечения рака желудка на основе взаимодополняющих клинических, эндоскопических, инструментальных, патоморфологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что за счет внедрения в клиническую практику алгоритма диагностических мероприятий планируется улучшить диагностику больных раком желудка, что позволило сократить время обследования больных, рационально использовать современные методы диагностики и улучшить качество обследования.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные меры по оптимизации селективного подхода к лечению больных раком желудка способствовали улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, снижению частоты локализованных метастазов, улучшению качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования.

Согласно заключению координационного экспертного совета Ташкентского медицинского академии № 1 от 18 января 2024 года (в Министерство здравоохранения представлено письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии

и радиологии № 01-4/255 от 15 декабря 2023 года о внедрении научных инноваций в другие учреждения здравоохранения:

первая научная новизна: доказанность значения и роли современных технологий ядерной медицины и новых методов морфо-молекулярного исследования в ранней диагностике рака желудка наряду с традиционными методами диагностики внедрена в практику приказами отделения лучевой и химиотерапии Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 69-І§2 от 01.03.2023 года и Республиканского центра патологической анатомии № 56-а-ф от 01.03.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* усовершенствована современная диагностическая процедура по впервые предложенной диагностике с помощью коррекционных методов, направленной на повышение продолжительности жизни больных и интенсивности накопления экссудата в плевральной полости в зависимости от локализации и площади, видов, клинико-морфологических вариантов поражения легких и плевры. *Экономическая эффективность научной новизны:* путем оценки значения и роли современных технологий ядерной медицины и новых методов морфо-молекулярного исследования в ранней диагностике рака желудка наряду с традиционными методами диагностики, достигнута экономия государственного бюджета в среднем на 1650000 сум на одного пациента за счет сокращения расходов сроков пребывания в больнице на 100%. *Вывод:* при оценке повышения качества жизни больных путем доказанности значения и роли современных технологий ядерной медицины и новых методов морфо-молекулярного исследования в ранней диагностике рака желудка наряду с традиционными методами диагностики сэкономлено 1100000 сум бюджетных средств на 1 пациента за курс, и 1650000 сум за счет сокращения сроков пребывания в больнице на 100%, что повысило качества жизни больных;

вторая научная новизна: разработанный алгоритм выбора эффективной клинической тактики при раке желудка на основе совместимости между высокотехнологичными методами исследования и гистологическими характеристиками опухоли с патоморфологическими признаками, предоставляющими возможность статистической достоверности приказами отделения лучевой и химиотерапии внедрена в практику приказами отделения лучевой и химиотерапии Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 69-І§2 от 01.03.2023 года и Республиканского центра патологической анатомии № 56-а-ф от 01.03.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* путем разработки алгоритма клинической тактики при раке желудка на основе совместимости между высокотехнологичными методами исследования и гистологическими характеристиками опухоли с патоморфологическими признаками, обеспечивающими статистическую достоверность, внедрена эффективная схема лечения. *Экономическая*

эффективность научной новизны: путем разработки алгоритма выбора эффективной клинической тактики при раке желудка на основе совместимости между высокотехнологичными методами исследования и гистологическими характеристиками опухоли с патоморфологическими признаками, предоставляющими возможность статистической достоверности сэкономлено 1100000 сум бюджетных средств на расходы. *Вывод:* путем разработки алгоритма выбора эффективной клинической тактики при раке желудка на основе совместимости между высокотехнологичными методами исследования и гистологическими характеристиками опухоли с патоморфологическими признаками, предоставляющими возможность статистической достоверности сэкономлено 1100000 сум бюджетных средств на 1 пациента за курс, и 1650000 сум за счет сокращения сроков пребывания в больнице на 100%, что повысило качества жизни больных;

третья научная новизна: разработанный алгоритм выбора тактики лечения на основе полученных результатов исследования клеточной микросреды с учетом роли и значения биологических маркеров VEGFR и EGFR, специфичных для рака желудка и патоморфологических особенностей заболевания внедрена в практику приказами отделения лучевой и химиотерапии Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 69-1§2 от 01.03.2023 года и Республиканского центра патологической анатомии № 56-a-f от 01.03.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* путем разработки алгоритма выбора тактики лечения на основе полученных результатов исследования клеточной микросреды с учетом роли и значения биологических маркеров, специфичных для рака желудка и патоморфологических особенностей заболевания, а также улучшения качества жизни больных, внедрена эффективная схема лечения. *Экономическая эффективность научной новизны:* путем разработки алгоритма выбора тактики лечения на основе полученных результатов исследования клеточной микросреды с учетом роли и значения биологических маркеров VEGFR и EGFR, специфичных для рака желудка и патоморфологических особенностей заболевания сэкономлено 1100000 сум бюджетных средств на расходы. *Вывод:* путем разработки алгоритма выбора тактики лечения на основе полученных результатов исследования клеточной микросреды с учетом роли и значения биологических маркеров VEGFR и EGFR, специфичных для рака желудка и патоморфологических особенностей заболевания сэкономлено 110000 сум бюджетных средств на 1 пациента за курс, и 1100000 сум за счет сокращения сроков пребывания в больнице на 100%, что повысило качества жизни больных;

четвертая научная новизна: доказанность роли и значения биологических маркеров MUC и CD10 в оценке резистентности опухоли к таргетному и иммуногистохимическому лечению рака желудка приказами отделения лучевой и химиотерапии внедрена в практику приказами отделения лучевой и химиотерапии Самаркандского филиала

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 69-І§2 от 01.03.2023 года и Республиканского центра патологической анатомии № 56-а-f от 01.03.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* путем использования биологических маркеров МУС и СД10 в оценке резистентности опухоли к таргетному и иммуногистохимическому лечению рака желудка позволено провести раннюю диагностику рака желудка, выбрать тактику лечения, своевременно остановить распространение опухоли и увеличить продолжительность жизни больных, предотвратить инвалидизацию и продлить случаи смертности до 5 лет. *Экономическая эффективность научной новизны:* путем доказанности роли и значения биологических маркеров МУС и СД10 в оценке резистентности опухоли к таргетному и иммуногистохимическому лечению рака желудка сэкономлено 179000 сум бюджетных средств на одного больного на однократную диагностику. *Вывод:* путем доказанности роли и значения биологических маркеров МУС и СД10 в оценке резистентности опухоли к таргетному и иммуногистохимическому лечению рака желудка сэкономлено 110000 сум бюджетных средств на 1 пациента за курс, и 4200000 сум за счет сокращения сроков пребывания в больнице на 100% и сокращения пособий за инвалидность, что повысило качества жизни больных;

пятая научная новизна: разработанный алгоритм предложения нового стандарта диагностики и лечения в клинической практике на основе результатов комбинированного лечения, основанного на иммуногистохимических показаниях, на основе позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии при раке желудка приказами отделения лучевой и химиотерапии внедрена в практику приказами отделения лучевой и химиотерапии Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 69-І§2 от 01.03.2023 года и Республиканского центра патологической анатомии № 56-а-f от 01.03.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* путем внедрения нового стандарта диагностики и лечения в клинической практике на основе результатов комбинированного лечения, основанного на иммуногистохимических показаниях, на основе позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии при раке желудка удалось предотвратить инвалидность и снижение качества жизни больных, а также увеличить продолжительность жизни. *Экономическая эффективность научной новизны:* путем предложения нового стандарта диагностики и лечения в клинической практике на основе результатов комбинированного лечения, основанного на иммуногистохимических показаниях, на основе позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии при раке желудка сэкономлено 1100000 сум бюджетных средств на 1 пациента за курс за счет сокращения расходов на госпитализацию. *Вывод:* путем разработки алгоритма и предложения нового стандарта диагностики и лечения в клинической практике на основе результатов комбинированного лечения,

основанного на иммуногистохимических показаниях, на основе позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии при раке желудка сэкономлено 1100000 сум бюджетных средств на 1 пациента за курс за счет сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре на 100% и перевод на амбулаторное наблюдение онколога, что повысило качества жизни больных.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 21 научных работ, в том числе 10 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 8 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 170 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная интерпретация патоморфологии и молекулярной диагностики рака желудка»** представлен углубленный анализ зарубежных и отечественных научных изданий. В данной главе представлены сведения литератур, в которых отражены основные аспекты нерешенных проблем современной морфологии, патологической анатомии и онкологических особенностей этиологических факторов происхождения, патогенеза, патоморфологической и молекулярно-морфологической диагностики рака желудка. Разработан авторский подход к решению актуальной проблемы рака желудка, а также основных проблем, еще не решенных в данной области.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы патоморфологии и молекулярной диагностики рака желудка»** в целях обеспечения достоверности нашего научного исследования была проведена работа на основе следующего дизайна исследования: изучение

возрастных и гендерных аспектов объекта исследования, различий в клиническом течении, результатов общеклинических и специальных инструментальных методов исследования, значение сигнальных путей в развитии заболевания, а также склонности иммунологических показателей к изменениям. Поскольку наша научная работа должна была проводиться когортным методом, контрольная группа не включена в исследование. В рамках планируемой научной работы на фоне общепризнанных методов исследования были применены ультрасовременные методы исследования - с помощью цитогенетических, цитоморфологических и иммуногистохимических методов изучались молекулярные микросреды заболевания, и эффективные внедрялись в практику. Диагноз всех больных верифицировался гистологическим методом. Возраст пациентов основной группы составляет от 20 до 79 лет, в среднем 53 года. (см. Табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследованных больных по возрасту и полу

№	Возраст	Количество больных (n=110)			
		Мужчины		Женщины	
		Абс	%	Абс	%
1	<25	1±0,11	1,21	1±0,11	1,21
2	26-44	3±0,33	2,44	1±0,33	1,21
3	45-59	18±0,19	15,85	14±0,19	12,2
4	60-74	28±0,16	25,61	23±0,16	20,73
5	75 и старше	13±1,09	12,2	8±1,09	7,32
6	Итого	63±1,34	57,32	47±1,34	42,68

Как видно из таблицы 1, рак желудка чаще встречается у пожилых людей. Заболеваемость раком желудка почти такая же, как у женщин и мужчин, за исключением небольшого преобладания мужского населения.

При тщательном изучении жалоб, пациенты с диагнозом рак желудка в основном обращались в клинику с такими жалобами, как боли в эпигастральной области, дёгтеобразный стул, тошнота, рвота, изжога. При изучении анамнеза всех отобранных больных было выявлено случаи хронического гастрита, которые длительное время лечились безрезультатно. На основании жалоб пациентов, опроса и общего обследования отличающиеся специфические признаки заболевания не выявлены. Тошнота и рвота наблюдались у большинства больных. Когда мы сравнивали уровень нетрудоспособности пациентов, эта доля была очень незначительной. У 10 (5,9%) пациентов опухолевый процесс проявился без каких-либо жалоб, независимо от стадии заболевания. Стадия рака желудка делится в соответствии с классификацией, специально разработанной AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8-м

изданием 2017 года. Согласно данной классификации, существует 4 степени разделения рака желудка на стадии.

Диагностика пациента, стадий заболевания, оценка результатов лечения и мониторинг в динамике осуществлялись с помощью комплексных методов обследования, включая клиничко-лабораторные, инструментальные (рентгенография легких, УЗИ, МСКТ, МРТ, ПЭТ-КТ), а также иммуногистохимические и НГС методы.

В свою очередь, была определена информационная эффективность первичной эндоскопической верификации по сравнению с гистологическими характеристиками послеоперационного макропрепарата, а также путем оценки чувствительности инструментальных исследований в разрезе гистологических вариаций. При анализе полученных данных, оказалось, что стандартное лечение, основанное на морфологическом типе и иммуногистохимических показателях, не было разработано, и мы разделили пациентов с раком желудка на четыре условные группы, основываясь на условных методах лечения: I группа: у 62 больных проведена хирургическая процедура (расширенная гастрэктомия, резекция желудка) + адьювантная химиотерапия, II группа: у 23 больных проведена неадьювантная химиотерапия + хирургическое вмешательство; III группа 13 больных, перенесших только хирургическое вмешательство; IV группа: у 12 больных - неадьювантная ПХТ + хирургическая процедура + аПХТ. Кроме того, в соответствии с результатами наших иммуногистохимических исследований, группа пациентов прошла таргетное и иммунное лечение с паллиативной целью. Эти процедуры проводились на основе протоколов НССН в случаях резистентности к химиотерапии, продолжающихся процессов роста, а также в случаях рецидива заболевания за короткий срок.

Эндоскопически рак желудка был обнаружен у 25 пациентов (22,7%) в проксимальном отделе желудка; у 53 пациентов (47,7%) в теле; у 29 пациентов (26,3%) в антральном и пилорическом отделах. Тотальное поражение желудка наблюдалось у 3 (2,7%) больных. Мы указали эту таблицу в сравнении с вышеперечисленными группами (см. таблицу 2.7).

Методы обследования. В целях объективного проведения исследования, а также обеспечения эффективности и безопасности назначаемых лечебных процедур были использованы стандартные обследования, а также некоторые специальные методы обследования.

Клиничко-лабораторные методы обследования. Пациенты проходили следующую последовательность обследований до тех пор, пока не были приняты специальные меры лечения: тщательный сбор анамнеза у пациентов в зависимости от наличия симптомов диспепсии и скорости ее развития; пальпаторное исследование всех периферических лимфатических узлов (подчелюстного, шейно-надключичного, подключичного, подмышечного, подвздошного, пахового, бедренного, локтевого и затылочного), селезенки и печени; получение биопсийных материалов с целью гистологического исследования во время

эндоскопического исследования и во время операции; проведение последующих иммуногистохимических исследований с приготовлением препаратов из полученных материалов по особым условиям.

Ультразвуковое исследование (УЗИ): проводилось во всех группах периферических лимфатических узлов, включая шейно-надключичного, подключичного, подмышечного, подвздошного, пахового, бедренного, локтевого и затылочного узла; обследование желудка, печени, селезенки, парааортальных и подвздошных лимфатических узлов, брюшной полости. УЗИ проводили всем (110 пациентам) на аппарате «SonoScare S30» (Германия). Обследования проводились в ультразвуковом отделении частной клиники «Akfa medline»;

Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ): проводится с целью оценки распространенности опухоли, активности опухоли и метаболизма у пациентов. С помощью ПЭТ-сканирования после введения в кровь радиоактивного аналога глюкозы, ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (¹⁸F-ФДГ), наблюдались зоны накопления радиоактивной глюкозы. Полученные результаты сравнивали с результатами компьютерной томографии.

мультиязычная компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза. МСКТ проводили в трехфазном режиме с йодсберегающим контрастом у пациентов с целью оценки распространенности опухоли, глубины инвазии опухоли, состояния региональных лимфатических узлов, окружающей клетчатки и близлежащих анатомических структур. В то же время исследования проводились на различном оборудовании МСКТ, учитывая высокий диагностический потенциал частного сектора;

клинический анализ крови: проанализированы количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов, лейкоцитарная формула, СОЭ, коагулограмма, биохимические анализы, общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: проверено количество креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, D-димера, трансаминаз;

взяты анализы на группу крови, гепатиты В и С, СПИД, RW.

Методы инструментального обследования. *Ультразвуковое исследование (УЗИ).* Обе группы пациентов были обследованы на аппарате «SonoScare S30» (Германия) в режиме реального времени перед госпитализацией и в период динамического наблюдения. В ходе обследования определялись локализация, контуры, размеры, эхогенность опухоли. В то же время наблюдались метастазы в другие органы, брюшные лимфатические узлы, изменения в печени, асцитические жидкости в брюшной полости.

Эндоскопическая гастродуоденофиброскопия (ЭГДФС) выполнялась с помощью дуоденоскопа «Olympus» GIF-Q20, GIF-Q30, GIF-Q40 и GF-20. Все пациенты были обследованы с целью оценки верхних отделов

желудочно-кишечного тракта. Одновременно с эндоскопическим исследованием у больных взята биопсия.

Позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография (ПЭТ/КТ). Диагностические исследования проводились с помощью прибора General Electric Discovery PET/CT 610. После применения радиофармпрепарата (РФП), а также сканирования через 60-90 минут были получены ПЭТ-изображения, показывающие степень распространения РФП по всему телу, как физиологически, так и в зонах. Программное обеспечение использовалось для автоматического «объединения» изображений, полученных на ПЭТ и КТ. Вначале рентгенолог анализировал структурные патологические изменения в органах, затем проводилась оценка степени накопления РФП и определение КТ денситометрии опухолей в области желудка. Метаболическая активность опухолей желудка определялась уровнем SUV – стандартизированный уровень захвата (стандартизированный индекс накопления радиофармпрепаратов).

Мультислайсная компьютерная томография (МСКТ). МСКТ проводили всем пациентам основной группы. В целях наблюдения обследование МСКТ проводилось каждые 6 и 12 месяцев после лечения. По полученным результатам были определены дальнейшие лечебные мероприятия.

Специальные методы обследования. *Морфологические исследования* проводились в частной клинике «Медиафарм». Были проанализированы гистологические препараты, взятые у всех 110 пациентов. Согласно Руководству по унификации гистологических и гистохимических исследований, биопсийный и операционный материал обрабатывали: фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH=7,2-7,4) в присутствии фосфатного буфера не менее 24 часов, препарат обезвоживали в спирте с нарастающей концентрацией. После этого материал помещали в парафин. Из подготовленных блоков было получено несколько разрезов. Морфологическое исследование проводилось путем окрашивания препаратов такими красителями, как гематоксилин-эозин, пикрофуксин Ван-Гизона. Гистологические разрезы, изготовленные из биопсийных материалов, изучались под световым микроскопом «МБИ-6», «Leуса» под линзой 20x, 40x, 100x, 200x, 400x, и диагнозы рака желудка подтверждались гистологически.

Кроме того, оценены тип роста карциномы и компонент стромальной опухоли, а также сопутствующая склеротическая реакция слизистой оболочки (СРСО). При соотношении слоев менее 1:1 СРСО будет стабильным, более 1:1 - сильно выраженным. Соотношение толщин мышечного слоя и подслизистой оболочки в норме составляет 1:0,2-0,5. При этом слизистая оболочка будет состоять из жировых гладких волокнистых соединительных тканей.

Для исследования ИГХ были отобраны наиболее репрезентативные области опухоли, и на 15-20 предметных стеклах были подготовлены

серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм. После обработки срезов в микроволновом режиме (2 раза по 5 мин с интервалом 2 минуты и мощностью 650 Вт) проводилась инкубация первичными антителами. На более поздних стадиях использовался диаминобензидиновый хромоген производства KIT (EnVision, Mouse/Rabbit) и Dako Enterprises, а ядро клетки окрашивалось гематоксилином Майера.

Можно измерить реакции ИГХ опухолевых клеток карциномы желудка и неопухолевого эпителия слизистой оболочки с помощью молекулярно-биологических маркеров, которые также используются в качестве положительного контроля. В параллельных сечениях одного и того же блока антитела могут применяться в качестве отрицательного контроля, если вместо них используется буферная смесь.

Экспрессия маркеров оценивалась в промилле по количеству иммуноположительных опухолевых клеток на каждые 1000 клеток в репрезентативных полях микроскопа с увеличением $\times 400$. Реакция ИГХ была воспринята как положительная при окрашивании опухолевых клеток (ядер для Ki67) или отдельных клеток CD10 $>50\%$.

Экспрессия рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста эпидермиса (EGFR) изучалась по стандартной методике с использованием метода ИГХ с помощью полуавтоматического иммуногистотейнера Bond-maX (Leica Biosystems, Германия). В исследовании использовались антитела предприятия Epitomics.

Анализ экспрессии VEGF и EGFR в опухолевой ткани проводился путем оценки относительного количества опухолевых клеток с указанными рецепторами.

Отделы желудка уточнены по гистологическому строению слизистой оболочки, прилегающей к опухоли, изложенным в монографии В.Л.Быкова. С помощью метода ПЭТ-КТ и патоморфологического исследования для сравнения степени распространения опухолевой инфильтрации, карциномы кардиальной части и дна желудка были объединены в группу «проксимальных» видов рака. Сравнения проводились по методике, разработанной нами ранее. Эта методика заключается в вырезании не менее двух полос вдоль опухолевого инфильтрата от стенки препарата, идущих от одного конца резекции к другому. Полоски были разделены на участки длиной не более 1,5 см и помечены для микроскопического исследования. По результатам были подготовлены схематические снимки фактической топографии опухолевого инфильтрата.

Данные обрабатывались и анализировались на персональном компьютере в таких программах, как «Microsoft Word 2010», «Microsoft Excel 2010», «Microsoft Power point 2010», «Sigma plot 11.0», «Adobe Photoshop CX3». Для макро-и микрофотосъемки использовались такие цифровые фотоаппараты, как «Nicon», «ZEISS AxioCam X3» и «Leica».

В третьей главе диссертации **«Сравнительный анализ инструментальных методов исследования с патоморфологическими**

выводами» оценивалась степень обнаружения первичных опухолей у пациентов, прошедших ПЭТ-обследование, в виде разделения на группы по локализации опухоли, размеру, глубине инвазии, метастазированию в лимфатические узлы, гистологическому типу. В зависимости от расположения опухоли рак желудка подразделялся на пилоро-антральный, тела желудка, проксимальный и тотальный типы. В таблице 2 мы видим, сколько опухолей, сгруппированных по локализации первичных опухолей, было успешно идентифицировано ПЭТ. По данным, частота обнаружения опухолей проксимальной области желудка (73,3%) была больше, чем частота обнаружения опухолей тела желудка (36,4%). Однако разница не является статистически значимой ($p > 0,05$).

Размер опухоли играет ключевую роль в диагностике первичного рака желудка с помощью ФДГ-ПЭТ. Поскольку резольюция ПЭТ-обследования ограничена, обнаружение опухолей небольшого размера будет затруднено. Поскольку опухоли терминальной стадии обычно больше и более глубоко инвазивны, обследование ФДГ-ПЭТ имеет более высокий уровень обнаружения, чем рак желудка начальной стадии. В таблице 3.2 представлены размеры опухолей, а также степень их обнаружения ПЭТ. По данным, чувствительность исследования ФДГ-ПЭТ к опухолям размером 30 мм и более значительно больше (76,7%), чем чувствительность к опухолям размером менее 30 мм.

Таблица 2

Степень обнаружения первичной опухоли при исследовании ФДГ-ПЭТ в зависимости от размера

№	Размер опухоли	Общее количество	Опухоли, обнаруженные ПЭТ (n)	Опухоли, обнаруженные ПЭТ (%)
1	<30мм	30	5	16,7
2	≥30мм	80	61	76,25

Система стадирования, разработанная Американским объединённым комитетом по злокачественным опухолям (AJCC), широко используется для характеристики и прогнозирования рака желудка. 8-е издание руководства AJCC определяет стадирование опухоли на основе системы TNM следующим образом: T1 - опухоль инфильтрирует собственные пластинки или мышечные пластинки слизистой оболочки, T2 - опухоль инфильтрирует мышечную оболочку, T3 - опухоль инфильтрирует субсерозный слой без проникновения, T4- опухоль инфильтрирует висцеральную брюшину или окружающие структуры. Поскольку хирургическое лечение является основным прогностическим фактором, попытка определить инвазивность опухолей желудка имеет решающее значение. В таблице 3 отражена степень обнаружения при исследовании ФДГ-ПЭТ в зависимости от глубины инвазии опухоли.

Таблица 3

Степень обнаружения первичной опухоли при исследовании ФДГ-ПЭТ в зависимости от глубины инвазии

№	Глубина инвазии опухоли	Общее количество	Опухоли, обнаруженные ПЭТ (n)	Опухоли, обнаруженные ПЭТ (%)
1	T1	48	12	25,0
2	T2	28	23	82,1
3	T3	29	25	86,2
4	T4	5	3	60,0

Пациенты с опухолями уровня T1 были классифицированы как рак желудка на ранней стадии, а пациенты с уровнями T2-T4 были классифицированы как группы с прогрессирующим раком желудка. По данным таблицы можно рассмотреть, что частота выявления рака желудка на ранней стадии (25,9%) с помощью ФДГ-ПЭТ значительно ниже, чем выявление прогрессирующего рака желудка (82,9%). Стадия N в 8-м издании системы стадирования AJCC оценивается на основе количества лимфатических узлов, пораженных опухолью. В то время как N1 указывает на поражение 1 или 2 лимфатических узлов, N2 указывает на поражение от 3 до 6 лимфатических узлов, а N3 - на наличие опухоли в 7 или более лимфатических узлах. Критерий AJCC оценивает поражение гепатодуоденального, ретропанкреатогенного, брыжеечного и парааортального узлов как отдаленные метастазы. В таблице 3.4 показана степень обнаружения при исследовании ФДГ-ПЭТ по метастазированию опухоли в лимфатические узлы. По данным, из 52 опухолей, метастазировавших в лимфатические узлы, 41 удалось обнаружить с помощью исследования ФДГ-ПЭТ (79,3%). Это значительно выше, чем уровень обнаружения опухолей, не метастазирующих в лимфатические узлы (39,4%). Причин, по которым метастазы в лимфатические узлы не могут быть обнаружены с помощью ФДГ-ПЭТ, может быть несколько. Первая причина - это гистологический тип основной опухоли, при котором различные диффузные виды рака, которые обычно имеют низкое потребление ФДГ, метастазируют в лимфатические узлы, также имеют низкую вероятность обнаружения ФДГ-ПЭТ. Вторая причина - очень маленький размер метастатических лимфатических узлов, который может не соответствовать уровню обнаружения ПЭТ-обследования от 4 до 6 мм. Кроме того, метастазы в лимфатические узлы становится труднее обнаружить, когда они находятся на фоне первичной опухоли или стенки желудка. Тем не менее, поскольку такие обследования, как ФДГ-ПЭТ и ПЭТ/КТ, оценивают не только размер лимфатических узлов, но и метаболизм глюкозы, они позволяют дифференцировать лимфатические узлы, увеличенные в результате воспаления, от метастазов рака. У 30 пациентов (27,3%) было подтверждено метастатическое заболевание до операции. Из них 11 (10%) были

идентифицированы с помощью ПЭТ. Дифференциация чувствительности ПЭТ 35% при обнаружении метастатических заболеваний составила 99% (см. Табл. 4).

Таблица 4

Чувствительность и дифференциация метастазов ПЭТ- исследования у всех пациентов

	Подтвержденные метастазы	Не подтвержденные метастазы	Всего
Положительный результат ПЭТ	10	1	11
Отрицательный результат ПЭТ	20	79	99
Итого	30	80	110

А среди пациентов с первичными опухолями, предрасположенными к 18-ФДГ, чувствительность ПЭТ к метастазам показала 50%, а дифференцировка - 98% (см. Табл. 5). Скрытые метастатические точки болезни, обнаруженные с помощью ПЭТ-сканирования, включали такие, как костная, печеночная и отдаленная лимфаденопатия.

Таблица 5

Точность ПЭТ-исследования у пациентов с18-ФДГ-зависимыми опухолями

	Подтвержденные метастазы	Не подтвержденные метастазы	Всего
Положительный результат	10	1	11
Отрицательный результат ПЭТ	10	48	58
Итого	20	49	69

В результате анализа данных, полученных о глубине инвазии рака желудка (Т), метастазировании в лимфатические узлы (N), а также отдаленных метастазах (M), были разработаны следующие критерии определения стадии TNM для 18-ФДГ ПЭТ-обследования.

Из 130 пациентов, оцениваемых в этом исследовании, у 91 подтвердился рецидив заболевания. Остальные 39 пациентов были признаны отрицательными на рецидив в соответствии с окончательным диагнозом. При перекрестном сравнении результатов ПЭТ/КТ показали, что среди 91 пациента с рецидивом у 83 были положительные результаты, а у 8-отрицательные показатели поглощения ФДГ. При анализе на основе

отдельных органов диагностическая точность во всех 5 группах была выше 75%, а при определении регионарных лимфатических узлов даже до 86%. Чувствительность, дифференциация, положительный показатель вероятности (ППВ) и отрицательный показатель вероятности (ОПВ) также были выше 70%.

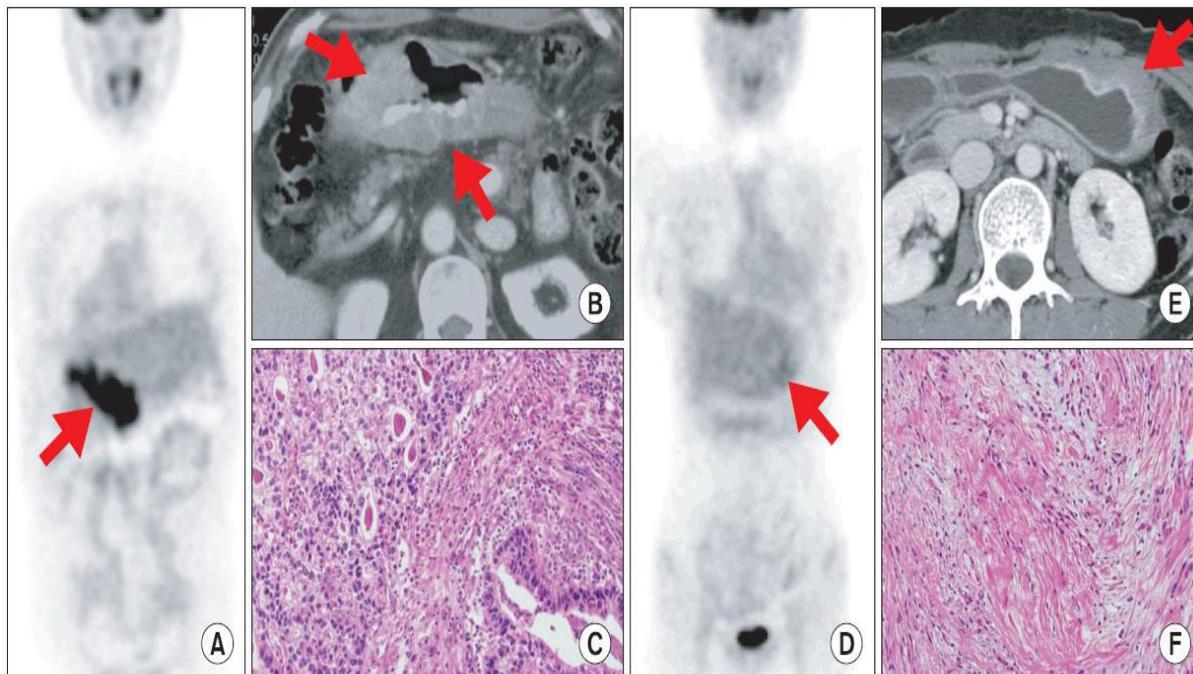


Рис. 1. Гистопатологические факторы, влияющие на накопление 18-ФДГ при прогрессирующем раке желудка. (А, В, С) прогрессирующий рак желудка кишечного гистологического типа с высоким накоплением 18-ФДГ (показатели). (G&E, x100). (D, E, F), прогрессирующий рак желудка диффузного гистологического типа с низким накоплением 18-ФДГ (показатели) (G&E, x100).

Чтобы объективно оценить способность ПЭТ-обследования анализировать опухоли рака желудка, были рассчитаны его параметры, такие как чувствительность, дифференциация, точность, положительный показатель вероятности (ППВ) и отрицательный показатель вероятности (ОПВ). Чувствительность - это способность обследования оценивать пациентов с этим заболеванием как положительных по этому заболеванию, определяя количество действительно положительных результатов обследования, деленное на количество всех положительных результатов обследования. Отрицательный показатель вероятности - это отношение количества здоровых людей, получивших действительно отрицательный результат при обследовании, к количеству всех отрицательных результатов (включая здоровых людей, которые были оценены как больные из-за ошибки), которое показывает, в какой степени обследуемый может быть действительно здоровым в случае отрицательного результата при обследовании.

Таблица 6

Параметры диагностической способности ПЭТ-обследования в общем числе пациентов. ППВ - положительный показатель вероятности, ОПВ - отрицательный показатель вероятности. n= 110. Цифры даны в процентах

Способность ПЭТ-сканирования анализировать опухоли рака желудка					
	Чувствительность	Дифференциация	Точность	ППВ	ОПВ
Ранняя стадия рака желудка	0	85,3	78,4	0	85,5
Прогрессирующий рак желудка	60,7	76,9	65,9	85	47,6
Итого	51,5	86,7	71,8	73,9	70,9

Согласно таблице, ПЭТ-обследование показывает очень низкий уровень чувствительности, а также положительный прогноз при раке желудка на ранней стадии, хотя было обнаружено, что дифференциация и отрицательный показатель вероятности превышают 80%. Поскольку размеры первичной опухоли, а также метастазов в лимфатических узлах больше при прогрессирующем раке желудка, чувствительность ПЭТ-обследования при таких опухолях составила 60,7%, дифференциация - 76,9%, точность - 65%, а положительные и отрицательные показатели вероятности - 85% и 47,5% соответственно. При подсчете общего количества опухолей чувствительность ПЭТ-обследования составила 51,5%, способность дифференцировать здоровую ткань от раковых клеток - 86,7%, а точность - 71,8%.

Связь между клинико-патологическими факторами опухолей рака желудка, а также показателем 18-ФДГ SUVmax. Наряду с обнаружением и стадированием рака ПЭТ/КТ становится все более важным инструментом для количественного мониторинга индивидуального ответа на терапию и оценки новых лекарств. Известно, что изменения в накоплении ФДГ полезны в качестве визуализирующих биомаркеров для оценки ответа на терапию. Однако накоплению ФДГ в опухолях имеет сложную корреляцию с пролиферативной активностью злокачественных тканей и количеством жизнеспособных опухолевых клеток.

Средний показатель SUVmax для всех 110 пациентов находился в диапазоне от 0 до 56, в среднем 4,5. Взаимосвязь между показателями SUVmax опухолей, а также клинико-патологическими факторами представлена в таблицах ниже. В ходе исследования были измерены показатели SUVmax первичных опухолей, а также метастазов у 110 пациентов, прошедших ПЭТ-обследование, и они были разделены на 3 группы в зависимости от активности накопления 18-ФДГ опухолью. В 1-группу были включены опухоли с показателем SUVmax от 2,5 до 4,75, что было оценено как сомнительный результат. В 2-группу были включены опухоли с показателем SUVmax в диапазоне 4,75 – 10, которые были

оценены как 18-ФДГ активные опухоли. Опухоли, относящиеся к 3-группе, были идентифицированы как опухоли со сверхактивным накоплением 18-ФДГ и включали опухоли с показателем SUV_{max} выше 10. Для подтверждения диагноза пациентов, входящих в группу с сомнительным показателем 18-ФДГ SUV_{max}, было установлено, что необходимы дальнейшие исследования, в частности гистологическое подтверждение.

Показатели накопления 18-ФДГ первичных опухолей, выявленные у всех участников исследования, были сгруппированы в соответствии с этапами показателей SUV_{max}, установленными нами. По данным, 43 первичных опухолей желудка были признаны сомнительными (SUV_{max} 2,5 – 4,75), и для подтверждения диагноза потребовалось гистологическое подтверждение. Количество опухолей из активных и сверхактивных групп составило 54 и 13 соответственно. Дополнительное гистологическое подтверждение не требовалось из-за более высоких значений SUV_{max} в этих группах. Аналогичное исследование проводилось на метастатических опухолях пациентов, у которых были обнаружены метастазы. Общее количество выявленных метастазов составило 30, которые были распределены по следующим группам: из них 14 сомнительных опухолей (SUV_{max}: 2,5-4,75); 11 - 18-ФДГ активных опухолей (SUV_{max}: 4,75-10); 5 - 18-ФДГ сверхактивных опухолей (SUV_{max}: >10). В метастатических опухолях, как и в случае первичных опухолей, для подтверждения опухолей только 1-группы требовались дополнительные гистологические тесты. Наше исследование было направлено на изучение возможностей оценки степени пролиферации опухолевых клеток с помощью 18-ФДГ ПЭТ-обследования. Это включало иммуногистохимическое исследование на основе операционного материала 78 пациентов, перенесших операцию из 110 пациентов, и сравнение с показателями 18-ФДГ SUV_{max}, обнаруженными в результатах предоперационного ПЭТ-обследования тех же пациентов.

В четвертой главе диссертации **«Молекулярная классификация и результаты лечения рака желудка»** мы впервые в Узбекистане изучили экспрессию PDL-1 и PD-1 с помощью иммуногистохимии в когорте, состоящей из 70 образцов пациентов с раком желудка (РЖ) и 15 соответствующих метастазов в печень. Экспрессия PDL-1 была обнаружена в опухолевых клетках у 21 с раком желудка (30,1%) и у 9 с метастазами в печень (60%), а также в иммунных клетках у 62 с раком желудка (88,4%) и у 11 с метастазами в печень (73,3%). PD-1 был экспрессирован в опухолевых инфильтрирующих лимфоцитах, у 37 с раком желудка (52,8%) и у 11 с метастазами в печень (73,3%). HER2/neu-положительный, вирус Эпштейна-Барра и микросателлитный нестабильный значительно чаще встречаются при раке желудка. Высокая экспрессия PDL-1/PD-1 была связана с благоприятным исходом для пациента, и PDL-1 оказался независимым предиктором выживаемости. Корреляция экспрессии PDL-1/PD-1 с различными клиническими и патологическими характеристиками пациента может служить суррогатным маркером PDL-1-положительного рака желудка и определять использование стратегий лечения иммунными контрольными

точками. Проявление PDL-1 наблюдалось в опухолевых, стромальных и иммунных клетках, но не в эпителии желудка, который не является опухолью. 21 из 70 случаев (30,1%) показали мембранную экспрессию PDL-1 в опухолевых клетках. Процент окрашенных опухолевых клеток колеблется от 0 до 80% (в среднем 0%), интенсивность окрашивания от 0 до 3 (в среднем 0; рис.1А-1С; табл. 1). Лишь в нескольких случаях наблюдалась разная интенсивность окрашивания внутри одной и той же опухоли.

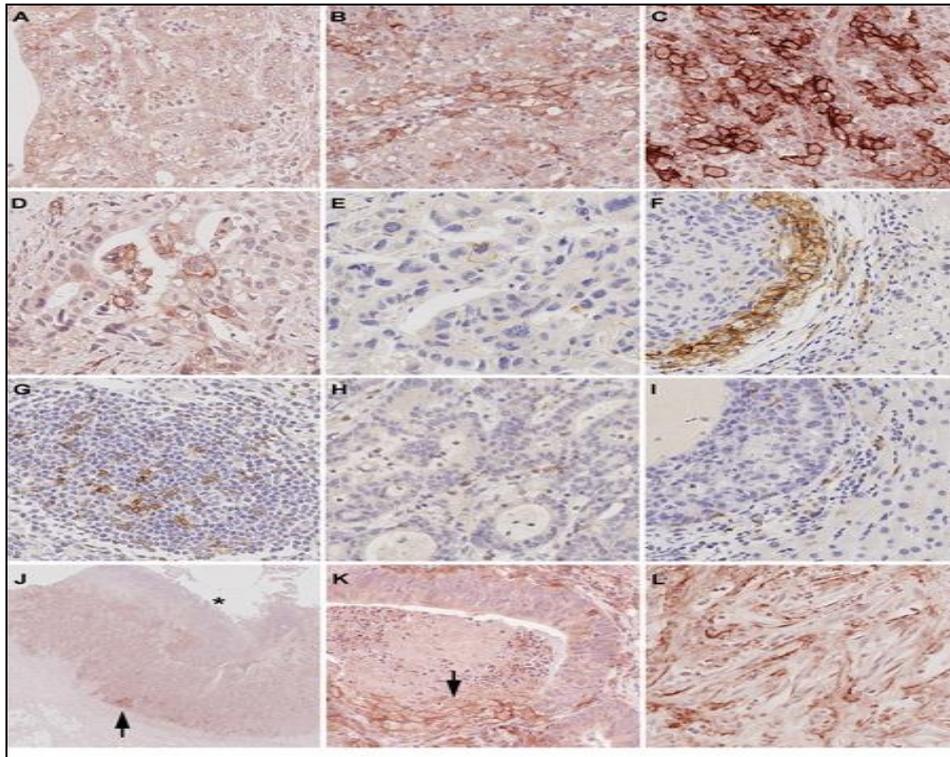


Рис. 2. Экспрессия PDL-1 / PD-1 в клетках рака желудка и метастазах в печень

Вся когорта рака желудка (РЖ) прошла скрининг и получила PDL-1 1+ А. 2+ В. и три репрезентативных состояния были выбраны в качестве эталонных слайдов для 3+ С. Первичный РЖ D. и последовала соответствующая экспрессия PDL-1. метастазы в печень E. Нестабильный микросателлит РЖ часто демонстрировал повышенную экспрессию PDL-1 на границе между опухолевой и неопухолевой тканью, а также печеночные метастазы РЖ F. Положительный PD-1 лимфоциты самый интраопухолевый лимфоциты были наблюдаемы. фолликулы G. PD-1 в диффузных опухолевых инфильтрирующих лимфоцитах (язык; H.) значительно коррелировали с выживаемостью пациента и также наблюдались при метастазах в печень I. Положительные опухолевые клетки PDL-1 расположены близко к поверхности опухоли (расстояние < 2,5 мм, что эквивалентно среднему форсепсу для биопсии) и обычно могут быть достигнуты с помощью эндоскопической биопсии в 66,9% случаев. Однако в 23 случаях (33,1%) PDL-1-положительные опухолевые клетки

обнаруживаются только в центре опухоли (J; стрелка; звездочка указывает на поверхность слизистой оболочки) или на передней части инвазии. Было обнаружено, что некротические опухолевые клетки демонстрируют сильную мембранную экспрессию PDL-1 (K; стрелка). PDL-1-положительные стромальные клетки (L.). Кроме того, в 11 из 70 случаев был обнаружен внутриопухолевый некроз некротических опухолевых клеток, окрашенных мембраной PDL-1 (15,5%). Статистический анализ проводился только для окрашивания жизненно важных опухолевых клеток. Экспрессия PDL-1 в иммунных клетках была обнаружена в 62 из 70 случаев (88,4%), что также служило положительным контролем для случаев опухолевых клеток с отрицательной оценкой.

Экспрессия HER2-neu в аденокарциномах желудка и ее анализ в исследовании показывают, что протоонкоген HER2, принадлежащий к семейству EGFR, расположен на хромосоме 17q21. Он кодирует трансмембранный белок, который контролирует активность тирозинкиназы, и регулирует сигнальный путь, ведущий к росту и улучшению клеток. Последовательный анализ экспрессии белка HER2 позволяет использовать таргетные методы лечения. Это исследование было проведено с целью определения уровня экспрессии белка HER2-neu при аденокарциноме желудка и сравнительного анализа степени экспрессии белка HER2-neu в зависимости от возраста, пола, локализации опухоли, гистопатологического типа и гистологической дифференцировки. Когда мы исследовали образцы иммуногистохимически на HER2, результаты были положительными для 21 препарата (26,92%), сомнительными для 13 препаратов (16,67%) и отрицательными для 44 препаратов (56,41%). Степень обнаружения HER2 не выявила значительной корреляции с возрастом и полом пациентов. В то же время сравнивалась частота обнаружения HER2 в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы желудка. Результаты показали, что при высокодифференцированных аденокарциномах было больше HER2-положительных результатов, чем при других. При сравнении стадий заболевания и размеров взятых образцов существенных различий не выявлено. В настоящее время нам известно, что экспрессия HER2 значительно увеличивает как общую, так и безболезненную выживаемость при очень высокой агрессивности заболевания и применении блокирующих его препаратов. В ходе нашего исследования мы провели сравнительный анализ экспрессии HER2 по различным патоклиническим аспектам. Показатели наших анализов не сильно отличались от данных, полученных по анализам литературы.

Использование блокаторов VEGF-R2 в качестве лечения аденокарцином желудка и его анализ в исследованиях. Первоначально оценка опухоли проводилась каждые 6 недель до прогрессирования заболевания. Метод Каплана-Мейера использовался для построения кривой жизнеспособности как для ВББ (выживаемость без болезней), так и ОВ (общая выживаемость). Среднее ВББ и ОВ были оценены с использованием соответствующего метода Каплана-Мейера 95% ИН (индекс надежности).

Степень риска (СР) эффекта лечения рассчитывалась с использованием недифференцированной модели Соx ПХ, а значение p рассчитывалось с использованием недифференцированного логарифмического теста. Стадирование заболевания избрана в соответствии с критериями общей терминологии рака желудка Национального Института Рака (NCI-CTCAE; версия 4.02). Сокращения терминов перечислены в тексте.

Общая выживаемость пациентов, получавших рамусирумаб и иринотекан (11,4 месяца; 95% СИ: 7,0-17,9), была выше, чем у пациентов в группе иринотекана и плацебо (7,0 месяца; 95% СИ: 3,4-14,6) (HR-0,68 (0,33-1,41) $p=0,30$). Высокая выживаемость без болезней также была достигнута именно за счет группы с комбинированным рамусируманом.

Побочные эффекты лечения - по крайней мере, один побочный эффект в любой степени наблюдался у пациентов, принимавших рамусирумаб и иринотекан, а также комбинацию плацебо и иринотекана. В качестве распространенных побочных эффектов любой степени в обеих группах: носовое кровотечение, нейтропения, алоpecia, усталость, снижение аппетита, лейкопения, тошнота, запор, гипертония, периферическая сенсорная невропатия, рвота, анемия, кашель, периферическая невропатия, периферический отек и пирексия. Группа рамусирумаба и иринотекана соответствовала группе иринотекана и плацебо (частота побочных эффектов ≥ 3) с более высокой нейтропенией (15,8% против 45,0%), лейкопенией (0,0% против 20,0%), анемией (0,0% против 10,0%) и периферической сенсорной невропатией (10,0% против 5,35%) соответственно.

- Рамусирумаб и иринотекан (n = 20) медиана выживаемости 11,4 месяца
- Иринотекан против плацебо (n=19) медиана выживаемости 7 месяцев

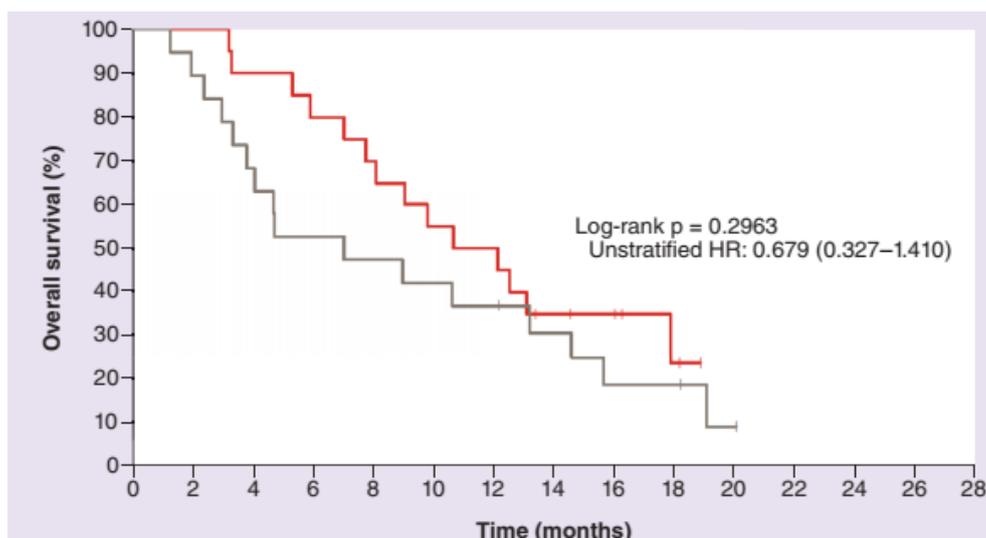


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с HER2-неу-отрицательной локально диффузной аденокарциномой желудка

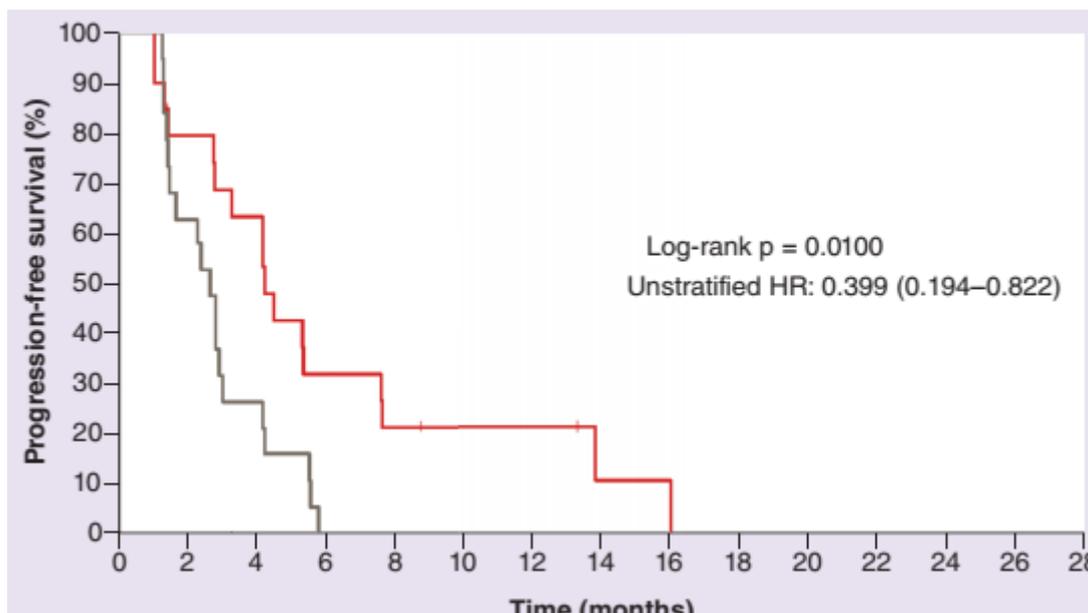


Рис. 4. Выживаемость без болезней пациентов с HER2- неu - отрицательной локально диффузной аденокарциномой желудка.

Испытания показали, что при метастатическом раке желудка, который является HER2-отрицательным, недостаточно эффективных агентов для выбора лечения первой и второй линии (трастузумаб). Результаты этого анализа подгруппы показывают, что рамусирумаб в сочетании с иринотеканом эффективен при меньшем количестве контролируемых осложнений лечения у пациентов с метастатической аденокарциномой желудка, отрицательной по HER2+. Комбинированное применение рамусирумаба с иринотеканом остается стандартной медицинской помощью для пациентов независимо от терапии первой линии.

ВЫВОДЫ

В результате исследований по теме диссертационной работы **«Молекулярно-морфологические основы диагностики и лечения рака желудка»** на соискание ученой степени доктора наук (DSc) были сформулированы следующие выводы:

1. В результате молекулярных исследований рака желудка мы разделили его на три различных типа в дополнение к предыдущим морфологическим подтипам: микросателлит нестабильный, микросателлит с низкой стабильностью и микросателлит стабильный. Данная классификация имеет большое клиническое значение при выборе тактики лечения и показала, что общая выживаемость и выживаемость без болезней у пациентов кардинально отличаются от стандартов и исследований, проведенных до сих пор.

2. В последние годы внедрение ядерной медицины в сферу диагностики онкологических заболеваний принесло много облегчения практикующим врачам. В нашем исследовании впервые в мире был проведен сравнительный анализ гистологических типов рака желудка, зоны локализации опухоли,

стадии заболевания и иммуногистохимических характеристик с результатами ПЭТ-КТ. По результатам анализов установлено, что концентрация ФДГ имеет прямое отношение к гистологическому типу. Количество индекса пролиферации (Ki67) также оказалось правильно пропорциональным. Подтверждено, что количество ФДГ не имеет отношения к стадии заболевания и зоне локализации.

3. Изучена роль HER2 в развитии заболевания и выборе тактики лечения рака желудка. Результаты показали положительный результат на HER2 в 8,5% случаев. Это считалось показанием к применению блокаторов HER2 в лечении заболевания. Также было обнаружено, что двойные блоки, такие как при раке молочной железы при блокаде рецептора HER2, не эффективны при любой общей выживаемости и выживаемости без болезней. Это повысило экономическую эффективность при выборе лечебных мероприятий.

4. *Helicobacter pylori*, который играет важную роль в возникновении рака желудка, был обследован в исследовательских группах с помощью различных методов и дал положительный результат в 84,4% случаев. Однако было подтверждено, что в тактике лечения рака желудка эрадикационная терапия не влияет на результаты.

5. Создан алгоритм диагностики и лечения в соответствии с клеточной средой и стадиями рака желудка. На основе данного алгоритма разработаны практические рекомендации, основанные на патоморфологических результатах.

6. Впервые был создан модуль для прогнозирования эффективности лечения рака желудка на основе биомаркеров, а также для прогнозирования течения заболевания

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE AWARD OF ACADEMIC
DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TOSHKENT MEDICAL ACADEMY

MALLAYEV MAKSUD MUKHAMMADIEVICH

**MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR BASIS OF DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF STOMACH CANCER**

14.00.15 – Pathological anatomy

14.00.14 - Oncology

ABSTRACT

Doctor of Medical Sciences (DSc) dissertations

TASHKENT – 2024

The topic of the doctor of science (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.2.DSc/Tib701.

Doctoral dissertation completed at the Tashkent Medical Academy

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary) is posted on the web page at www.tma.uz and on the Information and Educational Portal “ZiyoNet” at www.ziyo.net.

Scientific consultant:

Tursunov Hasan Ziyaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Yusupbekov Abrorbek Akhmadzhonovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Nishanov Daniyar Anarbaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Manekenova Kenzhekyz Boranbaevna

Doctor of Medical Sciences, Professor (The Republic of Kazakhstan)

Sachin Marda

Tib Doctor of Medical Sciences, Professor (India)

Lead organization:

Universities in Editepe (Türkiye)

The defense of the dissertation will take place “_____” _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the One-time Scientific Council on the basis of the scientific council DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 10 educational building, 1st floor. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd academic building “B” wing, 1st floor, 7th room. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of the dissertation was sent out “_____” _____ 2024.

(mailing protocol register No. _____ dated “_____” _____ 2024).

G.I. Shaikhova

Chairman of the one-time scientific council on the basis of the scientific council for awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific secretary of the one-time scientific council on the basis of the scientific council for awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

R.D. Usmanov

Chairman of a one-time scientific seminar at a one-time scientific council on the basis of the scientific council for awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (DSc thesis abstract)

Purpose of the study is improving the features of morphomolecular aspects of diagnosis and treatment of patients with gastric cancer.

Object of study the results of diagnosis and treatment of 110 patients with stomach cancer who underwent examination and inpatient treatment in non-governmental medical institutions “Akfa medline” and “New life Medical” in the period from 2017 to 2022 were taken. The age of the patients in the main group ranged from 20 to 79 years, with an average of 53 years. Because our research was to be conducted using a cohort method, a control group was not included in the study.

Scientific novelty of the research is as follows:

it is planned to determine the significance and role of modern nuclear medicine technologies and new methods of morphological and molecular research of gastric cancer along with traditional diagnostic methods;

the compatibility between high-tech research methods and histological characteristics of the tumor was studied based on clinical and morphological materials that provide the possibility of statistical reliability;

an algorithm has been developed for determining a diagnostic complex based on gastric cancer biomarkers and treatment strategies;

proposed new recommendations for clinical practice based on the results of combination treatment based on immunohistochemical indications;

specific biological markers of gastric cancer were identified based on the study of the cellular microenvironment;

The role and significance of biological markers such as MUS and CD10 in the effectiveness of treatment were assessed.

Implementation of research results. According to the conclusion No. 1 of the Coordinating-Expert Council of the Scientific and Practical Medical Center of the Republican Specialized Oncology and Radiology Center of January 18, 2024 (Resolution 01-4 of the Scientific and Practical Medical Center of the Republican Specialized Oncology and Radiology Center of December 15, 2023 on the introduction of scientific innovation to other healthcare institutions / letter No. 255 submitted to the Ministry of Health):

the first scientific innovation: the importance and role of modern nuclear medicine technology and new morpho-molecular examination methods together with traditional diagnostic methods in the early diagnosis of gastric cancer has been proven. Igi was put into practice at the Samarkand branch of the Republican Specialized Oncology and Radiology Scientific and Practical Medical Center, the radiation and chemotherapy department, by order No. 69-I§2 of March 1, 2023, and at the Republican Pathological Anatomy Center by order No. 56-a-f of March 1, 2023 . Social effectiveness of scientific innovation For the first time, the proposed diagnosis improved the rate of accumulation of exudate in the pleural space and the prolongation of the patient's life, depending on the location and area, type, and clinical-morphological options of the lungs and pleura. The economic efficiency of a scientific innovation consists of: Assessment of the importance and

role of modern nuclear medicine technology and new morpho-molecular examination methods in combination with traditional diagnostic methods in early diagnosis of gastric cancer by reducing spending from the state budget by 100% of the time spent in hospitals for one patient, an average saving of 1,650,000 soums was achieved from the state budget. Summary: by proving the importance and role of modern nuclear medicine technology and new morpho-molecular examination methods together with traditional diagnostic methods in early diagnosis of gastric cancer in assessing the level of improvement of the quality of life of patients, the saving of budget funds by 1,100,000 soums for one course at the expense of 1 patient, as a result of reducing the time of stay in the hospital by 100% to 1,650,000, made it possible to increase the quality of life of patients;

the second scientific innovation: the procedure for choosing an effective clinical tactic based on the correlation between high technological and histological features of the tumor on the basis of the reliable pathomorphological signs in gastric cancer has been developed. According to the order No. 69-I§2 dated March 1, 2023, in the Khorezm Branch of the Republican Specialized Oncology and Radiology Scientific-Applied Medical Center, the Kashkadarya Branch of the Republican Specialized Oncology and Radiological Scientific-Applied Medical Center, in the Department of Light and Chemotherapy dated March 1, 2023 It was put into practice by order No. 56-a-f. The social effectiveness of scientific innovation consists of: as a result of the development of a procedure for selecting clinical tactics based on the compatibility between high-tech research methods and histological features of the tumor on the basis of pathomorphological materials that provide the possibility of statistical accuracy made it possible to implement an effective treatment procedure. The economic efficiency of a scientific innovation consists of: Development of an effective clinical strategy selection procedure based on the correlation between high technological and histological features of the tumor on the basis of pathomorphological signs that give reliable results in gastric cancer 1,100,000 soums were saved on the basis of the budget. Summary: by developing a procedure for choosing an effective clinical strategy based on the correlation between high-tech and histological characteristics of the tumor based on the pathomorphological signs that give reliable results in gastric cancer By saving budget funds to 1,100,000 soums for one course, 100% reduction of hospital stay time to 1,650,000 soums, savings were achieved, which made it possible to increase the quality of life of patients.

the third scientific innovation: based on the obtained results, the cellular microenvironment is characteristic of gastric cancer VEGFR and EGFR the role and importance of biological markers, the development of the procedure for choosing treatment tactics taking into account the pathomorphological characteristics of the disease. According to order No. 23-I dated August 19, 2023, in the Samarkand Branch of the Republican Specialized Oncology and Radiology Scientific and Practical Medical Center, in the Light and Chemotherapy Department of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Oncology and Radiological Scientific and Practical Medical Center, dated July 01, 2022 put into practice by order no. The social effectiveness of scientific innovation consists of

the following: on the basis of the obtained results of the cellular microenvironment, the role and importance of biological markers specific to gastric cancer, the selection of treatment tactics depending on the patient's pathomorphological characteristics, and made it possible to implement an effective treatment procedure by improving the quality of life of patients. The economic efficiency of a scientific innovation consists of: Based on the obtained results, the cellular microenvironment is characteristic of gastric cancer VEGFR and EGFR the role and importance of biological markers, developed a procedure for choosing treatment tactics, taking into account the pathomorphological features of the disease. 1,100,000 soums were saved from the budget. Summary: Based on the obtained results, the cellular microenvironment is characteristic of gastric cancer VEGFR and EGFR the role and importance of biological markers, the development of a procedure for choosing treatment tactics taking into account the pathomorphological characteristics of the disease. Through By saving budget funds to 110,000 soums for one course at the expense of 1 patient, as a result of reducing the time of stay in the hospital by 100% from 1,100,000, it was possible to improve the quality of life of patients;

the fourth scientific innovation: the role and importance of MUC and CD10 biological markers in the assessment of resistance to tumor targeting and immunohistochemical treatment in gastric cancer has been proven. In the radiation and chemotherapy department of the Samarkand branch of the Republican Specialized Oncology and Radiology Scientific and Practical Medical Center by order No. 23-I dated August 19, 2023, in the radiation and chemotherapy department of the Tashkent region branch of the Republican Specialized Oncology and Radiological Scientific and Practical Medical Center dated July 01, 2022 put into practice by order no. The social effectiveness of scientific innovation consists of: the use of MUC and CD10 biological markers in the assessment of tumor resistance to treatment in stomach cancer allows for early diagnosis of stomach cancer, selection of treatment tactics, timely stopping of tumor spread, and patient survival made it possible to extend the life expectancy, prevent disability and increase the death rate up to 5 years. The economic efficiency of scientific innovation consists of the following: by proving the role and importance of MUC and CD10 biological markers in the assessment of resistance to tumor targeting and immunohistochemical treatment in gastric cancer 179,000 soums were saved from the budget for one diagnosis for one patient. Summary: by proving the role and importance of MUC and CD10 biological markers in the assessment of resistance to tumor targeting and immunohistochemical treatment in gastric cancer By saving budget funds by 110,000 soums per course, reducing the time spent in the hospital by 100%, the cost of disability benefits was reduced to 4,200,000 soums, and the quality of life of patients was improved;

the fifth scientific innovation: in gastric cancer based on positron emission tomography/computed tomography studies based on the results of combined treatment based on immunohistochemical indicators, a procedure for proposing a new diagnostic and treatment standard for clinical practice has been developed. According to order No. 23-I dated August 19, 2023, in the Samarkand

Branch of the Republican Specialized Oncology and Radiology Scientific and Practical Medical Center, in the Light and Chemotherapy Department of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Oncology and Radiological Scientific and Practical Medical Center, dated July 01, 2022 put into practice by order no. The social effectiveness of scientific innovation consists of: in gastric cancer based on positron emission tomography/computed tomography studies introduction of a new diagnosis and treatment standard into clinical practice based on the proposal of a new diagnosis and treatment standard based on the results of combined treatment based on immunohistochemical indicators through this, it was possible to reduce the quality of life of patients, prevent disability and prolong life expectancy. The economic efficiency of a scientific innovation consists of: in gastric cancer based on positron emission tomography/computed tomography studies by offering a new diagnosis and treatment standard for clinical practice based on the results of combined treatment based on immunohistochemical indicators 1100000 soums were saved for the purpose of one course of treatment for one patient due to the reduction of hospital admissions. Summary: in gastric cancer based on positron emission tomography/computed tomography studies based on the results of combined treatment based on immunohistochemical indicators, development of a procedure for proposing a new diagnosis and standard of treatment for clinical practice, and as a result of the recommendation of the standard of treatment, 100% reduction in the time of patients' stay in the hospital and transfer to ambulatory oncologist supervision It made it possible to improve the quality of life of patients by saving budget funds to 1,100,000 soums for one course at the expense of 1 patient.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and list of references. The volume of the dissertation is 170 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Маллаев М.М., Турсунов Х.З., Шаробидинов Б.Б. Молекулярные свойства опухолевых клеток в лечении и прогнозе рака желудка // Журнал Педиатрия. - 2021, №3/ -С.137-139 (14.00.00; №16)/

2. Mallayev M.M., Abdusattarov R.A., Sharobiddinov B.B. Metastatik me'da adenokarsinomalarida VEGF-R2 blokatorini qo'llanilishi // Academic Research in Educational Sciences. - 2021, Volume 2, ISSUE 12/ - P. 1434-1440 (14.00.00; № SJIF 2021; 5,723)

3. Mallayev M.M., Ataxanova N.E. Onkologiya / /Darslik «Tafakkur» nashriyoti. 2020, 290 bet.

4. Маллаев М.М., Me'da saratonini tashxislash va davolashning molekulyar asoslari // Monografiya «Tafakkur» nashriyoti. 2023.

5. Маллаев М.М., Турсунов Х.З. Ошқозон саратонида her2-neu нинг экспрессияланиш даражаси ва унинг амалдаги роли // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. 2022. №7, 127-129-бетлар. (14.00.00;№13)

6. Маллаев М.М., Улмасов Ф.Г. Микроокружение опухолевых клеток при лечении и прогнозе рака желудка //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. 2022 №4(Том 3), -С. 23-26 (14.00.00;№ SJIF (2020; 5,127; 2021; 4,786) 2022; 5,242)

7. Mallayev M.M., O'lmasov F.G. Me'da adenokarsinomalarida ERBB2 ekspressiyasi va uning ahamiyatini o'rganish //Journal of hepato-gastroenterology research. 2022 №4(Том 3), 51-53-бетлар (14.00.00;№ SJIF (2020; 5,127; 2021; 4,786) 2022; 5,242)

8. Mallayev M.M., Tursunov H.Z. Me'da saratonida pet-kt va morfologik natijalarning qiyosiy tahlili //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. 2023. №10, 135-137-бетлар. (14.00.00;№13)

9. Mallayev M.M., Tursunov H.Z. Me'da saratonida hujayraviy mikromuhitning kasallik kechishidagi ahamiyati //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. 2023. №11, 168-173-бетлар. (14.00.00;№13)

10. Маллаев М.М., Ракхманов А.А., Усмонов А.Ш. Меъда саратонида хужайравий микромухитнинг ахамияти //Тиббиётда янги кун. 2023, № 10(60). 3-12- бетлар (14.00.00; № 22)

11. Mallayev M.M., Tursunov H.Z. Role of molecular feachures of gastric cancer // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2023. №13(11) PP. 1595-1599 (14.00.00;№ 2)

II бўлим (II часть; Part II)

12. Маллаев М.М., Экспрессия PD-L1/PD-1при раке желудка у когортной группы больных в Узбекистане //Ustozlar uchun jurnali. 2022, №21. 272-281-бетлар.

13. Маллаев М.М., Турсунов Х.З. меъда саратонида сигнал йўлларининг амалиётдаги роли// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. 2022, махсус сон, 70-72-бетлар.

14. Маллаев М.М., Турсунов Х.З. Молекулярно-генетические механизмы развития ювенильного идиопатического артрита у детей// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. 2023. №9, 42-44-бетлар.

15. Mallayev M.M., Sharobiddinov B.B Me'da adenokarsinomasining noxirurgik va metastatik shakllarida qon tomir o'sish faktori retseptori blokatorlarini samaradorligini aniqlash //Ta'limda raqamli texnologiyalarni tatbiq etishning zamonaviy endensiyalari va rivojlanish omillari nomli respublika miqyosidagi ilmiy-onlayn konferensiya materiallari. 2021. 224-227-бетлар

16. Mallayev M.M., Tursunov H.Z. Learning differences among molecular subtypes in gastric cancer patients //«O'zbekistonda ilmiy-amaliy tadqiqotlar» mavzusidagi konferensiya materiallari, 2 iyun, №16

17. Mallayev M.M., Abdusattarov R.A Me'da saratonini davolash va prognozlashda o'sma xujayralarining molekulyar xususiyatlari //Akademik Komiljon Zufarovning 95-yilligiga bag'ishlangan «Медицинская морфология вчера, сегодня и завтра» nomli xalqaro onlayn konferensiyada 2021. 101-102-бетлар

18. Mallayev M.M., Tursunov H.Z. Me'da saratonini tashxislashning morfologik-molekulyar usullari // Uslubiy tavsiyanoma 2023. 34-bet.

19. Mallayev M.M., Tursunov H.Z. Me'da saratonini davolashning morfologik-molekulyar usullari // Uslubiy tavsiyanoma 2023. 29-bet.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар
ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 24.06.2024 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4,25. Адади 100. Буюртма № 123

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**