

**ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.06/2025.27.12.Tib.21.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЙИГИТАЛИЕВ АЛИШЕР БАХОДИР ЎҒЛИ

**СУТ БЕЗИ САРАТОНИ ДИФФУЗ ШАКЛЛАРИНИНГ
КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШ
УСУЛИНИ ТАНЛАШ**

**14.00.15 – Патологик анатомия
14.00.14 – Онкология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Йигиталиев Алишер Баходир ўғли

Сут бези саратони диффуз шаклларининг клиник-морфологик
хусусиятлари ва даволаш усулини танлаш..... 3

Йигиталиев Алишер Баходир ўғли

Клинико-морфологические особенности диффузных
форм рака молочной железы и выбор метода лечения..... 29

Yigitaliev Alisher Bakhodir ugli

Clinical and morphological features of diffuse forms
of breast cancer and choice of treatment method..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 60

**ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.06/2025.27.12.Tib.21.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЙИГИТАЛИЕВ АЛИШЕР БАХОДИР ЎҒЛИ

**СУТ БЕЗИ САРАТОНИ ДИФФУЗ ШАКЛЛАРИНИНГ
КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШ
УСУЛИНИ ТАНЛАШ**

14.00.15 – Патологик анатомия

14.00.14 – Онкология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2025.2.PhD/Tib6009 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-сайтида (www.fjsti.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Турсунов Хасан Зияевич

Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ғофур-Охунов Мирза-Али Алиярович

Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шокирова Садоқатхон Мухамматсолиевна

Тиббиёт фанлари доктори, доцент

Галдиев Мажид Қувватович

Тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи PhD.06/2025.27.12.Tib.21.01 рақамли Илмий кенгаш асосида тузилган бир марталик илмий кенгашнинг 2026 йил “_____” _____ соат даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 150100, Фарғона ш., Турон кўчаси, 2 уй. Тел.: (99895) 400-01-14, факс : (99873) 245-59-07).

Диссертация билан Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 150100, Фарғона ш., Турон кўчаси, 2 уй. Тел.: (99895) 400-01-14, факс : (99873) 245-59-07 e-mail: info@fjsti.uz).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» куни тарқатилди.
(2026 йил «_____» да _____ - рақамли реестр баённомаси).

А.А. Сидиков

Илмий даража берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

С.А. Шакиров

Илмий даража берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари фалсафа доктори,
доцент

Б.С. Мамажонов

Илмий даража берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси).

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сут беши саратони (СБС) дунёнинг аксарият мамлакатларида аёллар орасида энг кўп учрайдиган саратон касаллигидир. Саратонни тадқиқ қилувчи энг нуфузли ташкилот - GLOBOCAN (Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ва Саратон тадқиқотлари бўйича халқаро агентликнинг кўшма лойиҳаси) ҳисоботида кўра, 2022 йилда дунёда ҳавфли ўсма касалликлар билан ҳаётида биринчи марта касалланиш ҳолатлари 19,98 млндан юқори бўлган¹. Буларнинг орасида сут беши саратонининг улуши 2 296 840 (11,5%) янги ҳолатида қайд этилган. Аниқланган ва ҳисобда турган беморларнинг 684 996 (6,9%) тасида ўлим қайд этилган. Ушбу ҳисоботга кўра, сут беши саратони кўпчилиқ мамлакатларда (185 мамлакатдан 159 тасида) ва 110 мамлакатда ўлим кўрсаткичи бўйича биринчи ўринда туради. Касалликнинг энг юқори кўрсаткичлари Австралия ва Янги Зеландияда - 23277 (10,41%), Шимолий Америкада - 281,591 (9,71%) ва Европа мамлакатларида - 158,708 - 169,016 (6,28% - 9,69%) да кузатилмоқда.

Диффуз сут беши саратонида ўсма инфильтрацияси туфайли орган тўқималарининг диффуз сиқилиши кузатилади, сут безининг ҳажми катталашади, терисида маҳаллий гиперемияга айланади (сут беши саратонининг баъзи шаклларида тана ҳарорати кўтарилиши мумкин), “Лимон пўстлоғи” кўкракнинг тери юзасида кузатилади, ареолар бурмалар ва кўкрак қафасининг орқага тортилиши билан сезиларли даражада қалинлашиши кузатилади. Қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар жуда кенг тарқалади. Баъзи ҳолларда касалликни мастит ва сарамас касаллигидан ажратиш зарурати туғилади. Кўпгина муаллифлар фикрига кўра “диффуз саратон” вариантлари сифатида сут беши саратонининг инфилтратив-шишли, зирҳли, сарамассимон ва маститга ўхшаш шаклларини ўз ичига олади. Сут беши саратонининг ушбу шакллари учун характерли ўзига хос хусусиятлар қуйидагилардир: касалликнинг тез прогрессив кечиши, сут безини ўраб турган тўқималарга тарқалиши, ҳавфлилик даражаси юқорилиги, жараённинг ёмонлиги, лимфа томирлари орқали ўсманинг жойлашишини интенсификацияси. Бундай беморлар учун прогностик натижалар жуда ноқулай. Сут беши саратонининг диффуз шакли аниқ диагностика ва даволаш усуллари талаб қилади. Биомаркерлар ва маҳаллий иммунитет ҳолати бу жараёнларда муҳим роль ўйнайди. Молекуляр профиллаш ва тасвирлаш технологиясидаги сўнгги ютуқлар ушбу тажовузкор кичик турни тушуниш ва бошқаришда инқилоб қилди. Диффуз сут беши саратони билан оғриган беморларнинг натижаларини яхшилаш учун янги биомаркерлар ва терапевтик мақсадларни аниқлаш учун кейинги тадқиқотлар қафолатланади. Сут беши саратони диагностикаси ва олдини олишда эришилган ютуқларга қарамай, аёлларда сут беши саратонининг диффуз шакллари (ДСБС) частотаси юқори даражада қолмоқда ва замонавий онкомаммологиянинг долзарблигини белгилайди.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларга қарши кенг кўламли кураш ишларининг амалга оширилиши онкологик касалликларни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган.

¹ https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=20

Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг 2022–2026 йилларга мўлжалланган етти устувор йўналиши доирасида аҳолига кўрсатиладиган тиббий хизматлар сифати ва даражасини янги босқичга олиб чиқиш, жумладан, «...аҳолига малакали тиббий хизматлар кўрсатиш сифатини ошириш...»² вазифаси қўйилган. Мазкур вазифалардан келиб чиқиб бирламчидиссеминацияланган сут беши саратонида молекуляр-генетик омилларнинг ролини ўрганиш, шунингдек, ушбу касалликни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш миллий онкологиянинг устувор йўналишларидан бири сифатида белгиланган. Шу нуқтаи назардан, мавжуд ташхис усулларины такомиллаштириш, илғор технологияларни жорий этиш ва ДСБСни даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик омилларнинг аҳамиятини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сонли “2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони; 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сонли “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармони; 2021 йил 5 майдаги ПФ–6221-сонли “Соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимлари салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитларни яратиш тўғрисида”ги Фармони; 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сонли “Бошланғич тиббий санитария ёрдами муассасалари фаолиятида мутлақо янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимидаги ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, ҳамда 2021 йил 27 майдаги ПҚ–5130-сонли “Аҳолига гематологик ва онкологик хизмат кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот фан ва техникани ривожлантиришнинг VI.“Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Сут беши саратонинг барча клиник шакллари орасида диффуз шакллари энг муҳим клиник муаммолардан бири ҳисобланади. Бу умумий сут беши саратони клиник кўринишларининг 10–15% ини ташкил этади (J. Smith et al., 2020). Диффуз сут беши саратони аниқ тугун ҳосил қилмасдан ўсгани сабабли, уни эрта босқичда аниқлаш қийин бўлади. Бу эса касалликдан даволаниш ва прогнозга таъсир қилади (Ch.I. Li et al., 2003). Сут беши саратонининг диффуз шакли бошқа шаклларга қараганда камроқ ўрганилган бўлиб, унинг аниқ ташхисланиши ва даволаш стратегиялари ҳали ҳам долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Thomson ва ҳаммуаллифлари (2018) тадқиқотларида стромал хужайралар ўсимтанинг микро муҳитига қандай таъсир қилишини кўрсатиб берганлар. Уларнинг тадқиқотлари шуни кўрсатадики, стромал хужайралар

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 2022 йил 28 январдаги № ПФ-60-сон «2022–2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида».

томонидан ишлаб чиқарилган ўсиш омиллари ва ситокинлар ўсимта хужайраларининг пролиферацияси ва инвазиясини кучайтиради. Стромал хужайралар ва ўсимта хужайралари ўртасидаги сигнализация йўллари ҳам батафсил ўрганиб чиққанлар, бу эса диффуз СБС ни даволашда янги терапевтик нишонларни аниқлаш имконини беради (Thomson I. et al., 2018).

Smith ва бошқ. (2020) эса стромал хужайраларнинг диффуз СБС даги ўзгаришлари ҳақида батафсил маълумот берганлар. Уларнинг тадқиқотлари стромал хужайраларнинг молекуляр ва генетик даражада қандай ўзгаришини аниқлаган. Smith ва ҳамкасблари диффуз СБС да фибробластларнинг микдори ва фаоллиги сезиларли даражада ошишини, бу эса ўсимта микро муҳитида фиброз ва инфламмацияга олиб келишини кўрсатганлар. Бундан ташқари, уларнинг тадқиқотлари стромал хужайраларнинг иммун тизими билан қандай ўзаро таъсир қилиши ва бу жараёнларнинг ўсимта ўсишига қандай ҳисса қўшиши ҳақида янги маълумотлар тақдим этган (Smith J. Et al., 2020).

Бошқа олимларнинг ишлари ҳам стромал хужайраларнинг диффуз СБС даги роли ҳақида муҳим маълумотлар беради. Мисол учун, R. Kalluri ва M. Zeisberg (2006) стромал хужайраларнинг ўсимта ривожланиши ва метастазланишидаги ролини ўрганиб, стромал хужайраларнинг эпителия-мезенхима транзитсияси (ЭМТ) жараёнида қандай иштирок этишини кўрсатганлар. Ушбу жараён диффуз СБС нинг инвазив хусусиятларини кучайтириши мумкин (R. Kalluri, M. Zeisberg, 2006).

Эпителиал хужайралар ҳам диффуз СБС да сезиларли даражада ўзгаради. Ушбу ўзгаришлар хужайра морфологиясида ва уларнинг дифференцияланиш даражасида акс этади. Одатда, эпителиал хужайралар ўсимта хужайраларига айланиш жараёнида ядро полиморфизми ва митоз активлиги кўтарилади.

Taylor K. ва бошқ. (2018) эпителиал хужайралардаги ўзгаришларни микроскопик даражада ўрганиб, ядро полиморфизми ва митоз активлигининг кўтарилиши ҳақида маълумот берганлар. Уларнинг тадқиқотлари эпителиал хужайраларнинг дифференцияланиш даражасининг пастлиги ва хужайра ўсишининг назоратсиз кўпайиши диффуз СБС нинг агрессивлигини оширувчи омиллар эканлигини кўрсатади (K. Taylor et al., 2018).

Эпителиал хужайралар ўртасидаги сигнализация йўллари ўрганиб, ПИЗК/АКТ/мТОР йўлининг фаоллашиши диффуз СБС да хужайра ўсишини қандай рағбатлантиришини кўрсатганлар. Ушбу сигнализация йўллари хужайралар ўсишини ва яшовчанлигини оширади ва ўсимта хужайраларининг апоптотик жавобларга чидамлилигини таъминлайди (M. Zhang et al., 2017).

Бошқа олимларнинг ишлари ҳам эпителиал хужайраларнинг диффуз СБС даги ўзгаришлари ҳақида муҳим маълумотлар беради. Мисол учун, Polyak va Kalluri (2010) эпителиал хужайраларнинг генетик ва эпигенетик ўзгаришларини ўрганиб, бу ўзгаришлар ўсимта микро муҳитида қандай роль ўйнашини кўрсатганлар. Улар эпигенетик модификациялар, масалан, ДНК метилацияси ва гистон модификациялари, хужайралар ўсишини ва метастазланишини бошқаришда муҳим роль ўйнаши ҳақида маълумот берганлар (K. Polyak, M. Kalluri, 2010).

Юқорида айтилганларнинг барчаси Ўзбекистон Республикасининг хавфли ўсма касалликларини тарқалишининг ўзига хос хусусиятларини, шунингдек, аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этишнинг амалдаги

тизими фаолиятини янада чуқурроқ таҳлил қилиш зарурлигини ҳисобга олган ҳолда, ўрганилаётган муаммони долзарб деб ҳисоблаш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институтининг «Фарғона водийси аҳолисининг саломатлик ҳолати, атроф-муҳит ҳолати, унга таъсир этувчи хавф омилларини аниқлаш ва аҳолини турли гуруҳлари ҳаёт сифатини яхшилаш бўйича донозологик чора-тадбирлар мажмуасини ишлаб чиқиш» (давлат қайд рақами №012000258) мавзусидаги илмий тадқиқот иши доирасида бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади: сут беши саратонининг диффуз турларида молекуляр-генетик, ҳамда иммунологик хусусиятларни ўрганиш орқали даволаш самарадорлигини ошириш ва яшовчанлик кўрсаткичини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сут беши саратонининг диффуз турларида клиник-морфологик ва молекуляр-генетик маркерларининг хусусиятларини ўрганиш ҳамда клиник шаклларида хавфлилик даражаси кўрсаткичларини аниқлаш;

сут беши саратонининг диффуз турларида ўсма микромуҳитини ўрганиш орқали касаллик прогнозига таъсир қилувчи омилларни баҳолаш;

сут беши саратонининг диффуз турларида клиник, морфологик ва молекуляр-генетик маркерларнинг кўрсаткичига кўра даволаш самарадорлигини баҳолаш;

сут беши саратонининг диффуз турларида касалликнинг кечувига ва яшовчанлик кўрсаткичига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2014–2024 йиллар давомида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги тасарруфидаги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти ва Тошкент вилояти филиалларида даволанган Сут беши саратонини ташхиси қўйилган 134 нафар бемор танланган. Бунда 110 нафар бемор СБС диффуз шакли ва 24 нафар бемор тугунли тури (назорат гуруҳи)ни ташкил қилди.

Тадқиқот предметини СБС ташхиси ва даволашида клиник, лаборатор, инструментал ва нурли таҳлиллар (рентгенография, кўпқаватли спиралли КТ (МСКТ), магнит-резонанс томография (МРТ), позитрон-эмиссион томография/компьютер томографияси (ПЭТ/КТ)) каби тадқиқот усуллар натижалари ташкил этди.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда мақсадга эришиш ва қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун аналитик, прогностик (интеграл баҳолаш), клиник-инструментал, лаборатория-функционал диагностика, гистологик, иммуногистохимёвий, морфометрик ва статистик усуллар қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сут беши саратонининг диффуз шаклларида ўсма микромуҳитининг морфофункционал трансформацияси хужайра пролиферацияси ва ангиогенезнинг экстратселлюляр матрикс деградацияси билан когерент кечиши ҳамда паренхиматоз-стромал нисбатларнинг деструктив ўзгариши (ядро/ситоплазма индексининг ошиши, қон томирлар ҳажмининг кенгайиши) билан боғлиқлиги морфометрик жиҳатдан исботланган;

диффуз сут беги саратони хужайралари томонидан ситокинлар ва иммуносупрессив сигналлар ажратилиши натижасида маҳаллий иммунитетнинг ингибисия қилиниши ва регулятор Т хужайралари (Treg) (CD4+) фаоллигининг ортиши ҳамда анти-тумор иммунитетнинг сусайиши туфайли маҳаллий иммунорегулятор кўрсаткичи кескин ортиши илмий жиҳатдан исботланган;

диффуз сут беги саратонида тез хужайра пролиферацияси сабабли Ки-67, апоптознинг ингибисияси сабабли Bcl-2 ва p53 ген мутациясининг ошиши натижасида p53 экспрессиясининг 60% га юқори бўлиши ўсманинг биологик фаоллиги ва агрессив кечиши билан боғлиқ белги сифатида илмий жиҳатдан асосланган;

диффуз сут беги саратонида стромал микромуҳитнинг деградацияга учраши натижасида неоангиогенезнинг (CD34) фаоллашуви ўсманинг инвазив потенциални оширишига олиб келиши аниқланиб, мазкур ҳолат актив терапия ҳамда иммунокоррекцияни танлашнинг патоморфологик мезон сифатида хизмат қилиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги назарий ёндашув ва усуллардан фойдаланган ҳолда ўтказилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи инструментал, клиник, патоморфологик ва статистик усуллар, шунингдек, ДСБС ни комплекс даволашни такомиллаштиришда халқаро ва маҳаллий тажриба билан таққослашнинг юқори юмшоқлиги, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, биринчи марта сут безини диффуз зарарланиши билан кечувчи биринчи марта аниқланган диссеминацияланган саратон ҳолатида клиникинструментал, морфологик ва молекуляр-генетик хусусиятлар комплекс ўрганилди. Касалликнинг кечишига хос прогностик аҳамиятга эга кўрсаткичлар аниқланди ҳамда ўсманинг иммуногистокимёвий профили ва метастазларнинг суяк тизими бўйлаб тарқалиш даражасидан фойдаланган ҳолда беморларни стратификация қилиш ва терапияни индивидуаллаштириш имконияти исботлаб берилди. Олинган маълумотлар сут беги саратонининг агрессив шакллари тўғрисидаги замонавий тасаввурларни кенгайтиради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, сут безини диффуз зарарланишида касалликни тарқалиш даражасини баҳолашда замонавий нурли ташхис усулларининг самарадорлиги асослаб берилди ва клиник, морфологик ва иммуногистокимёвий параметрларни ҳисобга олган ҳолда даволаш алгоритми таклиф этилди. Шунингдек, айрим тоифадаги беморларда жарроҳлик босқичини комплекс даволаш таркибига киритиш мақсадга мувофиқ эканлиги исботланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Мазкур тадқиқот ишининг илмий янгиликлари Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 4 июлда 01-02/у-т-81-сон билан тасдиқланган «Сут беги саратони диффуз шаклларида морфологик ўзгаришларни иммуногистокимёвий усулда ўрганиш» номли услубий тавсиянома мазмунига

сингдирилган. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 октябдаги 26-сон қарорига кўра:

биринчи илмий янгилик: сут беши саратонининг диффуз шаклларида ўсма микромуҳитининг морфофункционал трансформацияси хужайра пролиферацияси ва ангиогенезнинг экстрацеллюляр матрикс деградацияси билан когерент кечиши ҳамда паренхиматоз-стромал нисбатларнинг деструктив ўзгариши (ядро/ситоплазма индексининг ошиши, қон томирлар ҳажмининг кенгайиши) билан боғлиқлиги морфометрик жиҳатдан исботланганлиги бўйича таклифлар Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 4 июлда 01-02/у-т-81-сон билан тасдиқланган «Сут беши саратони диффуз шаклларида морфологик ўзгаришларни иммуногистокимёвий усулда ўрганиш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.07.2025 йилдаги 12-сон ва ушбу марказнинг Хоразм вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.08.2025 йилдаги 111-I-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 октябрдаги 26/23-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* сут беши саратонининг диффуз шаклларида биринчи марта ўсма хужайраларини молекуляр-генетик ва ўсманинг маҳаллий микромуҳити ҳолати ўрганилди ва унда ўсма хужайралари маркерлари юқори даражада бўлишини ўрганиш натижасида хасталиқни ташхислаш тартибини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* сут беши саратонининг диффуз шаклларида касалликка тўғри ва аниқ ташхис қўйиш орқали йўл қўйилган хатолар ва асоссиз ўтказилган текширувлар сонини сезиларли даражада камайтириш, такрорий госпитализациялар ва самарасиз ташхис-даволаш тадбирлари частотасини пасайтириш, беморларнинг стационарда ётиш муддатини 2–3 ўрин/кунгача қисқартириш натижасида мазкур касалликни даволаниш учун сарфланадиган 8–10% гача бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: диффуз сут беши саратони хужайралари томонидан ситокинлар ва иммунсупрессив сигналлар ажратилиши натижасида маҳаллий иммунитетнинг ингибиция қилиниши ва регулятор Т хужайралари (Treg) (CD4+) фаоллигининг ортиши ҳамда анти-тумор иммунитетнинг сусайиши туфайли маҳаллий иммунорегулятор кўрсаткичи кескин ортиши илмий жиҳатдан исботланганлиги бўйича таклифлар Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 4 июлда 01-02/у-т-81-сон билан тасдиқланган «Сут беши саратони диффуз шаклларида морфологик ўзгаришларни иммуногистокимёвий усулда ўрганиш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.07.2025 йилдаги 12-сон ва ушбу марказнинг Хоразм вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.08.2025 йилдаги 111-I-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил

7 октябрдаги 26/23-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* сут беи саратонининг диффуз турларида ўсма хужайралари атрофидаги иммун тизимининг ўзгариши аксарият ҳолатда Т-регулятор хужайраларнинг (CD4) тугунли шаклларида қараганда паст позитив реакция кўрсатиб, кўп ҳолларда иммунодепрессия ҳолати ифодаланди ва иммунокоррекция ўтказиш имкониятини берди. Бу эса тизимли даволаш схемаларини шахсан беморга мос равишда танлаш имконини яратиб, клиник самарадорликни оширишга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, даволашнинг токсиклиги ва ножўя таъсирларини камайтиришга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* даво танлашда асос сифатида ўсма микромуҳити иммун ҳолатини ўрганиш самарасиз даволашнинг олдини олиш, такрорий терапия курсларига бўлган эҳтиёжни қисқартириш, стационарда ётиш муддатини ўртача 2–3 ўрин/кунгача камайтириш натижасида мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 10–12% гача бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: диффуз сут беи саратонида тез хужайра пролиферацияси сабабли Ki-67, апоптознинг ингибицияси сабабли Vcl-2 ва p53 ген мутациясининг ошиши натижасида p53 экспрессиясининг 60% га юқори бўлиши ўсманнинг биологик фаоллиги ва агрессив кечиши билан боғлиқ белги сифатида илмий жиҳатдан асосланганлиги бўйича таклифлар Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 4 июлда 01-02/u-t-81-сон билан тасдиқланган «Сут беи саратони диффуз шаклларида морфологик ўзгаришларни иммуногистокимёвий усулда ўрганиш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.07.2025 йилдаги 12-сон ва ушбу марказнинг Хоразм вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.08.2025 йилдаги 111-I-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 октябрдаги 26/23-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* сут беи саратонининг диффуз турларида деярли барча ҳолатларда қон томирлар зичлиги CD34 юқори позитив реакция бериши, Ki-67, Vcl-2 ва P53 ларнинг юқори даражали экспрессияга эга бўлиши касалликнинг агрессив кечишини прогнозлашда ва рецидив ва метастазларни камайтириш имконини берди. Бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш ва даволашда шахсий ёндашув имкониятларини кенгайтиришга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* касалликнинг агрессив кечишини прогнозлашда ва даво тактикаси танлашда жарроҳлик амалиётини комплекс даволашга қўшиш орқали касалликнинг асоратланган кечиши билан боғлиқ шошилишч госпитализация ва кечиктириб бўлмайдиган аралашувлар сонини камайтириш, паллиатив ёрдам эҳтиёжини камайтириш, стационарда ётиш муддатини ўртача 3–4 ўрин/кунгача қисқартириш натижасида мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 10–12% гача бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: диффуз сут беи саратонида стромал микромуҳитнинг деградацияга учраши натижасида неоангиогенезнинг (CD34) фаоллашуви ўсманнинг инвазив потенциалини оширишга олиб келиши аниқланиб, мазкур ҳолат актив терапия ҳамда иммунокоррекцияни танлашнинг патоморфологик мезон сифатида хизмат қилиши асосланганлиги

бўйича таклифлар Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 4 июлда 01-02/u-t-81-сон билан тасдиқланган «Сут беши саратони диффуз шаклларида морфологик ўзгаришларни иммуногистокимёвий усулда ўрганиш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.07.2025 йилдаги 12-сон ва ушбу марказнинг Хоразм вилояти филиали патологик анатомия бўлими бўйича 01.08.2025 йилдаги 111-I-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 октябрдаги 26/23-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* биринчи марта сут беши саратонининг диффуз турларида тугунли шаклларида фарқли ўлароқ морфометрик текширувда ядро/ситоплазма индекси ўзгариши, бириктирувчи тўқима хужайраларининг тарқоқлиги ва эластиклиги пасайиши, бўлакчалар майдонининг катталашishi ва қон томирлар майдонининг 3 баробар ортиши, терапия самарадорлигини ошириш, прогрессия тез-тезлигини камайтириш, даволаш тактикасини индивидуаллаштириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* морфометрик ўзгаришларни, қон томирларидаги ўзига хосликларни ўрганиш орқали даволаш тактикасини рационал танлаш, самарасиз терапия ва такрорий госпитализациялар сонини камайтириш, стационарда ётиш муддатини ўртача 2–3 ўрин/кунгача қисқартириш натижасида мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 10–12% гача бюджет маблағлари иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларини апробация қилинганлиги.

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

Тадқиқот натижаларини нашр этиш. Диссертация мавзусига доир 17 та илмий мақола нашр этилган, шу жумладан, 6 та журнал мақоласи ЎЗР Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган илмий нашрларда чоп этилган. Уларнинг 2 таси республика миқёсида, 4 таси эса халқаро журналларда чоп этилган. Шунингдек, 9 та тезис (улардан 3 таси халқаро миқёсда) ва 1 тадан услубий тавсиянома ва электрон-ҳисоблаш машиналари (ЭХМ) учун дастур.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва қўлланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 115 бетни ташкил этади.

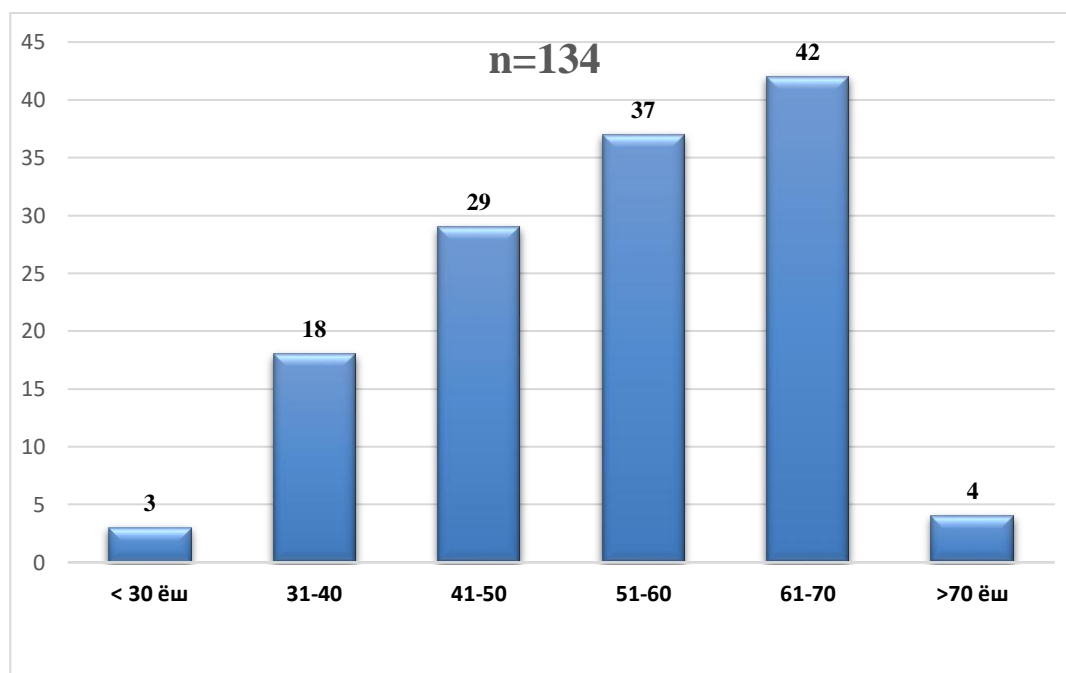
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талаб юқорилиги асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари аниқланган, объект ва предметга тавсиф берилган, тадқиқотнинг Республика илм-фан ва технологиясининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилик ва тадқиқот натижалари ифодаланган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Сут беzi саратони диффуз шакллари­нинг клиник-морфологик хусусиятлари ва даволаш усуллари (адабиётлар таҳли­ли)» деб номланган **биринчи бобида** муаммонинг долзарблиги таҳлил этилган бўлиб, бу таҳлил замонавий статистик ва эпидемиологик маълумотларга асосланган. ДСБС ташхис қўйиш асосан кечки босқичларда аниқланиши таъкидланган. Ёш, жинс ва ҳудудий хусусиятларга оид касалланиш кўрсаткичлари, шу жумладан Ўзбекистон бўйича маълумотлар келтирилган. Ўсманинг молекуляр-генетик хусусиятлари (VCL, P-53,) ва подтиплари (ER, PR, HER2, Ki-67) ташхис ва даволаш усулини танлашдаги аҳамияти таҳлил қилинган. Иммуногистохимёвий таҳлил (ИГХ) усули орқали диагнозни аниқлаш ҳамда прогнозни баҳолаш имкониятлари алоҳида таъкидланган. Касалликни ташхислашда замонавий визуализация усуллари — рентгенография, компьютер томографияси (КТ), магнит-резонанс томография (МРТ), позитрон-эмиссион томография-КТ (ПЭТ-КТ) ва сцинтиграфиянинг клиник аҳамияти ёритиб берилган. Шунингдек, диффуз сут беzi саратонида замонавий даволаш ёндашувлари таҳлил қилинган: молекуляр подтипга қараб гормон, кимё, таргет ва иммунотерапия каби тизимли терапия турлари, патогенетик терапия усуллари тавсифланган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган **иккинчи бобида** 2014–2024 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали ва Тошкент вилояти филиалларида даволанган беморлар маълумотлари асосида, сут безининг диффуз шикастланиши билан кечувчи сут беzi саратони (ДСБС)нинг клиник-морфологик хусусиятлари ва даволаш усуллари таҳлил қилинган.

Сут беzi саратонининг диффуз ҳамда тугунли шакллари билан касалланган 134 беморлар ташкил қилди. Тадқиқотдаги барча беморлар аёллар бўлиб. Беморлар ёши 28 ёшдан 78 ёшни, ўртача ёши – 53,1 ёшни ташкил этди (1-расм).



1-Расм. Беморларнинг ёш гуруҳлари бўйича тақсимланиши

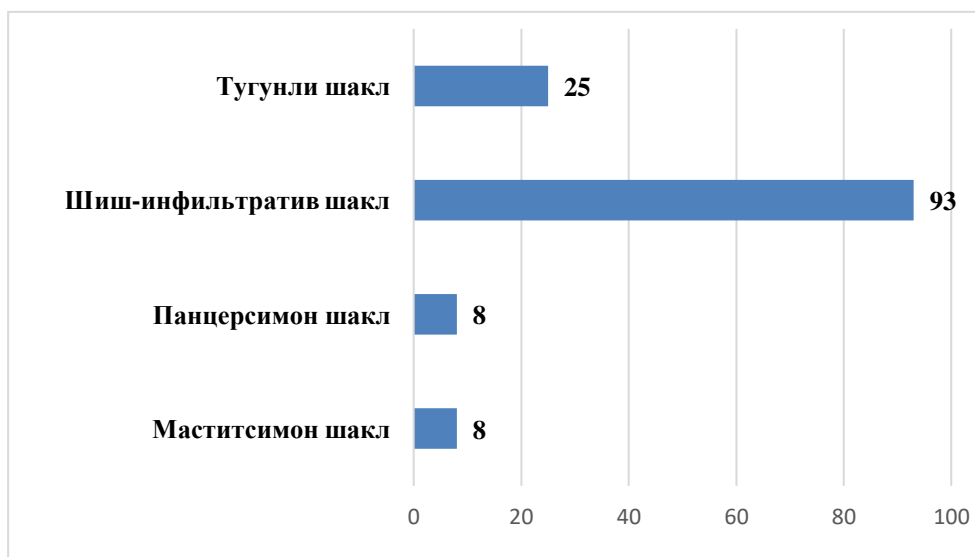
Анамнез давомийлиги фақат ташхис қўйишда эмас, балки касаллик прогнозини белгилашда ҳам муҳим омил ҳисобланади. Бизнинг кузатувларимизда 55 (41,3%) бемор илк 3 ой ичида шифокорга мурожаат қилган, 32 (24,2%) нафар олти ой ичида, 26 (19,6%) - бир йил ичида, 20 (15,0%) таси эса 1 йилдан 3 йилгача бўлган давр мобайнида мурожаат этган.

Касалликнинг бошланиши 2 (1,5%) нафар беморда сут безида оғриқ пайдо бўлиши билан, 42 (31,51%) — сут безида оғриқ ва ўсмасимон ҳосила борлиги билан, 76 (57,1%) — фақат сут безида ўсмасимон ҳосила борлиги билан, 6 (4,5%)— скелет суякларида оғриқ билан, 7 (5,3%)— сут безида оғриқ, ўсмасимон ҳосила ва тана ҳароратининг кўтарилиши билан бошланган.

Юқоридаги шикоятлар билан 34 (25,6%) бемор гинекологда, 15 (19,5%) - невропатологда ва 25 (18,8%) - хирургда даволанган. Шу билан бирга, 59 (44,3%) бемор узок вақт давомида шифокорга мурожаат қилмаган ва фақат симптоматик даволаш билан чекланган.

Онкология муассасасига мурожаат қилган вақтда 134 нафар бемордан 25 (18,8%) тасида — сут безида терисида гиперемия, 10 (7,5%) — сут безида терисида инфильтрация, 2 (1,5%)— «лимон пўстлоғи» белгиси, 13 (9,7%)— сут безида гиперемия, инфильтрация ва тери яраси, 10 (7,5%) — сут беги терисида гиперемия, яра ва яранинг парчаланиши ва чириши, 23 (17,3%) — сут безида гиперемия, инфильтрация, лимон пўстлоғи симптоми, сут беги яраси ва яранинг парчаланиши, 16 (12,1%) — сут безида гиперемия, инфильтрация, лимон пўстлоғи белгиси ва ретракция кузатилган. Текширилган беморларнинг барчасида периферик лимфа тугунларини зарарланганлиги қайд этилган. 76 (57,1%) беморда зарарланган сут беги тарафда қўлтиқ ости лимфа тугунларининг катталаниши, 37 (27,8%) - қўлтиқ ости, ўмров ости, 3 (2,2%) - қўлтиқ ости, ўмров ости ва парастернал, 2 (1,5%) – икки томонлама қўлтиқ ости лимфа тугунларининг зарарланиши, 17 (12,8%) – қўлтиқ ости, ўмров ости, ўмров усти лимфа тугунларининг патологик зарарланиши кузатилган. Шунингдек, 7 нафар (5,2%) беморда қабул вақтида иситма, 98 нафарда (73,7%) — умумий холсизлик, 79 нафарда (59,4%) — иштаханинг пасайиши, 18 (13,5%) нафарда— I даражали озиш, 8 (6,0%) нафарда— II даражали озиш аниқланган.

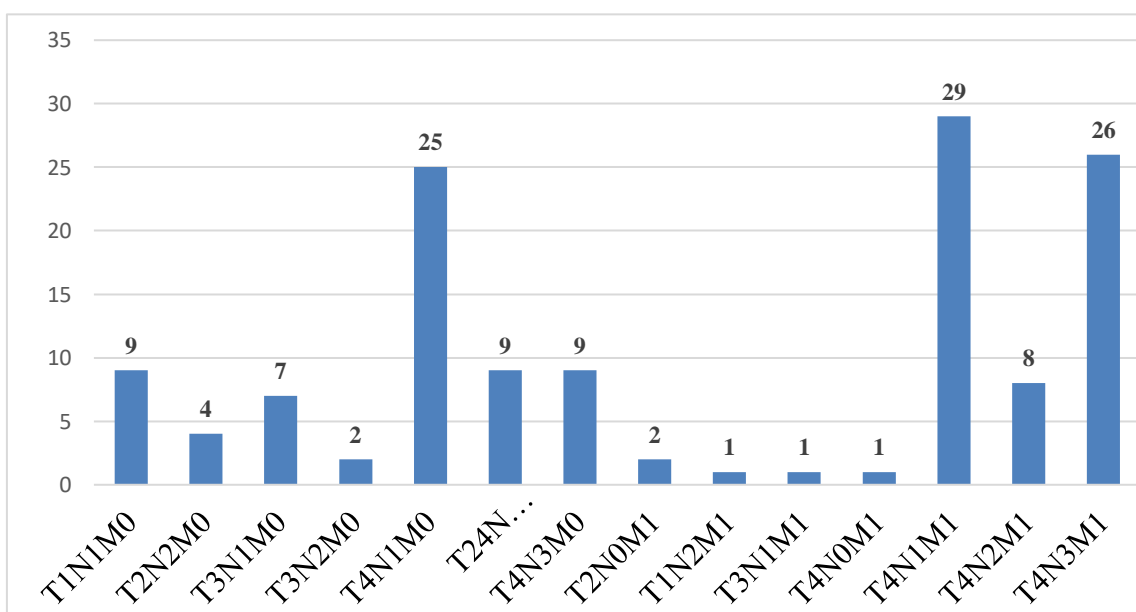
Кузатувларимизда 56 (42,1%) беморда— ўнг сут беги, 69(54,8%) — чап сут беги ва 4 (3,0%) — икки томонлама сут беги шикастланиши кузатилган. Клиник шакллар таҳлили шуни кўрсатдики, тугунли шакл 25 (18,8%) беморда, шиш-инфильтратив шакл — 93 (69,9%) нафарда, панцирли шакл — 8 (6,0%) ва маститсимон шакл — 7 (5,2%) беморда аниқланган. Эътиборга молик жиҳати, 133 беморнинг 108 (81,2%) нафарида диффуз шаклда аъзони шикастланиши кузатилиб, улар орасида шиш-инфильтратив шакл энг кўп учраган (2-расм).



2-Расм. Беморларнинг СБС клиник шакллари бўйича тақсимланиши.

134 сут беги саратони билан касалланган беморларнинг 66 (49,6%) тасида клиникага қабул вақтида кенг тарқалган жараён — турли узоклашган аъзоларга, хусусан, скелет суякларига, жигарга, ўпкага, буйрак усти безига узок метастазлар кузатилган. 32 (24,01%) нафар беморда эса сузоқ метастазлар махсус даволаш жараёнида пайдо бўлган. Шу беморлар орасида 11 (8,3%) тасида — II босқич, 56 (42,1%) — III босқич ва 66 (49,6%) тасида — IV босқичидаги касаллик аниқланган.

Ўсмани тарқалиш даражаси 9 (6,7%) беморда T1N1M0, 4 (3,8%) — T2N2M0, 7 (5,3%) — T3N1M0, 2 (1,5%) — T3N2M0, 25 (18,8%) — T4N1M0, 9 (6,7%) — T2N2M0, 9 (6,7%) — T4N3M0, 2 (1,5%) — T2N0M1, 1 (0,75%) — T1N2M1, 1 (0,75%) — T3N1M1, 1 (0,75%) — T4N0M1, 29 (21,8%) — T4N1M1, 8 (6,0%) — T4N2M1 ва 26 (19,5%) нафарида эса T4N3M1 аниқланган (3-расм).



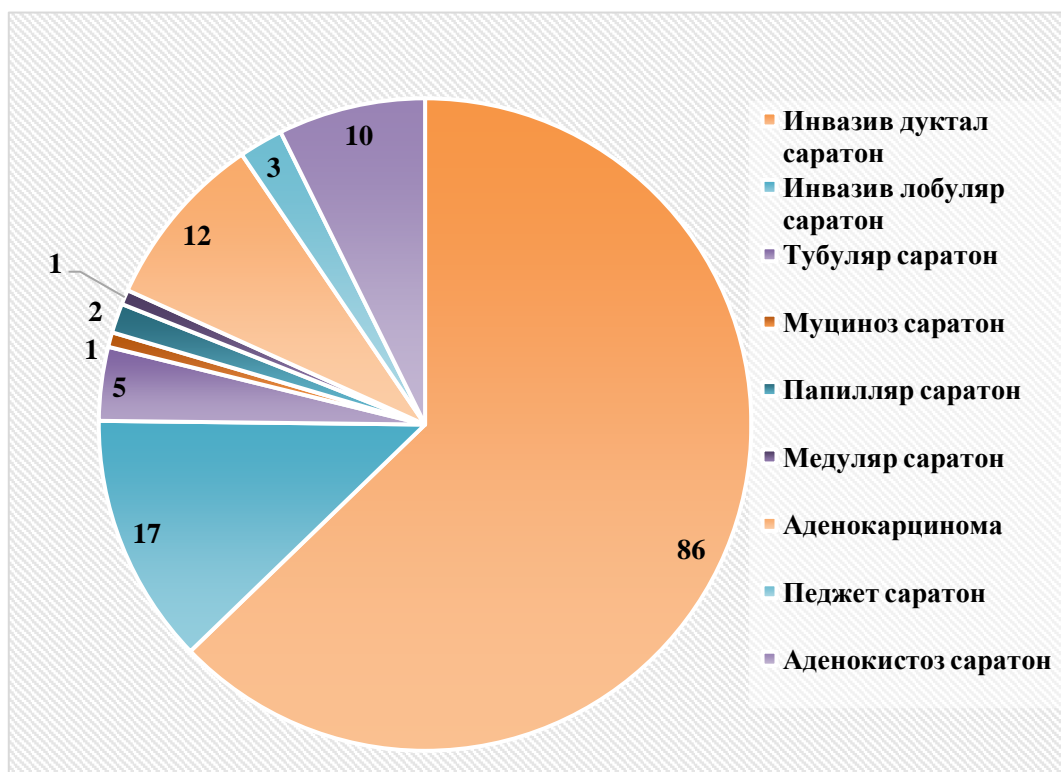
3-расм. Беморларнинг касаллик тарқалиш даражаси бўйича тақсимланиши (TNM).

134 бемордан 117 (86,9%) тасида сут безидаги ўсма маҳаллий тарқалган хусусиятга эга бўлган (лимфа тугунларида N1, N2, N3 метастазлар мавжудлиги). Бу эса шундан далолат берадики, минтақавий лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги ўсманинг кейинги тараққиётига ва узоқлашган метастазларнинг пайдо бўлиши ва шаклланишига кўмаклашади.

Сут бези ўсмасининг цитологик текшируви 134 беморда ўтказилди. Цитологик текширув натижасида 117 (87,9%) беморда сут бези саратони ҳужайралари, 9 (6,7%) – атипик ҳужайралар ва 7 (5,2%) беморда эса яллиғланиш жараёни аниқланди.

Гистологик текширув ўтказиш учун 125 нафар бемордан трепан-биопсия ва очиқ биопсия, 9 бемордан эса парчаланиб бораётган ўсма тўқимасидан биопсия олинган.

Гистологик текширув барча 134 беморда ўтказилди. Текширув натижалари 86 (64,6%) беморда – инвазив дуктал саратон, 17 (12,8%) – инвазив лобуляр саратон, 5 (3,7%)– тубуляр саратон, 1 (0,75%) – муциноз саратон, 2 (1,5%)– папилляр саратон, 1 (0,75%)– медуляр саратон, 12 (9,0%)– аденокарцинома, 3 (2,2%) – Педжет саратон, ва 10 (7,5%) – Аденокистоз саратон аниқланган (4-расм).



4-расм. Беморларни ўсманинг гистологик тузилиши бўйича тақсимланиши.

Бундан ташқари, гистологик текширув жараёнида сут бези саратонининг хавфлилик даражаси ўрганилди. Шунга кўра, 33 (24,8%) нафариди юқори дифференциялашган ўсма (G1), 51 (38,4%)– ўртача дифференциялашган (G2), 41 (30,8%) – паст дифференциялашган (G3) ўсма ва 8 (6,0%) – дифференциялашмаган сут бези саратони (G4) аниқланди (жадвал 2.1.1).

Барча беморлар комплекс равишда текширилди ва қуйидаги усуллар қўлланилди: рентгенологик текширув (133 бемор), ултратовуш текшируви ва маммография (133 бемор), МСКТ (95 бемор), МРТ (45 бемор), Whole body (31 бемор), ПЭТ/КТ (17 бемор), ўсма маркерларини (СА 15-3, АФП, РЭА) текшириш – 52 беморда, гистологик текширув (134 бемор), иммуногистохимик текширув (65 бемор) ва молекуляр-генетик маркерлар p53, bcl-2, CD34, ўсма микромухитида CD4 хужайраларини аниқлаш икки гуруҳда: диффуз ва тугунли шаклдаги гуруҳларда (20 тадан беморда) амалга оширилди (1-жадвал).

1-жадвал.

Беморларни текширув усуллари

№	Текширув усуллари	Беморлар сони	%
1	Клиник	134	100%
2	Рентгенологик текширувлар	134	100%
3	Ултратовуш текшируви	134	100%
4	Маммография	134	100%
5	МСКТ	95	71,4%
6	МРТ	45	33,8%
7	Тана суяклари радиоизотоп текшируви	35	26,3%
8	WHOLE BODY	31	23,3%
9	ПЭТ/КТ	17	12,8%
10	Ўсма маркерлари	52	39,1%
11	Гистологик текширув	134	100%
12	Иммуногистокимёвий текширув	65	48,8%

Барча 134 беморда комплекс текширувдан сўнг ўсманинг тарқалиш даражаси, гистологик ва иммуногистологик текширув кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда кимё терапияси, комбинирлашган ва комплекс даволаш, гормонотерапия, таргет даволаш ва бисфосфонат терапияси, шунингдек нур терапияси қўлланилган ҳолда даволаш бошланди.

36(27,1%) беморда фақат кимё терапияси, 41 (30,8%) – комбинирлашган даволаш (КТ+ОП), 49 (36,8%) – комплекс даволаш (КТ+НТ+ОП+ГТ+БФТ), 2 (1,5%) – гормонотерапия + бисфосфонат терапияси, 5 (3,7%) нафар бемор эса организмдаги қарши кўрсатмалар сабабли фақат симптоматик даво олган.

Шу билан бирга, кимё терапияси Ўзбекистон Республикаси ССВ томонидан тасдиқланган №351 (29.06.2017 й.) ва №273 (2021 й.) соҳа стандартларига мувофиқ тартибда ўтказилган.

128 бемордан 34 (26,6%) тасида турли режимларда нур терапияси қўлланилган бўлиб, у бошқа усуллар билан комбинацияда амалга оширилган. Жумладан, 1 (0,75%) – операция олди даврида, 4 (3,1%) – операциядан кейинги даврда, 1 (0,75%) – ҳам операция олди, ҳам операциядан кейинги даврда, 25 (19,5%) – операциядан кейинги нур терапияси ва кимё терапияси, 2 (1,5%) – неодиовант кимё терапияси, ундан сўнг нур терапияси ва кимё терапияси ва 1 (0,75%) – неодиовант кимё терапияси ва операциядан кейинги нур терапияси қўлланилган.

Патоморфологик текширув усули икки йўналишда морфометрик ва

иммуногистохимёвий усулда ўрганиш учун РИОваРИАТМ Фаргона филиалида сут беги саратонининг диффуз ва тугунли шакллари билан касалланган жами 40 нафар беморларни гистологик материаллари 2 гуруҳга 20 нафардан бўлиб иммуногистохимия текшируви ўтказилди. Иммуногистохимёвий текширувга Bond Leica Australia (Австралия) иммуногистопротессордан фойдаланган холда Ki 67, P53, Bcl2, CD4 ва CD34 ва моноклонал антителалари орқали хужайраларда экспрессияси ўрганилди. Барча беморларнинг шамли блоклардан кесма олиниб иммуногосиктохимёвий текширишдан ўтказиш учун кайта ишлов берилиб буюм ойначасига кесмалар олиниб иммуногистохимёвий текширув усули орқали ўрганилди. Килинган ишлар техникаси қуйидаги жадвалда келтирилган.

Сут беги ўсма касалликларида без тўқимасининг морфометрик текширув учун иммуногистохимёвий текширишда 60 та бемордан олинган интраоперацион кўкрак беги тўқимасидан тайёрланган биопсия материалларидан олинди.

Сут беги ўсмасини ривожланганлик даражасини хужайра диаметри, ядро цитоплазма индекси, оралик модданинг эгаллаган майдони, фолликулаларнинг ўлчами, чандикланган сохадаги хужайраларнинг шакли, ўлчами ва бошқа кўрсаткичлари ҳисобланади. Демак, Сут беги ўсма касалликларида олинган тўқимадан тайёрланган микропрепарат кесмалар 200x катталиқда NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер килинди. Олинган микротасвирларни (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image) яратилган “МС” морфометрик сканерни ҳисоблаш компьютер дастури, морфометрик дастурий кўрсаткичлар орқали қалинлик даражаси мкмларда ифодаланди.

Морфометрик текширишда диспластик ва пролифератив мастопатияларда сут чиқарув йўли, бўлак майдони, строма ва томир зичлиги фарқ қилганлиги аниқланди.

Бирламчи маълумотларни тизимлаштириш ва олинган натижаларни визуализация қилиш Microsoft Office Excel (2016) электрон жадвал дастурида амалга оширилди. Статистик таҳлил IBM SPSS Statistics v.23 дастури (ишлаб чиқувчи – IBM Corporation) ёрдамида ўтказилди.

Яшавчанлик кўрсаткичлари функцияси (survival function) Каплан–Майер усули ёрдамида баҳоланди. Яшовчанлик кўрсаткичларини баҳолаш графиги кузатув даври мобайнида судралиб борувчи, теппа-паст кадамли чизик кўринишида бўлиб, кузатув нуқталари орасида яшаш функцияси қийматлари доимий, деб ҳисобланади. Каплан–Майер усули цензура қилинган маълумотларни таҳлил қилиш имконини беради, яъни беморлар тадқиқотдан чиқиб кетиши ёки турли кузатув даврларига эга бўлиши ҳисобга олинган ҳолда яшаш даражасини баҳолаш мумкин.

Яшаш кўрсаткичлари Мантел–Кокс регрессия усули ёрдамида таҳлил қилинди. У воқеа рўй бериш хавфини (risk) вақтга боғлиқ функция сифатида баҳолайди ҳамда мустақил ўзгарувчиларнинг (предикторларнинг) ушбу хавфга таъсирини аниқлаш имконини беради.

Диссертациянинг «Сут беги саратони диффуз ва тугунли

шаклларининг қиёсий иммуногистокимёвий тадқиқот натижалари таҳлили» деб номланган учинчи бобида касалликда ўсма тўқималарининг иммуногистокимёвий кўрсаткичлари Сут беи саратони диффуз ва тугунли шаклларида 20 бемордан жами 40 беморда қиёсий ўрганилди. Тадқиқот доирасида асосий эътибор Кi-67, Bcl-2, P53, CD4 ва CD34 каби молекуляр-генетик маркерларнинг экспрессия даражаларига қаратилди (2-жадвал).

2-жадвал.

Сут беи саратони диффуз шаклларининг молекуляр-генетик маркерлари кўрсаткичлари

Молекуляр-генетик маркерлар	Беморлар сони	Паст ижобий реакция	Ўртача ижобий реакция	Юқори ижобий реакция
Кi 67	20	2 (10%)	6 (30%)	12 (60 %)
Bcl 2	20	4 (20,0%)	6 (30%)	10 (50%)
P53	20	5 (25%)	6 (30%)	9 (45%)
СД 4	20	15 (75%)	5 (25%) негатив реакция	
СД 34	20	100 % позитив реакция		

Кi-67 кўрсаткичи бўйича диффуз шаклларда юқори ижобий реакция 60% беморларда қайд этилган бўлиб, бу кўрсаткич тугунли шаклларда атиги 20% ни ташкил этди. Бу ҳолат диффуз шаклларда ўсма хужайраларининг пролифератив фаоллиги анча юқори эканлигини ва клиник жиҳатдан уларнинг агрессив кечишини кўрсатади.

Bcl-2 маркерининг таҳлили шуни кўрсатдики, диффуз шаклларда 50% ҳолларда юқори экспрессия аниқланган бўлиб, бу апоптоз жараёнининг сусайиши ва ўсма хужайраларининг барқарор ўсиши билан изоҳланади. Тугунли шаклларда эса мазкур кўрсаткич 30% атрофида бўлган.

P53 маркерининг экспрессияси ҳам қиёсий ўрганилди. Диффуз шаклларда юқори ижобий реакция 45% ҳолларда кузатилган бўлса, тугунли шаклларда бу кўрсаткич 35% ни ташкил қилди. Бу ҳолат диффуз шаклларда генетик барқарорликнинг пастлиги ва юқори малигнлик хусусиятларини тасдиқлайди.

Иммун тизим ҳолатини баҳолашда CD4 маркеридан фойдаланилди. Тадқиқот натижаларига кўра, диффуз шаклларда аксарият беморларда CD4 ифодаси паст ёки манфий реакция кўрсатди, бу эса маҳаллий иммунитетнинг сусайиши ва иммунодепрессия ҳолатининг устунлигини кўрсатади. Тугунли шаклларда эса CD4 ижобий реакцияси юқори даражада кузатилди, бу эса локал иммунитетнинг нисбатан сақланиб қолганидан далолат беради (3-жадвал).

Сут беzi саратони тугунли шаклларининг молекуляр-генетик маркерлари кўрсаткичлари.

Молекуляр-генетик маркерлар	Беморлар сони	Паст ижобий реакция	Ўртача ижобий реакция	Юқори ижобий реакция
Ki 67	20	-	16 (80%)	4 (20 %)
Vcl 2	20	6 (30%)	8 (40%)	6 (30%)
P53	20	4(20%)	7 (35%)	7 (35%)
CD 4	20	8 (26,6%)	12 (40%)	10 (33,3%)
CD 34	20	4(20%)	7 (35%)	9 (45%)

Қон томирлар зичлиги кўрсаткичи сифатида CD34 маркери ўрганилди. Диффуз шаклларда барча ҳолларда юқори ижобий реакция қайд этилган бўлиб, бу ўсмаларда ангиогенез жараёни жуда фаол эканлигини кўрсатади. Тугунли шаклларда эса CD34 ифодаси пастроқ бўлган ва ангиогенез кўрсаткичлари камроқ намоён бўлган.

Қиёсий таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, сут беzi саратонининг диффуз шакллари тугунли шаклларга нисбатан анча агрессив кечади, уларда пролифератив активлик, апоптознинг сусайиши ва генетик бузилишлар устун туради. Шунингдек, маҳаллий иммун тизимининг заифлиги ва қон томирлар зичлигининг ортиши ҳам диффуз шаклларнинг клиник-морфологик жиҳатдан оғир кечишини таъминлайди. Олинган натижалар касаллик прогнозини баҳолаш ва индивидуал даволаш тактика-сини танлашда муҳим аҳамиятга эга.

Диссертациянинг «Сут беzi саратони диффуз шаклларининг клиник морфологик хусусияларини морфометрик кўрсаткичлари» деб номланган **тўртинчи бобида** сут беzi саратони диффуз шаклларининг клиник-морфологик хусусияларининг морфометрик кўрсаткичлари натижалари кўриб чиқилган.

Жумладан, ушбу турларни бир бирига таққослама морфометрик кўрсаткичлари бўйича, айнан, инвазив сут йўли ракида бўлакчаларда яллиғланиш ўчоқларини бўлмаслиги без стромасидаги толали тузилмаларни эгаллаганлик даражасини аниқлашда, бўлакчаларни без йўли ракида эса, қон томирларни эгаллаган майдонини бошқа турларга нисбатан таққослаш имкоини бўлмаслиги бу эса, номидан маълумки, хар бир гистологик турида шикастланган сохаларни устунлигига қараб таққослашга зарурат туғилади (4-жадвал).

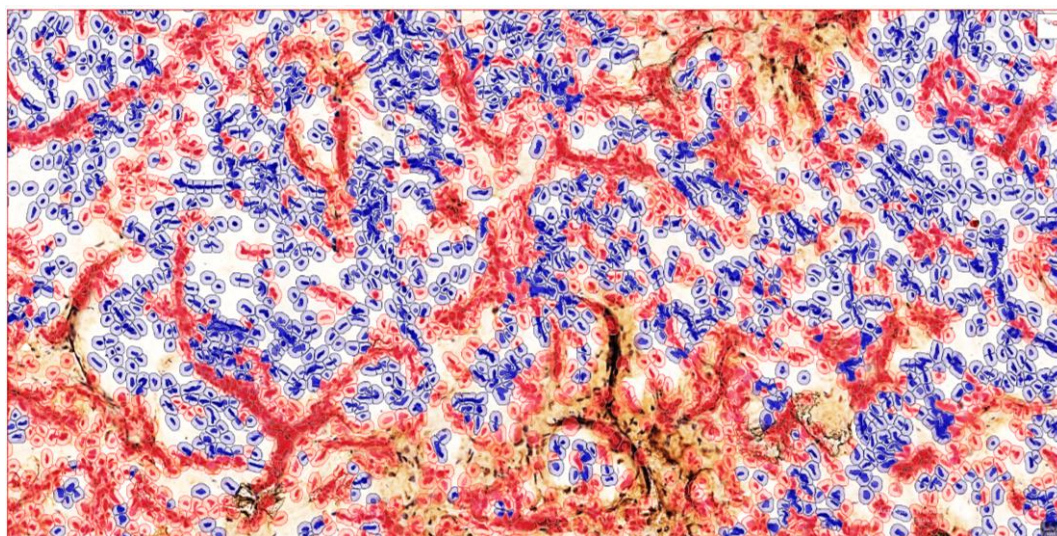
Сут беzi йўли инвазив ўсмасида тўқиманинг морфометрик кўрсаткичлари мкм, % ва мкм² ларда. 84000мкм² юзада келтирилган.

Майдон ўлчами	назорат гуруҳи	Ўрганилаётган гуруҳ	P ≥ 0,01* P ≥ 0,05**
Строма %	30,12±1,01*	47,31±1,05**	0,01
Чикарув йўл майдони%	13,39±1,01*	33,38±1,06**	0,01
Қон томирлар майдони%	11,2±1,01*	5,66±1,04**	0,01
Бўлақлар майдони%	45,29±1,05*	13,65±1,07**	0,05
ядро цитоплазматик индекс	0,83±0,03*	0,69±0,01**	0,05

Кўкрак беzi диффуз шаклини сут беzi йўли инвазив турида асосан без эпителийларини стромага ва асосан қон томирларга қараб ўсиши натижасида, аксарият кўриш майдони 84000мкм² юзада эгаллаган майдони назорат гуруҳига нисбатан 5,66±1,04 % ни ташкил этиб. Бу ҳам асосан эпителийал ўсмаларда тўқимани асосий қисмини атипик хужайралар ташкил этганлигини ва безлар аро бўшлиқларни оралиғида жойлашган томир девори чегараларини бузганлигини тасдиқлайди. Назорат гуруҳида томирларни эгаллаган майдони 11,2±1,01% ни ташкил этиб, бу турдаги ўсмада томирларни эгаллаган майдони назорат гуруҳига нисбатан 2,0 мартага камайганлиги билан намоён бўлди. Бу эса, кўкрак беzi диффуз шаклини сут беzi йўли инвазив вариантыда аксарият кўриш майдони оралиқ строманинг кўплиги билан тушунтирилади.

Стромани эгаллаган майдони бўйича, назорат гуруҳида бу кўрсаткич, 84000мкм² юзада ўртача 11,2±1,01 % ни ташкил этса, ўрганилаётган гуруҳда бу кўрсаткич 47,31±1,05 5 ни ташкил этганлиги аниқланди.

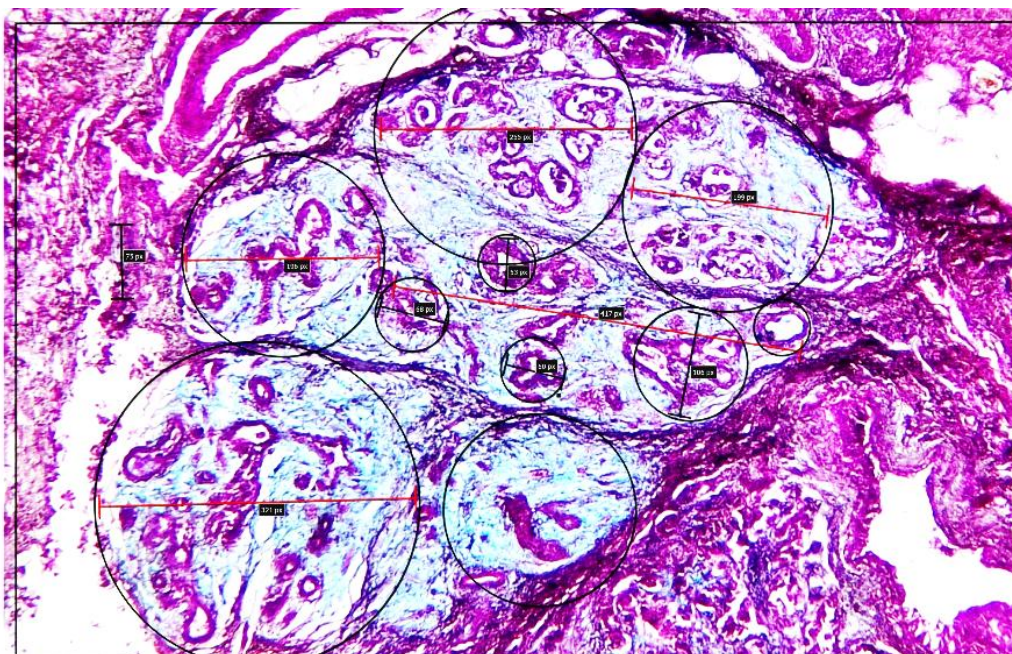
Бу эса, клиник морфологик жихатдан ўсмани диффуз шакли сут беzi инвазив ракларида безлар оралиғида турли типдаги тоали тузилмалардан иборат бўлган бирикитрувчи тўқиманинг кескин кўпайганлиги билан тушунтирилади.



5-расм. Кўкрак беzi диффуз карциномаси дуктал вариантыда эпителий хужайраларини ядро цитоплазматик индексини кўрстайувчи морфофграмма. NanoZoomer да сканер қилинди. QuPath-0.5.0 (console) дастурида ядро цитоплазматик индекси топилди ва ўртача катталиклари келтирилган микротасвир. Даб хромоген.

Ўлчами 10x20.

Кўкрак беи диффуз ўсмалари дуктал инвазив карциномаларида чиқарув йўли майдони назорат гурухида ўртача, $13,39 \pm 1,01\%$ ни ташкил этган бўлса, дуктал инвазив карциномани диффуз шаклида $33,38 \pm 1,06\%$ ни ташкил этиб аксарият кўриш майдонида дуктал йўллари аниқланади. Бу эса, таққослама нисбати бўйича, 2,5 мартга ошганлиги билан характерланади.



6-расм. Кўкрак беи диффуз карциномаси бўлакчали инвазив вариантида сақланиб қолган бўлакчалар диаметри ва эгаллаган майдони циркуляр чегара билан ажратилган морфограммаси. NanoZoomer да сканер қилинди. Image Pro Max суъний интеллект платформасида қайта ишланган ва микротасвир кўринишига келтирилган.

Сут безини бўлакчаларлари майдони дуктал инвазив карциномада 84000 мкм^2 юзада $13,65 \pm 1,07\%$ ни ташкил этган бўлса, назорат гурухида бу кўрсаткич эса, $45,29 \pm 1,05$ ни ташкил этиб, таққослама кўрсаткичи бўйича, 3,31 мартга камайганлигини тасдиқлайди. Бу ўзгаришлар кўкрак беи диффуз ракларида дуктал ўсмаларда асосан тўқима гистиоархитектоникасини кескин бузилганлиги ва асосан бўлакчалар ўрнида чиқарув йўлларининг бўлиши билан характерланади. Бу эса, кўкрак беи морфофункционал кўрсаткичларини издан чиққанлигини англатади.

Сут беи диффуз карциномаси дуктал вариантыда ядро цитоплазматик индексни ўртача катталиги $0,69 \pm 0,01$ ни ташкил этганлиги аниқланди. Назорат гурухида ушбу кўрсаткич, ўртача, $0,83 \pm 0,03$ ни ташкил этиб, бу ерда эпителий хужайраларини ядролари катталшганлиги эмас, балки цитоплазмани хажми кичиклашган ва ядролари хажмини ўзгармаслиги ёки назорат гурухига нисбатан катталшганлиги билан тушунтирилади.

Кўкрак беги бўлакча йўли инвазив ўсмасида тўқиманинг морфометрик кўрсаткичлари мкм, % ва мкм² ларда. 84000мкм² юзада келтирилган.

Майдон ўлчами	назорат гурухи	Ўрганилаётган гурух	P ≥ 0,01* P ≥ 0,05**
Строма %	26,2±1,80*	13,31±1,01*	0,01
Чиқарув йўл майдони%	12,9±1,01*	14,02±1,05*	0,01
Қон томирлар майдони%	3,8±0,97*	9,13±0,36*	0,01
Бўлақлар майдони%	45,29±1,05**	63,16±0,75**	0,05
ядро цитоплазматик индекс	0,83±0,03**	0,61±0,03**	0,05

Бу эса, ЯЦИ (ядро цитоплазматик индекс) бўйича, ўртача фарқи 1,2 мартга фарқ этганлиги аниқланди (5-жадвал). Бу каби морфометрик жихатларининг фарқи бўйича, асосий ўзгаришлар кўкрак безининг барча тузилмаларида аниқланганлиги тўқима гистиоархитектоникасини кескин ўзгариши билан изохланади.

Кейинги текширувда кўкрак беги диффуз сартаони сартатони бўлақчали инвазив канцеридида тўқиманинг морфометрик жихатлари ҳам ўзига яраша бўлиб, бўлақчалар эпителийси пролифератив фаоллигини ошиши ва бўлақчаларни хажман катталашганлиги билан давом этиши аниқланади.

Кўкрак беги диффуз раки бўлақчали инвазив вариантыда асосий жихатларидан бири, тўқима стромасини асосий қисмини бўлақчали тузилмалар эгаллаганлиги туфайли 84000 мкм² юзада стромани эгаллаган майдони ўртача, 13,31±1,01% ни ташкил этиб, назорат гурухида бу кўрсаткич, 26,2±1,80% ни такшил этганлиги аниқланди. Бу эса, таққослама кўрсаткичи бўйича, 1,99 мартага стромани камайиши кўкрак бегида хужайравий таркибни кўпайганлигини тасдиқлайди.

Чиқарув йўли бўйича 84000 мкм² да ушбу кўрсаткич эгаллаган майдони ўрганилаётган гурухда 14,02±1,05% ни такшил этиб, назорат гурухида эса, 12,9±1,01% эканлиги аниқланди. Бу ҳам ўз навбатида таққослама кўрсаткичи бўйича 10% дан кам бўлганлиги учун статистик ахамиятли деб қабул қилинди.

Бўлақчаларни эгаллаган майдони бўйича, назорат гурухида бу кўрсаткич, 45,29±1,05% ни такшил этган бўлса, ўрганилаётган гурухда бу кўрсаткич 63,16±0,75% ни такшил этганлиги аниқланиб, клиник морфологик жихатдан бу турида тугунчаларни кўплиги бўлақчаларда гиперпластик жараён юзага келганлиги тасдиқлайди. Шу билан бирга, олинган рақамли кўрсаткичлари бўйича таққосланганда, назорат гурухига нисбатан 1,4 мартга ошганлиги аниқланди (6-жадвал). Бу ҳам бўлақчаларни хажман катталашганлигини рақамлар орқали исботлайди.

Кўкрак беги яллиғланишли кўкрак беги ўсмасида тўқиманинг морфометрик кўрсаткичлари % ва мкм² ларда. 84000мкм² юзада келтирилган.

Майдон ўлчами	назорат гурухи	Ўрганилаётган гурух	$P \geq 0,01^*$ $P \geq 0,05^{**}$
Строма %	26,2±1,80*	27,22±1,05**	0,01
Чикарув йўл майдони%	12,9±1,01*	12,13±1,02**	0,01
Қон томирлар майдони%	3,8±0,97*	10,43±1,08**	0,01
Бўлаклар майдони%	45,29±1,05**	33,71±1,05**	0,05
яллиғланиш хужайралари	-	10,38±0,03**	0,05
оралиқ шишлар	-	6,13±0,08**	0,05

Ядро цитоплазматик индекси бўйича, кўкрак беги диффуз шаклида бўлакчалар таркибидаги эпителий хужайраларида ўртача $0,61 \pm 0,03$ ни такшил этиб, назорат гурухида бу кўрсаткич, $0,83 \pm 0,03$ ни такшил этди. Таққослама кўрсаткичи бўйича, 1,36 мартга ошганлиги аниқланиб, хужайра атипияси даражасини баҳолашда ва хужайра дедифференцировкаси, хаттоки гиперхромли ядроларни бўлиши пролифератив фаоллигини баҳолаш учун ҳам асос бўлиши билан назорат гурухига нисбатан камайганлигини исботлайди.

Шу билан бирга кўкрак беги диффуз ракларида яллиғланиш оқибатида шаклланган инертсициал шишилари бўлиши, 84000 мкм^2 юзани $6,13 \pm 0,08\%$ ни ташкил этганлиги аниқланди.

Демак, кўкрак беги диффуз ракларида тўқиманинг асосий компонентлари нисбатлари бўйича, чиқарув йўли инвазив вариантыда асосий ўзгаришлар стромани назаортгурухига нисбатан 2 мартга ошганлиги, без бўлакчаларини эгаллаган майдони назорат гурухига нисбатан 3,31 мартга камайганлиги билан намоён бўлди.

Бўлакчалар майдони бўйича, 84000 мкм^2 юзани $33,71 \pm 1,05\%$ ни ташкил этиб, назорат гурухида бу кўрсаткич $45,29 \pm 1,055$ ни такшил этди. Бу эса, яллиғланиш сабабли тўқимада иккиламчи ўзгаришлар некроз ўчоқлари юзага келганлиги сабабли, таққослама кўрсаткичлари 1,34 мартга камайганлиги билан характерланди.

Патологик ўчоқларда яллиғланиш инфилтрати бўлган лимфоцитлар, нейтрофиллар, макрофаглар ва бошқа хужайраларни 84000 мкм^2 юзадаги эгаллаган майдони $10,38 \pm 0,03\%$ ни ташкил этди. Бу эса, кўкрак безининг барча соҳаларида яллиғланиш инфилтрати сабабли томирларни кенгайиши оралиқ шишлар мезенхимал жавоб реакциялар кечаётганлигини тасдиқлайди.

Бўлакчали инвазив варинатида асосий жихатлари тўқима стромасини асосий қисмини бўлакчали тузилмалар эгаллаганлиги туфайли 84000 мкм^2 юзада стромани кескин камайганлиги $13,31 \pm 1,01\%$ ни ташкил этиб, назорат гурухига нисбатан 1,99 мартага стромани камайиши кўкрак бегида

хужайравий таркибни кўпайганлиги билан намоён бўлди.

Кўкрак беши диффуз ракиннинг яллиғланишли варинатида эса, асосий жихат бу ўсма аниқланган сохаларда оралиқ шишилар назорат гуруҳига нисбатан $6,13 \pm 0,08\%$ да аниқланган бўлиб, яллиғланиш инфильрати тўқимани $10,38 \pm 0,035$ ни такшил этди. Бу эса, диффуз кўкрак беши саратонида стромадаги барча компонентларни назорат гурҳига нисбатан қон томирларни эггалаган майдони 2,74 мартга кўплиги билан характерланди.

Диссертациянинг « Диффуз сут беши саратонини даволаш натижалари » деб номланган бешинчи бобида беморларнинг яшовчанлик кўрсаткичлари ДСБСда қўлланилган барча асосий даволаш стратегиялари, уларнинг клиник самараси, яшовчанликка таъсири ва бунга таъсир этувчи морфологик-молекуляр омиллар тўлиқ қиёсий таҳлил қилинган.

RECIST (2009) мезонлари бўйича 40 беморда тўлиқ самара 2,5%, қисман самара 12,5%, стабилизация 37,5% ва прогрессия 47,5% қайд этилди. Таргет ва гормонал терапия имкониятлари чекланган шароитда HER2-мусбат ҳолатларда трастузумаб адьювант тарзда қўлланганда ремиссия муддати қисман узайди, аммо морфологик-биологик агрессивлик сабаб умумий самара тугунли шаклларга нисбатан паст қолди; гормонал даво ER/PR-позитив ҳолатларда симптоматик назоратни кучайтиргани билан тўлиқ/қисман ремиссия бермади. Кимё-нур терапия маҳаллий назоратни яхшилаган бўлса-да (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр), умумий яшовчанликка таъсири чекланган бўлиб қолди.

Kaplan–Meier таҳлиллари даволаш усулига сезиларли боғлиқликни кўрсатди: гуруҳлар орасида ишончли фарқ кузатилди (Log Rank $\chi^2=8,298$; $p=0,004$). Энг юқори узоқ муддатли натижалар комплекс ёндашувда қайд этилди: 1/3/5 йиллик яшовчанлик мос равишда 97,8%/78,7%/48,9%, ўртача умр $70,63 \pm 5,29$ ой, медиана $90,2 \pm 15,60$ ой (95% ИИ: 59,6–120,8) (7-жадвал).

7-Жадвал.

Диффуз сут беши саратонида даволаш усулларига қараб яшовчанлик кўрсаткичлари

Даволаш усули	1 йиллик яшовчанлик (%)	3 йиллик яшовчанлик (%)	5 йиллик яшовчанлик (%)	Кумулятив яшовчанлик \pm SO	Яшовчанлик медианаси (ой) \pm SO
Кимётерапия (n=40)	80,0	55,0	25,0	$46,13 \pm 5,53$ (35,3–57,0)	$40,4 \pm 5,26$ (30,1–50,7)
Комбинирланган (n=18)	88,9	66,7	50,0	$53,14 \pm 7,30$ (38,8–67,4)	49,4 (аниқланмаган ИИ)
Комплекс (n=47)	97,8	78,7	48,9	$70,63 \pm 5,29$ (60,3–81,0)	$90,2 \pm 15,60$ (59,6–120,8)
Жами (n=105)	90,0	64,0	40,0	$59,29 \pm 3,75$ (51,9–66,6)	$51,7 \pm 9,60$ (32,9–70,5)

Комбинациялашган даво 88,9%/66,7%/50,0% кўрсаткичларга эга бўлиб, ўртача $53,14 \pm 7,30$ ой, медиана 49,4 ойни берди. Фақат химиотерапия гуруҳида кўрсаткичлар энг паст бўлди: 80,0%/55,0%/25,0%, ўртача $46,13 \pm 5,53$ ой,

медиана 40,4±5,26 ой. Жарроҳлик тактикаларидан Мадден усули бўйича радикал мастэктомия радикаллик ва прогноз жиҳатидан афзал кўринди: 1/3/5 йиллик 94,0%/72,0%/50,0%, ўртача 64,2±5,3 ой, медиана 67,2±11,5 ой; гигиеник санацияда эса 75,0%/50,0%/50,0%, ўртача 37,2±12,1 ой, медиана 23,9 ой қайд этилди, бу усулнинг асосан паллиатив мақсадда қўлланилишини кўрсатади.

Яшовчанлик ёш омилига ҳам кескин боғлиқ бўлди (Log Rank $\chi^2=6,804$; $p=0,003$): ≤30 ёшда 1–5 йиллик яшовчанлик 100% сақланиб, ўртача 89,95±7,88 ой ва медиана 78,8 ойга етди; 31–40 ёшда ўртача 75,49±7,94 ой (медиана 71,4±19,99 ой, 5 йиллик 69,2%), 41–50 ёшда 56,38±4,41 ой (5 йиллик 51,9%), 51–60 ёшда 45,79±5,24 ой (медиана 42,5±9,67 ой, 5 йиллик 29,0%), 61–70 ёшда 49,73±4,78 ой (медиана 48,2±9,33 ой, 5 йиллик 45,2%), >70 ёшда эса 21,65±7,59 ой (медиана 14,9±9,6 ой, 5 йиллик 25,0%)гача пасайди. Демак, ёш орган сари умумий прогноз салбийлашади, 40 ёшгача бўлган гуруҳлар энг қулай натижаларни беради (8-жадвал).

8-жадвал.

Диффуз сут беши саратонида ёш гуруҳларига қараб яшовчанлик кўрсаткичлари

Ёш гуруҳи	Кумулятив яшовчанлик		Яшовчанлик медианаси	
	Ўртача қиймат (%)	Стандарт хатолик	Медиана (Ой)	Стандарт хатолик
≤30 ёш	89,95	7,88	78,8	–
31–40 ёш	75,49	7,94	71,4	19,99
41–50 ёш	56,38	4,41	56,4	–
51–60 ёш	45,79	5,24	42,5	9,67
61–70 ёш	49,73	4,78	48,2	9,33
>70 ёш	21,65	7,59	14,9	9,60
Барча беморлар	58,75	3,64	52,5	4,09

Клиник шакллар кесимида ҳам ишончли фарқлар кузатилди ($p\leq 0,004$): мастцитомон шаклда 1–3 йиллик 100% сақланган ҳолда 5 йиллик 42,9%га тушди; ўртача 89,55±8,83 ой, медиана 90,5±21,6 ой. Энг кўп учрайдиган шиш-инфилтратив вариантда 1/3/5 йиллик 91,1%/66,3%/40,4%, ўртача 56,82±3,91 ой, медиана 47,8±6,71 ой бўлиб, агрессив кечиш ва юқори рецидив тенденцияси тасдиқланди. Панцер-ракда 100%/85,8%/42,9%, ўртача 62,21±9,04 ой, медиана 65,2±20,7 ой; Педжет саратонида энг ёмон кўрсаткичлар — 83,4%/50,0%/33,3%, ўртача 28,58±6,92 ой, медиана 29,2±8,23 ой қайд этилди.

Иммуногистокимёвий (ИГХ) стратификация прогнозда ҳал қилувчи омил сифатида намоён бўлди (Log Rank $\chi^2=5,033$; $p=0,002$). Люминал тип Ада энг қулай натижалар кузатилди: 1–5 йиллик 100%/100%/75%, ўртача 92,6±8,4

ой; медиана кузатув муддатидагача етиб келмаган (NR). HER2/neu-мусбат люминал В да дастлаб юқори яшовчанлик (1 йиллик 100%) сақланса-да, узок муддатда кескин пасайиш кузатилди: 3 йиллик 87,5%, 5 йиллик 12,5%, ўртача 59,8±9,2 ой, медиана 59,7±23,8 ой. HER2/neu-манфий люминал В энг салбий кўринишлардан бири бўлиб, ўртача 26,0±9,5 ой ва медиана 13,0 ойни берди; уч карра негатив турда 1/3/5 йиллик 94,2%/58,8%/29,4%, ўртача 44,2±5,5 ой, медиана 46,7±13,2 ой қайд этилди (9-жадвал).

9-жадвал.

Диффуз сут бези саратонида ИГХ турларга қараб яшовчанлик кўрсаткичлари

ИГХ тури	1 йиллик яшовчанлик (%)	3 йиллик яшовчанлик (%)	5 йиллик яшовчанлик (%)	Кумулятив яшовчанлик (ой) ± SO	Яшовчанлик медианаси (ой) ± SO
Люминал тип А (n=4)	100,0	100,0	75,0	92,6 ± 8,4 (76,2–108,9)	-
Люминал тип В (HER2/neu +, n=8)	100,0	87,5	12,5	59,8 ± 9,2 (41,9–77,8)	59,7 ± 23,8 (13,0–106,4)
Люминал тип В (HER2/neu –, n=4)	75,0	50,0	50,0	26,0 ± 9,5 (7,5–44,5)	13,0 (-)
Уч карра негатив (n=17)	94,2	58,8	29,4	44,2 ± 5,5 (33,3–55,0)	46,7 ± 13,2 (20,9–72,5)
Жами (n=33)	96,0	72,0	33,3	55,4 ± 5,8 (44,2–66,7)	55,2 ± 10,4 (34,8–75,6)

Биологик маркерлар ДСБСдаги агрессивликни тўлиқ акс эттирди: паст табақаланган (G3) ўсмаларда кумулятив яшовчанлик 31,6±5,9% ва медиана 25,1±3,0 ойгача тушган ҳолда, юқори табақаланган (G1) ҳолларда 67,5±7,9% ва 67,2±14,1 ойга етди ($\chi^2=10,4$; $p<0,002$). Vcl-2 юқори экспрессиясида яшовчанлик 33,0±4,4% ва медиана 29±5,4 ойга тушди ($\chi^2=17,545$; $p<0,001$); p53 юқори экспрессиясида 35,3±4,3% ва 36,7±6,8 ой ($\chi^2=11,834$; $p<0,001$); Ki-67 >20% бўлганда 36,4±3,4% ва 43,5±8,2 ой ($\chi^2=10,905$; $p<0,001$) қайд этилди. Шу билан бирга тугунли шаклларда ушбу маркерлар таъсири сақланган бўлса-да, абсолют кўрсаткичлар диффуз шаклга нисбатан юқори бўлиб, масалан, Vcl-2 паст/негатив экспрессиясида кумулятив яшовчанлик қарийб 100% атрофида, p53 паст экспрессиясида беш йиллик яшовчанлик 95% гача етди; Ki-67 10–20% интервалида 93,7%гача қулай натижалар қайд этилди.

Йиғма таҳлил шуни кўрсатадики, ДСБСда узок муддатли прогноз морфологик табақаланиш даражаси, ИГХ профили ва танланган даво тактикасининг комплекслигига қаттиқ боғлиқ: радикал жарроҳликни ўз ичига олган комплекс мультимодал стратегия энг яхши натижаларни беради; фақат химиотерапия ёки паллиатив санитар ампутациялар умумий яшовчанликни сезиларли оширмайди. Ёш омилларига кўра ≤40 ёшда қулайроқ, >70 ёшда эса ноқулай тенденциялар устун. Агрессив биомаркер профили (юқори Ki-67,

юқори p53, юқори Bcl-2 ва паст дифференциация) мавжуд беморларда яқин мониторинг, дозани оптималлаштирган системали терапия ва индивидуаллаштирилган таргет/гормонал режаларни қўшган ҳолда радикал-комплекс ёндашувни танлаш энг мақбул стратегиядир.

ХУЛОСАЛАР

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктор (PhD) илмий даражасини олиш учун тайёрланган « Сут беzi саратони диффуз шакллари клиник-морфологик хусусиятлари ва даволаш усулини танлаш» мавзусидаги диссертация асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Сут беzi саратонининг диффуз шаклларида касалликни клиник кечуви агрессив хусусиятга эга бўлиб, морфологик жихатдан ўсмани тугунли турига нисбатан ядро/цитоплазма индексини юқори даражада ўзгариши, бириктирувчи тўқималарни тарқоқлиги ва тўқима эластиклигини пасайиши (2 баробарга), бўлакчалар майдонининг катталигини ошиши ва қон томирларини майдонини 3 баробарга ошиши ҳамда хужайраларини маркерларининг (P53, Bcl-2) юқори кўрсаткичларга (60-70%) эга бўлиши билан ифодаланади.

2. Сут беzi саратонининг диффуз шаклларида ўсма микромухитини ўрганиш ўсма хужайралари атрофидаги қон томирларини зичлигини (СД34) юқори эканлиги ҳамда СД 4 хужайраларини сонини кескин тушиши маҳаллий иммунитетни кескин пасайишидан ва касалликни агрессив кечишидан далолат беради.

3. Сут беzi саратонининг диффуз шаклларида даволаш тактикасини белгиланиши ўсма хужайралари молекуляр-генетик ва маҳаллий иммунитетни ҳолатига боғлиқ. Бу кўрсаткичларни юқори даражага кўтарилиши даволаш тактикаси агрессив олиб боришни, иммунокоррекция ўтказишни талаб қилади.

4. Сут беzi саратонининг диффуз шаклларида беморларни яшовчанлигига таъсир қилувчи клиник омиллардан ташқари, ўсма хужайраларини молекуляр-генетик ва ўсма атрофи микромухитини аҳамияти кўрсатиб ўтилди ва уларни касаллик прогнозига таъсири исботланди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
PhD.06/2025.27.12.Tib.21.01 ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ФЕРГАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ**

**ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО
ЗДОРОВЬЯ**

ЙИГИТАЛИЕВ АЛИШЕР БАХОДИР УГЛИ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДИФFUЗНЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЫБОР
МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.15 – Патологическая анатомия

14.00.14 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ФЕРГАНА – 2026 ГОД

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2025.2.PhD/Tib 6009

Диссертация Фарғона жамост саломатлиги тиббиёт институтида бажарилган. Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашининг веб-сайтида (www.fjsti.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Научный руководитель:

Турсунов Хасан Зияевич
Доктор медицинских наук, профессор

Гафур-Охунов Мирза-Али Алиярович
Доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шокирова Садокатхон Мухамматсолиевна
Доктор медицинских наук, доцент

Галдиев Мажид Кувватович
Доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Самаргандский государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится “_____” _____ 2026 года в ____ часов на заседании разового Научного совета при научном совете PhD.06/2025.27.12.Tib.21.01 по присуждению ученых степеней при Ферганском медицинском институте общественного здоровья. (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Янги Турон, 19. Тел.: (99895) 400-01-14, факс: (99873) 245-59-07).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ферганского медицинского института общественного здоровья (зарегистрирована под номером №_____).

Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Янги Турон 2, Тел./факс: (99895) 400-01-14, факс: (99873) 245-59-07); e-mail: info@fjsti.uz).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2026 года.
(Реестр протокола рассылки № _____ от « ____ » _____ 2026 года).

А.А. Сидиков

Председатель научного совета по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

С.А. Шакиров

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёной степени, доктор философии медицинских наук, доцент

Б.С. Мамажонов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространённым онкологическим заболеванием среди женщин во многих странах мира. Согласно отчёту наиболее авторитетной организации в области изучения рака — GLOBOCAN (совместный проект Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака), в 2022 году количество впервые выявленных случаев злокачественных новообразований в мире превысило 19,98 млн. Среди них на рак молочной железы пришлось 2 296 840 новых случаев (11,5%). Количество летальных исходов составило 684 996 (6,9%) случаев³. По данному отчёту, рак молочной железы занимает первое место по заболеваемости (в 159 из 185 стран) и по смертности (в 110 странах). Наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Австралии и Новой Зеландии — 23 277 (10,41%), в Северной Америке — 281 591 (9,71%), а также в странах Европы — от 158 708 до 169 016 (6,28%–9,69%). При диффузном раке молочной железы вследствие опухолевой инфильтрации наблюдается диффузное уплотнение тканей органа, увеличение объёма молочной железы, локальная гиперемия кожи (при некоторых формах заболевания возможно повышение температуры тела), появление симптома «лимонной корки» на кожной поверхности груди, выраженное утолщение с втяжением ареолярных складок и грудной стенки. Метастазы в подмышечных лимфатических узлах встречаются весьма часто. В отдельных случаях возникает необходимость дифференциальной диагностики заболевания с маститом или рожистым воспалением.

По мнению многих авторов, под термином «диффузный рак» объединяются такие варианты рака молочной железы, как инфильтративно-отёчная, панцирная, рожеподобная и маститоподобная формы. Для этих форм характерны следующие особенности: быстрое прогрессирование, распространение в окружающие ткани молочной железы, высокая степень злокачественности, агрессивное течение, интенсивное поражение лимфатических сосудов. Для таких пациентов прогноз, как правило, крайне неблагоприятный. Диффузный рак молочной железы требует точной диагностики и особых подходов к лечению. Важную роль в этих процессах играют биомаркеры и состояние местного иммунитета. Последние достижения в области молекулярного профилирования и технологий визуализации произвели революцию в понимании и лечении этой агрессивной подгруппы. Для улучшения результатов лечения пациентов с диффузным раком молочной железы необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление новых биомаркеров и терапевтических мишеней. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и профилактике рака молочной железы, частота диффузных форм (ДРМЖ) остаётся высокой, что определяет актуальность данной проблемы в современной онкомамологии.

В нашей стране последовательно осуществляются меры по развитию

¹ https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=20

медицины, приведению медицинской системы в соответствие с международными стандартами, включая раннюю диагностику и эффективное лечение онкологических заболеваний. В рамках семи приоритетных направлений Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы поставлены конкретные задачи по выводу уровня медицинских услуг для населения на новый этап, включая «...по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг...»². Исходя из этих задач, изучение роли молекулярно-генетических факторов при первичнодиссеминированном раке молочной железы, а также повышение эффективности диагностики и лечения данного заболевания определены как одни из приоритетных направлений национальной онкологии. С этой точки зрения актуальным представляется совершенствование существующих методов диагностики, внедрение передовых технологий и проведение научных исследований, направленных на изучение значимости молекулярногенетических факторов при выборе тактики лечения ПДРМЖ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»⁴, УП-6221 от 5 мая 2021 года "О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников", УП-6110 от 12 ноября 2020 года "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ", Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 27 мая 2021 года № ПП-5130 «о дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг», а также другие нормативноправовые акты, регулирующие данную сферу, создают основу для реализации задач, поставленных в рамках исследования данной диссертации.

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

Степень изученности проблемы. Среди всех клинических форм рака молочной железы диффузные формы представляют одну из наиболее значимых клинических проблем. Они составляют 10–15% всех клинических проявлений рака молочной железы (J. Smith et al., 2020). Диффузный рак молочной железы, в отличие от других форм, не образует чётко выраженного узла, что затрудняет его выявление на ранних стадиях. Это, в свою очередь, оказывает влияние на эффективность лечения и прогноз заболевания (Ch.I. Li et al., 2003). Диффузная форма рака молочной железы изучена в меньшей степени по сравнению с другими формами, и вопросы её точной диагностики

² Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов.

и разработки эффективных стратегий лечения остаются актуальными.

В исследованиях Thomson и соавторов (2018) показано влияние стромальных клеток на микроокружение опухоли. Их работы свидетельствуют о том, что факторы роста и цитокины, продуцируемые стромальными клетками, усиливают пролиферацию и инвазию опухолевых клеток. Также ими подробно изучены сигнальные пути между стромальными и опухолевыми клетками, что открывает возможности для выявления новых терапевтических мишеней при лечении диффузного рака молочной железы (Thomson I. et al., 2018).

Smith J. и соавторы (2020) представили подробные данные об изменениях стромальных клеток при диффузном раке молочной железы. Их исследования выявили молекулярные и генетические изменения стромальных клеток. Показано, что количество и активность фибробластов при диффузном раке молочной железы значительно увеличиваются, что приводит к развитию фиброза и воспаления в микроокружении опухоли. Кроме того, их работы раскрывают особенности взаимодействия стромальных клеток с иммунной системой и вклад этих процессов в рост опухоли (Smith J. et al., 2020).

Работы других исследователей также предоставляют важную информацию о роли стромальных клеток при диффузном раке молочной железы. В частности, R. Kalluri и M. Zeisberg (2006), изучая роль стромальных клеток в развитии опухоли и метастазировании, показали их участие в процессе эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Данный процесс может усиливать инвазивные свойства диффузного рака молочной железы (R. Kalluri, M. Zeisberg, 2006).

Эпителиальные клетки также претерпевают значительные изменения при диффузном раке молочной железы. Эти изменения проявляются в морфологии клеток и степени их дифференцировки. Как правило, в процессе трансформации эпителиальных клеток в опухолевые наблюдаются ядерный полиморфизм и повышение митотической активности.

Taylor K. и соавторы (2018) на микроскопическом уровне изучили изменения эпителиальных клеток и сообщили о повышении ядерного полиморфизма и митотической активности. Их исследования показывают, что низкая степень дифференцировки эпителиальных клеток и неконтролируемая клеточная пролиферация являются факторами, повышающими агрессивность диффузного рака молочной железы (K. Taylor et al., 2018).

Изучая сигнальные пути между эпителиальными клетками, было показано, что активация пути PI3K/AKT/mTOR стимулирует рост клеток при диффузном раке молочной железы. Данные сигнальные пути усиливают рост и выживаемость клеток, а также обеспечивают устойчивость опухолевых клеток к апоптотическим сигналам (M. Zhang et al., 2017).

Работы других учёных также дополняют данные об изменениях эпителиальных клеток при диффузном раке молочной железы. Например, Polyak и Kalluri (2010), изучая генетические и эпигенетические изменения эпителиальных клеток, показали их роль в формировании опухолевого микроокружения. Они установили, что эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, играют важную роль в регуляции клеточного роста и метастазирования (K. Polyak, M. Kalluri, 2010).

Всё вышеизложенное, с учётом специфических особенностей

распространения злокачественных новообразований в Республике Узбекистан, а также необходимости более глубокого анализа существующей системы организации медицинской помощи населению, позволяет рассматривать изучаемую проблему как актуальную.

Связь диссертационного исследования с планами научноисследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в Ферганском медицинском институте общественного здоровья в рамках научно-исследовательской работы на тему: «Состояние здоровья населения Ферганской долины, состояние окружающей среды, выявление влияющих на них факторов риска и разработка комплекса донозологических мероприятий по улучшению качества жизни различных групп населения» (государственный регистрационный номер №012000258).

Цель исследования: повышение эффективности лечения и улучшение показателей выживаемости при диффузных формах рака молочной железы на основе изучения молекулярно-генетических и иммунологических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

Изучить клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики маркеров при диффузных формах рака молочной железы, а также определить показатели степени злокачественности при различных клинических формах.

Оценить факторы, влияющие на прогноз заболевания, путём исследования микроокружения опухоли при диффузных формах рака молочной железы.

Оценить эффективность лечения при диффузных формах рака молочной железы в зависимости от клинических, морфологических и молекулярно-генетических показателей.

Изучить факторы, влияющие на течение заболевания и показатели выживаемости при диффузных формах рака молочной железы.

Объект исследования. В качестве объекта были отобраны 134 пациента с диагнозом рак молочной железы, проходившие лечение в 2014–2024 гг. в Ферганском и Ташкентском филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Из них 110 пациентов составили основную группу (диффузная форма РМЖ), 24 пациента — контрольную группу (узловая форма).

Предмет исследования. Предметом исследования стали результаты клинических, лабораторных, инструментальных и лучевых методов диагностики (рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ)) в диагностике и лечении РМЖ.

Методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач были использованы аналитический, прогностический (интегральная оценка), клинико-инструментальный, лабораторно-функциональной диагностики, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и статистический методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

морфометрически доказано, что морфофункциональная трансформация опухолевой микросреды при диффузных формах рака молочной железы связана с когерентным течением клеточной пролиферации и ангиогенеза с деградацией экстрацеллюлярного матрикса, а также с деструктивными изменениями паренхиматозно-стромальных соотношений (повышение индекса ядра/цитоплазмы, расширение объема сосудов);

научно обосновано и доказано, что клетками диффузного рака молочной железы секретируются цитокины и иммуносупрессивные сигналы, что приводит к ингибированию местного иммунитета, повышению активности регуляторных Т-клеток (Treg) (CD4+) и ослаблению противоопухолевого иммунного ответа, вследствие чего происходит значительное повышение локального иммунорегуляторного показателя;

научно обосновано, что при диффузном раке молочной железы высокая экспрессия маркера пролиферации Ki-67, повышенная экспрессия Vcl-2, обусловленная ингибированием апоптоза, а также мутация гена p53 и повышение экспрессии белка p53 до 60% являются молекулярно-биологическими признаками, ассоциированными с высокой биологической активностью и агрессивным течением опухолевого процесса.

установлено, что активация неоангиогенеза (CD34) в результате деградации стромальной микросреды при диффузном раке молочной железы приводит к увеличению инвазивного потенциала опухоли, что является патоморфологической основой для выбора активной терапии и иммунокоррекции.

Достоверность результатов исследования объясняется методологической правильностью проведённых исследований с использованием теоретических подходов и методов, достаточным количеством обследованных больных, применением современных взаимодополняющих инструментальных, клинических, патоморфологических и статистических методов, а также высокой степенью сопоставимости полученных данных с международным и отечественным опытом в совершенствовании комплексного лечения диффузных форм рака молочной железы (ДРМЖ), и подтверждением результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость исследования заключается в том, что впервые при первично диссеминированном раке молочной железы с диффузным поражением были комплексно изучены клинико-инструментальные, морфологические и молекулярно-генетические особенности. Были определены прогностически значимые показатели, характерные для течения заболевания, а также доказана возможность стратификации больных и индивидуализации терапии с использованием данных об иммуногистохимическом профиле опухоли и степени распространённости метастазов по костной системе. Полученные данные расширяют современные представления об агрессивных формах рака молочной железы.

Практическая значимость исследования заключается в том, что была обоснована эффективность современных лучевых методов диагностики в оценке распространённости заболевания при диффузных формах рака

молочной железы, а также предложен алгоритм лечения с учётом клинических, морфологических и иммуногистохимических параметров. Кроме того, доказана целесообразность включения хирургического этапа в состав комплексного лечения у отдельных категорий больных.

Внедрение результатов исследования. Научные новизна настоящего исследования интегрированы в содержание методических рекомендаций под названием «Иммуногистохимическое изучение морфологических изменений при диффузных формах рака молочной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Ферганского медицинского института общественного здоровья 4 июля 2025 года за № 01-02/u-t-81. Согласно решению научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 7 октября 2025 года за № 26:

Первая научная новизна: предложения о том, что при диффузных формах рака молочной железы морфофункциональная трансформация опухолевого микроокружения, когерентное протекание клеточной пролиферации и ангиогенеза с деградацией внеклеточного матрикса, а также деструктивные изменения паренхиматозно-стромальных соотношений (повышение ядерно/цитоплазматического индекса, расширение объёма сосудов) морфометрически доказаны, включены в содержание методических рекомендаций «Иммуногистохимическое изучение морфологических изменений при диффузных формах рака молочной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Ферганского медицинского института общественного здоровья 4 июля 2025 года №01-02/u-t-81. Данное предложение внедрено в практику приказами №12 от 01.07.2025 года по отделению патологической анатомии Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и №111-I от 01.08.2025 года по отделению патологической анатомии Хорезмского областного филиала данного центра (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 7 октября 2025 года №26/23). **Социальная эффективность:** впервые при диффузных формах рака молочной железы изучены молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток и состояние локального микроокружения опухоли, что позволило на основе выявления высокой экспрессии маркеров опухолевых клеток улучшить порядок диагностики заболевания. **Экономическая эффективность:** за счёт правильной и точной диагностики диффузных форм рака молочной железы достигается значительное снижение числа диагностических ошибок и необоснованных исследований, уменьшение частоты повторных госпитализаций и неэффективных диагностико-лечебных мероприятий, сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре до 2–3 койко-дней, что позволяет экономить до 8–10% бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания;

Второе научное новизна: предложения о том, что вследствие выделения клетками диффузного рака молочной железы цитокинов и иммуносупрессивных сигналов происходит ингибция локального иммунитета, повышение активности регуляторных Т-клеток (Treg) (CD4+) и ослабление противоопухолевого иммунитета, в результате чего резко возрастает показатель локальной иммунорегуляции, научно обоснованы и

включены в содержание методических рекомендаций «Иммуногистохимическое изучение морфологических изменений при диффузных формах рака молочной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Ферганского медицинского института общественного здоровья 4 июля 2025 года №01-02/u-t-81. Данное предложение внедрено в практику приказами №12 от 01.07.2025 года по отделению патологической анатомии Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и №111-I от 01.08.2025 года по отделению патологической анатомии Хорезмского областного филиала данного центра (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 7 октября 2025 года №26/23). *Социальная эффективность:* при диффузных формах рака молочной железы изменения иммунной системы в окружении опухолевых клеток в большинстве случаев проявлялись более низкой позитивной реакцией регуляторных Т-клеток (CD4) по сравнению с узловыми формами, что часто отражало состояние иммунодепрессии и позволило проводить иммунокоррекцию. Это создало возможность подбора системных схем лечения индивидуально для каждого пациента, способствуя повышению клинической эффективности, улучшению качества жизни больных, снижению токсичности и побочных эффектов терапии. *Экономическая эффективность:* использование оценки иммунного состояния микроокружения опухоли как основы для выбора лечения позволяет предотвратить неэффективную терапию, сократить потребность в повторных курсах лечения, уменьшить сроки госпитализации в среднем до 2–3 койко-дней, что обеспечивает экономию до 10–12% бюджетных средств, расходуемых на лечение данного заболевания;

Третье научное новшество: предложения о том, что при диффузном раке молочной железы вследствие высокой клеточной пролиферации повышается экспрессия Ki-67, вследствие ингибиции апоптоза повышается экспрессия Vcl-2 и мутации гена p53, что приводит к повышению экспрессии p53 до 60% и является признаком биологической активности и агрессивного течения опухоли, научно обоснованы и включены в содержание методических рекомендаций «Иммуногистохимическое изучение морфологических изменений при диффузных формах рака молочной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Ферганского медицинского института общественного здоровья 4 июля 2025 года №01-02/u-t-81. Данное предложение внедрено в практику приказами №12 от 01.07.2025 года по отделению патологической анатомии Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и №111-I от 01.08.2025 года по отделению патологической анатомии Хорезмского областного филиала данного центра (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 7 октября 2025 года №26/23). *Социальная эффективность:* при диффузных формах рака молочной железы практически во всех случаях высокая плотность сосудов (CD34), а также высокая экспрессия Ki-67, Vcl-2 и P53 позволили прогнозировать агрессивное течение заболевания и снижать риск рецидивов и метастазов. Это способствовало улучшению качества жизни пациентов и расширению возможностей персонализированного подхода к

лечению. *Экономическая эффективность:* при прогнозировании агрессивного течения заболевания и выборе лечебной тактики включение хирургического вмешательства в комплексное лечение позволяет снизить число экстренных госпитализаций и неотложных вмешательств, связанных с осложнённым течением заболевания, уменьшить потребность в паллиативной помощи, сократить сроки пребывания в стационаре в среднем до 3–4 койко-дней, что обеспечивает экономию до 10–12% бюджетных средств, расходуемых на лечение данного заболевания;

Четвёртая научная новизна: предложения о том, что при диффузном раке молочной железы вследствие деградации стромального микроокружения активируется неоангиогенез (CD34), что приводит к повышению инвазивного потенциала опухоли, и данный фактор может служить патоморфологическим критерием для выбора активной терапии и иммунокоррекции, научно обоснованы и включены в содержание методических рекомендаций «Иммуногистохимическое изучение морфологических изменений при диффузных формах рака молочной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Ферганского медицинского института общественного здоровья 4 июля 2025 года №01-02/u-t-81. Данное предложение внедрено в практику приказами №12 от 01.07.2025 года по отделению патологической анатомии Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и №111-I от 01.08.2025 года по отделению патологической анатомии Хорезмского областного филиала данного центра (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 7 октября 2025 года №26/23). *Социальная эффективность:* впервые при диффузных формах рака молочной железы, в отличие от узловых форм, при морфометрическом исследовании выявлены изменения ядерно/цитоплазматического индекса, разобщённость и снижение эластичности клеток соединительной ткани, увеличение площади долек и трёхкратное увеличение площади сосудов, что способствует повышению эффективности терапии, снижению частоты прогрессирования, индивидуализации лечебной тактики и улучшению качества жизни пациентов. *Экономическая эффективность:* изучение морфометрических изменений и особенностей сосудистого русла позволяет рационально выбирать лечебную тактику, снижать число неэффективных терапий и повторных госпитализаций, сокращать сроки пребывания в стационаре в среднем до 2–3 койко-дней, что обеспечивает экономию до 10–12% бюджетных средств, расходуемых на лечение данного заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, включая 2 республиканские и 2 международные научно-практические конференции.

Публикации по теме исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных статей, в том числе 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан. Из них 2 опубликованы на республиканском уровне, 4 — в международных журналах. Кроме того, опубликовано 9 тезисов (из них 3 — на международном уровне), а также по одному методическому пособию и

программе для электронно-вычислительных машин (ЭВМ).

Структура и объём диссертации: Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 115 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задача исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной «**Клинико-морфологические особенности и методы лечения диффузных форм рака молочной железы (обзор литературы)**», проанализирована актуальность проблемы, основанная на современных статистических и эпидемиологических данных. Отмечено, что диагностика диффузного рака молочной железы (ДРМЖ) чаще всего осуществляется на поздних стадиях заболевания. Приведены показатели заболеваемости в зависимости от возраста, пола и региональных особенностей, в том числе данные по Узбекистану.

Рассмотрены молекулярно-генетические характеристики опухоли (BCL, P-53) и её подтипы (ER, PR, HER2, Ki-67), имеющие важное значение при выборе методов диагностики и лечения. Особо подчеркнуты возможности иммуногистохимического анализа (ИГХ) в уточнении диагноза и оценке прогноза заболевания. Освещено клиническое значение современных методов визуализации при диагностике: рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии-КТ (ПЭТ-КТ) и сцинтиграфии. Кроме того, проанализированы современные подходы к лечению диффузного рака молочной железы: системные виды терапии, включая гормональную, химиотерапию, таргетную и иммунотерапию в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, а также методы патогенетической терапии.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Общая характеристика клинического материала и методы исследования**», на основе данных пациентов, проходивших лечение в 2014–2024 гг. в Ферганском и Ташкентском филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, проведён анализ клинико-морфологических особенностей и методов лечения рака молочной железы (РМЖ) с диффузным поражением.

В исследование были включены 134 пациента с диффузными и узловыми формами рака молочной железы. Все пациенты были женщины в возрасте от 28 до 78 лет, средний возраст составил 53,1 года (рис. 1).

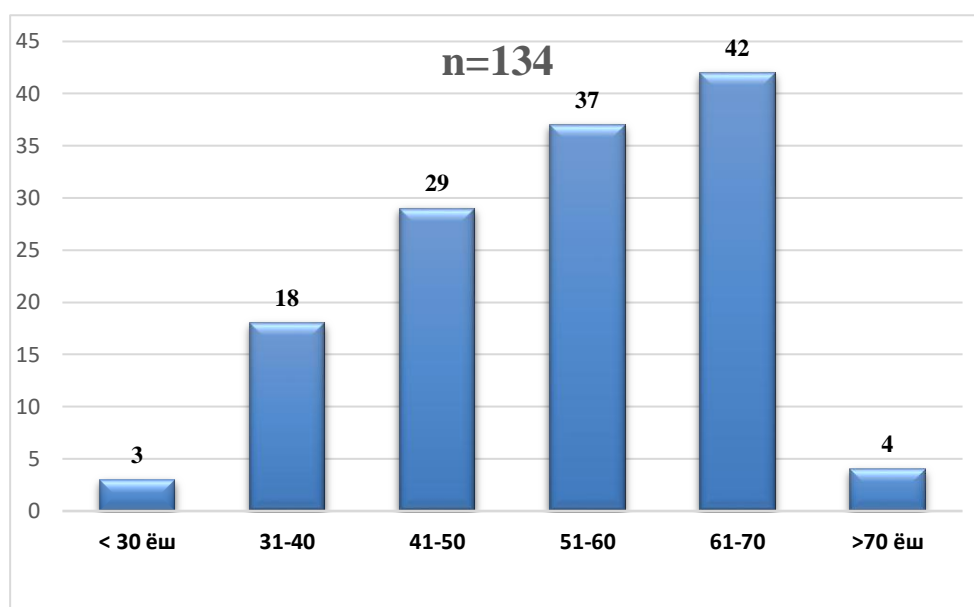


Рис. 1. Распределение больных по возрастным группам

Длительность анамнеза имеет важное значение не только при постановке диагноза, но и при определении прогноза заболевания. Согласно нашим наблюдениям, 55 (41,3%) пациентов обратились к врачу в течение первых 3 месяцев, 32 (24,2%) — в течение 6 месяцев, 26 (19,6%) — в течение одного года, а 20 (15,0%) — в течение 1–3 лет.

Начало заболевания проявлялось у 2 (1,5%) пациенток болью в молочной железе, у 42 (31,51%) — болью и наличием опухолевидного образования, у 76 (57,1%) — только опухолевидным образованием, у 6 (4,5%) — болью в костях скелета, у 7 (5,3%) — болью, опухолевидным образованием и повышением температуры тела.

С вышеуказанными жалобами 34 (25,6%) пациентки первоначально лечились у гинеколога, 15 (19,5%) — у невропатолога и 25 (18,8%) — у хирурга. При этом 59 (44,3%) больных длительное время не обращались к врачу и ограничивались только симптоматическим лечением.

При обращении в онкологическое учреждение у 25 (18,8%) из 134 больных выявлялась гиперемия кожи молочной железы, у 10 (7,5%) — инфильтрация кожи, у 2 (1,5%) — симптом «лимонной корки», у 13 (9,7%) — сочетание гиперемии, инфильтрации и язв кожи, у 10 (7,5%) — гиперемия, язва и её распад, у 23 (17,3%) — гиперемия, инфильтрация, симптом «лимонной корки» и язвенные изменения, у 16 (12,1%) — гиперемия, инфильтрация, симптом «лимонной корки» и ретракция. У всех пациентов было отмечено поражение периферических лимфатических узлов.

У 76 (57,1%) пациенток наблюдалось увеличение подмышечных лимфоузлов, у 37 (27,8%) — подмышечных и подключичных, у 3 (2,2%) — подмышечных, подключичных и парастернальных, у 2 (1,5%) — двустороннее поражение подмышечных узлов, у 17 (12,8%) — подмышечных, подключичных и надключичных лимфоузлов. При первичном обращении 7 (5,2%) пациенток имели лихорадку, 98 (73,7%) — общую слабость, 79 (59,4%) — снижение аппетита, 18 (13,5%) — потерю массы тела I степени, 8 (6,0%) — потерю массы тела II степени.

В 56 (42,1%) случаях поражалась правая молочная железа, в 69 (54,8%) —

левая и в 4 (3,0%) — обе железы. Анализ клинических форм показал: узловая форма выявлена у 25 (18,8%) пациенток, отёчно-инфильтративная — у 93 (69,9%), панцирная — у 8 (6,0%), маститоподобная — у 7 (5,2%). В целом, у 108 (81,2%) из 133 больных наблюдалась диффузная форма, из которых наиболее часто встречалась отёчно-инфильтративная (рис. 2).

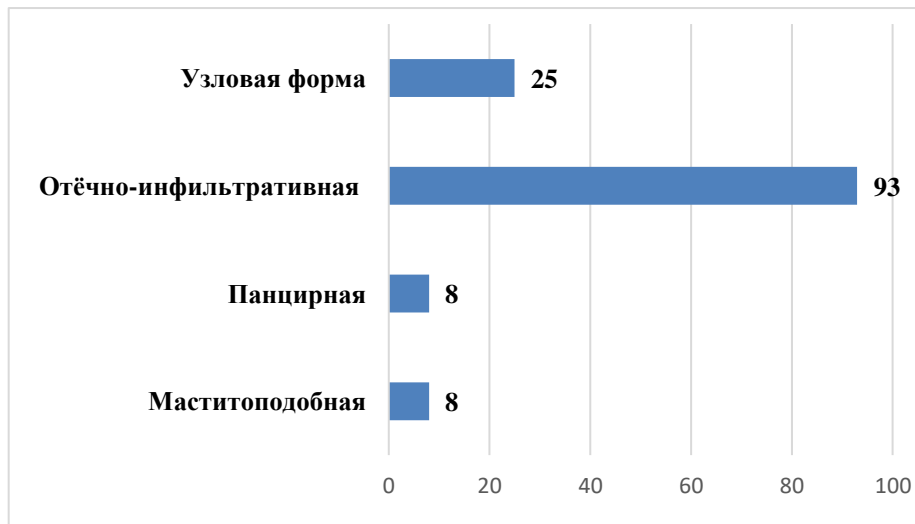


Рис. 2. Распределение больных по клиническим формам РМЖ

У 66 (49,6%) пациенток на момент обращения диагностировался распространённый процесс с отдалёнными метастазами (в кости скелета, печень, лёгкие, надпочечники). У 32 (24,01%) больных метастазы развились в процессе лечения. Среди них у 11 (8,3%) заболевание диагностировано на II стадии, у 56 (42,1%) — на III стадии и у 66 (49,6%) — на IV стадии.

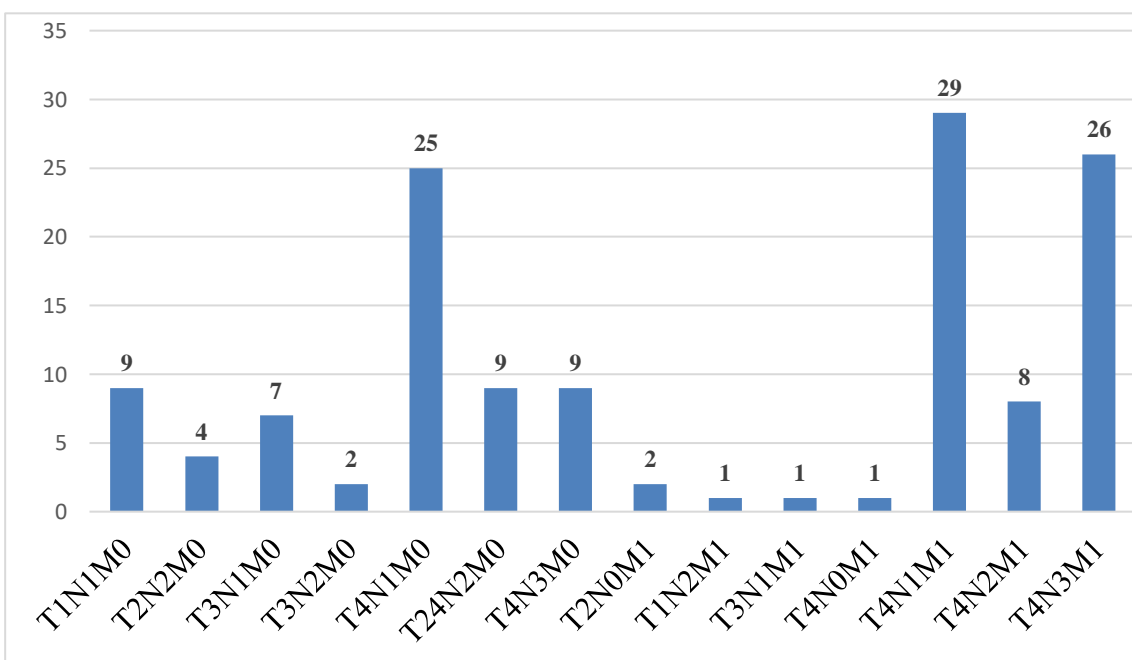


Рис. 3. Распределение больных по стадиям заболевания (TNM)

Цитологическое исследование опухоли проведено у всех 134 пациентов: в 117 (87,9%) случаях выявлены клетки рака молочной железы, у 9 (6,7%) — атипичные клетки, у 7 (5,2%) — воспалительные изменения.

Гистологическое исследование выполнено у всех больных: у 86 (64,6%) выявлен инвазивный протоковый рак, у 17 (12,8%) — инвазивный дольковый, у 5 (3,7%) — тубулярный, у 1 (0,75%) — муцинозный, у 2 (1,5%) — папиллярный, у 1 (0,75%) — медуллярный, у 12 (9,0%) — аденокарцинома, у 3 (2,2%) — рак Педжета, у 10 (7,5%) — аденокистозный рак (рис. 4).



Рис. 4. Распределение больных по гистологическим формам опухоли

По степени дифференцировки: G1 — у 33 (24,8%), G2 — у 51 (38,4%), G3 — у 41 (30,8%) и G4 — у 8 (6,0%) пациентов.

Применённые методы обследования включали: рентгенологию (133), УЗИ и маммографию (133), МСКТ (95), МРТ (45), радиоизотопное исследование костей (35), Whole Body (31), ПЭТ/КТ (17), анализ опухолевых маркеров (52), гистологию (134), иммуногистохимию (65) и определение молекулярно-генетических маркеров p53, Bcl-2, CD34 и CD4 в микроокружении опухоли (по 20 пациентов в группах с диффузной и узловой формами) (таблица 1).

Таблица 1.

Методы обследования больных.

№	Методы исследования	Число больных	%
1	Клинические	134	100%
2	Рентгенологические	134	100%
3	Ультразвуковая	134	100%
4	Маммография	134	100%
5	МСКТ	95	71,4%
6	МРТ	45	33,8%
7	Радиоизотопные исследование кости	35	26,3%
8	WHOLE BODY	31	23,3%
9	ПЭТ/КТ	17	12,8%
10	Опухолевые маркеры	52	39,1%
11	Гистологические	134	100%
12	Иммуногистохимические	65	48,8%

После комплексного обследования все пациенты получили лечение: химиотерапию, комбинированное и комплексное лечение, гормонотерапию, таргетную терапию, бисфосфонаты и лучевую терапию. 36 (27,1%) пациенток получили только химиотерапию, 41 (30,8%) — комбинированное лечение (ХТ+ОП), 49 (36,8%) — комплексное лечение (ХТ+ЛТ+ОП+ГТ+БФТ), 2 (1,5%) — гормонотерапию и бисфосфонаты, 5 (3,7%) — только симптоматическую терапию.

Химиотерапия проводилась в соответствии с отраслевыми стандартами, утверждёнными МЗ РУз №351 от 29.06.2017 г. и №273 от 2021 г.

Лучевая терапия применена у 34 (26,6%) пациенток в различных режимах, чаще в комбинации с другими методами.

Патоморфологическое исследование включало морфометрический и иммуногистохимический анализ тканей 40 больных (20 — диффузная форма, 20 — узловая). ИГХ проводилась с использованием процессора Bond Leica (Австралия) с моноклональными антителами к Ki-67, p53, Vcl-2, CD4 и CD34.

Для морфометрии использовались микропрепараты, оцифрованные на сканере NanoZoomer (Hamamatsu, Япония) и проанализированные в программе QuPath-0.4.0.

Статистический анализ выполнен в IBM SPSS Statistics v.23, первичная обработка данных — в MS Excel 2016. Выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера; анализ различий проводился с использованием регрессии Мантела–Кокса.

В третьей главе диссертации, озаглавленной «Анализ результатов сравнительных иммуногистохимических исследований диффузных и узловых форм рака молочной железы», были изучены иммуногистохимические показатели опухолевых тканей у 40 больных (20 с диффузными и 20 с узловыми формами). В рамках исследования основное внимание уделялось уровням экспрессии молекулярно-генетических маркеров Ki-67, Vcl-2, P53, CD4 и CD34 (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели молекулярно-генетических маркеров при диффузных формах РМЖ.

Маркер	Число больных	Низкая положительная реакция	Средняя положительная реакция	Высокая положительная реакция
Ki-67	20	2 (10%)	6 (30%)	12 (60%)
Vcl-2	20	4 (20%)	6 (30%)	10 (50%)
P53	20	5 (25%)	6 (30%)	9 (45%)
CD4	20	15 (75%)	5 (25%)	отрицат. реакция
CD34	20	—	—	100% положит. реакция

По маркеру Ki-67 в диффузных формах высокая положительная реакция выявлена у 60% больных, тогда как в узловых формах лишь у 20%. Это указывает на значительно более высокую пролиферативную активность опухолевых клеток при диффузных формах и клинически подтверждает их агрессивное течение.

При анализе Vcl-2 у больных с диффузными формами в 50% случаев отмечена высокая экспрессия, что объясняется угнетением апоптоза и устойчивым ростом опухолевых клеток. В узловых формах данный показатель составил около 30%.

Экспрессия P53 также была сопоставлена: при диффузных формах высокая положительная реакция выявлена у 45% пациентов, при узловых — у 35%. Это подтверждает более низкую генетическую стабильность и высокую степень злокачественности диффузных форм.

При оценке состояния иммунной системы использовался маркер CD4. Согласно результатам исследования, у большинства больных с диффузными формами уровень экспрессии CD4 был низким или отрицательным, что указывает на снижение местного иммунитета и преобладание состояния иммунодепрессии. В узловых формах, напротив, экспрессия CD4 чаще была высокой, что свидетельствует о частичном сохранении локального иммунного ответа (таблица 3).

Таблица 3.

Показатели молекулярно-генетических маркеров при узловых формах РМЖ

Маркер	Число больных	Низкая положительная реакция	Средняя положительная реакция	Высокая положительная реакция
Ki-67	20	—	16 (80%)	4 (20%)
Vcl-2	20	6 (30%)	8 (40%)	6 (30%)
P53	20	4 (20%)	7 (35%)	7 (35%)
CD4	20	8 (26,6%)	12 (40%)	10 (33,3%)
CD34	20	4 (20%)	7 (35%)	9 (45%)

В качестве показателя сосудистой плотности изучался маркер CD34. При диффузных формах во всех случаях отмечалась высокая положительная реакция, что свидетельствует о выраженной активности ангиогенеза. При

узловых формах экспрессия CD34 была ниже, что отражает менее активные процессы ангиогенеза.

Сравнительный анализ показал, что диффузные формы рака молочной железы протекают значительно агрессивнее узловых: у них преобладают высокая пролиферативная активность, угнетение апоптоза и выраженные генетические нарушения. Кроме того, для них характерны снижение местного иммунного ответа и повышение сосудистой плотности, что в совокупности определяет тяжёлое клинико-морфологическое течение заболевания. Полученные результаты имеют важное значение для прогностической оценки заболевания и выбора индивидуальной тактики лечения.

В четвёртой главе диссертации, озаглавленной «Морфометрические показатели клинико-морфологических особенностей диффузных форм рака молочной железы», представлены результаты морфометрической оценки клинико-морфологических характеристик диффузных форм РМЖ.

В частности, при сравнении указанных форм по морфометрическим показателям следует учитывать, что при инвазивном протоковом раке отсутствие отдельных очагов воспаления в дольках ограничивает сопоставимость степени занятости волокнистыми структурами стромы; в дольковом варианте, напротив, целесообразно сравнение по площади, занимаемой сосудами. Как видно из самого наименования гистологических типов, при сопоставлении необходимо исходить из преобладающих зон поражения для каждого варианта (таблица 4).

Таблица 4.

Морфометрические показатели ткани при протоковом инвазивном раке молочной железы (в мкм, % и мкм²), приведены для площади поля 84 000 мкм².

Показатель (на 84 000 мкм ²)	Контрольная группа	Исследуемая группа	P ≥ 0,01*	P ≥ 0,05**
Строма, %	30,12 ± 1,01*	47,31 ± 1,05**	0,01	—
Площадь выводного протока, %	13,39 ± 1,01*	33,38 ± 1,06**	0,01	—
Площадь сосудистого русла, %	11,2 ± 1,01*	5,66 ± 1,04**	0,01	—
Площадь долек, %	45,29 ± 1,05*	13,65 ± 1,07**	—	0,05
Ядро-цитоплазматический индекс	0,83 ± 0,03*	0,69 ± 0,01**	—	0,05

В диффузной форме протокового инвазивного рака преимущественный рост эпителия в сторону стромы и в первую очередь в сторону сосудов приводит к тому, что в большинстве полей зрения (на площади 84 000 мкм²) доля сосудистого русла составляет 5,66 ± 1,04 %, что, по сравнению с контролем (11,2 ± 1,01 %), указывает на двукратное уменьшение занимаемой сосудами площади. Это интерпретируется как преобладание атипичных клеток в общей массе ткани и нарушение границ сосудистых стенок в межжелезистых пространствах. Для диффузной формы протокового инвазивного варианта характерно также увеличение удельной доли межлочечковой стромы.

По площади стромы установлено: в контроле среднее значение на 84 000 мкм² составило $30,12 \pm 1,01$ %, тогда как в исследуемой группе — $47,31 \pm 1,05$ %. Клинически-морфологически это отражает резкое увеличение количества соединительной ткани различного типа в междольковых зонах при диффузных инвазивных раках молочной железы.

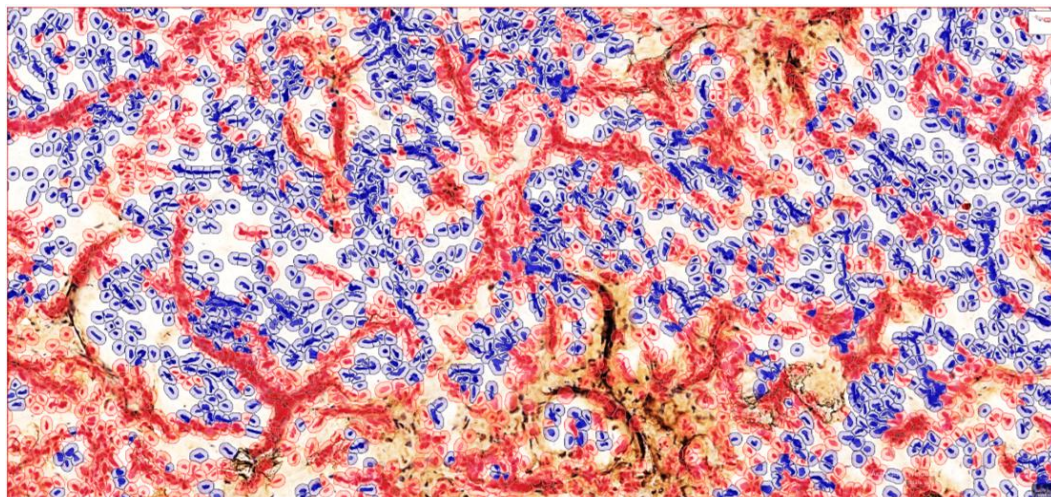


Рис. 5. Морфограмма ядро-цитоплазматического индекса (ЯЦИ) эпителиальных клеток при диффузной карциноме молочной железы, дуктальный вариант. Сканер NanoZoomer; определение ЯЦИ в QuPath-0.5.0 (console); средние значения по микроснимку. DAB-хромоген. Увеличение 10×20.

При диффузных дуктальных инвазивных карциномах доля площадей выводных протоков в контроле составила в среднем $13,39 \pm 1,01$ %, а в диффузном дуктальном варианте — $33,38 \pm 1,06$ %, то есть показатель увеличен приблизительно в 2,5 раза и в большинстве полей зрения протоки визуализируются отчётливо.

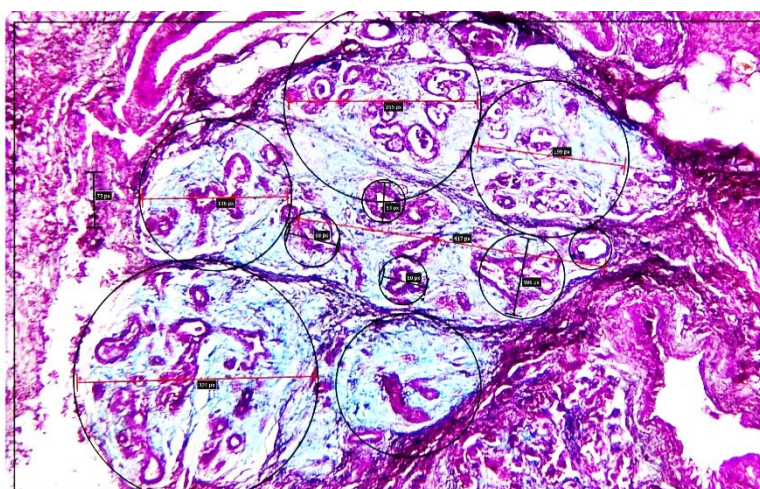


Рис. 6. Морфограмма сохранённых долек при диффузной карциноме молочной железы, дольковый инвазивный вариант: диаметр и площадь долек обведены циркулярной границей. Сканирование на NanoZoomer; последующая обработка на платформе искусственного интеллекта Image-Pro Max; финальное представление в виде микроснимка.

Площадь, занимаемая дольками, при дуктальной инвазивной карциноме составила $13,65 \pm 1,07$ % (на 84 000 мкм²), тогда как в контрольной группе — $45,29 \pm 1,05$ %. Таким образом, показатель уменьшился в 3,31 раза, что свидетельствует о грубом нарушении гистоархитектоники: вместо долек преобладают выводные протоки, что отражает срыв морфофункциональных показателей молочной железы.

Средний ЯЦИ при диффузной дуктальной карциноме составил $0,69 \pm 0,01$; в контроле — $0,83 \pm 0,03$. Это объясняется не столько увеличением ядер, сколько уменьшением объема цитоплазмы при сохранении или относительном увеличении размеров ядер по сравнению с контролем (таблица 5).

Таблица 5.

Морфометрические показатели ткани при дольковом инвазивном раке молочной железы (в мкм, % и мкм²), приведены для площади поля 84 000 мкм².

Показатель (на 84 000 мкм ²)	Контрольная группа	Исследуемая группа	$P \geq 0,01^*$	$P \geq 0,05^{**}$
Строма, %	$26,2 \pm 1,80^*$	$13,31 \pm 1,01^*$	0,01	—
Площадь выводного протока, %	$12,9 \pm 1,01^*$	$14,02 \pm 1,05^*$	0,01	—
Площадь сосудистого русла, %	$3,8 \pm 0,97^*$	$9,13 \pm 0,36^*$	0,01	—
Площадь долек, %	$45,29 \pm 1,05^{**}$	$63,16 \pm 0,75^{**}$	—	0,05
Ядро-цитоплазматический индекс	$0,83 \pm 0,03^{**}$	$0,61 \pm 0,03^{**}$	—	0,05

Разница по ЯЦИ составила в среднем 1,2 раза. Наблюдаемые морфометрические различия затрагивают практически все компоненты ткани и отражают резкую перестройку гистоархитектоники. В дольковом инвазивном варианте отмечается повышение пролиферативной активности эпителия долек и увеличение их размеров.

В дольковом инвазивном варианте ключевой характеристикой является уменьшение удельной доли стромы: на 84 000 мкм² она составила $13,31 \pm 1,01$ % против $26,2 \pm 1,80$ % в контроле (уменьшение в 1,99 раза), что указывает на относительное увеличение клеточного компонента. Площадь выводных протоков в исследуемой группе — $14,02 \pm 1,05$ % против $12,9 \pm 1,01$ % в контроле; различие менее 10 % расценивается как статистически значимое по принятому критерию в данной работе. Площадь долек — $63,16 \pm 0,75$ % против $45,29 \pm 1,05$ % в контроле (увеличение в 1,4 раза), что клинкоморфологически соответствует множественности узловых структур и развитию гиперпластических процессов.

Таблица 6.

Морфометрические показатели ткани при воспалительном варианте диффузного рака молочной железы (в % и мкм²), приведены для площади поля 84 000 мкм².

Показатель (на 84 000 мкм ²)	Контрольная группа	Исследуемая группа	P ≥ 0,01*	P ≥ 0,05**
Строма, %	26,2 ± 1,80*	27,22 ± 1,05**	0,01	—
Площадь выводного протока, %	12,9 ± 1,01*	12,13 ± 1,02**	0,01	—
Площадь сосудистого русла, %	3,8 ± 0,97*	10,43 ± 1,08**	0,01	—
Площадь долек, %	45,29 ± 1,05**	33,71 ± 1,05**	—	0,05
Воспалительные клетки, %	—	10,38 ± 0,03**	—	0,05
Интерстициальные отёки, %	—	6,13 ± 0,08**	—	0,05

По ЯЦИ в эпителии долек при диффузной форме среднее значение составило $0,61 \pm 0,03$ против $0,83 \pm 0,03$ в контроле. При сравнении (в 1,36 раза) это отражает выраженную атипию, признаки дедифференцировки и наличие гиперхромных ядер — критерии высокой пролиферативной активности, при этом относительное снижение ЯЦИ по сравнению с контролем подтверждает уменьшение объёма цитоплазмы.

Кроме того, для диффузных форм характерны интерстициальные отёки, площадь которых на 84 000 мкм² составила $6,13 \pm 0,08$ %.

Итак, по соотношениям основных тканевых компонентов: в протоковом инвазивном варианте площадь стромы увеличена приблизительно в 2 раза по сравнению с контролем, а площадь долек уменьшена в 3,31 раза.

По площади долек в воспалительном варианте среднее значение составило $33,71 \pm 1,05$ % против $45,29 \pm 1,05$ % в контроле (снижение в 1,34 раза), что связано со вторичными изменениями (очаги некроза) на фоне воспаления.

Площадь, занимаемая воспалительным инфильтратом (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и др.) на 84 000 мкм², составила $10,38 \pm 0,03$ %, что подтверждает расширение сосудов, интерстициальные отёки и развитие мезенхимальной ответной реакции по всей железе.

Для долькового инвазивного варианта показано резкое уменьшение удельной доли стромы ($13,31 \pm 1,01$ %) по сравнению с контролем ($26,2 \pm 1,80$ %) — в 1,99 раза, что проявляется относительным увеличением клеточного состава.

В воспалительном варианте диффузного рака ключевой особенностью является наличие интерстициальных отёков ($6,13 \pm 0,08$ %) и выраженного

воспалительного инфильтрата ($10,38 \pm 0,03$ %). В целом, во всех диффузных вариантах по сравнению с контролем площадь сосудистого русла увеличена в среднем в 2,74 раза, что подчёркивает значимость сосудистого звена стромы в патогенезе (таблица 6).

В пятой главе диссертации, озаглавленной «**Результаты лечения диффузного рака молочной железы**», проведён полный сравнительный анализ показателей выживаемости пациентов при всех основных стратегиях терапии, применённых при ДРМЖ, их клинической эффективности, влияния на выживаемость, а также морфолого-молекулярных факторов, определяющих исходы.

По критериям RECIST (2009) у 40 больных зарегистрированы: полный ответ — 2,5%, частичный ответ — 12,5%, стабилизация — 37,5%, прогрессирование — 47,5%. В условиях ограниченных возможностей таргетной и гормональной терапии при HER2-позитивных случаях использование трастузумаба в адьювантном режиме частично продлевало длительность ремиссии, однако вследствие морфолого-биологической агрессивности суммарная эффективность оставалась ниже, чем при узловых формах; гормональная терапия у ER/PR-позитивных пациентов усиливала симптоматический контроль, но полного/частичного ответа не обеспечивала. Химио-лучевая терапия улучшала локальный контроль (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр), однако влияние на общую выживаемость оставалось ограниченным.

Анализ Kaplan–Meier выявил значимую зависимость от метода лечения: между группами отмечены достоверные различия (Log Rank $\chi^2=8,298$; $p=0,004$). Наилучшие долгосрочные результаты получены при комплексном подходе: 1/3/5-летняя выживаемость — 97,8%/78,7%/48,9%, средняя продолжительность жизни $70,63 \pm 5,29$ мес, медиана $90,2 \pm 15,60$ мес (95% ДИ: 59,6–120,8) (таблица 7).

Таблица 7.
Показатели выживаемости при ДРМЖ в зависимости от метода лечения

Метод лечения	1-летняя выживаемость (%)	3-летняя выживаемость (%)	5-летняя выживаемость (%)	Кумулятивная выживаемость (мес) \pm СО	Медиана выживаемости (мес) \pm СО
Химиотерапия (n=40)	80,0	55,0	25,0	$46,13 \pm 5,53$ (35,3–57,0)	$40,4 \pm 5,26$ (30,1–50,7)
Комбинированное (n=18)	88,9	66,7	50,0	$53,14 \pm 7,30$ (38,8–67,4)	49,4 (ДИ не определён)
Комплексное (n=47)	97,8	78,7	48,9	$70,63 \pm 5,29$ (60,3–81,0)	$90,2 \pm 15,60$ (59,6–120,8)
Итого (n=105)	90,0	64,0	40,0	$59,29 \pm 3,75$ (51,9–66,6)	$51,7 \pm 9,60$ (32,9–70,5)

Комбинированное лечение обеспечило показатели 88,9%/66,7%/50,0%, среднее $53,14 \pm 7,30$ мес, медиана 49,4 мес. В группе только химиотерапии значения были самыми низкими: 80,0%/55,0%/25,0%, среднее $46,13 \pm 5,53$ мес,

медиана 40,4±5,26 мес. Из хирургических тактик радикальная мастэктомия по Мэддену продемонстрировала преимущества по радикальности и прогнозу: 94,0%/72,0%/50,0%, среднее 64,2±5,3 мес, медиана 67,2±11,5 мес; при гигиенической санации — 75,0%/50,0%/50,0%, среднее 37,2±12,1 мес, медиана 23,9 мес, что указывает на преимущественно паллиативный характер вмешательства.

Выживаемость также существенно зависела от возрастного фактора (Log Rank $\chi^2=6,804$; $p=0,003$): в группе ≤ 30 лет 1–5-летняя выживаемость сохранялась на уровне 100%, среднее 89,95±7,88 мес, медиана 78,8 мес; в 31–40 лет — среднее 75,49±7,94 мес (медиана 71,4±19,99 мес, 5-летняя 69,2%), 41–50 лет — 56,38±4,41 мес (5-летняя 51,9%), 51–60 лет — 45,79±5,24 мес (медиана 42,5±9,67 мес, 5-летняя 29,0%), 61–70 лет — 49,73±4,78 мес (медиана 48,2±9,33 мес, 5-летняя 45,2%), >70 лет — 21,65±7,59 мес (медиана 14,9±9,6 мес, 5-летняя 25,0%). Следовательно, с увеличением возраста общий прогноз ухудшается; наиболее благоприятные результаты — у пациентов до 40 лет (таблица 8).

Таблица 8.

Показатели выживаемости при ДРМЖ по возрастным группам

Возрастная группа	Кумулятивная выживаемость — среднее (%)	Стандартная ошибка	Медиана (мес)	Стандартная ошибка
≤ 30 лет	89,95	7,88	78,8	—
31–40 лет	75,49	7,94	71,4	19,99
41–50 лет	56,38	4,41	56,4	—
51–60 лет	45,79	5,24	42,5	9,67
61–70 лет	49,73	4,78	48,2	9,33
>70 лет	21,65	7,59	14,9	9,60
Все пациенты	58,75	3,64	52,5	4,09

По клиническим формам также выявлены достоверные различия ($p \leq 0,004$): при маститоподобной форме 1–3-летняя выживаемость сохранялась на 100%, 5-летняя снижалась до 42,9%; среднее 89,55±8,83 мес, медиана 90,5±21,6 мес. В наиболее распространённом отёчно-инфильтративном варианте — 91,1%/66,3%/40,4%, среднее 56,82±3,91 мес, медиана 47,8±6,71 мес, что подтверждает агрессивное течение и высокую склонность к рецидивам. При «панцирном» раке — 100%/85,8%/42,9%, среднее 62,21±9,04 мес, медиана 65,2±20,7 мес; при болезни Педжета — худшие показатели: 83,4%/50,0%/33,3%, среднее 28,58±6,92 мес, медиана 29,2±8,23 мес.

ИГХ-стратификация проявилась ключевым прогностическим фактором (Log Rank $\chi^2=5,033$; $p=0,002$). Наиболее благоприятные результаты — при люминальном типе А: 100%/100%/75%, среднее 92,6±8,4 мес; медиана за период наблюдения не достигнута (NR). При люминальном типе В HER2/neu-положительном начально высокие значения (1-летняя 100%) на дальних сроках резко снижались: 87,5% (3 года) и 12,5% (5 лет), среднее 59,8±9,2 мес, медиана 59,7±23,8 мес. Люминальный тип В HER2/neu-отрицательный —

один из наихудших: среднее $26,0 \pm 9,5$ мес, медиана 13,0 мес; при тройном негативном варианте — $94,2\%/58,8\%/29,4\%$, среднее $44,2 \pm 5,5$ мес, медиана $46,7 \pm 13,2$ мес (таблица 9).

Таблица 9.

Показатели выживаемости при ДРМЖ по ИГХ-типам

ИГХ-тип	1-летняя (%)	3-летняя (%)	5-летняя (%)	Кумулятивная выживаемость (мес) \pm СО	Медиана (мес) \pm СО
Люминальный тип А (n=4)	100,0	100,0	75,0	$92,6 \pm 8,4$ (76,2–108,9)	–
Люминальный тип В (HER2/neu +, n=8)	100,0	87,5	12,5	$59,8 \pm 9,2$ (41,9–77,8)	$59,7 \pm 23,8$ (13,0–106,4)
Люминальный тип В (HER2/neu –, n=4)	75,0	50,0	50,0	$26,0 \pm 9,5$ (7,5–44,5)	13,0 (–)
Тройной негативный (n=17)	94,2	58,8	29,4	$44,2 \pm 5,5$ (33,3–55,0)	$46,7 \pm 13,2$ (20,9–72,5)
Итого (n=33)	96,0	72,0	33,3	$55,4 \pm 5,8$ (44,2–66,7)	$55,2 \pm 10,4$ (34,8–75,6)

Биологические маркеры полноценно отразили агрессивность ДРМЖ: при низкой степени дифференцировки (G3) кумулятивная выживаемость снижалась до $31,6 \pm 5,9\%$, медиана — до $25,1 \pm 3,0$ мес, тогда как при высокой (G1) достигала $67,5 \pm 7,9\%$ и $67,2 \pm 14,1$ мес соответственно ($\chi^2=10,4$; $p<0,002$). При высокой экспрессии Vcl-2 выживаемость составляла $33,0 \pm 4,4\%$, медиана $29 \pm 5,4$ мес ($\chi^2=17,545$; $p<0,001$); при высокой экспрессии p53 — $35,3 \pm 4,3\%$ и $36,7 \pm 6,8$ мес ($\chi^2=11,834$; $p<0,001$); при Ki-67 $>20\%$ — $36,4 \pm 3,4\%$ и $43,5 \pm 8,2$ мес ($\chi^2=10,905$; $p<0,001$). В узловых формах влияние этих маркеров сохранялось, однако абсолютные показатели были выше: например, при низкой/негативной экспрессии Vcl-2 кумулятивная выживаемость приближалась к 100%, при низкой экспрессии p53 5-летняя выживаемость достигала 95%; при Ki-67 в интервале 10–20% отмечены благоприятные результаты до 93,7%.

Сводный анализ показывает, что долгосрочный прогноз при ДРМЖ жёстко связан со степенью морфологической дифференцировки, ИГХ-профилем и комплексностью выбранной лечебной тактики: наилучшие результаты обеспечивает комплексная мультимодальная стратегия с включением радикальной хирургии; только химиотерапия или паллиативные санационные ампутации не приводят к существенному улучшению общей выживаемости. По возрасту более благоприятные исходы у пациентов ≤ 40 лет, тогда как у >70 лет доминируют неблагоприятные тенденции. При агрессивном биомаркерном профиле (высокие Ki-67, p53, Vcl-2 и низкая дифференцировка) оптимальной является радикально-комплексная тактика с плотным мониторингом, оптимизацией доз системной терапии и индивидуализацией таргетных/гормональных режимов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Клинико-морфологические особенности диффузных форм рака молочной железы и выбор метода лечения» сформулированы следующие выводы:

1. Клиническое течение диффузных форм рака молочной железы носит агрессивный характер, что морфологически, по сравнению с узловой формой опухоли, выражается значительным изменением ядерно-цитоплазматического индекса, разрыхлением соединительной ткани и снижением эластичности тканей (в 2 раза), увеличением площади долек и увеличением площади кровеносных сосудов в 3 раза, а также высокими показателями клеточных маркеров (P53, Vcl-2) (60-70%).

2. Изучение опухолевого микроокружения при диффузных формах рака молочной железы показывает, что высокая плотность кровеносных сосудов (CD34) вокруг опухолевых клеток и резкое снижение количества клеток CD4 свидетельствуют о резком снижении местного иммунитета и агрессивном течении заболевания.

3. Определение тактики лечения при диффузных формах рака молочной железы зависит от молекулярно-генетического статуса опухолевых клеток и состояния местного иммунитета. Высокие значения данных показателей диктуют необходимость применения агрессивной тактики лечения и проведения иммунокоррекции.

4. Помимо клинических факторов, влияющих на выживаемость пациентов при диффузных формах рака молочной железы, отмечена значимость молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток и микроокружения опухоли, а также доказано их влияние на прогноз заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.06/2025.27.12.Tib.21.01 AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES UNDER THE FERGANA MEDICAL
INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH**

FERGANA MEDICAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH

YIGITALIYEV ALISHER BAKHODIR UGLI

**CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF DIFFUSE FORMS
OF BREAST CANCER AND THE CHOICE OF TREATMENT
METHOD**

14.00.15 – Pathological Anatomy

14.00.14 – Oncology

**DISSERTATION ABSTRACT
of doctor of philosophy degree (PhD) on medical sciences**

FERGANA – 2025

The theme of the dissertation of the doctor of philosophy degree (PhD) was registered in the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2025.2.PhD/Tib 6009

The dissertation was carried out at the Fergana Medical Institute of Public Health.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the scientific Council website (www.fjsti.uz), "Ziyonet" Information and Educational portal website (www.ziyonet.uz).

Scientific advisor:

Tursunov Khasan Ziyayevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Gafur-Akhunov Mirza-Ali Aliyarovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Shokirova Sadokatkhon Mukhammatsolieva

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Galdiev Majid Kuvvatovich

Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Samarkand State medical university

The defence of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2026 at _____ at the meeting of Scientific Council PhD.06/2025.27.12.Tib.21.01 of Fergana medical institute of public health (Address: 150100, Fergana city, Yangi Turon street, 2. Tel.: (99895) 400-01-14, fax: (99873) 245-59-07); e-mail: info@fjsti.uz).

The dissertation can be looked through in the Informational Resource Centre of Fergana medical institute of public health (registered under № _____) . address: Fergana city, Yangi Turon street, 2. Tel.: (99895) 400-01-14, fax: (99873) 245-59-07).

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2026.
(mailing report № _____ of «___» _____ 2026).

A.A. Sidikov

Chairman of the Scientific Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

S.A. Shakirov

Scientific secretary of the scientific council Awarding Scientific degrees, Candidate of Medical Sciences, docent

B.S. Mamajonov

Chairman of the scientific seminar at the scientific council for the award degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract to the PhD dissertation)

The aim of the research is to improving the effectiveness of treatment and enhancing survival outcomes in diffuse forms of breast cancer through the study of their molecular-genetic and immunological characteristics.

The tasks of the research are:

to study the clinico-morphological and molecular-genetic characteristics of markers in diffuse forms of breast cancer, as well as to determine indicators of malignancy grade in different clinical forms.

to evaluate the factors influencing disease prognosis by investigating the tumor microenvironment in diffuse forms of breast cancer.

to assess the effectiveness of treatment in diffuse forms of breast cancer depending on clinical, morphological, and molecular-genetic indicators.

to investigate the factors affecting the course of the disease and survival outcomes in diffuse forms of breast cancer.

Object of the Study. The study included 134 patients diagnosed with breast cancer who underwent treatment between 2014 and 2024 at the Fergana and Tashkent branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Among them, 110 patients formed the main group (diffuse form of breast cancer), while 24 patients constituted the control group (nodular form).

Subject of the Study. The subject of the study comprised the results of clinical, laboratory, instrumental, and imaging diagnostic methods (X-ray, multislice spiral computed tomography (MSCT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)) in the diagnosis and treatment of breast cancer.

Research Methods. To achieve the aim and accomplish the set objectives, the following methods were employed: analytical, prognostic (integral assessment), clinical-instrumental, laboratory-functional diagnostics, histological, immunohistochemical, morphometric, and statistical methods.

The scientific novelty of the research is as follows:

morphometrically, it has been proven that the morphofunctional transformation of the tumor microenvironment in diffuse forms of breast cancer is associated with a coherent course of cell proliferation and angiogenesis with degradation of the extracellular matrix, as well as destructive changes in parenchymal-stromal ratios (increased core/cytoplasm index, vasodilation);

it has been scientifically proven that in diffuse breast cancer, the secretion of cytokines and immunosuppressive signals by tumor cells leads to inhibition of local immunity, increased activity of regulatory T cells (Treg) (CD4+), and suppression of the antitumor immune response, resulting in a sharp increase in the local immunoregulatory index;

it has been scientifically proven that in diffuse breast cancer, high expression of the proliferation marker Ki-67, increased expression of Bcl-2 due to inhibition of apoptosis, as well as mutation of the p53 gene and increased expression of the p53 protein up to 60% are molecular biological signs associated with high biological

activity and aggressive course of the tumor process.

it has been established that activation of neoangiogenesis (CD34) as a result of degradation of the stromal microenvironment in diffuse breast cancer leads to an increase in the invasive potential of the tumor, which is the pathomorphological basis for the choice of active therapy and immunocorrection.

Implementation of Research Results

The scientific novelties of the present study have been integrated into the content of the methodological recommendations entitled “Immunohistochemical Study of Morphological Changes in Diffuse Forms of Breast Cancer,” approved by the Coordinating Expert Council of the Fergana Medical Institute of Public Health on July 4, 2025, under No. 01-02/u-t-81. In accordance with the decision of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 7, 2025, under No. 26:

First scientific novelty: it has been morphometrically proven that in diffuse forms of breast cancer, the morphofunctional transformation of the tumor microenvironment occurs coherently with cellular proliferation and angiogenesis against the background of extracellular matrix degradation, and is accompanied by destructive changes in parenchymal–stromal relationships (an increase in the nuclear–cytoplasmic index and expansion of the vascular bed volume). The results of this study have been implemented into the practical activities of the Pathological Anatomy Department of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology based on Order No. 12 dated July 1, 2025, as well as the Pathological Anatomy Department of the Khorezm Regional Branch of the same center based on Order No. 111-I dated August 1, 2025. *Social effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that for the first time, in diffuse forms of breast cancer, tumor cells were studied at the molecular-genetic level along with the tumor microenvironment. As a result of identifying high levels of expression of tumor cell markers, the diagnostic process of the disease was improved. *Economic effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that in diffuse forms of breast cancer, due to accurate and precise diagnosis, the number of diagnostic errors and unjustified examinations was significantly reduced, the frequency of repeated hospitalizations and ineffective diagnostic-therapeutic procedures decreased, which in turn contributed to the rational use of medical resources, reduced patient hospital stays by 2–3 bed-days, and saved up to 8–10% of budget funds. *Conclusion:* for the first time, in diffuse forms of breast cancer, tumor cells were studied at the molecular-genetic level and the condition of the local tumor microenvironment was analyzed. As a result, high levels of expression of tumor cell markers were found, which made it possible to improve the diagnostic process of the disease. Accurate and precise diagnosis reduced diagnostic errors, unnecessary examinations, and repeat hospitalizations, optimized the use of medical resources, shortened hospital stays by 2–3 bed-days, and saved 8–10% of budgetary expenditures.

Second scientific novelty: it has been scientifically proven that in diffuse forms of breast cancer, the secretion of cytokines and immunosuppressive signals by tumor cells leads to inhibition of local immunity, increased activity of regulatory

T cells (Treg) (CD4+), and suppression of the antitumor immune response, resulting in a significant increase in the local immunoregulatory index. These results have been implemented into the practical activities of the Pathological Anatomy Department of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology based on Order No. 12 dated July 1, 2025, as well as the Pathological Anatomy Department of the Khorezm Regional Branch of the same center based on Order No. 111-I dated August 1, 2025. *Social effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that in diffuse types of breast cancer, immune system changes around tumor cells were expressed as a lower positive reaction of T-regulatory cells (CD4) compared to nodular forms, and in several cases, a state of immunodepression was observed, which made it possible to carry out immunocorrection. This, in turn, enabled the selection of systemic therapy regimens based on individual patient characteristics, improved the clinical efficacy of treatment, enhanced patients' quality of life, and reduced treatment toxicity and side effects. *Economic effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that assessing the immune status of the tumor microenvironment as a basis for therapy selection helped prevent ineffective treatment, reduced the need for repeated therapy courses, shortened the average hospital stay by 2–3 bed-days, and decreased the financial burden on the healthcare system, saving up to 10–12% of budgetary resources. *Conclusion:* it has been proven that immune system changes around tumor cells in diffuse types of breast cancer are characterized by a lower positive reaction of T-regulatory cells (CD4) compared to nodular forms, which is significant for an individualized therapeutic approach and provides opportunities for immunocorrection. This improved treatment effectiveness, enhanced patient quality of life, and reduced healthcare expenses by minimizing ineffective treatments and unnecessary hospital days (by 2–3 bed-days).

Third scientific novelty: It has been scientifically substantiated that in diffuse forms of breast cancer, high Ki-67 expression due to intense cellular proliferation, increased Bcl-2 expression resulting from apoptosis inhibition, and elevated p53 expression up to 60% due to p53 gene mutations are indicators associated with high biological activity and aggressive tumor progression. The obtained results have been implemented into the practical activities of the Pathological Anatomy Department of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology based on Order No. 12 dated July 1, 2025, as well as the Pathological Anatomy Department of the Khorezm Regional Branch of the same center based on Order No. 111-I dated August 1, 2025. *Social effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that in diffuse types of breast cancer, the high vascular density (CD34 positive), and elevated Ki-67, Bcl-2, and P53 expression levels made it possible to predict aggressive disease progression, reduce recurrence and metastasis rates, improve patient quality of life, and expand personalized treatment opportunities. *Economic effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that by predicting aggressive disease and choosing the appropriate treatment strategy, including surgical intervention as part of comprehensive treatment, the number of emergency hospitalizations and urgent interventions

related to complications was reduced, the need for palliative care decreased, average hospital stay shortened to 3–4 bed-days, and 10–12% of budget expenditures were saved. *Conclusion:* in diffuse types of breast cancer, the consistently high vascular density (CD34 positive) and strong Ki-67, Bcl-2, and P53 expression allow prediction of aggressive disease progression, reduction in relapse and metastasis rates, improvement in patients' quality of life, expansion of personalized treatment approaches, reduction in emergency hospitalizations and palliative care needs, shortening hospital stays to 3–4 days, and saving 10–12% of healthcare budget.

Fourth scientific novelty: it has been established that in diffuse forms of breast cancer, degradation of the stromal microenvironment leads to activation of neoangiogenesis (CD34), which contributes to an increased invasive potential of the tumor. This condition has been substantiated as a pathological basis for selecting active therapy and immunocorrection methods. The obtained results have been implemented into the practical activities of the Pathological Anatomy Department of the Fergana Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology based on Order No. 12 dated July 1, 2025, as well as the Pathological Anatomy Department of the Khorezm Regional Branch of the same center based on Order No. 111-I dated August 1, 2025. *Social effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that for the first time, in diffuse breast cancer types, unlike nodular forms, morphometric analysis confirmed changes in the nucleus/cytoplasm ratio, reduced connective tissue density and elasticity, increased lobular area, and a threefold increase in vascular bed area. These findings enable more effective therapy, reduced progression frequency, individualized treatment tactics, and improved patient quality of life. *Economic effectiveness of the scientific novelty* lies in the fact that studying morphometric and vascular features allowed rational treatment selection, reduction in ineffective therapy and repeated hospitalizations, shortening of hospital stays to 2–3 bed-days, and optimal use of medical resources, resulting in 8–10% savings of budgetary funds. *Conclusion:* for the first time, in diffuse types of breast cancer, unlike nodular forms, morphometric analysis confirmed changes in the nucleus/cytoplasm ratio, reduced connective tissue density and elasticity, increased lobular area, and a threefold increase in vascular bed area, which enhance therapy effectiveness, reduce disease progression, individualize treatment, and improve patient quality of life. Studying these morphometric and vascular features allowed rational treatment selection, reduction of ineffective therapy and rehospitalizations, shortened hospital stays (2–3 bed-days), and budget savings of 8–10% through optimized medical resource allocation.

Approbation of research results.

The results of this study were discussed at four scientific-practical conferences, including two national and two international scientific-practical conferences.

Publications on the research topic.

A total of 17 scientific articles have been published on the dissertation topic, including 6 journal articles in scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan — 2 of which were published

nationally and 4 in international journals. In addition, 9 theses were published (including 3 international), as well as one methodological manual and one computer software program.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The total length of the dissertation is 115 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I- bo‘lim (1-часть; 1- part)

1. Йигиталиев А.Б., Гофур-Охунов М.А., Каримов О.М., Сулайманов Д.А., Эгамбердиев Д.К. Диффузная форма рака молочной железы: эпидемиология, клиника и методы диагностики (обзор литературы). Журнал клинической и профилактической медицины -2024.-Т.3.-№3.-С. 44-49. (14.00.00, ОАКнинг 2022 йил 30 декабрдаги 01-07/3097 -сонли хати)
2. Yigitaliyev A. B., Gofur-Okhunov M. A., Egamberdiev D. E., Abdurashidov A.A., Karimov O. M. Morphological features and methods of treatment of the diffuse form of breast cancer. International Journal of Alternative and Contemporary Therapy. Volume 2, Issue 6, 2024. -P 20-29. (14.00.00; ResearchBib, ОАК Раёсатининг 2024 йил 30 мартдаги 352/4-сон қарори)
3. Yigitaliyev A. B. Diffuz sut bezi saratonining morfologik immunogistokimyoviy xususiyatlari. Zamonaviy tibbiyot jurnali №3 (10), 2025. 149-155-б.. (14.00.00, ОАК раёсатининг 2024-йил 7 июндаги 355/6-сонли қарори)
4. Yigitaliyev A. B., Gafur-Akhunov M. A., Tursunov X. Z. Immunogistochemical Study of Morphological Changes in Diffuse Forms of Breast Cancer. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(8): pp.- 2552-2557. (14.00.00 №2)
5. Yigitaliyev A.B., Tursunov Kh.Z., Gafur-Okhunov M.Aliyarovich., Akhrayeva D.B. Clinical and morphological features in diffuse forms of breast cancer: results of digital morphometry. Texas Journal of Medical Science, 2025, Volume 49, pp- 14-19. (14.00.00, ОАК Раёсатининг 2024 йил 30 мартдаги 352/4-сон қарори))
6. Yigitaliyev A.B., Tursunov Kh.Z., Gafur-Okhunov M.Aliyarovich., Akhrayeva D.B. Diffuse carcinomas of the breast: clinical and morphological profiling based on QuPath/ImageJ. World Bulletin of Public Health, 2025, Volume - 51, pp- 1-7. (14.00.00, ОАК Раёсатининг 2024 йил 30 мартдаги 352/4-сон қарори))

II бўлим (II-часть; II- part)

7. Йигиталиев А. Б., Гафур-Ахунов М. А., Турсунов Х. З. Сут беzi саратони диффуз шаклларида морфологик ўзгаришларни иммуногистокимёвий усулда ўрганиш // Услубий тавсиянома. – Фарғона, 2025. – С. 38.
8. Йигиталиев А.Б. Сут беzi саратони диффуз шаклларидаги патоморфологик хусусиятлари асосида даволаш усулини танлаш. ЭХМ учун дастур. № DGU 50050. 27.04.2025 й.
9. Йигиталиев А.Б., Гафур-Ахунов М.А. Сут беzi саратони диффуз шаклларидаги гистологик хусусиятлари. // “Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологиялардан фойдаланиш” мавзусидаги илмий-амалий конференция материаллари тўплами. Андижон давлат тиббиёт институти юбилей конференцияси, Андижон, Ўзбекистон. (2025-йил 30-апрел). 63–64–б.
10. Йигиталиев А.Б., Гафур-Ахунов М.А. Сут беzi саратони диффуз шаклларидаги гистологик хусусиятлари. // “Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологиялардан фойдаланиш” мавзусидаги илмий-амалий конференция материаллари тўплами. Андижон давлат тиббиёт институти юбилей конференцияси, Андижон, Ўзбекистон. (2025-йил 30-апрел) 64-65–б.
11. Йигиталиев А.Б., Каримов О.М. Фарғона вилоятида сут беzi саратони билан касалланиш динамикаси. // III Халқаро илмий-амалий конференция “Аёллар репродуктив саломатлиги: муаммолари, ечимлари ва профилактикаси” материаллари тўплами. Фарғона, Ўзбекистон. (2025 йил 4-апрел) 142-144– б.
12. Yigitaliyev, A. B., Gafur-Akhunov M. A., Akhraeva D.B. Application of CDK4/6

inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. In The First Congress of Oncologists of the Union of Turkic-Speaking States: Congress materials. Baku, Azerbaijan. 2025, June 13–14. – pp. 68-69.

13. Yigitaliyev, A. B. Diagnostic errors and the importance of immunohistochemical examination in the diagnosis of mastitis-like breast cancer. In The First Congress of Oncologists of the Union of Turkic-Speaking States: Congress materials. Baku, Azerbaijan. 2025, June 13–14. – pp. 72-73.

14. Йигиталиев А.Б., Гофур-Ахунов М.А., Турсунов Х.З. Сут беги саратони диффуз ва тугунли шаклларида Ki-67 экспрессияси қиёсий таҳлили // “Замонавий онкология ва унинг истиқболлари” мавзусида Ўзбекистон онкологлари ва радиологларининг Халқаро конгресси. Клиник ва экспериментал онкология журнали. Тезислар тўплами. Тошкент, 2025 йил 19–20 сентябрь. 64-65– б..

15. Йигиталиев А.Б., Гофур-Ахунов М.А. Сут беги саратони диффуз ва тугунли шаклларида Vcl-2 экспрессияси қиёсий таҳлили // “Замонавий онкология ва унинг истиқболлари” мавзусида Ўзбекистон онкологлари ва радиологларининг Халқаро конгресси. Клиник ва экспериментал онкология журнали. Тезислар тўплами. Тошкент, 2025 йил 19–20 сентябрь. 65-66– б..

16. Йигиталиев А.Б., Гофур-Ахунов М.А. Сут беги саратони диффуз ва тугунли шаклларида p53 экспрессияси қиёсий таҳлили // “Замонавий онкология ва унинг истиқболлари” мавзусида Ўзбекистон онкологлари ва радиологларининг Халқаро конгресси. Клиник ва экспериментал онкология журнали. Тезислар тўплами. Тошкент, 2025 йил 19–20 сентябрь. 66-67– б..

17. Йигиталиев А.Б., Гофур-Ахунов М.А., Турсунов Х.З. Диффуз сут беги саратонида ўсма микро-иммунмуҳити ҳолати // “Замонавий онкология ва унинг истиқболлари” мавзусида Ўзбекистон онкологлари ва радиологларининг Халқаро конгресси. Клиник ва экспериментал онкология журнали. Тезислар тўплами. Тошкент, 2025 йил 19–20 сентябрь. 67– б.

Автореферат «Zamonaviy tibbiyot jurnali» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Bosishga ruxsat etildi: 26.03.2026.
Bichimi 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulda chop etildi.
Shartli bosma tabog‘i 4. Adadi 100. Buyurtma № 181

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ bosmaxonasida chop etildi.
Toshkent shahri, Do‘rmon yo‘li ko‘chasi, 24-uy.**