

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.08 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

АЗИЗИЙ АЗИЗХОН АБДУЛЛАЕВИЧ

**МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН ОШҚОЗОН САРАТОНИНИ
ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИНИ БАШОРАТЛАШДА
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАР ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Азизий Азизхон Абдуллаевич

Маҳаллий тарқалган ошқозон саратонини

даволаш натижаларини башоратлашда

мультидисциплинар ёндашув..... 3

Азизий Азизхон Абдуллаевич

Мультидисциплинарный подход в прогнозировании

течения местно-распространенного рака желудка 29

Aziziy Azizkhan Abdullaevich

A Multidisciplinary Approach to Predicting

the Course of Locally Advanced Gastric Cancer..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 61

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.08 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

АЗИЗИЙ АЗИЗХОН АБДУЛЛАЕВИЧ

**МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН ОШҚОЗОН САРАТОНИНИ
ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИНИ БАШОРАТЛАШДА
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАР ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2026

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.1.PhD/Tib4292 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashmeduni.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Гафур - Ахунов Мирза Алиёрович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Худояров Санжарбек Сарварович
тиббиёт фанлари доктори

Гуламов Олим Мирзохитович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.06/2025.27.12.Tib.01.08 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел/факс.: (+998) 71-262-33-14; e-mail: info@tashmeduni.uz)

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел/факс.: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2026 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2026 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.А. Юсупалиева

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

Л.Р. Султанова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари номзоди

Н.М.Джураева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунё бўйлаб меъда саратони касалланиш кўрсаткичларининг маълум даражада пасайишига қарамасдан, ҳозирги замон онкологиясининг энг муҳим муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. GLOBOCAN маълумотларига кўра, «...2022 йилда дунё бўйлаб 968 784 та меъда саратонининг янги ҳолатлари қайд этилган бўлиб, ушбу касаллик онкологик ўлимлар таркибида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди, чунки мазкур патологиядан 660 175 нафар бемор вафот этган...»¹, бу эса касалликнинг кеч аниқланиши ва ўсманинг юқори биологик агрессивлиги билан изоҳланади. Шунчалик ноқулай эпидемиологик вазият шароитида прогнозга қарамасдан узоқ муддатли яшовчанликка эришилган IIIA–IIIB босқичли маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан касалланган беморлар гуруҳи алоҳида илмий ва амалий аҳамиятга эга. Ушбу беморларда бундай натижаларни таъминловчи клиник, морфологик ҳамда молекуляр-биологик омилларни аниқлаш замонавий онкология фанининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда сўнгги йилларда меъда саратонида ишончли прогностик омилларни излашга қаратилган тадқиқотлар фаол олиб борилмоқда. Замонавий диагностика имкониятлари ўсманинг морфологик тузилиши, дифференцияланиш даражаси, инвазия чуқурлиги, локализацияси, гистологик тури ва жараён тарқалишини батафсил баҳолаш имконини беради. Бироқ, ҳатто комплекс клиник-морфологик таҳлил шароитида ҳам клиник кечишни, даволаш самарадорлигини ва узоқ муддатли натижаларни прогнозлаш жуда қийинлигича қолмоқда. Шу муносабат билан пролифератив фаоллик, ангиогенез, апоптоз ва ўсманинг генетик беқарорлигини акс эттирувчи молекуляр-биологик ва иммуногистохимик маркерларни ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Сўнгги йиллардаги халқаро тадқиқотлар Ki-67, VEGFR, p53 ва BCL-2 маркерларининг прогностик аҳамиятини кўрсатган, бироқ кўплаб ишлар ушбу омилларни алоҳида таҳлил қилиш билан чекланган. Ҳозирги кунда клиник, морфологик ва молекуляр хусусиятларни бирлаштирувчи мултидисциплинар ёндашувга тобора катта аҳамият берилмоқда, бу персоналлаштирилган онкологиянинг асосий йўналишларидан бири сифатида қаралади ва ушбу диссертация ишининг долзарблиги ҳамда заруриятини тўлиқ асослаб беради.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чоратadbирлар изчил амалга оширилмоқда. Маҳаллий-тарқалган меъда саратонида клиник кечишни прогнозлаш, узоқ муддатли натижаларни баҳолаш ва хавф стратификацияси масалалари ҳозирга қадар етарлича ишлаб чиқилмаган. Жарроҳлик технологияларининг такомиллашиши ва комбинирланган даволаш усуллариининг жорий этилишига қарамасдан, ушбу тоифадаги беморларда узоқ муддатли яшовчанлик кўрсаткичлари пастлигича қолмоқда. Даволаш натижаларини яхшилашнинг истиқболли йўналишларидан бири клиник-морфологик ва молекуляр-биологик хусусиятларни комплекс баҳолашга асосланган мултидисциплинар ёндашувни ривожлантириш ҳисобланади. 2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт

¹ https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=7&types=1

стратегиясининг еттига устувор йўналиши доирасида аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш мақсадида «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² бўйича аниқ вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб, прогностик аҳамиятга эга омилларни аниқлаш, интеграл прогностик моделларни ишлаб чиқиш ва маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган беморларни индивидуаллаштирилган даволаш тактикасини оптималлаштиришга қаратилган тадқиқотлар алоҳида долзарблик касб этади ва бу соҳада илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 5 майдаги ПФ-6221-сон «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 27 майдаги ПҚ–5130-сон «Аҳолига гематологик ва онкологик хизматларини кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида»ги Қарор ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқотреспублика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Жаҳон онкологиясида маҳаллий-тарқалган меъда саратони (IIIA–IIIB) клиник ва биологик жиҳатдан гетероген шакл сифатида қаралиб, унда узоқ муддатли натижалар нафақат ўсма жараёни босқичи, балки клиник-морфологик хусусиятлар мажмуаси, жарроҳлик даволаш сифати ва ўсманинг биологик параметрлари билан белгиланади. Замонавий клиник қўлланмалар ва тизимли таҳлиллар радикал резекция (R0), лимфодиссекция ҳажми ҳамда мультимодал даволаш усуллариининг яшовчанликни оширишдаги ҳал қилувчи аҳамиятини таъкидлайди, шу билан бирга бир хил босқич доирасида ҳам натижаларнинг сезиларли даражада фарқланиши сақланиб қолмоқда (Smyth et al., 2024; Ajani et al., 2024; Kocan et al., 2025). Кўплаб тадқиқотларда прогностик барқарор морфологик предикторлари сифатида Lauren бўйича тури, Bormann бўйича макроскопик ўсиш шакли, дифференцияланиш даражаси, лимфоваскуляр ва периневрал инвазия, шунингдек ўсма микроатроф-муҳити параметрлари ажратиб кўрсатилади (Sano et al., 2024; Japanese Gastric Cancer Association, 2024). Шу билан бир қаторда молекуляр стратификация ва комплекс геном профиллаштириш йўналишлари жадал ривожланмоқда, бу эса терапияни

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

персоналлаштириш имкониятларини кенгайтиради ҳамда узок муддатли яшовчанликдаги фарқларни изоҳлашга хизмат қилади (Akagunduz, 2025; Thrift, El-Serag, 2024).

Алоҳида тадқиқотлар қатлами маҳаллий-тарқалган меъда саратонида прогноз ва хавф стратификацияси воситаси сифатида иммуногистохимик маркерларга бағишланган. Ki-67 юқори экспрессияси ёмон клиник оқибатлар ва умумий яшовчанликнинг пасайиши билан статистик жиҳатдан боғлиқ экани кўрсатилган (Zhang et al., 2017; Morales et al., 2022). Ангиоген маркерлар — VEGF/VEGFR учун ҳам юқори экспрессия, ўсманинг инвазив потенциали ошиши ва ёмон онкологик натижалар ўртасида корреляция мавжудлиги аниқланган (Liu et al., 2024; Kang et al., 2024). p53 ва BCL-2 нинг роли контекстга боғлиқ деб баҳоланса-да, мета-таҳлил маълумотлари уларнинг прогностик аҳамиятини тасдиқлайди ҳамда комбинирланган прогностик моделларга киритишни асослаб беради (Cheng et al., 2015; Rodrigues et al., 2023). МДХ мамлакатларида тадқиқотлар анъанавий равишда клиник-морфологик предикторлар, жарроҳлик аралашувининг ҳажми ва радикалиги, шунингдек ўсманинг биологик агрессивлигини аниқлашда иммуногистохимик панеллардан фойдаланишга қаратилган (Каприн ва ҳаммуалл., 2024; Стилиди ва ҳаммуалл., 2024).

Ўзбекистон Республикасида сўнгги йилларда меъда саратони муаммосига бўлган илмий қизиқиш ортиб бормоқда. Маҳаллий муаллифлар ишлари ўсманинг клиник-морфологик хусусиятларини, жарроҳлик даволаш натижаларини ва маҳаллий-тарқалган меъда саратонида узок муддатли яшовчанликка таъсир этувчи омилларни таҳлил қилишга бағишланган (Тилляшайхов ва ҳаммуалл., 2023–2024). Шу билан бирга клиник, морфологик ва иммуногистохимик кўрсаткичларни ягона прогностик модельга интеграция қилувчи комплекс тадқиқотлар чекланган ҳолда қолмоқда.

Шу тариқа, жаҳон ва минтақавий маълумотлар ҳажмининг катта бўлишига қарамасдан, маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган беморларда прогностик омилларни комплекс баҳолаш ва даволаш тактикасини индивидуаллаштириш муаммоси, айниқса Ўзбекистон Республикаси шароитида, етарлича ишлаб чиқилмаган бўлиб, мазкур тадқиқотнинг долзарблиги ва илмий асосланганлигини белгилаб беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2024 йил 18 октябрдаги 1-сонли баённомаси асосида тасдиқланган илмий-тадқиқот режаси доирасида олиб борилди.

Тадқиқотнинг мақсади IIa–IIIb босқичдаги меъда саратони билан оғриган беморларда клиник-морфологик ва молекуляр-биологик предикторларни аниқлаш орқали узок муддатли яшовчанликни белгилаб берувчи сабаб-оқибат механизмларини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маҳаллий-тарқалган меъда саратонида (IIA–IIIB босқичлар) прогнозга таъсир этувчи клиник параметрларни таҳлил қилиш;

маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган беморларда ўсманинг клиник-морфологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда яшовчанлик кўрсаткичларини ўрганиш;

маҳаллий-тарқалган меъда саратонида прогностик омилларни ҳисобга олган ҳолда турли ҳажмдаги жарроҳлик аралашувларининг самарадорлигини баҳолаш;

маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган беморларда яшовчанлик давомийлигини ҳисобга олган ҳолда иммуногистохимик прогностик омилларни таҳлил қилиш;

прогностик омилларни инобатга олган ҳолда маҳаллий-тарқалган меъда саратонини даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти бўлиб 2000–2010 йиллар давомида ФДБУ «Н.Н.Блохин номидаги Онкология миллий тиббий тадқиқот маркази» ихтисослаштирилган онкологик стационари шароитида комплекс жарроҳлик ва комбинирланган даволаш олган, морфологик жиҳатдан тасдиқланган маҳаллий-тарқалган меъда саратонининг IIIa–IIIb босқичи билан оғриган 266 нафар бемор олинган бўлиб, уларда касалликнинг клиник кечиши ва узоқ муддатли натижалари таҳлил қилинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб меъда ўсмаларига хос клиник-демографик, морфологик, жарроҳлик ва иммуногистохимик хусусиятлар, шунингдек уларнинг маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган беморларда жарроҳлик даволашнинг узоқ муддатли натижалари ва узоқ яшовчанлик шаклланишидаги прогностик аҳамияти олинган.

Тадқиқотнинг усуллари: Илмий ишда клиник, инструментал, морфологик, иммуногистохимик ва статистик усуллар мажмуаси қўлланилди. Барча беморларга эндоскопик ва нурли ташхислаш усуллари қўллаган ҳолда стандарт клиник-лаборатор текширувлар ўтказилди. Морфологик тадқиқот ўсманинг гистологик тури, дифференцияланиш даражаси ва инвазия чуқурлигини баҳолаш билан гистологик верификацияни ўз ичига олди. Иммуногистохимик тадқиқот Ki-67, VEGFR, p53 ва BCL-2 маркерлари экспрессиясини аниқлаш билан бажарилди. Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш тасвирий ва таҳлилий статистика усуллари, Каплан–Мейер бўйича яшовчанлик таҳлили ҳамда прогностик омилларни кўп омилли баҳолаш орқали амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

маҳаллий тарқалган ошқозон саратонининг IIIa–IIIb босқичларида 5 йил ва ундан ортиқ яшовчанлик 63,2% беморларда кузатилиши ҳамда у аёл жинси, 60 ёшгача бўлган беморлар, Лаурен бўйича ичак типи ва юқори/ўртача дифференцияланган ўсмалар билан ишончли боғлиқ эканлиги исботланди ($p<0,05$);

Лаурен бўйича диффуз тип, Борман III–IV турдаги инфильтратив ўсиш шакллари ва паст дифференцияланган (G3) ўсмалар юқори инвазивлик, эрта лимфоген диссеминация ҳамда яшовчанлик медианасининг 24,5 ойгача пасайиши билан тавсифланиши исботланди;

Ki-67, VEGFR, p53 ва Bcl-2 иммуногистохимёвий маркерларининг юқори экспрессияси умумий ва рецидивсиз яшовчанликнинг пасайиши билан ишончли боғлиқ экани ҳамда агрессив пролифератив-ангиоген фенотип шаклланишида муҳим аҳамиятга эгалиги асосланди ($p<0,05$);

маҳаллий тарқалган ошқозон саратонида ўсманинг клиник-морфологик ва иммунгистохимёвий хусусиятларини комплекс баҳолаш беморларни прогностик жиҳатдан стратификация қилиш ва жарроҳлик даволашнинг узоқ

муддатли натижаларини аниқроқ прогноз қилиш имконини бериши исботланди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

маҳаллий тарқалган меъда саратонида прогноз учун аҳамиятли бўлган клиник, морфологик ва иммунгистокимёвий омиллар (Лаурен бўйича тури, Борман бўйича ўсиш шакли, дифференцияланиш даражаси, Ki-67, VEGFR, p53 ва BCL-2 экспрессияси) аниқланиб, беморларни ёмон кечиш хавфи бўйича стратификация қилиш имконини беради;

ўсманинг клиник-морфологик ва иммунгистокимёвий хусусиятларини комплекс баҳолашга асосланган амалий ёндашув ишлаб чиқилиб, узоқ муддатли яшовчанлик эҳтимоли юқори ва эрта прогрессия хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳларини ажратиш имконияти кўрсатилди;

маҳаллий тарқалган меъда саратонининг IIIa–IIIb босқичларида ўсманинг морфо-молекуляр профилини ҳисобга олиш жарроҳлик аралашуви ҳажмини танлаш ва комбинирланган даволашни режалаштириш самарадорлигини ошириши асосланди;

олинган натижалар онкологик стационарлар ва патоморфологик лабораторияларда прогнозни оптималлаштириш, даволаш тактикасини индивидуаллаштириш ва динамик кузатув гуруҳларини шакллантиришда қўлланилиши мумкинлиги кўрсатилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган замонавий усул ва ёндашувларнинг мувофиқлиги, олинган натижаларнинг назарий маълумотлар билан мувофиқлиги, ўтказилган тадқиқотларнинг услубий асослилиги, беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотларда замонавий ва статистик усуллардан фойдаланганлик, олинган натижаларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланиши билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, маҳаллий-тарқалган меъда саратони кечиш қонуниятлари тўғрисидаги тасаввурларни ўсманинг клиник, морфологик ва иммуногистохимик хусусиятларини комплекс таҳлил қилиш асосида кенгайтиради. Ишда IIIa–IIIb босқичдаги беморларда узоқ муддатли яшовчанлик шаклланишида прогностик омиллар мажмуасининг (жинси, ёши, ўсманинг локализацияси, макроскопик ўсиш шакли, Лаурен бўйича тури, дифференцияланиш даражаси, Ki-67, VEGFR, p53 ва BCL-2 экспрессияси даражаси) ўрни асосланган. Олинган маълумотлар меъда саратонининг биологик гетерогенлиги ҳақидаги мавжуд илмий қарашларни тўлдиради ҳамда клиник кечиш ва даволашнинг узоқ муддатли натижаларини белгилаб берувчи сабаб-оқибат механизмларини янада чуқурроқ англаш имконини беради.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан ибортаки, маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган беморларни клиник амалиётда прогноз жиҳатдан стратификация қилиш мақсадида аниқланган клиник-морфологик ва иммуногистохимик мезонлардан фойдаланиш имкониятини беради. Прогностик омилларни комплекс баҳолаш жарроҳлик аралашуви ҳажмини танлашни асослаш, комбинирланган даволашни режалаштириш ва ёмон кечиш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳларини шакллантириш имконини беради. Олинган натижалар онкологик стационарлар ва патоморфологик лабораториялар фаолиятига жорий этилиб, даволаш тактикасини индивидуаллаштириш, амалиётдан кейинги кузатувни оптималлаштириш

ҳамда клиник қарорларнинг илмий асосланганлигини оширишга хизмат қилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Маҳаллий-тарқалган меъда саратони кечишини прогнозлашда мултидисциплинар ёндашув бўйича олинган тадқиқот натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: маҳаллий-тарқалган меъда саратонининг Ша-Шб босқичларида беморларнинг узок муддатли яшовчанлиги фақат ўсма жараёни босқичи билан эмас, балки беморларнинг жинси ва ёши, ўсманнинг Борман бўйича ўсиш шакли, Лаурен бўйича гистологик тури, дифференцияланиш даражаси ҳамда инвазия чуқурлигини ўз ичига олган клиник ва морфологик омиллар мажмуаси билан белгиланиши, бу эса прогностик жиҳатдан турлича бўлган клиник гуруҳларни ажратиш имконини бериши исботланганлиги бўйича таклифлар Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 29 октябрдаги 55-сонли қарори билан тасдиқланган «Маҳаллий тарқалган меъда саратонининг прогностик омиллари» номли услубий тавсияномаси таркибига киритилган ва ишлаб чиқилган ёндашув Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 2025 йил 10 ноябрдаги 19-сонли ҳамда Хоразм вилояти филиалида 2025 йил 11 ноябрдаги 138-1-сонли буйруқлар асосида амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2026 йил 12 январдаги №01/28-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* клинко-морфологик стратификацияни жорий этиш беморларни юқори хавф гуруҳларига эрта ажратиш, даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини ошириш ва асоссиз жарроҳлик аралашувлари частотасини камайтириш орқали ногиронлик даражасини пасайтириш ҳамда беморлар ҳаёт сифати яхшиланишига хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* таклиф этилган ёндашувни қўллаш ҳар бир беморга нисбатан стационар даволанишнинг ўртача давомийлигини 2 ўрин-кунга қисқартириш имконини бериб, даволаш харажатларини ўртача 1135000 сўмга камайтиришни таъминлайди, бу жарроҳлик аралашуви ҳажмини оптималлаштириш ва операциядан кейинги асоратлар частотасини камайтириш ҳисобига эришилди. *Хулоса:* маҳаллий тарқалган ошқозон саратонида клинко-морфологик омилларни комплекс баҳолашга асосланган ёндашувни амалиётга жорий этиш беморларни стратификация қилиш ва даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини оширди, юқори хавф гуруҳларини эрта аниқлаш ва ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди, шунингдек стационар даволаниш давомийлигини 2 ўрин-кунга қисқартириш ва ҳар бир беморга нисбатан даволаш харажатларини 1135000 сўмга камайтириш имконини берди.

иккинчи илмий янгилик: ўсманнинг морфологик фенотипи мустақил прогностик аҳамиятга эгаллиги, яъни Лаурен бўйича ичак типи ҳамда юқори/ўрта даражада дифференцияланган ўсмалар 5 ва 10 йиллик яшовчанликнинг ишончли юқори кўрсаткичлари билан боғлиқ экани, диффуз тип ва паст дифференцияланган шакллар эса юқори инвазивлик, эрта диссеминация ва касалликнинг ўта ёмон кечиши билан тавсифланиши исботланганлиги бўйича таклифлар Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 29 октябрдаги 55-сонли қарори билан тасдиқланган «Маҳаллий тарқалган меъда

саратонининг прогнозтик омиллари» номли услубий тавсияномаси таркибига киритилган ва ишлаб чиқилган ёндашув Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 2025 йил 10 ноябрдаги 19-сонли ҳамда Хоразм вилояти филиалида 2025 йил 11 ноябрдаги 138-1-сонли буйруқлар асосида амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2026 йил 12 январдаги №01/28-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ўсманинг морфологик фенотипини баҳолашни амалиётга жорий этиш касаллик кечишини янада аниқ прогнозлаш, даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини ошириш ва ножўя натижалар частотасини камайтиришга хизмат қилади, бу эса беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва агрессив кечувчи шаклларга эга гуруҳларни ўз вақтида ажратиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур ёндашувни қўллаш ҳар бир беморга нисбатан стационар даволанишнинг ўртача давомийлигини 1 ўрин-кунга қисқартириш имконини бериб, даволаш харажатларини ўртача 1110000 сўмга камайтиришни таъминлайди, бу жарроҳлик аралашуви ҳажмини аниқ танлаш ва операциядан кейинги асоратлар частотасини камайтириш ҳисобига эришилди. *Хулоса:* маҳаллий тарқалган ошқозон саратонида ўсманинг морфологик фенотипини ҳисобга олишга асосланган ёндашувни амалиётга жорий этиш прогноз аниқлигини ва даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини оширди, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди, шунингдек стационар даволаниш давомийлигини 1 ўрин-кунга қисқартириш ва ҳар бир беморга нисбатан даволаш харажатларини 1110000 сўмга камайтириш имконини берди.

учинчи илмий янгилик: Ki-67, VEGFR, p53 ва BCL-2 иммуногистохимик маркерларининг маҳаллий-тарқалган меъда саратонида прогнозтик аҳамиятга эгаллиги, яъни уларнинг ҳар бири юқори экспрессияси медиан ва кумулятив яшовчанликнинг ишончли пасайиши билан боғлиқ бўлиб, ўсманинг агрессив пролифератив-ангиоген ва апоптозга резистент фенотипи шаклланишини акс эттириши исботланганлиги бўйича таклифлар Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашнинг 2025 йил 29 октябрдаги 55-сонли қарори билан тасдиқланган «Маҳаллий тарқалган меъда саратонининг прогнозтик омиллари» номли услубий тавсияномаси таркибига киритилган ва ишлаб чиқилган ёндашув Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 2025 йил 10 ноябрдаги 19-сонли ҳамда Хоразм вилояти филиалида 2025 йил 11 ноябрдаги 138-1-сонли буйруқлар асосида амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2026 йил 12 январдаги №01/28-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* иммуногистокимёвий маркерлар (Ki-67, VEGFR, p53 ва Bcl-2) экспрессиясини баҳолашни амалиётга жорий этиш касалликнинг агрессив кечишига эга бўлган беморларни янада аниқ идентификация қилиш, даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини ошириш ҳамда даволашни индивидуаллаштириш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур ёндашувни қўллаш ҳар бир беморга нисбатан стационар даволанишнинг ўртача давомийлигини 1–2 ўрин-кунга қисқартириш имконини бериб, даволаш харажатларини ўртача 980000 сўмга камайтиришни таъминлайди, бу комбинирланган даволашни янада аниқ режалаштириш ва асоратлар частотасини камайтириш ҳисобига эришилди.

Хулоса: маҳаллий тарқалган ошқозон саратонида Ki-67, VEGFR, p53 ва Bcl-2 иммуногистохимёвий маркерларини баҳолашга асосланган ёндашувни амалиётга жорий этиш прогноз аниқлигини ва даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини оширди, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди, шунингдек стационар даволаниш давомийлигини 1–2 ўрин-кунга қисқартириш ва ҳар бир беморга нисбатан даволаш харажатларини 980000 сўмга камайтириш имконини берди.

тўртинчи илмий янгилик: маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган беморларни прогностик стратификация қилиш ва жарроҳлик ҳамда комбинирланган даволаш тактикасини оптималлаштириш мақсадида ўсмани комплекс клиник-морфологик ва иммуногистохимик баҳолашнинг мақсадга мувофиқлиги, бу индивидуаллаштирилган даволаш ёндашувини қўллаш ва узоқ муддатли яшовчанлик эҳтимолини прогноزلаш имконини бериши асосланганлиги бўйича таклифлар Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 29 октябрдаги 55-сонли қарори билан тасдиқланган «Маҳаллий тарқалган меъда саратонининг прогностик омиллари» номли услубий тавсияномаси таркибига киритилган ва ишлаб чиқилган ёндашув Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 2025 йил 10 ноябрдаги 19-сонли ҳамда Хоразм вилояти филиалида 2025 йил 11 ноябрдаги 138-1-сонли буйруқлар асосида амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2026 йил 12 январдаги №01/28-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ўсмани комплекс клиник-морфологик ва иммуногистохимёвий баҳолашни амалиётга жорий этиш беморларни янада аниқ стратификация қилиш, даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини ошириш ҳамда даволашни индивидуаллаштириш ва ножўя натижалар частотасини камайтириш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* комплекс ёндашувни қўллаш ҳар бир беморга нисбатан стационар даволанишнинг ўртача давомийлигини 2–3 ўрин-кунга қисқартириш имконини бериб, даволаш харажатларини ўртача 1240000 сўмга камайтиришни таъминлайди, бу жарроҳлик аралашуви ҳажмини ва комбинирланган даволашни оптималлаштириш ҳисобига эришилди. *Хулоса:* маҳаллий тарқалган ошқозон саратонида ўсмани комплекс клиник-морфологик ва иммуногистохимёвий баҳолашга асосланган ёндашувни амалиётга жорий этиш беморларни стратификация қилиш ва даволаш тактикасини танлашнинг асосланганлигини оширди, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди, шунингдек стационар даволаниш давомийлигини 2–3 ўрин-кунга қисқартириш ва ҳар бир беморга нисбатан даволаш харажатларини 1240000 сўмга камайтириш имконини берди.

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

Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий ишлар чоп этилган, шу жумладан 6 та журнал мақолалари, шундан 3 таси республика, 3 таси диссертациянинг асосий илмий

натижаларини эълон қилиш учун Ўзбекистон Республикаси олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган хорижий журналларда.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва қўлланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 105 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ифодаланган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти келтирилди, иш натижаларининг апробацияси ва эълон қилинганлиги, ҳажми ва диссертациянинг қисқача тузилиши ҳақида маълумотлар тақдим этилди.

Диссертациянинг **«Маҳаллий-тарқалган меъда саратони муаммосининг ҳозирги ҳолати: эпидемиология, морфологик ва молекуляр-биологик прогностик омиллар, даволашга ёндашувлар (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида мазкур муаммога бағишланган замонавий маҳаллий ва хорижий илмий маълумотларнинг тизимлаштирилган таҳлили тақдим этилган.

Диссертациянинг **«Клиник материалнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида 2000–2010 йиллар давомида ФДБУ «Н.Н. Блохин номидаги Онкология миллий тиббий тадқиқот маркази»да текширув ва даволашдан ўтган беморлар маълумотлари асосида меъданинг маҳаллий-тарқалган саратони билан оғриган беморларнинг клиник-морфологик хусусиятлари ва даволаш усуллари таҳлили келтирилган.

Клиник материал гистологик жиҳатдан верификация қилинган маҳаллий-тарқалган меъда саратонига чалинган 266 нафар беморни ўз ичига олди. Таҳлил касаллик тарихлари, амбулатор карталар ҳамда ФДБУ «Н.Н. Блохин номидаги Онкология миллий тиббий тадқиқот маркази» патоморфология лабораториясида қайта кўриб чиқилган гистологик препаратлар (лаборатория мудири - тиббиёт фанлари доктори, профессор Д.В. Рогожин) асосида ўтказилди. Тадқиқотга фақат морфологик жиҳатдан тасдиқланган ҳолатлар киритилди. Тадқиқотга киритиш мезонлари бўлиб - касаллик босқичи - TNM таснифига (AJCC, 8-нашр) мувофиқ IIIa ёки IIIb; ўсмани радикал олиб ташлашга уриниш билан жарроҳлик аралашуви ўтказилган бўлиши; ўсманнинг гистологик тури тасдиқланган бўлиши; тўлиқ клиник-морфологик маълумотлар мавжудлиги ва камида 5 йиллик (ёки ўлимга қадар) динамик кузатув имконияти ҳисобланди.

Тадқиқотдан чиқариш мезонлари: амалиёт вақтида узоқ метастазлар мавжудлиги, ташхиснинг гистологик верификация қилинмаганлиги, аввал ўтказилган хавфли ўсмалар ҳақида маълумотлар мавжудлиги ҳамда тиббий ҳужжатларнинг тўлиқ бўлмаслиги.

Беморлар узоқ муддатли онкологик натижаларга асосан икки стратификация қилинган гуруҳга ажратилди:

- Асосий гуруҳ - жарроҳлик даволашдан кейин 5 йил ва ундан ортиқ яшаган 168 нафар бемор (63,2%). Умумий яшовчанлик медианаси 154,4 ойни ташкил этди (95 % ИО: 144,1–164,6).

- Назорат гуруҳи - 5 йиллик чегарадан ўта олмаган 98 нафар бемор (36,8%). Ушбу когортида яшовчанлик медианаси 24,5 ойни ташкил этди (95 % ИО: 21,7–27,2).

Барча беморларга радикал жарроҳлик аралашуви (гастрэктомия ёки меъданинг субтотал резекцияси) ўтказилди. Беморларнинг бир қисмида VEGFR, Ki-67, BCL-2 ва p53 маркерлари экспрессиясини аниқлаш билан иммуногистохимик тадқиқотлар бажарилди. Кузатилган когортининг асосий клиник тавсифларига қуйидагилар киради: эркаклар - 170 нафар (63,9 %), аёллар - 96 нафар (36,1 %). Асосий гуруҳда аёллар улуши статистик жиҳатдан ишончли юқори бўлган (36,9 % га нисбатан 23,5 %), бу эса аёл жинсини эҳтимолий яхши прогностик омил сифатида кўриб чиқиш имконини беради. Беморларнинг ёш диапазони 32 ёшдан 79 ёшгача бўлиб, ўртача ёш $58,4 \pm 8,1$ йилни ташкил этди. Асосий гуруҳ беморлари ўртача ёш жиҳатдан ёшроқ бўлган - $56,9 \pm 7,4$ йил, назорат гуруҳида эса $61,2 \pm 6,5$ йил ($p < 0,05$) (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Гуруҳларда беморларни жинси бўйича ёш тақсимооти (n=266)

Ёши, ёш	Асосий гуруҳ (n=168)			Қиёсий гуруҳ (n=98)		
	Э. п (%)	А. п (%)	Жами п(%)	Э. п (%)	А. п (%)	Жами п(%)
21–30	2 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	3 (3,1%)
31–40	5 (3,0%)	3 (1,8%)	8 (4,8%)	5 (5,1%)	3 (3,1%)	8 (8,2%)
41–50	24 (14,3%)	11 (6,5%)	35 (20,8%)	20 (20,4%)	2 (2,0%)	22 (22,4%)
51–60	41 (24,4%)	22 (13,1%)	63 (37,5%)	20 (20,4%)	12 (12,2%)	32 (32,6%)
61–70	29 (17,3%)	30 (17,9%)	59 (35,1%)	25 (25,5%)	8 (8,2%)	33 (33,7%)
Жами	101 (60,1%)	67 (39,9%)	168 (100%)	72 (73,5%)	26 (26,5%)	98 (100%)

2-жадвал

Беморларни TNM босқичлари бўйича тақсимланиши

TNM босқичи	Асосий гуруҳ (n=168)		Қиёсий гуруҳ (n=98)	
	Абс.	%	Абс.	%
IIa	144	85,7%	97	99,0%
IIb	24	14,3%	1	1,0%
Жами	168	100%	98	100%

Функционал ҳолат асосий гуруҳда ишончли даражада яхшироқ бўлган: ECOG 0–1 87,5% ҳолатда, таққослама гуруҳда эса 64,3% да аниқланган, ECOG ≥ 2 мос равишда 12,5% ва 35,7% ни ташкил этган; Карновский шкаласи бўйича ≥ 80 балл узоқ яшаган беморларнинг 74,4% ида, таққослама гуруҳда эса 53,1% ида қайд этилган. Диагноз қўйилгунга қадар шикоятлар давомийлигининг ўртача муддати асосий гуруҳда 4,2 ой, таққослама гуруҳда эса 6,1 ойни ташкил этган бўлиб, бу ноқулай прогнозга эга беморларнинг кечроқ муружаат қилганлигини тасдиқлайди.

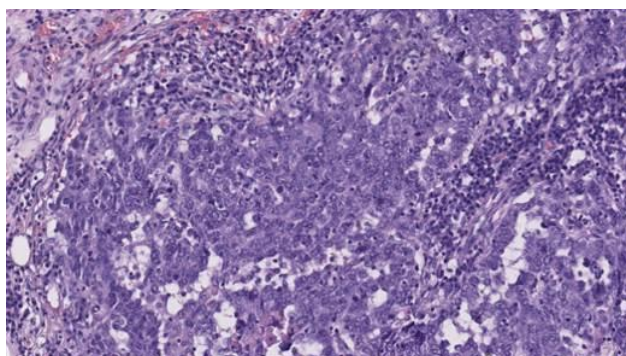
Морфологик верификация беморларнинг 100% ида бажарилган. Паст дифференцияланган аденокарцинома энг кўп учраган вариант ҳисобланган, шу билан бирга G1–G2 ўсмалари ≥ 5 йил яшовчанликка эга гуруҳда кўпроқ кузатилган бўлса, G3 шакллари ноқулай прогнозли беморларда устунлик қилган.

Бажарилган амалиёт тури бўйича беморларни тақсимланиши

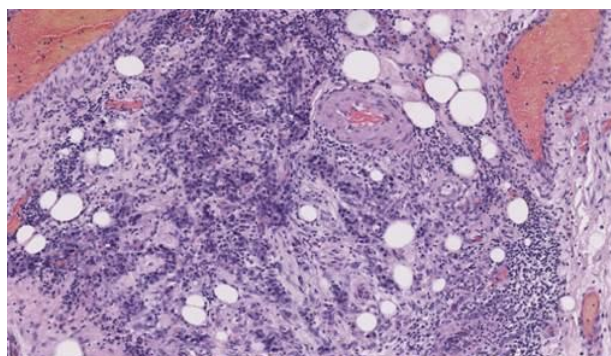
Жарроҳлик аралашуви тури	Асосий гуруҳ (n=168)		Қиёсий гуруҳ (n=98)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гастрэктомия	148	88,1%	92	100,0%
Проксимал субтотал резекция	17	10,1%	3	3,1%
Дистал субтотал резекция	21	12,5%	3	3,1%
Льюис типидаги амалиёт	2	1,2%	2	2,0%
Жами	168	100%	98	100%

Тадқиқотга морфологик тасдиқланган меъда саратонига эга беморларнинг операция биоптатлари ва резекция қилинган меъда препаратлари киритилган бўлиб, беморлар яшовчанлик давомийлигига кўра уч гуруҳга ажратилган: I - жарроҳлик даволашидан кейин ≥ 10 йил, II - 5–10 йил, III - ≤ 5 йил. Тадқиқ этилган кузатувларнинг умумий сони n=266 ни ташкил этган.

Диссертациянинг «Узоқ муддатли яшовчанлик феномени ҳисобга олинган ҳолда маҳаллий-тарқалган меъда саратонининг морфологик ва иммуногистохимик хусусиятларини ўрганиш» деб номланган учинчи бобида меъда саратонининг гистологик диагностикаси якуний ташхис қўйиш, ўсманинг биологик салоҳиятини баҳолаш ва индивидуаллаштирилган терапияни танлашда ҳал қилувчи босқич сифатида қаралади.

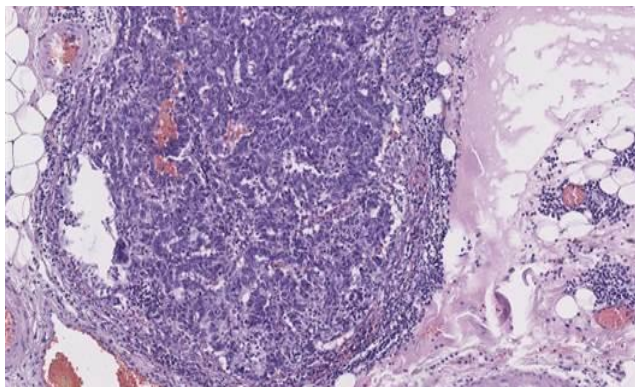


1-расм. Ичак типидagi аденокарцинома. Ўрта даражадаги ядровий атипияга эга цилиндрик эпителий билан қопланган мунтазам без тузилмалари. Г.Э. бўёғи, катт. $\times 200$.

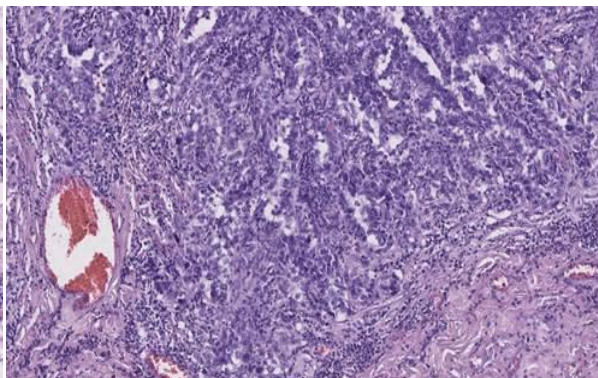


2-расм. Ичак типидagi аденокарцинома. Ўртача лимфоид инфилтратлар, параваскуляр вакуолизация, томирлар люмени торғайиши ва эндотелиал қатлам ўзгаришлари кузатилади. Г.Э. бўёғи, катт. $\times 200$.

≥ 10 йил яшаган беморларда чекланган инвазияга эга, митотик фаоллиги паст (Ki-67 $\leq 20\%$) бўлган, қон томир ва периневрал инвазия белгилари аниқланмаган, юқори дифференцияланган ичак типидagi аденокарциномалар устун бўлган. Ўсмага қарши иммун жавоб сақланганлигини кўрсатувчи морфологик белгилар қайд этилган бўлиб, бу яхши прогнозни белгилаган.

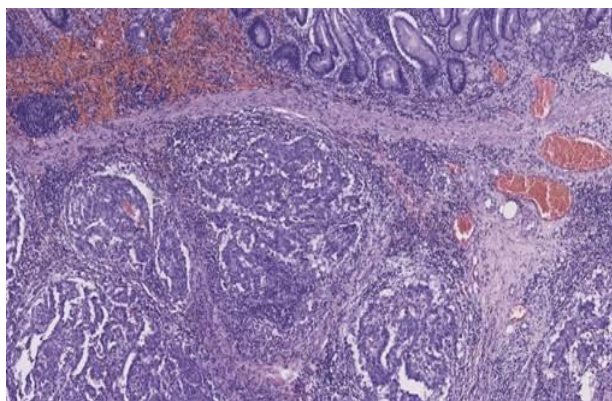


3-расм. Аралаш типдаги аденокарцинома. Мушак қатлами ва шиллиқ ости томирларига инвазия ўчоқлари, периневрал инвазия кузатилади. Г.Э. бўёғи, катт. $\times 200$.

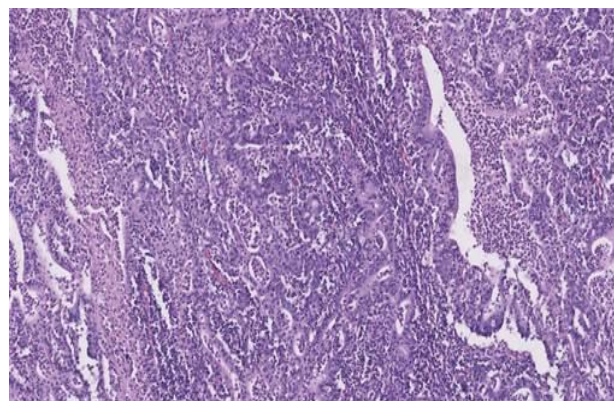


4-расм. Ичак типдаги аденокарцинома. Гиперхром ядроларнинг ўрта даражадаги атипияси, қўпол донали хроматин. Г.Э. бўёғи, катт. $\times 200$.

5–10 йил яшаган беморлар гуруҳида кўпроқ ўрта даражада дифференцияланган ичак ва аралаш типдаги аденокарциномалар, ўртача пролифератив фаоллик (Ki-67 40% гача) ва мушак қатламига маҳаллий инвазия билан тавсифланган ўсмалар аниқланган бўлиб, бу ўсманинг оралиқ биологик потенциалига мос келган.



5-расм. Аралаш типдаги паст дифференцияланган аденокарцинома. Яққол полиморфизм, гиперхром ядролар, кўплаб митозлар ва без тузилмаларини ҳосил қилиш қобилятининг пастлиги. Г.Э. бўёғи, катт. $\times 200$.



6-расм. Ичак типдаги аденокарцинома. Инфильтратив ўсиш тури, меъда деворининг мушак ва сероз қатламларига чуқур инвазия. Г.Э. бўёғи, катт. $\times 200$.

Амалиётдан кейин 5 йил ичида вафот этган беморларда паст дифференцияланган ва перстневид-клеткали меъда саратони шакллари устун бўлиб, улар инфильтратив ўсиш, чуқур инвазия, юқори митотик фаоллик ҳамда қон томир ва периневрал инвазиянинг тез-тез аниқланиши билан тавсифланган ва бу ёмон прогностик белгилаган (4-жадвалга қаранг).

**Яшовчанлик давомийлигига боғлиқ ҳолда меъда ўсмаларининг
морфологик ва иммуногистохимик хусусиятлари**

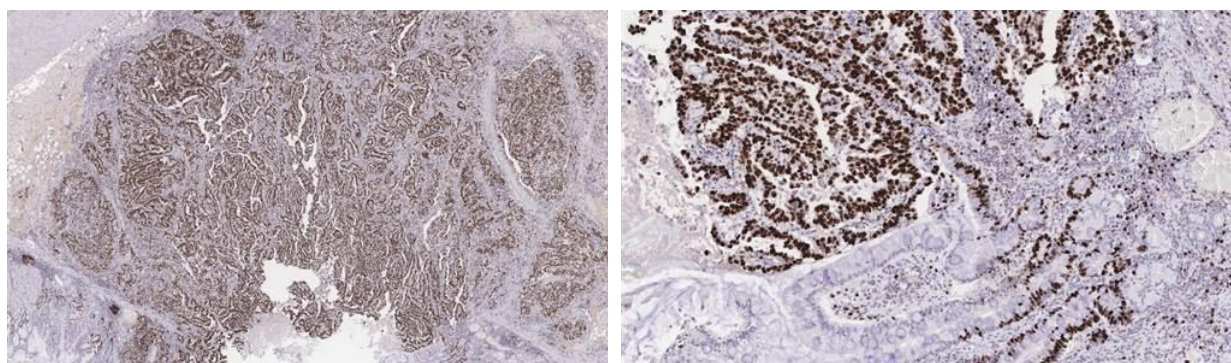
Кўрсаткич	I гуруҳ (≥10 йил, n=62)	II гуруҳ (5–10 йил, n=106)	III гуруҳ (≤5 йил, n=98)
Гистологик тур	Юқори дифференцияланган ичак типигаги аденокарцинома	Ўрта дифференцияланган аденокарцинома (ичак / аралаш шакллар)	Паст дифференцияланган ёки перстневид-клеткали аденокарцинома (диффуз тип)
Ўсманинг ўсиш тури	Асосан экзофит, чекланган	Аралаш (экзо- ва эндофит), ўртача инвазив	Инфильтратив, диффуз, аниқ чегараларсиз
Инвазия чуқурлиги	Шиллиқ ва шиллиқ ости қатламлари	Мушак қатламигача, якка қон томир инвазиялари	Серозагача чуқур инвазия, яққол ангио- ва периневрал инвазия
Клеткалар атипияси	Кам ифодаланган, ядролар овал, ўртача гиперхром	Ўрта, ядролар полиморф, гиперхром	Кескин ифодаланган, йирик полиморф ядролар, кўплаб митозлар
Хужайралар дифференц.	Юқори (G1)	Ўрта (G2)	Паст (G3–G4)
Митотик фаоллик (Ki-67)	≤20%	30–40%	≥60%
Иммуноинфильтрация	Яққол лимфоид реакция, перитуморал лимфоцитлар	Ўртача инфильтрация	Кучсиз ёки мавжуд эмас
VEGFR (ангиогенез)	Экспрессия сақланган (нормал мембран локализация)	Экспрессия қисман йўқолган	Экспрессия тўлиқ йўқолган (клетка адгезияси бузилиши)
BCL-2	Кучли экспрессия (ичак дифференцияси белгиси)	Ўртача экспрессия	Аниқланмади
p53	Норма ёки кучсиз экспрессия	Ўртача	Кескин ошган экспрессия
Стромал ўзгаришлар	Юмшоқ, ўртача фиброзли строма, фаол лимфоид реакция	Десмопластик реакция, ўчоқли фиброз	Зич, склерозланган строма, некроз ўчоқлари
Прогностик баҳолаш	Яхши	Оралиқ	Ёмон

Ташхисни аниқлаш ва дифференциал диагностика мақсадида маҳаллий-тарқалган меъда саратони билан оғриган 40 нафар беморда иммуногистохимик (ИГХ) маркерлар — VEGFR, Ki-67, BCL-2 ва p53 қўлланилди. Қуйида яшовчанлик давомийлигига кўра стратификация қилинган меъда саратони билан оғриган беморларнинг уч гуруҳида ушбу алоҳида маркерлар экспрессиясининг илмий-морфологик таҳлили келтирилган. (5-жадвалга қаранг).

Гуруҳларда беморларда иммуногистохимик кўрсаткичлар

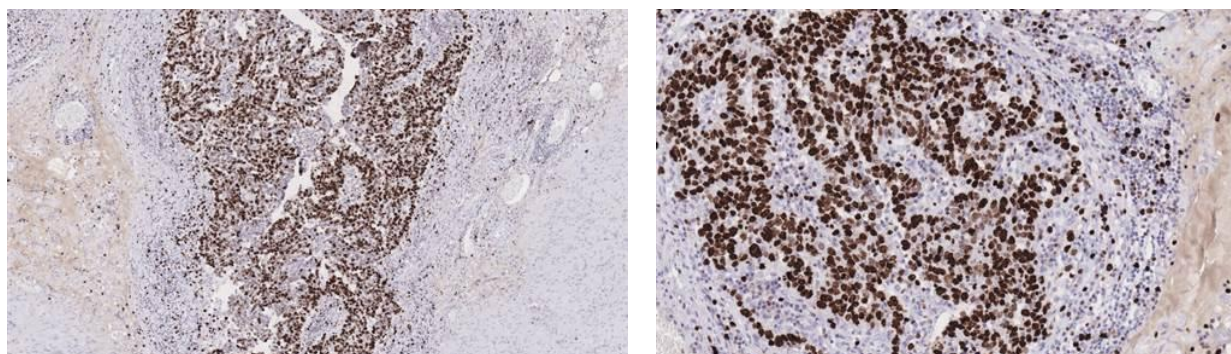
№	Иммуногистокимёвий индекслар	Асосий гуруҳ (n=20)	Қиёсий гуруҳ (n=20)
1	p53, ген супрессор	20	20
2	BCL-2, апоптоз индекси	20	20
3	Ki-67, пролиферация индекси	20	20
4	VEGFR, томирли эндотелиал ўсиш омили	20	20

I гуруҳ (≥ 10 йил яшовчанлик) беморларида Ki-67 экспрессияси паст бўлиб, пролиферация индекси ўртача 10–20% ни ташкил этди. Позитив ядролар асосан безсимон тузилмаларнинг периферик қисмларида аниқланди. Ki-67 нинг паст даражаси ўсманинг юқори даражада дифференцияланганлиги ва чекланган инвазияси билан корреляция қилди (3.7-расм).



7-расм. I гуруҳ (≥ 10 йил) беморларида Ki-67 маркерининг паст экспрессияси. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили. Позитив ҳужайралар жигарранг билан белгиланган.

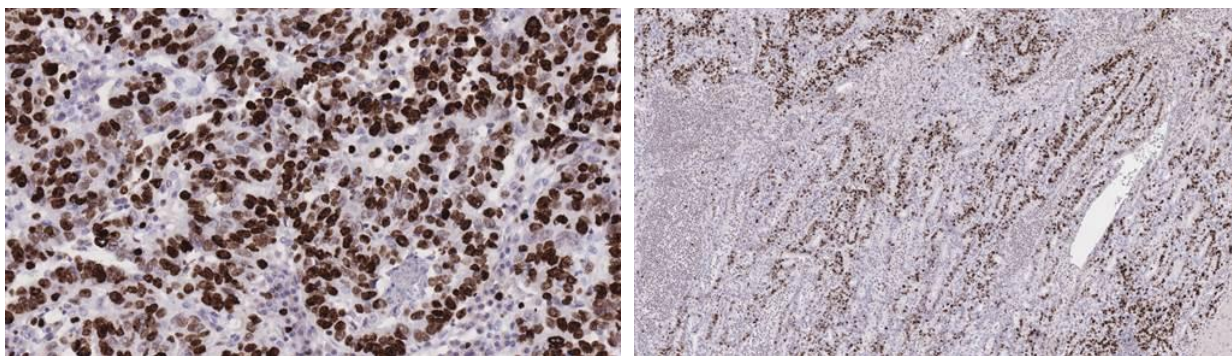
II гуруҳ (5–10 йил) беморларида пролиферация индекси 30–40% ни ташкил этди. Позитив ҳужайралар нотекис тақсимланган бўлиб, юқори фаоллик ўчоқлари кузатилди. Ki-67 даражаси билан инвазия чуқурлиги ўртасида ўртача боғлиқлик қайд этилди (3.8-расм).



8-расм. II гуруҳ (5–10 йил) беморларида Ki-67 маркерининг ўртача экспрессияси, 33,57%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида Ki-67 юқори экспрессияси аниқланди — ўртача 60–80%. Позитив ядролар деярли бутун ўсма массасини диффуз тарзда

тўлдирган бўлиб, бу юқори митотик фаоллик ва ўсманинг агрессив биологик потенциаллини кўрсатади (3.9-расм).



9-расм. III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида Ki-67 маркерининг юқори экспрессияси, 73,55%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 200$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

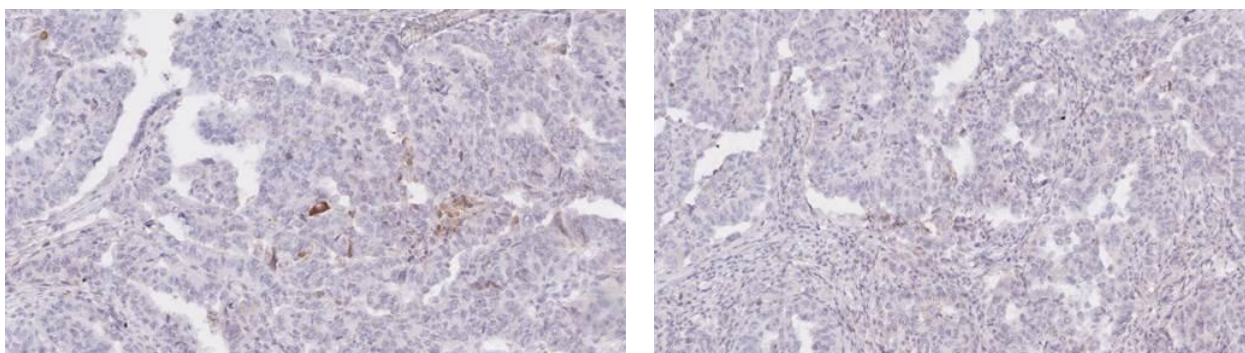
Шундай қилиб, Ki-67 даражаси билан беморлар яшовчанлиги ўртасида аниқ тескари боғлиқлик кузатилди: пролиферация индекси I гуруҳда 10–20% дан III гуруҳда 60–80% гача изчил ошди. (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

QuPath дастури маълумотлари асосида Ki-67 экспрессиясининг микдорий кўрсаткичлари

Кўрсаткич	I гуруҳ (≥ 10 йил)	II гуруҳ (5–10 йил)	III гуруҳ (≤ 5 йил)
Жами хужайралар сони	1924	1716	1932
Позитив хужайралар	196	576	1421
Негатив хужайралар	1728	1140	511
Позитив экспрессия	10,18%	33,57%	73,55%
Умумий майдон (px ²)	396 545	381 594	412 452

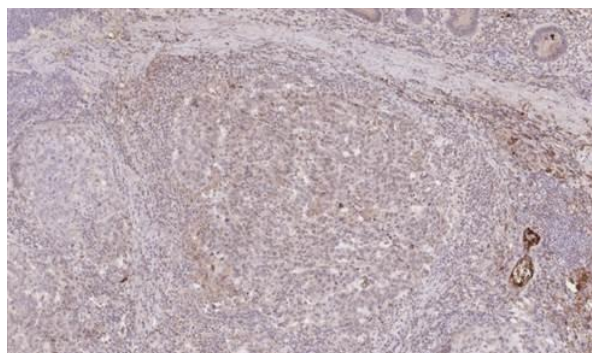
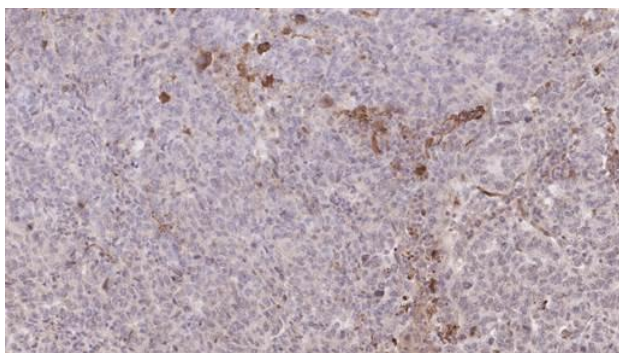
I гуруҳ (≥ 10 йил) беморларида VEGFR экспрессияси паст бўлиб, асосан микрососудлар эндотелиал хужайраларида ва айрим ўсма хужайраларида кузатилди. Томирлар сони чекланган, тузилиши тартибли эди (3.10-расм).



10-расм. I гуруҳ (≥ 10 йил) беморларида VEGFR паст экспрессияси, 25,77%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили. Позитив хужайралар жигарранг билан белгиланган.

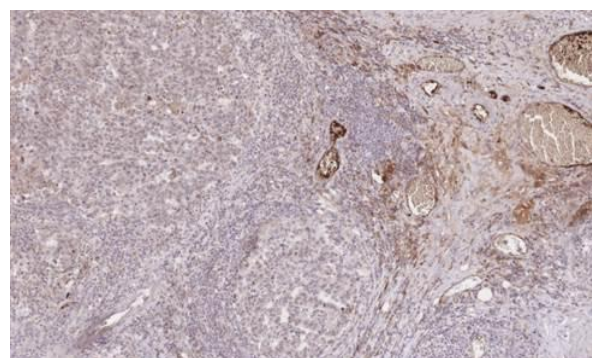
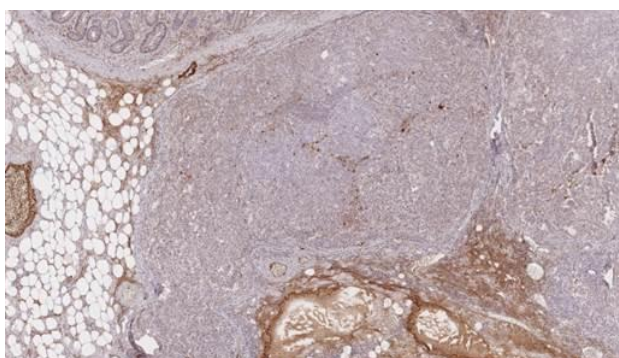
II гуруҳ (5–10 йил) беморларида VEGFR экспрессияси ўртача даражада бўлиб, ҳам эндотелийда, ҳам ўсма хужайраларида кузатилди. Ўсманинг

периферик қисмларида микрососудлар зичлигининг (MVD) ошиши қайд этилди (3.11-расм).



11-расм. II гуруҳ (5–10 йил) беморларида VEGFR ўртача экспрессияси, 37,09%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида VEGFR юқори гиперэкспрессияси аниқланиб, у кўпчилик ўсма ҳужайраларида ва янги ҳосил бўлган томирлар эндотелийсида кузатилди. Морфологик жиҳатдан кўп сонли, деворлари ингичка ва нотекис кенгайган томирлар аниқланди. Неоангиогенезнинг юқори даражаси ўсманинг тез прогрессияси ва метастазланишига олиб келди (3.12-расм).

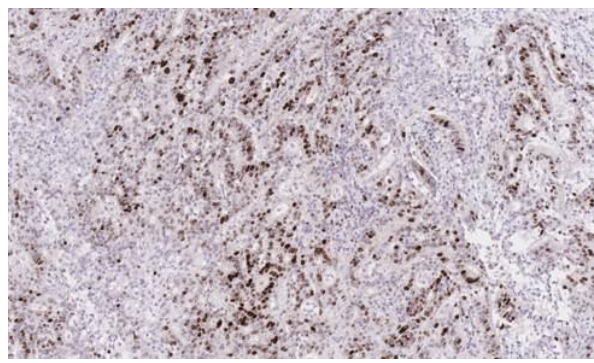
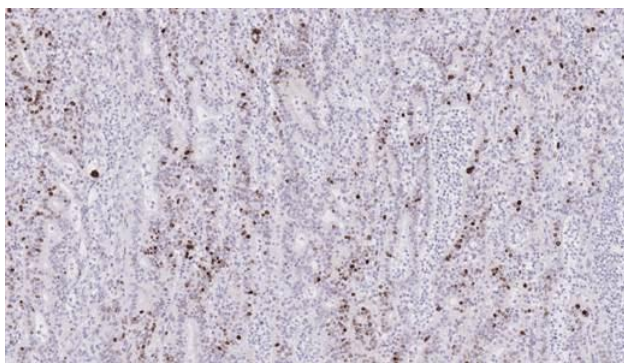


12-расм. III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида VEGFR юқори экспрессияси, 58,38%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

7-жадвал

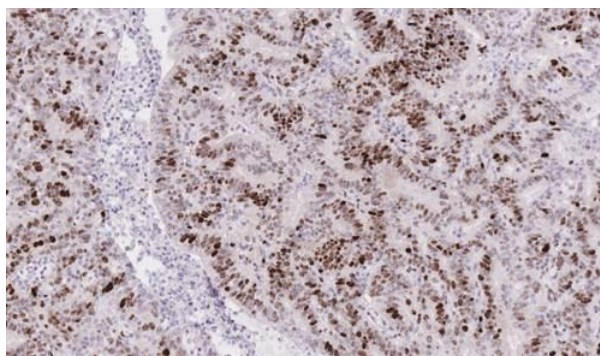
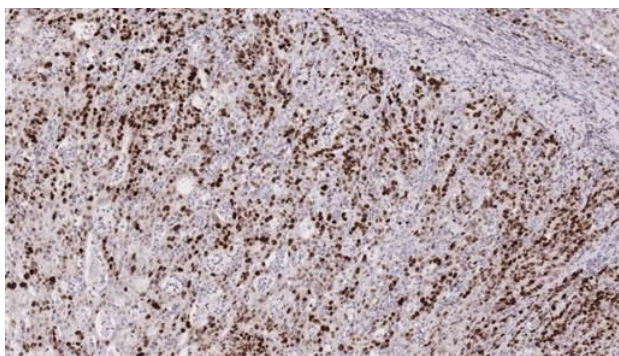
QuPath дастури маълумотлари асосида VEGFR экспрессиясининг микдорий кўрсаткичлари

Кўрсаткич	I гуруҳ (≥ 10 йил)	II гуруҳ (5–10 йил)	III гуруҳ (≤ 5 йил)
Жами ҳужайралар сони	225	248	322
Позитив ҳужайралар	58	92	188
Негатив ҳужайралар	167	156	134
Позитив экспрессия	25,77%	37,09%	58,38%
Умумий майдон (px ²)	408 324	410 334	412 264



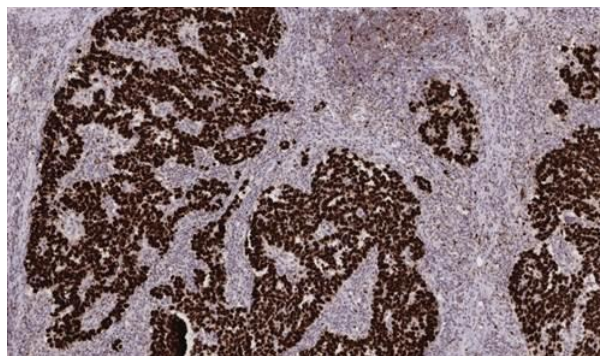
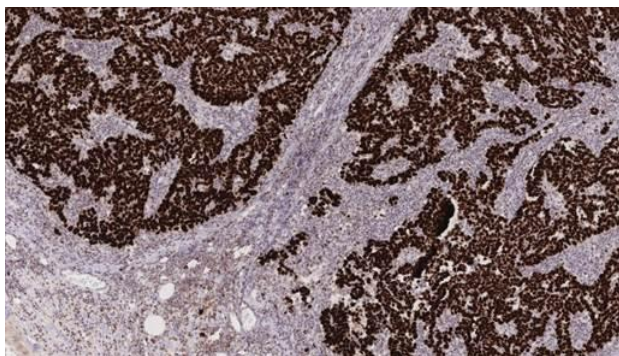
13-расм. I гуруҳ (≥ 10 йил) беморларида p53 маркерининг паст экспрессияси, 13,54%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили. Позитив хужайралар жигарранг билан белгиланган.

II гуруҳ (5–10 йил) беморларида p53 экспрессияси ўртача даражада бўлиб, 30–50% позитив ядролар кузатилди. Бундай даража геннинг қисман инактивациялангани ва хужайра цикли беқарорлигини кўрсатади (3.14-расм).



14-расм. II гуруҳ (5–10 йил) беморларида p53 маркерининг ўртача экспрессияси, 42,30%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида p53 юқори гиперэкспрессияси аниқланди - 60–90% позитив ядролар, бу мутант оксил шаклларининг тўпланишини кўрсатади. Бу ҳолат анаплазиянинг кучайиши, апоптоз жараёнининг бузилиши ва ўсманинг тез ўсиши билан кузатилди (3.15-расм).



15-расм. III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида p53 гиперэкспрессияси, 76,07%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

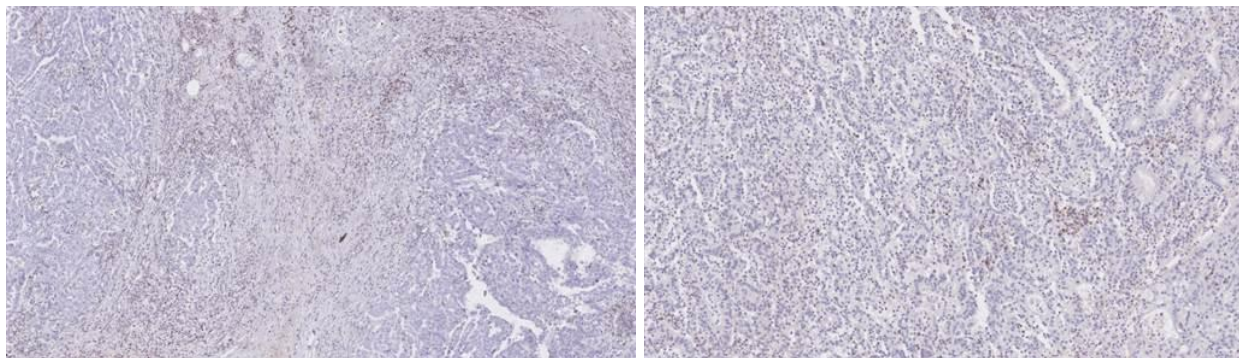
Шундай қилиб, p53 экспрессияси ортиши билан ўсманинг биологик агрессивлиги ошиши ва беморлар яшовчанлигининг камайиши кузатилди, бу p53 мутацияларининг маҳаллий тарқалган ошқозон саратонида муҳим молекуляр предиктор эканлигини тасдиқлайди. (8-жадвалга қаранг).

8-жадвал

QuPath дастури маълумотлари асосида p53 экспрессиясининг микдорий кўрсаткичлари

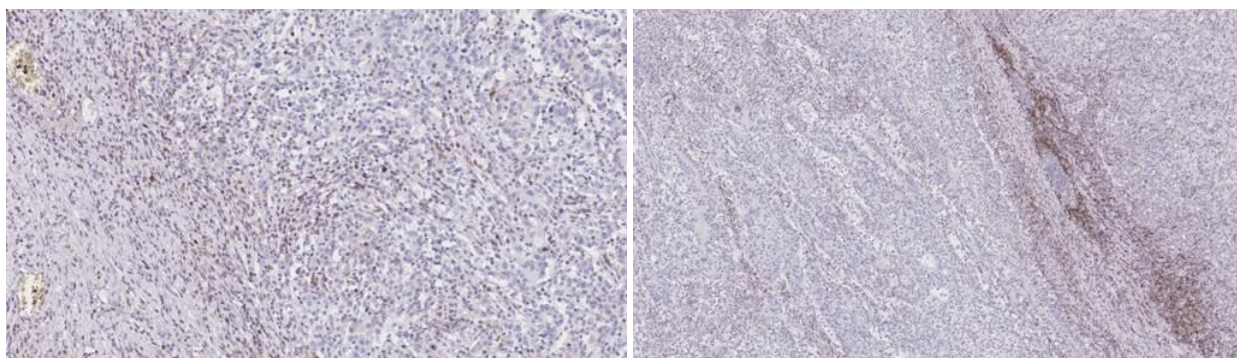
Кўрсаткич	I гуруҳ (≥ 10 йил)	II гуруҳ (5–10 йил)	III гуруҳ (≤ 5 йил)
Жами ҳужайралар сони	384	364	326
Позитив ҳужайралар	52	154	248
Негатив ҳужайралар	332	210	78
Позитив экспрессия	13,54%	42,30%	76,07%
Умумий майдон (px ²)	426 128	413 214	393 412

I гуруҳ (≥ 10 йил) беморларида Bcl-2 цитоплазматик экспрессияси паст бўлиб, 16–20% ҳужайраларда аниқланди. Пролиферация ва апоптоз ўртасидаги мувозанат сақланган бўлиб, бу ўсманинг секин ўсишига мос келади (3.16-расм).



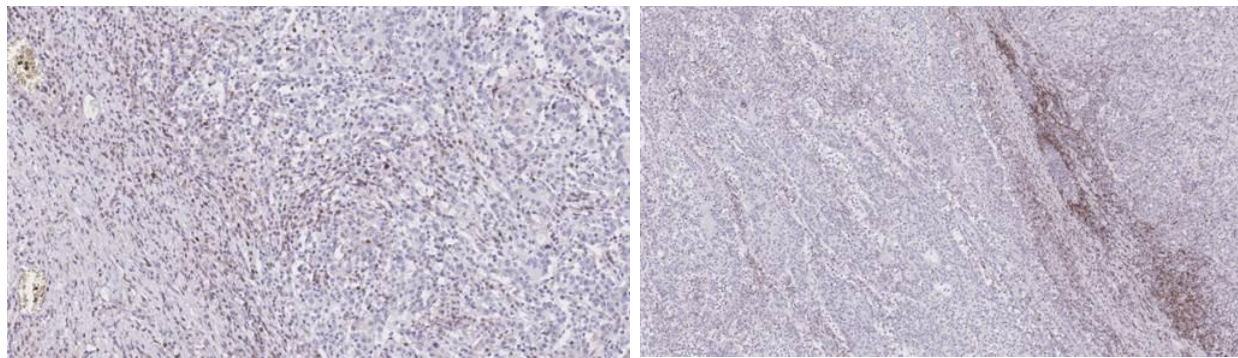
16-расм. I гуруҳ (≥ 10 йил) беморларида Bcl-2 маркерининг паст экспрессияси, 16,71%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили. Позитив ҳужайралар жигарранг билан белгиланган.

II гуруҳ (5–10 йил) беморларида Bcl-2 экспрессияси ошган бўлиб, 40–60% позитив ҳужайралар, айниқса инвазив соҳаларда кузатилди. Бу антиапоптотик механизмларнинг компенсатор кучайишини акс эттиради (3.17-расм).



17-расм. II гуруҳ (5–10 йил) беморларида Bcl-2 маркерининг ўртача экспрессияси, 46,96%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида Bcl-2 экспрессияси кескин ошган — 80–90% гача хужайраларда аниқланди, бу ҳолат кўпинча Ki-67 юқори экспрессияси ва p53 гиперэкспрессияси билан бирга кузатилди. Бундай комбинация «пролифератив-резистент фенотип» шаклланишини кўрсатади, яъни ўсма хужайралари фаол бўлинади, аммо апоптозга учрамайди (3.18-расм).



18-расм. III гуруҳ (≤ 5 йил) беморларида Bcl-2 маркерининг юқори экспрессияси, 80,82%. ИГХ, DAB хромогени. Катталаштириш $\times 100$. QuPath v.0.5.0 таҳлили.

Bcl-2 гиперэкспрессияси Ki-67 юқори даражаси ва мутант p53 билан бирга кузатилганда, ўта ноқулай прогноз ва минимал яшовчанликнинг морфологик белгиси ҳисобланади. (9-жадвалга қаранг).

9-жадвал

QuPath дастури маълумотлари асосида Bcl-2 экспрессиясининг микдорий кўрсаткичлари

Кўрсаткич	I гуруҳ (≥ 10 йил)	II гуруҳ (5–10 йил)	III гуруҳ (≤ 5 йил)
Жами хужайралар сони	742	1248	1194
Позитив хужайралар	124	586	965
Негатив хужайралар	618	662	229
Позитив экспрессия	16,71%	46,96%	80,82%
Умумий майдон (px ²)	407 314	412 612	411 426

Ki-67, VEGFR, p53 ва BCL-2 маркерлари экспрессияси бўйича умумлаштирилган маълумотлар ўсманинг биологик фаоллиги яшовчанлик давомийлигига боғлиқ ҳолда аниқ градиентли ўзгаришга эга эканини тасдиқлайди, бу 7-жадвалда келтирилган.

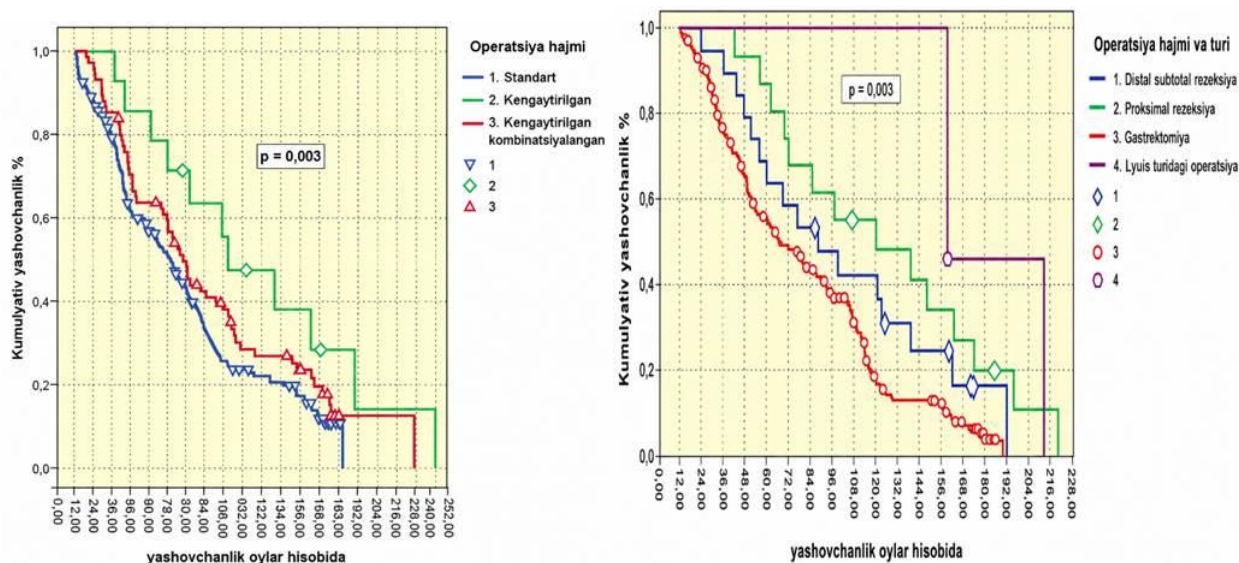
Тадқиқот давомида маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган беморларда прогноз омиллари клиник-морфологик ва жарроҳлик хусусиятларига, шунингдек p53, Ki-67, BCL-2 ва VEGFR иммуногистохимёвий маркерлари экспрессияси билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилинди.

**Яшовчанлик давомийлигига боғлиқ ҳолда меъда ўсмаларининг
иммуногистохимик тавсифи**

Гуруҳ	Ki-67	VEGFR	p53	BCL-2	Интерпретация
I (≥10 йил)	паст (≤20%)	кучсиз	паст	кучсиз	Паст пролифератив фаолликка эга ўсма, чекланган ангиогенез, апоптоз сақланган
II (5–10 йил)	ўртача (30–40%)	ўртача	ўртача	ўртача	Апоптоз назорати қисман йўқолган, ўртача агрессив шакл
III (≤5 йил)	юқори (≥60%)	яққол	юқори	юқори	Фаол пролиферация, кучли ангиогенез ва апоптоз

Энг юқори яшовчанлик кўрсаткичлари орган сақловчи операциялардан кейин кузатилди. Дистал субтотал резекциядан кейинги кумулятив яшовчанлик $96,8 \pm 3,2\%$ (медиана $87,2 \pm 1,1$ ой), проксимал субтотал резекциядан кейин $91,2 \pm 5,5\%$ (медиана $27,5 \pm 2,1$ ой), гастрэктомиядан кейин эса $76,9 \pm 3,8\%$ ни (медиана $67,6 \pm 8,7$ ой) ташкил этди. Дистал резекциядан кейинги 3, 5 ва 10 йиллик яшовчанлик мос равишда $81,0\%$, $62,0\%$ ва $38,0\%$; проксимал резекциядан кейин $88,3\%$, $70,6\%$ ва $41,2\%$; гастрэктомиядан кейин эса $66,4\%$, $54,9\%$ ва $22,2\%$ ни ташкил этди. Аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан ишончли бўлди ($\chi^2=0,07$; $p=0,003$; 19-расм).

Операция ҳажми таҳлил қилинганда, стандарт операциялардан кейинги кумулятив яшовчанлик $72,4 \pm 44,4\%$ (медиана $62,0 \pm 6,0$ ой), кенгайтирилган операциялардан кейин $95,9 \pm 2,3\%$ (медиана $100,0 \pm 27,3$ ой), кенгайтирилган комбинациялашган операциялардан кейин эса $90,0 \pm 8,2\%$ ни (медиана $70,4 \pm 6,0$ ой) ташкил этди. 3, 5 ва 10 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари мос равишда $69,5\%$, $54,9\%$ ва $27,2\%$; $85,8\%$, $78,6\%$ ва $28,6\%$; $65,4\%$, $57,3\%$ ва $20,0\%$ ни ташкил этди. Кенгайтирилган комбинациялашган операциялардан кейинги натижаларнинг нисбатан пастлиги ўсма жараёнининг юқори даражада тарқалганлиги билан изоҳланади. Аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан ишончли бўлди ($\chi^2=2,34$; $p=0,02$; 20–21-расмлар).



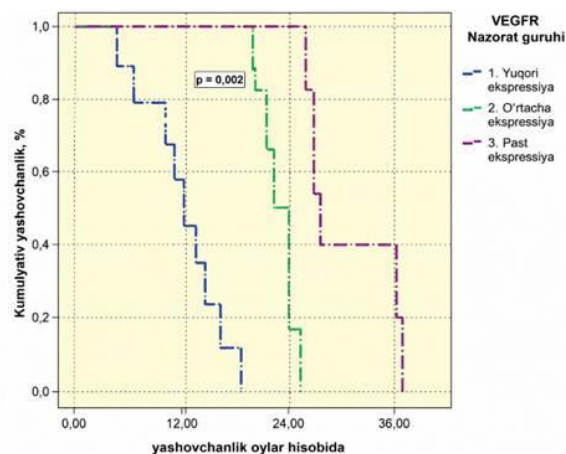
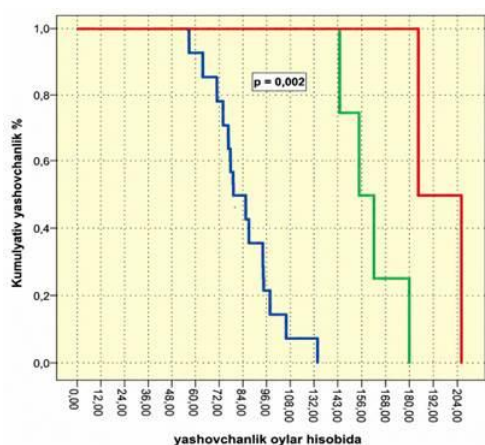
**Расм.20-21. Маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган
беморларда оператив аралашув тури ва ҳажмига боғлиқ ҳолда
кумулятив яшовчанлик кўрсаткичлари**

Lauren бўйича морфологик турига қараб маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган беморларнинг яшовчанлик кўрсаткичлари

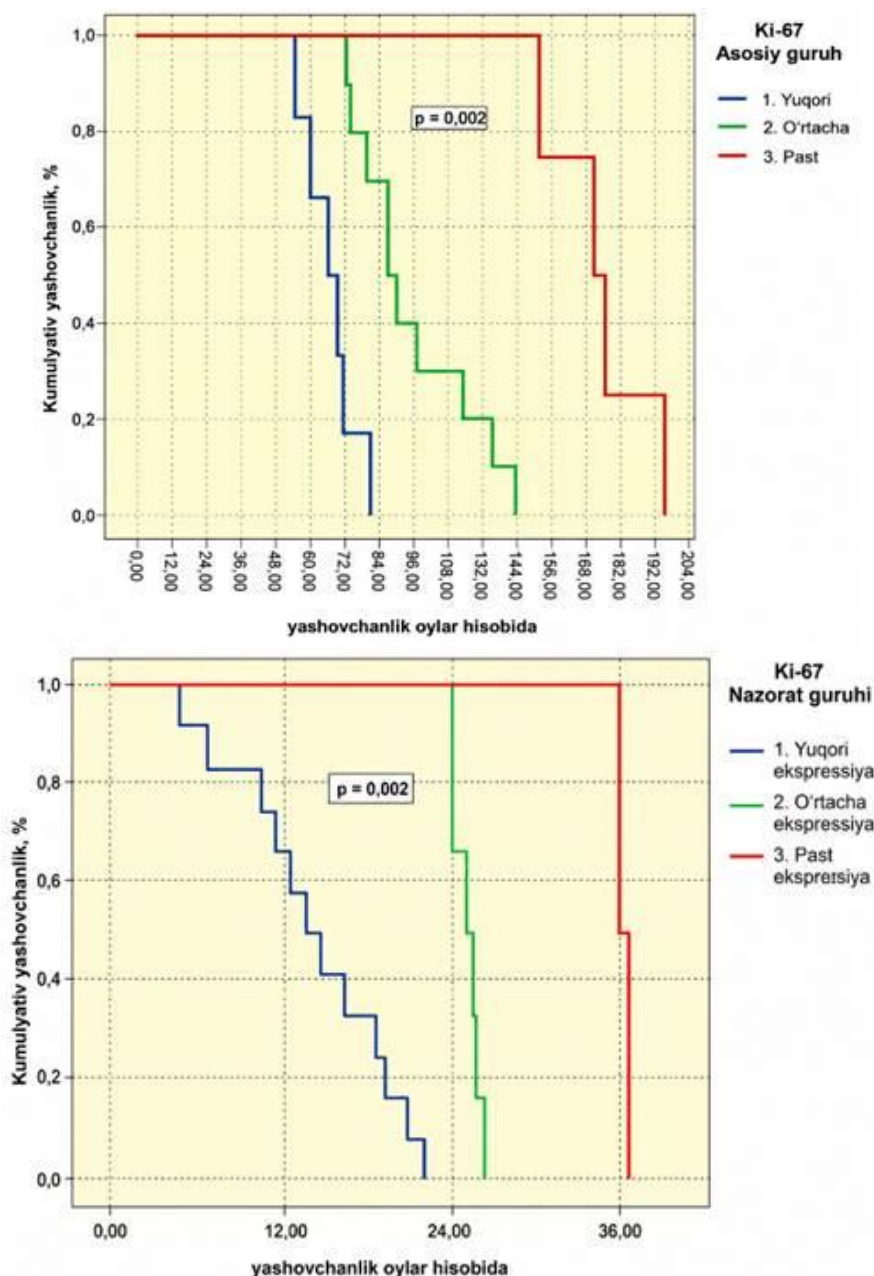
Кўрсаткич	Ичак типи асосий гуруҳ	Ичак типи назорат гуруҳи	Диффуз тип асосий гуруҳ	Диффуз тип назорат гуруҳи
1 йиллик яшовчанлик	93,8%	58,3%	78,6%	41,2%
3 йиллик яшовчанлик	71,4%	11,6%	42,3%	0%
5 йиллик яшовчанлик	48,5%	0%	19,7%	0%
10 йиллик яшовчанлик	21,3%	0%	5,1%	0%
Ўртача яшовчанлик (ой)	108,6 ± 7,9	32,4 ± 4,8	71,5 ± 6,4	-
Медиана (ой)	94,7	28,6	51,3	15,4

Иммуногистохимёвий маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида асосий ва назорат гуруҳларидан 20 нафардан бемор ажратиб олинди. Тадқиқотда VEGFR, Ki-67, BCL-2 ва p53 маркерлари ўрганилди. Ҳар бир гуруҳ маркер экспрессияси даражасига кўра учта кичик гуруҳга бўлинди: юқори, ўртача ва паст экспрессия.

VEGFR. Асосий гуруҳда VEGFR юқори экспрессиясида кумулятив яшовчанлик $88,0 \pm 4,4\%$ ни ташкил этди (медиана $62,7 \pm 6,9$ ой), ўртача экспрессияда — $89,6 \pm 7,6\%$ (медиана $42,8 \pm 7,8$ ой), паст экспрессияда эса — $95,6 \pm 4,1\%$ ни ташкил этди (медиана $74,4 \pm 10,0$ ой; $\chi^2=13,359$, $p=0,001$). Назорат гуруҳида VEGFR юқори экспрессиясида кумулятив яшовчанлик $11,8 \pm 1,5\%$ (медиана $12,2 \pm 1,7$ ой), ўртача экспрессияда — $22,5 \pm 1,9\%$ (медиана $22,0 \pm 1,2$ ой), паст экспрессияда эса — $30,0 \pm 2,5\%$ ни ташкил этди (медиана $26,3 \pm 1,6$ ой; $\chi^2=25,173$, $p=0,001$). Ҳар иккала гуруҳда ҳам VEGFR юқори экспрессияси яшовчанлик кўрсаткичларининг ёмонлашуви билан ишончли боғлиқ эканлиги аниқланди (22,23-расмлар).

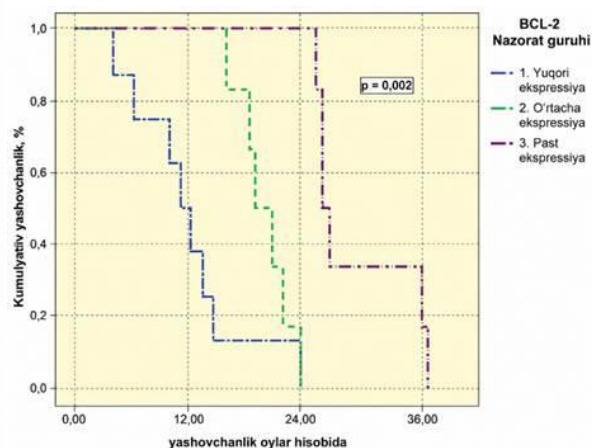
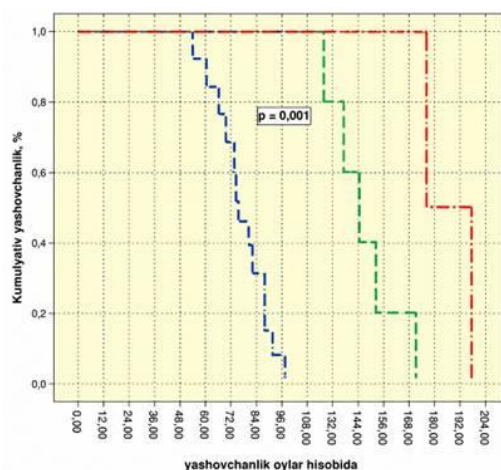


Расм.22–23. Асосий ва назорат гуруҳларида VEGFR экспрессияси даражасига боғлиқ ҳолда маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган беморларнинг кумулятив яшовчанлик кўрсаткичлари.



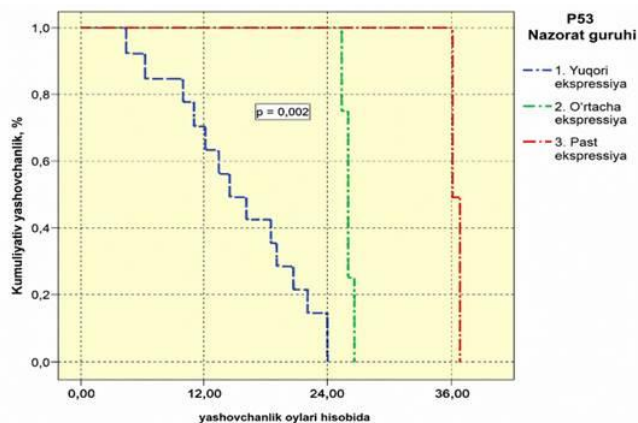
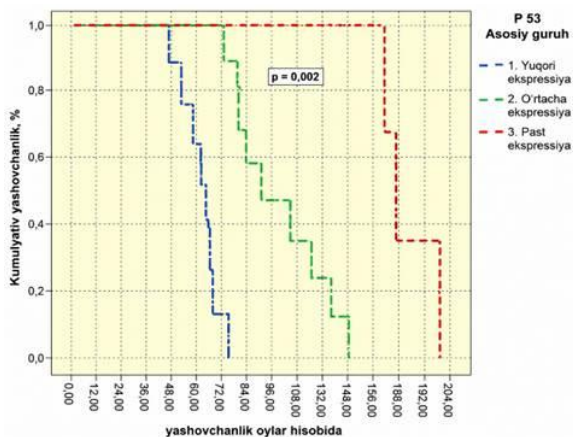
Расм.24–25. Асосий ва назорат гуруҳларида Ki-67 экспрессияси даражасига боғлиқ ҳолда маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган беморларнинг кумулятив яшовчанлик кўрсаткичлари

BCL-2. Асосий гуруҳда BCL-2 юқори экспрессиясида кумулятив яшовчанлик $85,2 \pm 3,7\%$ ни ташкил этди (медiana $82,7 \pm 5,2$ ой), ўртача экспрессияда - $88,3 \pm 7,7\%$ (медiana $42,8 \pm 8,9$ ой), паст экспрессияда эса - $90,6 \pm 9,1\%$ ни ташкил этди (медiana $174,4 \pm 1,4$ ой; $\chi^2=22,845$, $p=0,001$). Назорат гуруҳида BCL-2 юқори экспрессиясида кумулятив яшовчанлик $17,0 \pm 2,0\%$ ни ташкил этди (медiana $11,1 \pm 1,3$ ой), ўртача экспрессияда - $20,1 \pm 1,0\%$ (медiana $19,2 \pm 1,3$ ой), паст экспрессияда эса - $29,2 \pm 2,2\%$ ни ташкил этди (медiana $25,7 \pm 1,4$ ой; $\chi^2=19,929$, $p=0,001$). Ҳар иккала гуруҳда ҳам BCL-2 экспрессияси ортиб бориши билан яшовчанлик кўрсаткичларининг пасайиши кузатилди (26–27-расмлар).



Расм. 26–27. Асосий ва назорат гуруҳларида BCL-2 экспрессияси даражасига боғлиқ ҳолда маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган беморларнинг кумулятив яшовчанлик кўрсаткичлари

Асосий гуруҳда p53 юқори экспрессиясида кумулятив яшовчанлик 77,0±3,2%ни ташкил этди (медиана 78,0±4,0 ой), ўртача экспрессияда - 86,0±7,5% (медиана 108,2±11,8 ой), паст экспрессияда эса - 92,3±8,1%ни ташкил этди (медиана 114,4±3,2 ой; $\chi^2=17,051$, $p=0,001$). Назорат гуруҳида p53 юқори экспрессиясида кумулятив яшовчанлик 15,5±1,6%ни ташкил этди (медиана 14,6±2,5 ой), ўртача экспрессияда - 25,7±1,2% (медиана 25,6±1,2 ой), паст экспрессияда эса - 36,2±1,2%ни ташкил этди (медиана 35,9±1,0 ой; $\chi^2=15,061$, $p=0,001$). Йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари ҳам худди шундай қонуниятни намоён этди (28–29-расмлар).



Рас. 28–29. Асосий ва назорат гуруҳларида p53 экспрессияси даражасига боғлиқ ҳолда маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган беморларнинг кумулятив яшовчанлик кўрсаткичлари

Бобда маҳаллий тарқалган ошқозон саратони билан оғриган беморларда даволашнинг узок муддатли натижалари клиник, морфологик, жарроҳлик ва иммуногистокимёвий прогностик омилларни ҳисобга олган ҳолда комплекс таҳлил қилинди. Тадқиқот натижаларига кўра, яшовчанлик кўрсаткичлари беморларнинг жинси ва ёшига, ўсманинг морфологик турига, локализациясига ҳамда жарроҳлик аралашуви ҳажмига ишончли даражада боғлиқ эканлиги аниқланди. Энг қулай узок муддатли натижалар 45–60 ёшдаги аёлларда,

ўсманинг ичак типиди, юқори ва ўртача дифференциялашган шаклларида, шунингдек орган сақловчи операциялар бажарилган ҳолларда кузатилди. Гастрэктомия ва кенгайтирилган комбинациялашган операциялар эса узок муддатли яшовчанлик кўрсаткичларининг пасайиши билан боғлиқ бўлди. Шунингдек, Ki-67, VEGFR, p53 ва BCL-2 маркерларининг юқори экспрессияси ноқулай прогностик белги эканлиги ҳамда ўсманинг агрессив биологик потенциални акс эттириши кўрсатилди.

ХУЛОСАЛАР

«Маҳаллий-тарқалган меъда саратони кечишини прогнозлашда мультидисциплинар ёндашув» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Маҳаллий тарқалган ошқозон саратонида аёлларда 5 ва 10 йиллик яшовчанлик мос равишда 73,0% ва 27,0% ни, эркакларда эса 54,6% ва 8,8% ни ташкил этиши, энг юқори яшовчанлик 45–60 ёш гуруҳида кузатилиши (медиана - 94,7 ой) ҳамда проксимал локализацияда 10 йиллик яшовчанлик 33,3% га етиши аниқланди ($p < 0,05$);

2. Lauren бўйича ичак типиди 5 ва 10 йиллик яшовчанлик 48,5% ва 21,3% ни (медиана - 94,7 ой), диффуз типда эса 19,7% ва 5,1% ни (медиана - 51,3 ой) ташкил этиши, G1–G2 ўсмаларда медиана яшовчанлик 98,4 ой, G3 да эса 43,6 ойдан ошмаслиги аниқланди ($p = 0,001$);

3. R0-резекция ва D2 лимфодиссекция бажарилганда 10 йиллик яшовчанлик дистал субтотал резекциядан кейин 38,0%, проксимал резекциядан кейин 41,2%, гастрэктомиядан кейин эса 22,2% ни ташкил этиши аниқланди ($p = 0,003$);

4. VEGFR юқори экспрессиясида яшовчанлик 11,8% гача пасайиши, паст экспрессияда эса 30,0% га етиши, Ki-67 юқори экспрессиясида яшовчанлик 14,1% гача камайиши ва паст экспрессияда 90,0% га етиши, p53 ва BCL-2 юқори экспрессияси эса медиана яшовчанликнинг 11–15 ойгача қисқариши билан боғлиқлиги аниқланди ($p < 0,01$);

5. Клиник, морфологик, жарроҳлик ва иммуногистокимёвий омилларни комплекс баҳолаш асосида ножўя прогноз эркак жинс, 60 ёшдан катта ёш, Lauren бўйича диффуз тип, G3, IIb босқич ва Ki-67, VEGFR, p53 ҳамда BCL-2 юқори экспрессияси билан, қулай прогноз эса ичак типи, G1–G2 ва радикал жарроҳлик даволаш билан боғлиқлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.08 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

АЗИЗИЙ АЗИЗХОН АБДУЛЛАЕВИЧ

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ТЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА**

14.00.14 - онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.1.PhD/Tib4292.

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на сайте Ученого совета (www.tashmeduni.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научные руководители:

Гафур-Ахунов Мирза Али Алиёрович
доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Худояров Санжарбек Сарварович
доктор медицинских наук

Гуламов Олим Мирзохитович
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Самаркандский государственный
медицинский университет.**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 года в _____ часов на заседании Научного DSc.06/2025.27.12.Tib.01.08 при Ташкентском Государственном медицинском университете. Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс.: (+998) 71-262-33-14; e-mail: info@tashmeduni.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского Государственного медицинского университета (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14.

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

Г.А.Юсупалиева

Председатель научного совета по
присуждению Учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Л.Р.Султанова

Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, кандидат
медицинских наук

Н.М.Джураев

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рак желудка остаётся одной из наиболее значимых проблем современной онкологии, несмотря на умеренное снижение общемировых показателей заболеваемости. По данным GLOBACAN «...В 2022 году в мире зарегистрировано 968 784 новых случая рака желудка, при этом заболевание занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической смертности, поскольку от данной патологии умерли 660 175 пациентов...»¹, что обусловлено поздней диагностикой и высокой биологической агрессивностью опухоли. В Республике Узбекистан в 2024 году рак желудка по-прежнему характеризуется поздней выявляемостью: около 69% первичных пациентов имеют III–IV стадии, при которых возможности радикального хирургического лечения существенно ограничены. Одногодичная летальность достигает 27,0%, что отражает тяжесть контингента и неблагоприятный прогноз заболевания. На диспансерном учёте состоят 5467 больных, при этом лишь 14,7% из них живут 5 лет и более, что указывает на низкие показатели долгосрочной выживаемости. На фоне столь неблагоприятной эпидемиологической ситуации особый научный и практический интерес представляет группа пациентов с местнораспространённым раком желудка IIIA–IIIB стадий, у которых, вопреки прогнозу, достигается длительная выживаемость. Выявление клинимоρφологических и молекулярно-биологических факторов, обуславливающих такие исходы, является актуальной задачей современной онкологии.

В последние годы во всём мире активно проводятся исследования, направленные на поиск надёжных прогностических факторов при раке желудка. Современные диагностические возможности позволяют детально оценивать морфологическую структуру опухоли, степень дифференцировки, глубину инвазии, локализацию, гистологический тип и распространённость процесса. Однако даже при комплексной клинимоρφологической оценке прогнозирование клинического течения, эффективности лечения и отдалённых результатов остаётся крайне затруднительным. В этой связи особое внимание уделяется изучению молекулярно-биологических и иммуногистохимических маркеров, отражающих пролиферативную активность, ангиогенез, апоптоз и генетическую нестабильность опухоли. Международные исследования последних лет показали прогностическую значимость Ki-67, VEGFR, p53 и BCL-2, однако большинство работ анализируют эти факторы изолированно. В настоящее время всё большее значение придаётся мультидисциплинарному подходу, объединяющему клинические, морфологические и молекулярные характеристики опухоли, что рассматривается как ключевое направление персонализированной онкологии и полностью обосновывает востребованность настоящей диссертационной работы.

В нашей стране реализуются меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, так с проведением широкомасштабных реформ в сфере онкологии предпринимаются меры по улучшения результатов лечения онкологических заболеваний. Вопросы прогнозирования клинического течения, оценки отдалённых результатов лечения и стратификации риска при местнораспространённом раке желудка до настоящего времени остаются

¹ https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=7&types=1

недостаточно разработанными. Несмотря на совершенствование хирургических технологий и внедрение комбинированных методов лечения, показатели долгосрочной выживаемости данной категории больных остаются низкими. Перспективным направлением улучшения результатов является развитие мультидисциплинарного подхода, основанного на комплексной оценке клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухоли. В связи с этим, поставлены задачи «...по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг...»². В этой связи особую актуальность приобретают исследования, направленные на выявление прогностически значимых факторов, разработку интегральных прогностических моделей и оптимизацию индивидуализированной тактики лечения больных местнораспространённым раком желудка, что соответствует современным перспективным направлениям в медицине.

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», 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 в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

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

Степень изученности проблемы. В мировой онкологии местнораспространённый рак желудка (IIA–IIIB) рассматривается как клинически и биологически гетерогенная форма, при которой отдалённые результаты определяются не только стадией опухолевого процесса, но и совокупностью клинико-морфологических характеристик, качеством хирургического лечения и параметрами опухолевой биологии. Современные клинические руководства и систематические обзоры подчёркивают ключевую роль радикальности резекции (R0), объёма лимфодиссекции и мультимодального лечения в улучшении выживаемости, при этом значительная вариабельность исходов сохраняется даже внутри одной стадии (Smyth et al., 2024; Ajani et al., 2024; Kocan et al., 2025). В качестве устойчивых морфологических предикторов прогноза во многих исследованиях выделяются тип по Lauren, макроскопическая форма роста по Borrmann, степень дифференцировки, лимфоваскулярная и перинеуральная инвазия, а

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы».

также параметры опухолевого микроокружения (Sano et al., 2024; Japanese Gastric Cancer Association, 2024). Параллельно активно развиваются направления молекулярной стратификации и комплексного геномного профилирования, что расширяет возможности персонализации терапии и объяснения различий в долгосрочной выживаемости (Akagunduz, 2025; Thrift, El-Serag, 2024).

Отдельный пласт исследований посвящён иммуногистохимическим маркерам как инструменту прогноза и стратификации риска у больных местнораспространённым раком желудка. Показано, что высокая экспрессия Ki-67 статистически связана с неблагоприятными исходами и снижением общей выживаемости (Zhang et al., 2017; Morales et al., 2022). Для ангиогенных маркеров VEGF/VEGFR также установлена корреляция между повышенной экспрессией, усилением инвазивного потенциала опухоли и худшими онкологическими результатами (Liu et al., 2024; Kang et al., 2024). Роль p53 и BCL-2 рассматривается как контекст-зависимая, однако метааналитические данные подтверждают их прогностическую значимость и обосновывают включение в комбинированные прогностические модели (Cheng et al., 2015; Rodrigues et al., 2023). В странах СНГ исследования традиционно фокусируются на клинико-морфологических предикторах, объёме и радикальности хирургического вмешательства, а также на использовании иммуногистохимических панелей для уточнения биологической агрессивности опухолей (Каприн и соавт., 2024; Стилиди и соавт., 2024). В Республике Узбекистан в последние годы отмечается рост научного интереса к проблеме рака желудка. Работы отечественных авторов посвящены анализу клинико-морфологических характеристик опухоли, результатам хирургического лечения и факторам, влияющим на отдалённую выживаемость больных местнораспространённым раком желудка (Тилляшайхов и соавт. 2023–2024). Вместе с тем комплексные исследования, интегрирующие клинические, морфологические и иммуногистохимические показатели в единую прогностическую модель, остаются ограниченными.

Таким образом, несмотря на значительный объём мировых и региональных данных, проблема комплексной оценки прогностических факторов и индивидуализации тактики лечения больных местнораспространённым раком желудка, особенно в условиях Республики Узбекистан, остаётся недостаточно разработанной, что определяет актуальность и научную обоснованность настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательского плана Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, утверждённого на заседании Учёного совета (протокол №1 от 18.10.2024 г.).

Целью исследования являлся анализ причинно-следственных механизмов обуславливающих долгую выживаемость больных раком желудка IIIa-IIIb стадии, путем определения клинико-морфологических и молекулярно-биологических предикторов.

Задачи исследования:

провести анализ клинических параметров прогнозирования местнораспространённого рака желудка (стадии IIIa–IIIb);

изучить показатели выживаемости больных местнораспространённым раком желудка с учётом клинико-морфологических особенностей опухоли;

оценить эффективность различных объёмов оперативного вмешательства с учётом прогностических факторов при местнораспространённом раке желудка;

провести анализ иммуногистохимических факторов прогноза у больных местнораспространённым раком желудка с учётом длительности выживаемости.

разработать алгоритм лечения местнораспространённого рака желудка с учётом прогностических факторов.

Объектом исследования 266 пациентов с морфологически верифицированным местнораспространённым раком желудка IIIa–IIIb стадии, проходивших комплексное хирургическое и комбинированное лечение в условиях специализированного онкологического стационара ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и Ташкентском областном филиале РСНПМЦОиР Республики Узбекистан в период 2000–2010 гг., с анализом клинического течения заболевания и отдалённых результатов.

Предметом исследования явились клинико-демографические, морфологические, хирургические и иммуногистохимические особенности опухолей желудка, а также их прогностическое значение в формировании отдалённых результатов хирургического лечения и длительной выживаемости у больных местнораспространённым раком желудка.

Методы исследования. В работе использован комплекс клинических, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и статистических методов. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование и инструментальная диагностика с применением эндоскопических и лучевых методов. Морфологическое исследование включало гистологическую верификацию опухоли с оценкой гистологического типа, степени дифференцировки и глубины инвазии. Иммуногистохимическое исследование выполнено с определением экспрессии маркеров Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2. Статистическая обработка данных осуществлялась методами описательной и аналитической статистики с применением анализа выживаемости по Каплану–Мейеру и многофакторной оценки прогностических факторов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что при местно-распространённом раке желудка IIIa–IIIb стадий 5-летняя и более продолжительная выживаемость наблюдается у 63,2% больных, а также достоверно связана с женским полом, возрастом пациентов до 60 лет, кишечным типом по Lauren и высоко/умеренно дифференцированными опухолями ($p < 0,05$);

доказано, что диффузный тип по Lauren, инфильтративные формы роста III–IV типа по Borrmann и низкодифференцированные опухоли (G3) характеризуются высокой инвазивностью, ранней лимфогенной диссеминацией и снижением медианы выживаемости до 24,5 месяцев;

обосновано, что высокая экспрессия иммуногистохимических маркеров Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2 достоверно связана со снижением общей и безрецидивной выживаемости, а также имеет важное значение в

формировании агрессивного пролиферативно-ангиогенного фенотипа ($p < 0,05$);

доказано, что комплексная оценка клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей опухоли при местнораспространённом раке желудка позволяет проводить прогностическую стратификацию больных и более точно прогнозировать отдалённые результаты хирургического лечения.

Практические результаты исследования:

на основании комплексного анализа клинических, морфологических и иммуногистохимических показателей определён перечень прогностически значимых факторов (тип по Лаурену, форма роста по Борману, степень дифференцировки, уровень экспрессии Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2), позволяющих на дооперационном и раннем послеоперационном этапах стратифицировать больных местнораспространённым раком желудка по риску неблагоприятного течения;

разработан и апробирован практический подход к прогностической оценке больных МРРЖ, основанный на совокупной клинико-морфологической и иммуногистохимической характеристике опухоли, что позволяет выделять группы пациентов с высокой вероятностью длительной выживаемости и группы высокого риска раннего прогрессирования;

обоснована целесообразность учёта морфо-молекулярного профиля опухоли при выборе объёма хирургического вмешательства и планировании комбинированного лечения, что повышает обоснованность лечебной тактики у больных IIIa–IIIb стадий;

полученные результаты могут быть использованы в практической работе онкологических стационаров и патоморфологических лабораторий для оптимизации прогноза, индивидуализации лечебных алгоритмов и формирования групп динамического наблюдения больных местнораспространённым раком желудка.

Достоверность результатов исследования подтверждается соответствием применяемых в работе современных методов и подходов, соответствием полученных результатов теоретическим данным, методологической обоснованностью проведенных исследований, достаточным количеством больных, использованием в исследовании современных и статистических методов, сопоставлением результатов с зарубежными и отечественными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в расширении представлений о закономерностях течения местнораспространённого рака желудка на основе комплексного анализа клинических, морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли. В работе обоснована роль совокупности прогностических факторов (пол, возраст, локализация опухоли, макроскопическая форма роста, тип по Лаурену, степень дифференцировки, уровень экспрессии Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2) в формировании длительной выживаемости у больных IIIa–IIIb стадий. Полученные данные дополняют существующие научные положения о биологической гетерогенности рака желудка и углубляют понимание причинно-следственных механизмов, определяющих различия в клиническом течении и отдалённых результатах лечения.

Практическая значимость исследования заключается в возможности использования выявленных клинико-морфологических и иммуногистохимических критериев для прогностической стратификации больных местнораспространённым раком желудка в клинической практике. Применение комплексной оценки прогностических факторов позволяет обосновывать выбор объёма хирургического вмешательства, планировать комбинированное лечение и формировать группы высокого риска неблагоприятного течения. Полученные результаты могут быть внедрены в работу онкологических стационаров и патоморфологических лабораторий для индивидуализации лечебной тактики, оптимизации послеоперационного наблюдения и повышения обоснованности клинических решений.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов, посвящённых мультидисциплинарному подходу в прогнозировании течения местно-распространённого рака желудка:

первая научная новизна: предложения, основанные на доказанном положении о том, что при местно-распространённом раке желудка IIIa–IIIb стадии длительная выживаемость больных определяется не только стадией опухолевого процесса, но и совокупностью клинико-морфологических факторов, включающих пол и возраст пациентов, форму роста опухоли по Борману, гистологический тип по Лаурену, степень дифференцировки и глубину инвазии, что позволяет выделять прогностически различные клинические группы, включены в содержание методических рекомендаций «Факторы прогноза местно-распространённого рака желудка», утверждённых решением Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (протокол №55 от 29.10.2025 г.). Разработанный подход внедрён в клиническую практику на основании приказа Ферганского филиала Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии от 10.11.2025 г. №19 и приказа Хорезмского филиала данного центра от 11.11.2025 г. №138-1 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 12.01.2026 года №01/28). *Социальная эффективность:* внедрение клинико-морфологической стратификации пациентов обеспечивает раннюю идентификацию групп высокого риска, повышение обоснованности выбора лечебной тактики и снижение частоты необоснованных хирургических вмешательств, что способствует уменьшению инвалидизации и улучшению качества жизни больных. *Экономическая эффективность:* применение предложенного подхода позволило сократить среднюю длительность стационарного лечения на 2 койко-дня на одного пациента, что обеспечивает снижение затрат на лечение в среднем на 1135000 сумов на одного пациента за счёт оптимизации объёма хирургического вмешательства и уменьшения частоты послеоперационных осложнений. *Заключение:* внедрение подхода, основанного на комплексной оценке клинико-морфологических факторов при местно-распространённом раке желудка, обеспечило повышение обоснованности стратификации пациентов и выбора лечебной тактики, способствовало ранней идентификации групп высокого риска и улучшению качества жизни больных, а также позволило сократить длительность госпитализации на 2 койко-дня и снизить затраты на лечение на 1135000 сумов на одного пациента.

вторая научная новизна: предложения, основанные на установленной самостоятельной прогностической роли морфологического фенотипа опухоли, заключающейся в том, что кишечный тип по Лаурену и высокая/умеренная степень дифференцировки ассоциированы с более высокой выживаемостью, тогда как диффузный тип и низкодифференцированные формы характеризуются агрессивным течением заболевания, включены в содержание методических рекомендаций «Факторы прогноза местно-распространённого рака желудка», утверждённых решением Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (протокол №55 от 29.10.2025 г.). Разработанный подход внедрён в клиническую практику на основании приказа Ферганского филиала Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии от 10.11.2025 г. №19 и приказа Хорезмского филиала данного центра от 11.11.2025 г. №138-1 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 12.01.2026 года №01/28). *Социальная эффективность:* внедрение оценки морфологического фенотипа опухоли обеспечивает более точное прогнозирование течения заболевания, улучшает обоснованность выбора лечебной тактики и способствует снижению частоты неблагоприятных исходов, что повышает качество жизни больных и позволяет своевременно выделять группы с агрессивным течением заболевания. *Экономическая эффективность:* применение данного подхода позволило сократить среднюю длительность стационарного лечения на 1 койко-день на одного пациента, что обеспечивает снижение затрат на лечение в среднем на 1110000 сумов на одного пациента за счёт более точного выбора объёма хирургического вмешательства и уменьшения частоты послеоперационных осложнений. *Заключение:* Внедрение подхода, основанного на учёте морфологического фенотипа опухоли при местно-распространённом раке желудка, позволило повысить точность прогноза и обоснованность выбора лечебной тактики, улучшить качество жизни больных, а также сократить длительность госпитализации на 1 койко-день и снизить затраты на лечение на 1110000 сумов на одного пациента.

третья научная новизна: предложения, основанные на доказанной прогностической значимости иммуногистохимических маркеров Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2 при местно-распространённом раке желудка, заключающейся в том, что высокая экспрессия каждого из них достоверно ассоциирована со снижением медианы и кумулятивной выживаемости и отражает формирование агрессивного пролиферативно-ангиогенного и апоптоз-резистентного фенотипа опухоли, включены в содержание методических рекомендаций «Факторы прогноза местно-распространённого рака желудка», утверждённых решением Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (протокол №55 от 29.10.2025 г.). Разработанный подход внедрён в клиническую практику на основании приказа Ферганского филиала Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии от 10.11.2025 г. №19 и приказа Хорезмского филиала данного центра от 11.11.2025 г. №138-1 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 12.01.2026 года №01/28). *Социальная эффективность:* внедрение иммуногистохимической

оценки экспрессии маркеров Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2 обеспечивает более точную идентификацию пациентов с агрессивным течением заболевания, повышает обоснованность выбора лечебной тактики и способствует улучшению качества жизни больных за счёт персонализации лечения. *Экономическая эффективность:* применение данного подхода позволило сократить среднюю длительность стационарного лечения на 1-2 койко-день на одного пациента, что обеспечивает снижение затрат на лечение в среднем на 980000 сумов на одного пациента за счёт более точного планирования комбинированного лечения и уменьшения частоты осложнений. *Заключение:* Внедрение подхода, основанного на оценке иммуногистохимических маркеров Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2 при местно-распространённом раке желудка, позволило повысить точность прогноза и обоснованность выбора лечебной тактики, улучшить качество жизни больных, а также сократить длительность госпитализации на 1-2 койко-день и снизить затраты на лечение на 980000 сумов на одного пациента.

четвертая научная новизна: предложения, основанные на обоснованной целесообразности комплексной клинико-морфологической и иммуногистохимической оценки опухоли для прогностической стратификации больных местно-распространённым раком желудка и оптимизации тактики хирургического и комбинированного лечения, позволяющей индивидуализировать лечебный подход и прогнозировать вероятность длительной выживаемости, включены в содержание методических рекомендаций «Факторы прогноза местно-распространённого рака желудка», утверждённых решением Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (протокол №55 от 29.10.2025 г.). Разработанный подход внедрён в клиническую практику на основании приказа Ферганского филиала Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии от 10.11.2025 г. №19 и приказа Хорезмского филиала данного центра от 11.11.2025 г. №138-1 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 12.01.2026 года №01/28). *Социальная эффективность:* внедрение комплексной клинико-морфологической и иммуногистохимической оценки опухоли обеспечивает более точную стратификацию пациентов, повышает обоснованность выбора лечебной тактики и способствует улучшению качества жизни больных за счёт индивидуализации лечения и снижения частоты неблагоприятных исходов. *Экономическая эффективность:* применение комплексного подхода позволило сократить среднюю длительность стационарного лечения на 2-3 койко-дня на одного пациента, что обеспечивает снижение затрат на лечение в среднем на 1240000 сумов на одного пациента за счёт оптимизации объёма хирургического вмешательства и комбинированного лечения. *Заключение:* внедрение комплексной клинико-морфологической и иммуногистохимической оценки опухоли при местно-распространённом раке желудка позволило повысить обоснованность стратификации пациентов и выбора лечебной тактики, улучшить качество жизни больных, а также сократить длительность госпитализации на 2-3 койко-дня и снизить затраты на лечение на 1240000 сумов на одного пациента.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 журнальных статей, 3 статьи опубликованы в республиканских, 3 статей в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РУз.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендации и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении подробно обоснована актуальность и высокая научно-практическая значимость проведенного исследования, обусловленная сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью от рака желудка, значительной долей местно-распространённых форм заболевания и неудовлетворительными показателями отдалённой выживаемости даже при применении современных методов комбинированного лечения. Подчёркнута медико-социальная значимость проблемы для системы здравоохранения Республики Узбекистан и необходимость совершенствования клинικο-прогностической стратификации больных с местно-распространённым раком желудка.

В первой главе диссертации «Современное состояние проблемы местно-распространённого рака желудка: эпидемиология, морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза, подходы к лечению (обзор литературы)» представлен систематизированный анализ современных отечественных и зарубежных научных данных, посвящённых данной проблеме. Рассмотрены вопросы эпидемиологии рака желудка, особенности клинического течения и стадирования местно-распространённых форм заболевания. Подробно проанализированы морфологические характеристики опухоли, классификации по Лаурену и Борману, степень дифференцировки, а также их прогностическое значение.

Во второй главе диссертации «Общая характеристика клинического материала и методы исследования» представлен анализ клинικο-морфологических особенностей и методов лечения больных местнораспространённым раком желудка на основании данных пациентов, проходивших обследование и лечение в в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2000 по 2010гг.

Клинический материал составили 266 пациентов с гистологически верифицированным гепатоцеллюлярным раком печени. Анализ проводился на основе историй болезни, амбулаторных карт и пересмотренных гистологических препаратов, выполненных в лаборатории патоморфологии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (заведующая — д.м.н., профессор Д.В. Рогожин). В исследование включались только случаи с морфологическим подтверждением диагноза.

Критериями включения в исследования служили:

- стадия заболевания - IIIa или IIIb согласно классификации TNM (AJCC, 8-е издание);

- наличие хирургического вмешательства с попыткой радикального удаления опухоли;
- подтверждённый гистологический тип опухоли;
- доступность полной клинико-морфологической информации и динамического наблюдения сроком не менее 5 лет (или до момента смерти).

Критериям исключения послужили: наличие отдалённых метастазов на момент операции, отсутствие гистологической верификации диагноза, данные о ранее перенесённых злокачественных опухолях и неполнота медицинской документации.

Пациенты были разделены на две стратифицированные группы на основании отдалённых онкологических результатов:

- **Основная группа** включала 168 пациентов (63,2%), достигших пятилетней и более выживаемости после хирургического лечения. Медиана общей выживаемости составила 154,4 мес (95% ДИ: 144,1–164,6).

- **Контрольная группа** включала 98 пациентов (36,8%), не преодолевших 5-летний рубеж выживаемости. Медиана выживаемости в этой когорте составила - 24,5 мес (95% ДИ: 21,7–27,2).

Все пациенты подвергались радикальному хирургическому вмешательству (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка). У части больных были выполнены иммуногистохимические исследования, с определением показателей маркеров VEGFR, Ki-67, BCL-2 и p53

Среди *основных клинических характеристик* наблюдаемой когорты следует отметить следующее: Пол: мужчин было 170 (63,9%), женщин - 96 (36,1%).

Таблица 1

Возрастное распределение пациентов по полу в группах

Возраст, лет	Основная группа (n=168)			Контрольная группа (n=98)		
	М. n(%)	Ж. n(%)	Всего n(%)	М. n(%)	Ж. n(%)	Всего n(%)
21–30	2 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	3 (3,1%)
31–40	5 (3,0%)	3 (1,8%)	8 (4,8%)	5 (5,1%)	3 (3,1%)	8 (8,2%)
41–50	24 (14,3%)	11 (6,5%)	35 (20,8%)	20 (20,4%)	2 (2,0%)	22 (22,4%)
51–60	41 (24,4%)	22 (13,1%)	63 (37,5%)	20 (20,4%)	12 (12,2%)	32 (32,6%)
61–70	29 (17,3%)	30 (17,9%)	59 (35,1%)	25 (25,5%)	8 (8,2%)	33 (33,7%)
Всего	101 (60,1%)	67 (39,9%)	168 (100%)	72 (73,5%)	26 (26,5%)	98 (100%)

В основной группе доля женщин была статистически выше (36,9% против 23,5%), что позволяет рассматривать женский пол как потенциально благоприятный прогностический фактор. Возрастной диапазон колебался от 32 до 79 лет, средний возраст составил - $58,4 \pm 8,1$ года. Пациенты основной группы были в среднем моложе - $56,9 \pm 7,4$ лет против $61,2 \pm 6,5$ года в контрольной группе ($p < 0,05$). (см. табл. 1).

Таблица 2

Распределение пациентов по стадиям TNM

Стадия TNM	Основная группа (n=168)		Контрольная группа (n=98)	
	Абс.	%	Абс.	%
IIIa	144	85,7%	97	99,0%
IIIb	24	14,3%	1	1,0%
Всего	168	100%	98	100%

Пациенты с пятилетней и более выживаемостью достоверно реже предъявляли жалобы на рвоту (8,3% против 19,4%), субфебрилитет (6,5% против 16,3%) и пальпируемое образование в эпигастрии (4,2% против 16,3%), что указывает на меньшую выраженность опухолевого процесса и более раннее выявление. Снижение массы тела ≥ 5 кг отмечено у 56,0% больных основной группы и у 64,3% - сравнительной, тогда как дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$) более чем вдвое чаще встречался у невыживших (26,5% против 11,3%).

Функциональный статус был достоверно лучше в основной группе: ECOG 0–1 выявлялся у 87,5% против 64,3%, тогда как ECOG ≥ 2 - у 12,5% и 35,7% соответственно; ≥ 80 баллов по шкале Карновского отмечено у 74,4% долгоживущих против 53,1% в сравнительной группе. Средняя длительность жалоб до диагностики составила 4,2 месяца в основной группе и 6,1 месяца - в сравнительной, что подтверждает более позднее обращение пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Морфологическая верификация выполнена у 100% больных. Низкодифференцированная аденокарцинома являлась наиболее частым вариантом, при этом опухоли G1-G2 чаще встречались в группе с выживаемостью ≥ 5 лет, тогда как формы G3 преобладали у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Иммуногистохимическое исследование, выполненное у 40 пациентов, выявило повышенную экспрессию маркеров Ki-67, Bcl-2, VEGF и p53 при вирус-ассоциированной форме, что отражает высокую пролиферативную и ангиогенную активность опухоли.

Таблица 3

Распределение пациентов по типу выполненной операции

Вид хирургического вмешательства	Основная группа (n=168)		Контрольная группа (n=98)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гастрэктомия	148	88,1%	92	100,0%
Проксимальная субтотальная резекция	17	10,1%	3	3,1%
Дистальная субтотальная резекция	21	12,5%	3	3,1%
Операция по типу Льюиса	2	1,2%	2	2,0%
Всего	168	100%	98	100%

Операции по типу Льюиса проводились редко и с одинаковой частотой в обеих группах (по 2 случая), что соответствовало опухолям желудочно-пищеводного перехода и не оказывало самостоятельного влияния на отдалённый прогноз.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось с целью выявления экспрессии маркеров, отражающих основные биологические процессы опухолевого роста - пролиферацию, ангиогенез, апоптоз и антиапоптоз. В исследование были включены операционные биоптаты и резецированные препараты желудка у пациентов с морфологически верифицированным раком желудка, разделённых на три группы по длительности выживаемости: I - ≥ 10 лет после хирургического лечения, II - 5–10 лет, III - ≤ 5 лет. Общее количество исследованных наблюдений составило $n = 266$.

В третьей главе диссертации, «Изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей местно-распространённого рака желудка с учётом феномена длительной выживаемости», гистологическая диагностика рака желудка рассматривается как ключевой этап в постановке окончательного диагноза, определении биологического потенциала опухоли и выборе индивидуализированной терапии.

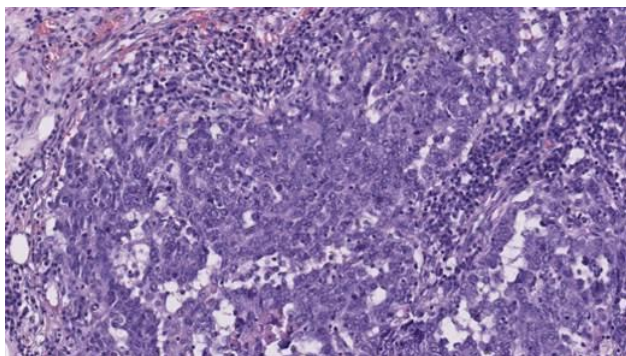


Рис. 1. Аденокарцинома кишечного типа. Регулярные железистые структуры, выстланные цилиндрическим эпителием с умеренной атипией ядер. Окраска по Г.Э., Ув. 200.

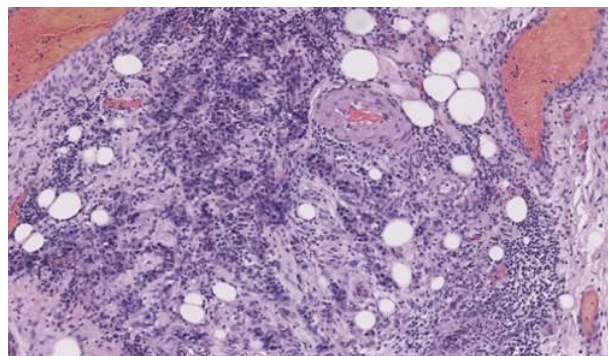


Рис. 2. Аденокарцинома кишечного типа. Отмечается умеренные лимфоидные инфильтраты, параваскулярные вакуолизации, сужение просвета сосудов, с изменениями эндотелиального слоя. Окраска по Г.Э., Ув. 200.

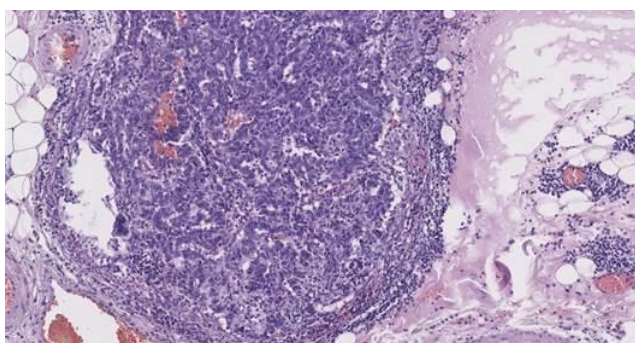


Рис. 3. Аденокарцинома смещенного типа. Наблюдается очаги инвазии в мышечный слой и подслизистые сосуды, периневральная инвазия. Окраска по Г.Э., Ув. 200.

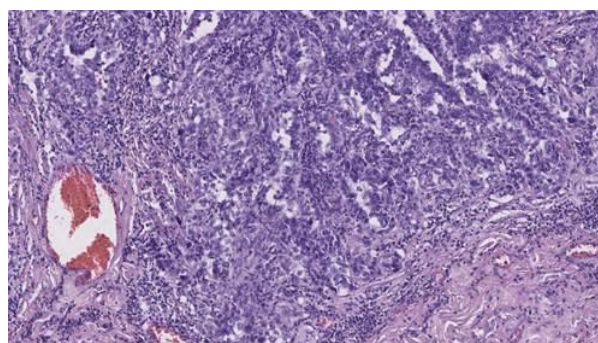


Рис. 4. Аденокарцинома кишечного типа. Умеренная атипия гиперхромных ядер, с грубозернистый цитологический хроматин. Окраска по Г.Э., Ув. 200.

В связи с этим морфологическое и иммуногистохимическое исследование занимает центральное место в системе комплексной оценки местнораспространённого рака желудка и служит основой для объективной интерпретации клинического течения и отдалённых результатов лечения. У пациентов с выживаемостью ≥ 10 лет преобладали высокодифференцированные аденокарциномы кишечного типа с ограниченной инвазией, низкой митотической активностью ($Ki-67 \leq 20\%$) и отсутствием сосудистой и периневральной инвазии. Отмечались признаки сохранённого противоопухолевого иммунного ответа, что определяло благоприятный прогноз.

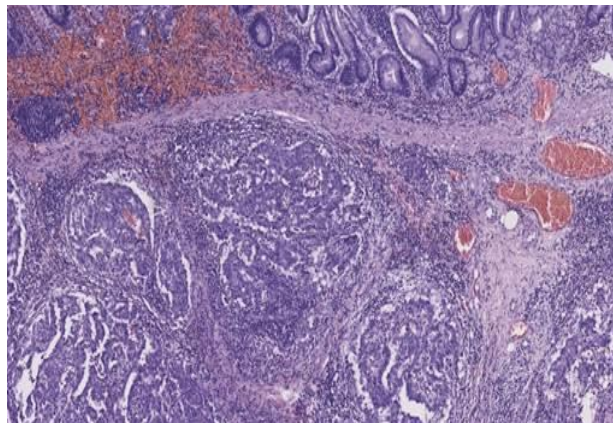


Рис. 5. Дифференцированная аденокарцинома смешанного типа. Выраженные полиморфные клетки, гиперхромией, множественными митозами и слабой способностью к формированию желез. Окраска по Г.Э., Ув. 200.

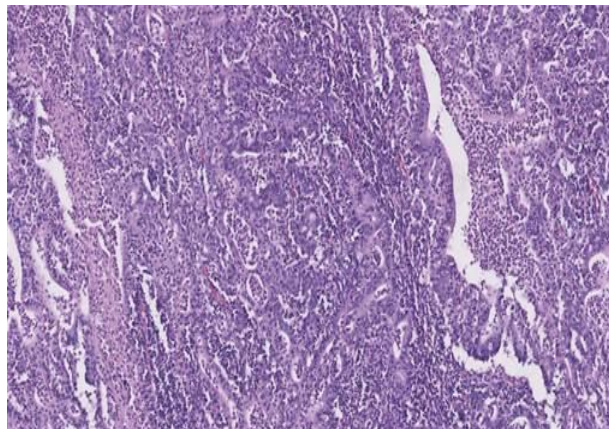


Рис. 6. Аденокарцинома кишечного типа. Инфильтративный тип роста с глубокой инвазией в мышечный и серозный слой стенки желудка. Окраска по Г.Э., Ув. 200.

В группе с выживаемостью 5–10 лет чаще выявлялись умеренно дифференцированные аденокарциномы кишечного и смешанного типа с умеренной пролиферативной активностью ($Ki-67$ до 40%) и локальной инвазией в мышечный слой, что соответствовало промежуточному биологическому потенциалу опухоли.

У пациентов, умерших в течение 5 лет после операции, преобладали низкодифференцированные и перстневидно-клеточные формы рака желудка, характеризующиеся инфильтративным ростом, глубокой инвазией, высокой митотической активностью и частым выявлением сосудистой и периневральной инвазии, что обуславливало неблагоприятный прогноз. (см. табл. 4)

Таблица 4

Морфологические и иммуногистохимические характеристики опухолей желудка в зависимости от длительности выживаемости

Показатель	Группа I (≥ 10 лет, $n = 62$)	Группа II (5–10 лет, $n = 106$)	Группа III (≤ 5 лет, $n = 98$)
Гистологи-ческий тип	Высоко-дифференцированная аденокарцинома кишечного типа	Умеренно дифференцированная аденокарцинома (кишечная / смешанная формы)	Низкодифференцированная или перстневидно-клеточная аденокарцинома (диффузный тип)
Тип роста опухоли	Преимущественно экзофитный, ограниченный	Смешанный (экзо- и эндофитный), умеренно инвазивный	Инфильтративный, диффузный, без чётких границ
Глубина инвазии	Слизистая и подслизистая слои	До мышечного слоя, единичные сосудистые инвазии	Глубокая инвазия до серозы, выраженная ангио- и периневральная инвазия
Дифференци-ровка клеток	Высокая (G1)	Средняя (G2)	Низкая (G3–G4)
Клеточная атипия	Слабо выражена, ядра овальные, умеренно гиперхромные	Умеренная, ядра полиморфные, гиперхромные	Резко выраженная, крупные полиморфные ядра, множественные митозы
Митотическая активность (Ki-67)	$\leq 20\%$	30–40%	$\geq 60\%$
Иммунная инфильтрация	Выраженная лимфоидная реакция, перитуморальные лимфоциты	Умеренная инфильтрация	Слабая или отсутствует
VEGFR (ангиогенез)	Сохранённая экспрессия (нормальная мембранная локализация)	Частичная потеря экспрессии	Полная утрата экспрессии (нарушение клеточной адгезии)
Bcl-2	Сильная экспрессия (признак кишечной дифференцировки)	Умеренная экспрессия	Отсутствует
p53	Норма или слабая экспрессия	Умеренная	Резко повышенная экспрессия
Стромальные изменения	Мягкая, умеренно фиброзная строма, активная лимфоидная реакция	Десмопластическая реакция, очаговый фиброз	Плотная, склерозированная строма, участки некроза
Прогностичес-кая оценка	Благоприятная	Промежуточная	Неблагоприятная

Для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики используются иммуногистохимические (ИГХ) маркеры: VEGFR, Ki-67, BCL-2 и p53 у 40 пациентов при местнораспространённом раке желудка.

Ниже представлен научно-морфологический анализ экспрессии этих отдельных маркеров в трёх группах больных раком желудка,

стратифицированных по длительности выживаемости. Маркер VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) является ключевым регулятором опухолевого ангиогенеза и отражает способность опухоли к неоангиогенезу, росту и метастазированию. (см. табл. 5)

Таблица 5

Иммуногистохимические показатели у пациенток в группах

№	Иммуногистохимические индексы	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=98)
1	p53, ген супрессор	20	20
2	BCL-2, индекс апоптоза	20	20
3	Ki-67, индекс пролиферации	20	20
4	VEGFR, сосудистый эндотелиальный фактор роста	20	20

У пациентов группы I (≥ 10 лет выживаемости) экспрессия Ki-67 была низкой - индекс пролиферации составлял в среднем 10–20%. Положительные ядра выявлялись преимущественно по периферии железистых структур. Низкий уровень Ki-67 коррелировал с высокой степенью дифференцировки и ограниченной инвазией опухоли (рис. 3.7).

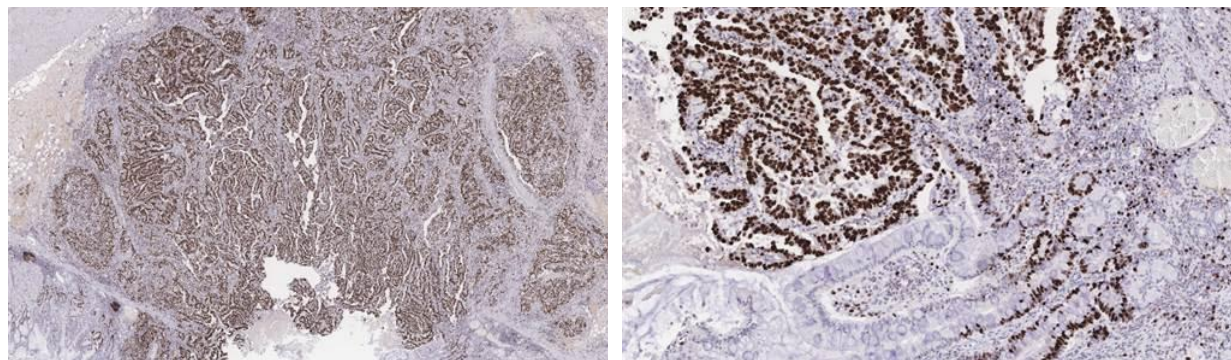


Рис. 7. Низкая экспрессия маркера Ki-67 у пациентов группы I (≥ 10 лет). ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 100$. Анализ QuPath v.0.5.0. Позитивные клетки выделены коричневым цветом.

У пациентов группы II (5–10 лет) индекс пролиферации составлял 30–40%. Положительные клетки распределялись неравномерно, с очагами повышенной активности. Отмечалась умеренная связь между уровнем Ki-67 и глубиной инвазии (рис. 3.8).

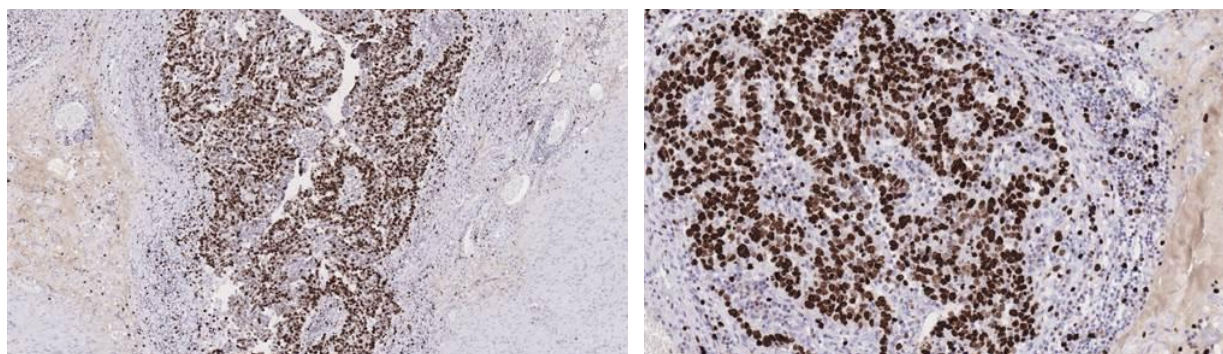


Рис. 8. Умеренная экспрессия маркера Ki-67 у пациентов группы II (5–10 лет), 33,57%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 100$. Анализ QuPath v.0.5.0.

У пациентов группы III (≤ 5 лет) выявлена высокая экспрессия Ki-67 - в среднем 60–80%. Положительные ядра диффузно заполняли почти весь опухолевый массив, что свидетельствует о выраженной митотической активности и агрессивном биологическом потенциале опухоли (рис. 3.9).

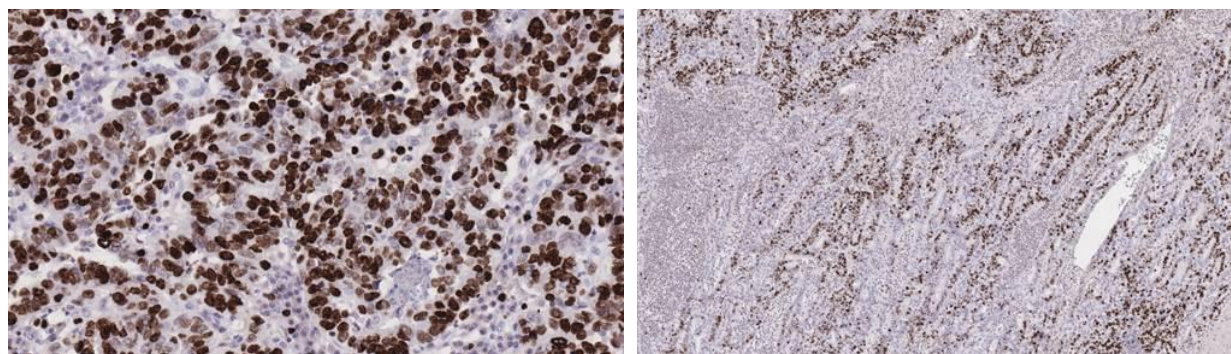


Рис. 9. Высокая экспрессия маркера Ki-67 у пациентов группы III (≤ 5 лет), 73,55%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 200$. Анализ QuPath v.0.5.0.

Таблица 6

Количественные показатели экспрессии Ki-67 по данным программы QuPath

Показатель	Группа I (≥ 10 лет)	Группа II (5–10 лет)	Группа III (≤ 5 лет)
Общее количество клеток	1924	1716	1932
Позитивные клетки	196	576	1421
Негативные клетки	1728	1140	511
Положительная экспрессия	10,18%	33,57%	73,55%
Общая площадь (px ²)	396 545	381 594	412 452

У пациентов группы I (≥ 10 лет) экспрессия VEGFR была слабой - преимущественно в эндотелиальных клетках микрососудов и единичных опухолевых клетках. Количество сосудов ограниченное, структура упорядоченная (рис. 3.10).

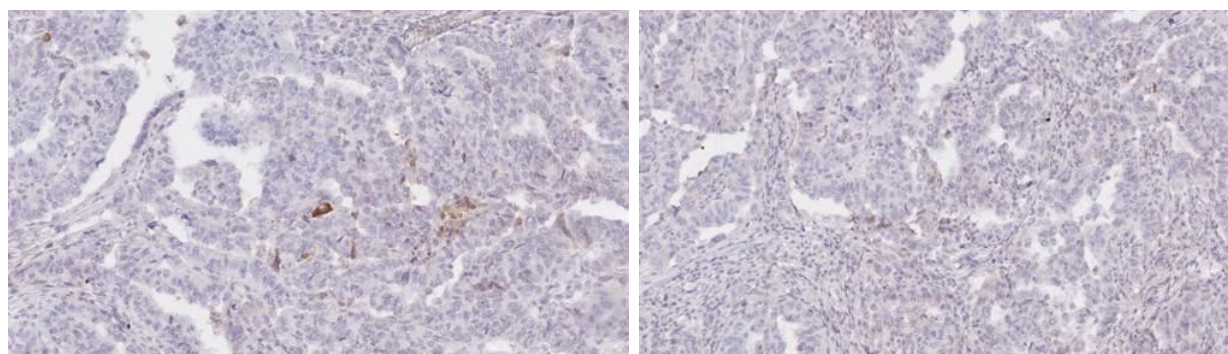


Рис. 10. Слабая экспрессия VEGFR у пациентов группы I (≥ 10 лет), 25,77%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 100$. Анализ QuPath v.0.5.0.

Позитивные клетки выделены коричневым цветом.

У пациентов группы II (5–10 лет) наблюдалась умеренная экспрессия VEGFR как в эндотелии, так и в опухолевых клетках. Отмечалось увеличение

микрососудистой плотности (MVD) преимущественно в периферических участках опухоли (рис. 3.11).

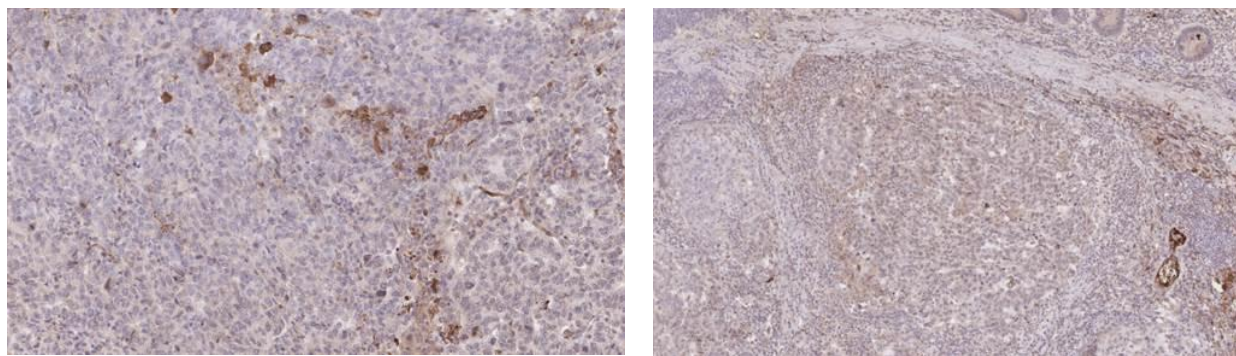


Рис. 11. Умеренная экспрессия VEGFR у пациентов группы II (5–10 лет), 37,09%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. ×100. Анализ QuPath v.0.5.0.

У пациентов группы III (≤ 5 лет) выявлена выраженная гиперэкспрессия VEGFR в большинстве опухолевых клеток и эндотелии новообразованных сосудов. Морфологически определялись многочисленные тонкостенные неравномерно расширенные сосуды. Высокий уровень неоангиогенеза способствовал быстрому прогрессированию и метастазированию (рис. 3.12).

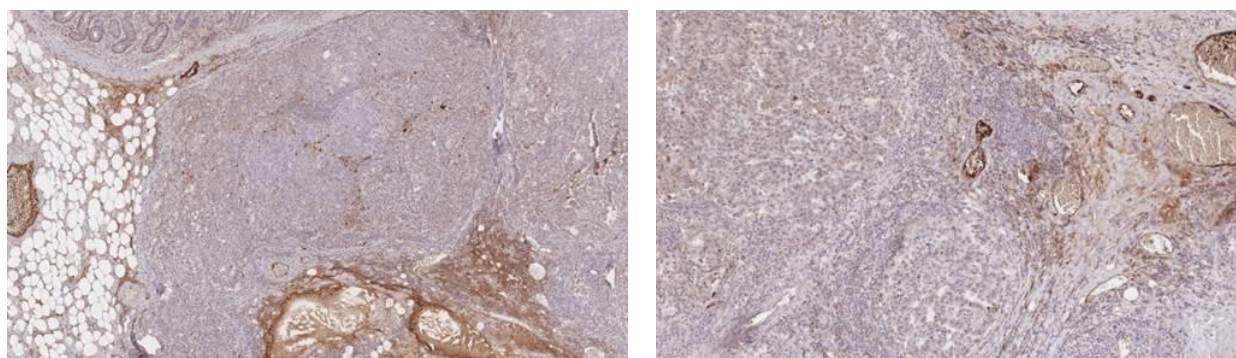


Рис. 12. Выраженная экспрессия VEGFR у пациентов группы III (≤ 5 лет), 58,38%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. ×100. Анализ QuPath v.0.5.0.

Таблица 7

Количественные показатели экспрессии VEGFR по данным программы QuPath

Показатель	Группа I (≥ 10 лет)	Группа II (5–10 лет)	Группа III (≤ 5 лет)
Общее количество клеток	225	248	322
Позитивные клетки	58	92	188
Негативные клетки	167	156	134
Положительная экспрессия	25,77%	37,09%	58,38%
Общая площадь (px ²)	408 324	410 334	412 264

У пациентов группы I (≥ 10 лет) экспрессия p53 была низкой или отсутствовала - положительная реакция наблюдалась менее чем в 10–15% клеток, что отражало сохранённую функцию гена-супрессора и низкую мутационную нагрузку (рис. 3.13).

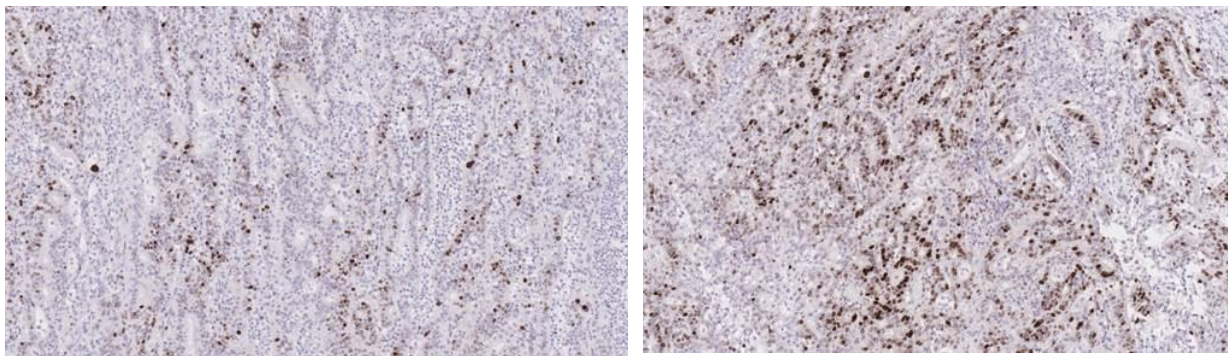


Рис. 13. Низкая экспрессия p53 у пациентов группы I (≥ 10 лет), 13,54%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 100$. Анализ QuPath v.0.5.0. Позитивные клетки выделены коричневым цветом.

У пациентов группы II (5–10 лет) наблюдалась умеренная экспрессия p53 - 30–50% положительных ядер. Подобный уровень указывал на частичную инактивацию гена и нестабильность клеточного цикла (рис. 3.14).

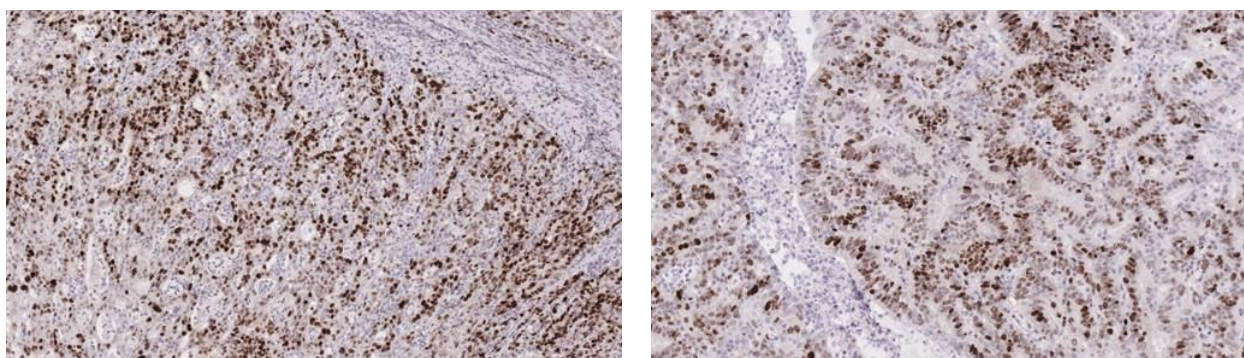


Рис. 14. Умеренная экспрессия p53 у пациентов группы II (5–10 лет), 42,30%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 100$. Анализ QuPath v.0.5.0.

У пациентов группы III (≤ 5 лет) выявлялась выраженная гиперэкспрессия p53 - 60–90% положительных ядер, что свидетельствовало о накоплении мутантных форм белка. Это сопровождалось усилением анаплазии, нарушением апоптоза и быстрым опухолевым ростом (рис. 3.15).

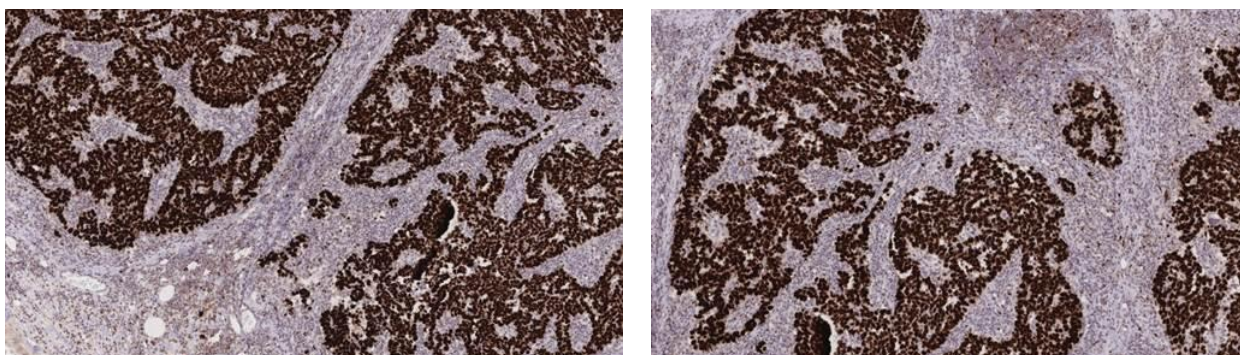


Рис. 15. Гиперэкспрессия p53 у пациентов группы III (≤ 5 лет), 76,07%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 100$. Анализ QuPath v.0.5.0.

Таблица 8

Количественные показатели экспрессии p53 по данным программы QuPath

Показатель	Группа I (≥10 лет)	Группа II (5–10 лет)	Группа III (≤5 лет)
Общее количество клеток	384	364	326
Позитивные клетки	52	154	248
Негативные клетки	332	210	78
Положительная экспрессия	13,54%	42,30%	76,07%
Общая площадь (px ²)	426 128	413 214	393 412

У пациентов группы I (≥10 лет) наблюдалась слабая цитоплазматическая экспрессия Bcl-2 — в 16–20% клеток. Баланс между пролиферацией и апоптозом был сохранён, что соответствовало медленному росту опухоли (рис. 3.16).

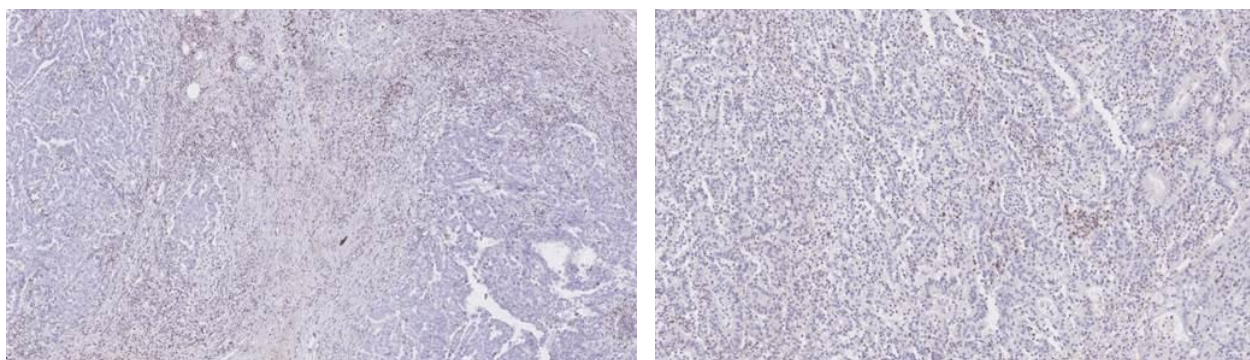


Рис. 16. Слабая экспрессия Bcl-2 у пациентов группы I (≥10 лет), 16,71%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. ×100. Анализ QuPath v.0.5.0. Позитивные клетки выделены коричневым цветом.

У пациентов группы II (5–10 лет) экспрессия Bcl-2 была повышена - 40–60% положительных клеток, особенно в инвазивных участках. Это отражало компенсаторное усиление антиапоптотических механизмов (рис. 3.17).

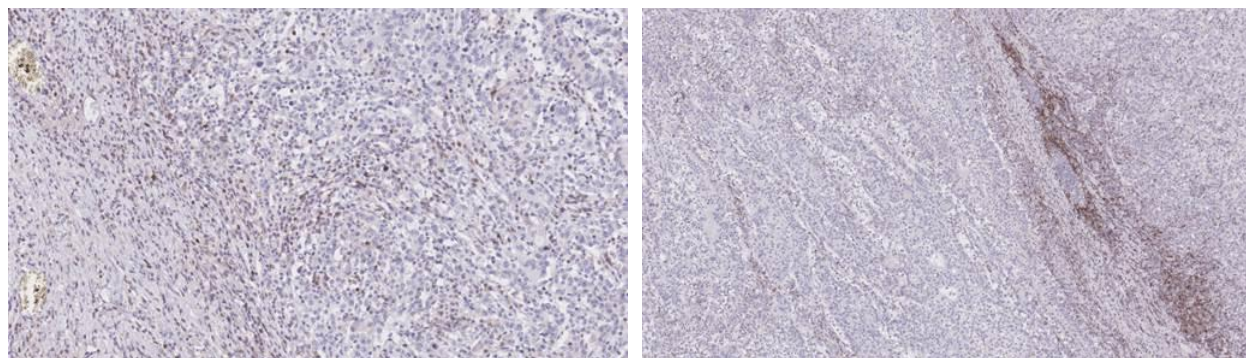


Рис. 17. Умеренная экспрессия Bcl-2 у пациентов группы II (5–10 лет), 46,96%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. ×100. Анализ QuPath v.0.5.0.

У пациентов группы III (≤ 5 лет) выявлена резко выраженная экспрессия Bcl-2 - до 80–90% клеток, нередко сочетавшаяся с высоким Ki-67 и гиперэкспрессией p53. Такое сочетание указывает на формирование «пролиферативно-резистентного фенотипа», при котором опухолевые клетки активно делятся, но не подвергаются апоптозу (рис. 3.18).

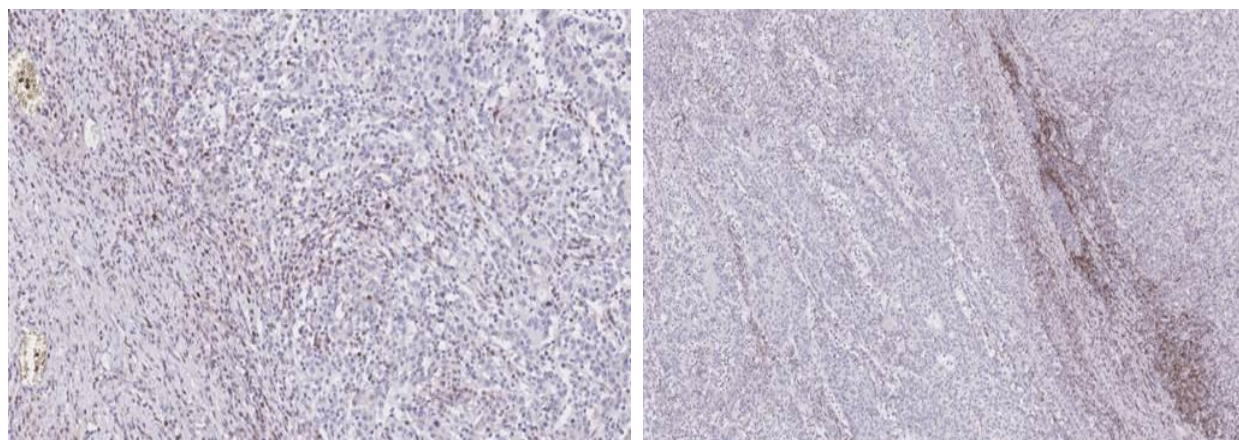


Рис. 18. Выраженная экспрессия Bcl-2 у пациентов группы III (≤ 5 лет), 80,82%. ИГХ, хромоген DAB. Ув. $\times 100$. Анализ QuPath v.0.5.0.

Гиперэкспрессия Bcl-2 в сочетании с высоким Ki-67 и мутантным p53 является морфологическим признаком крайне неблагоприятного прогноза и минимальной выживаемости. (см. табл. 9)

Таблица 9

Количественные показатели экспрессии Bcl-2 по данным программы QuPath

Показатель	Группа I (≥ 10 лет)	Группа II (5–10 лет)	Группа III (≤ 5 лет)
Общее количество клеток	742	1248	1194
Позитивные клетки	124	586	965
Негативные клетки	618	662	229
Положительная экспрессия	16,71%	46,96%	80,82%
Общая площадь (px ²)	407 314	412 612	411 426

Обобщённые данные по экспрессии маркеров Ki-67, VEGFR, p53 и Bcl-2 подтверждают наличие выраженной градиентной зависимости биологической активности опухоли от длительности выживаемости, что представлено в таблице 7.

Таблица 10

Иммуногистохимическая характеристика опухолей желудка в зависимости от длительности выживаемости

Группа	Ki-67	VGFR	p53	Bcl-2	Интерпретация
I (≥ 10 лет)	низкий ($\leq 20\%$)	слабый	низкий	слабый	Опухоль низкой пролиферативной активности, сдержанный ангиогенез, сохранённый апоптоз
II (5–10 лет)	умеренный (30–40%)	умеренный	средний	умеренный	Умеренно агрессивная форма с частичной потерей контроля апоптоза
III (≤ 5 лет)	высокий ($\geq 60\%$)	выраженный	высокий	высокий	Агрессивный фенотип с активной пролиферацией, ангиогенезом и блокадой апоптоза

В четвертой главе диссертации, «Анализ факторов прогноза результатов хирургического лечения местнораспространенного рака желудка», были изучены показатели выживаемости в зависимости от применяемых методов лечения.

Нами изучены прогностические факторы у больных местнораспространённым раком желудка в зависимости от линикоморфологических и хирургических особенностей, а также отдалённые результаты в связи с экспрессией иммуногистохимических маркеров p53, Ki-67, BCL-2 и VEGFR.

Наиболее высокие показатели выживаемости отмечены после органосохраняющих операций. Кумулятивная выживаемость после дистальной субтотальной резекции составила $96,8 \pm 3,2\%$ (медиана $87,2 \pm 1,1$ мес.), после проксимальной субтотальной резекции - $91,2 \pm 5,5\%$ (медиана $27,5 \pm 2,1$ мес.), после гастрэктомии - $76,9 \pm 3,8\%$ (медиана $67,6 \pm 8,7$ мес.). Показатели 3-, 5- и 10-летней выживаемости после дистальной резекции составили 81,0%, 62,0% и 38,0%; после проксимальной - 88,3%, 70,6% и 41,2%; после гастрэктомии - 66,4%, 54,9% и 22,2% соответственно. Различия статистически достоверны ($\chi^2=0,07$; $p=0,003$; рис. 19).

При анализе объёма оперативного вмешательства кумулятивная выживаемость после стандартных операций составила $72,4 \pm 44,4\%$ (медиана $62,0 \pm 6,0$ мес.), после расширенных - $95,9 \pm 2,3\%$ (медиана $100,0 \pm 27,3$ мес.), после расширенно-комбинированных - $90,0 \pm 8,2\%$ (медиана $70,4 \pm 6,0$ мес.). Показатели 3-, 5- и 10-летней выживаемости составили соответственно 69,5%, 54,9% и 27,2%; 85,8%, 78,6% и 28,6%; 65,4%, 57,3% и 20,0%. Более низкие результаты после расширенно-комбинированных операций обусловлены распространённостью опухолевого процесса. Различия достоверны ($\chi^2=2,34$; $p=0,02$; рис. 20–21).

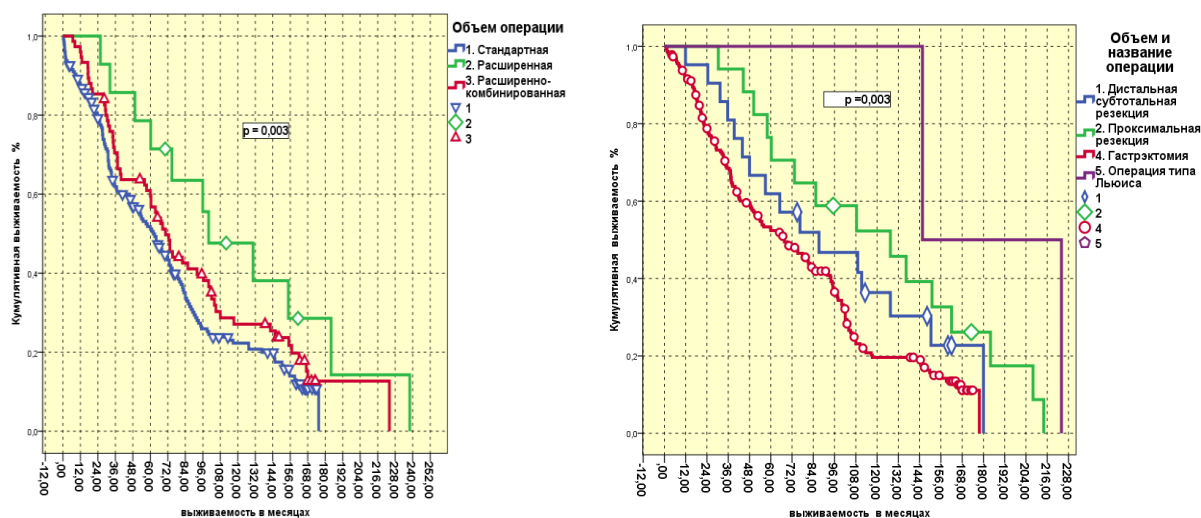


Рис. 20–21. Кумулятивная выживаемость больных местнораспространённым раком желудка в зависимости от объёма и вида оперативного вмешательства.

Особый научный интерес в нашем исследовании представляла морфологическая классификация рака желудка по Lauren. Анализ показал значимое влияние морфологического типа опухоли на отдалённые результаты лечения. Наиболее благоприятные показатели выживаемости отмечены при кишечном типе рака желудка: 5-летняя выживаемость составила 48,5%, 10-летняя - 21,3%, тогда как в группе сравнения подобные результаты отсутствовали. При диффузном типе 5-летняя выживаемость составила 19,7% (табл. 11).

Таблица 11.
Показатели выживаемости больных местнораспространённым раком желудка в зависимости от морфологического типа по Lauren.

Показатель	Кишечный тип основная группа	Кишечный тип контрольная группа	Диффузный тип основная группа	Диффузный тип контрольная группа
1-летняя выживаемость	93,8%	58,3%	78,6%	41,2%
3-летняя выживаемость	71,4%	11,6%	42,3%	0%
5-летняя выживаемость	48,5%	0%	19,7%	0%
10-летняя выживаемость	21,3%	0%	5,1%	0%
Средняя выживаемость (месяцы)	108,6 ± 7,9	32,4 ± 4,8	71,5 ± 6,4	-
Медиана (месяцы)	94,7	28,6	51,3	15,4

Для оценки прогностической значимости ИГХ маркеров из основной и контрольной групп было выделено по 20 пациентов. Исследовались четыре маркера: VEGFR, Ki-67, BCL-2 и p53. Пациенты каждой группы разделялись на три подгруппы по уровню экспрессии маркера: высокая, умеренная и низкая.

VEGFR. В основной группе при высокой экспрессии VEGFR кумулятивная выживаемость составила $88,0 \pm 4,4\%$ (медиана $62,7 \pm 6,9$ мес.), при умеренной - $89,6 \pm 7,6\%$ (медиана $42,8 \pm 7,8$ мес.), при низкой - $95,6 \pm 4,1\%$ (медиана $74,4 \pm 10,0$ мес.; $\chi^2=13,359$, $p=0,001$). В контрольной группе при высокой экспрессии - $11,8 \pm 1,5\%$ (медиана $12,2 \pm 1,7$ мес.), при умеренной - $22,5 \pm 1,9\%$ (медиана $22,0 \pm 1,2$ мес.), при низкой - $30,0 \pm 2,5\%$ (медиана $26,3 \pm 1,6$ мес.; $\chi^2=25,173$, $p=0,001$). В обеих группах высокая экспрессия VEGFR достоверно ассоциировалась с худшими показателями выживаемости (рис. 22,23).

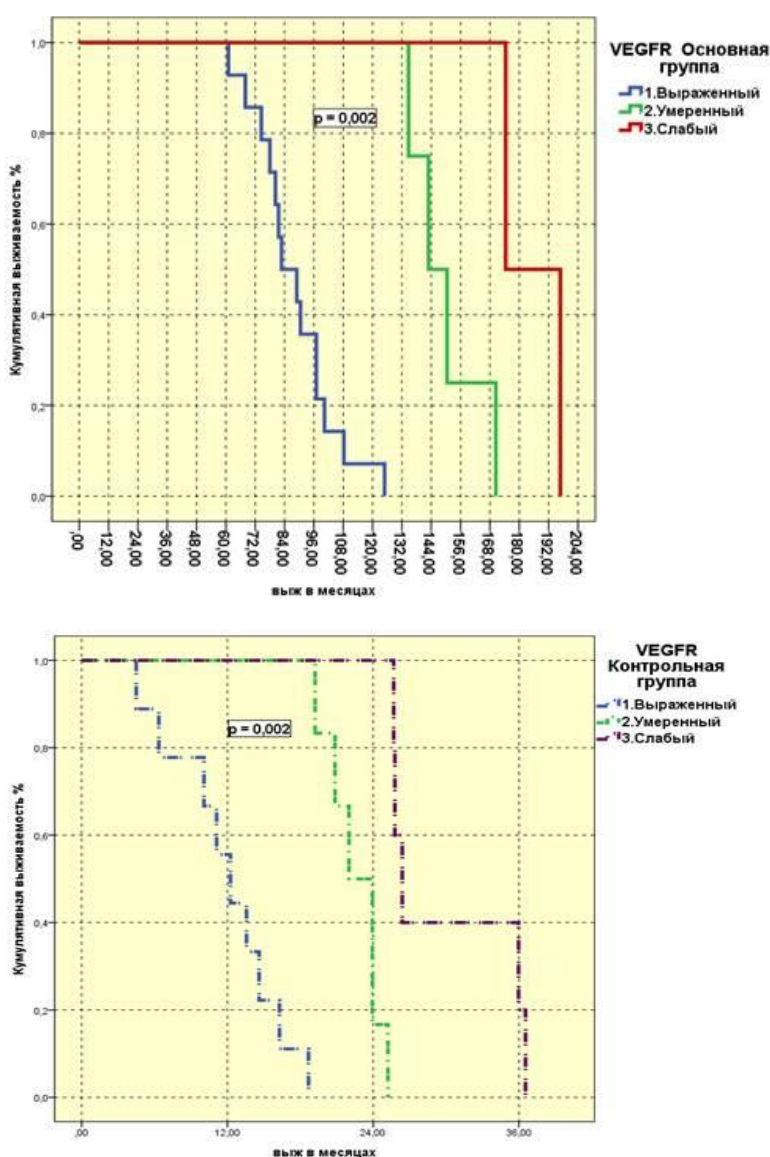


Рис. 22–23. Кумулятивная выживаемость больных местнораспространённым раком желудка в зависимости от уровня экспрессии VEGFR в основной и контрольной группах.

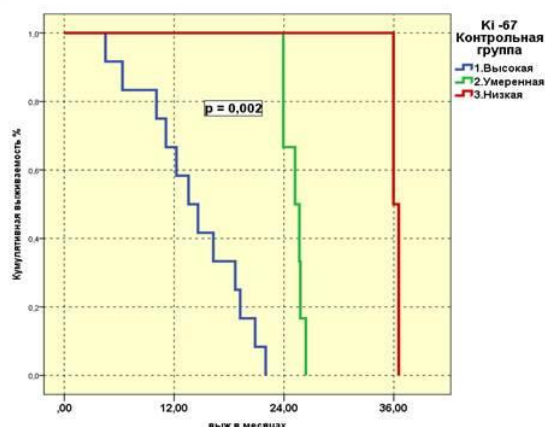
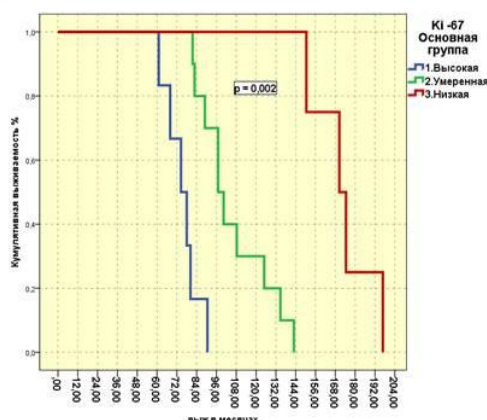


Рис. 24–25. Кумулятивная выживаемость больных местнораспространённым раком желудка в зависимости от уровня экспрессии Ki-67 в основной и контрольной группах.

BCL-2. В основной группе при высокой экспрессии BCL-2 кумулятивная выживаемость составила $85,2 \pm 3,7\%$ (медиана $82,7 \pm 5,2$ мес.), при умеренной — $88,3 \pm 7,7\%$ (медиана $42,8 \pm 8,9$ мес.), при низкой — $90,6 \pm 9,1\%$ (медиана $174,4 \pm 1,4$ мес.; $\chi^2=22,845$, $p=0,001$). В контрольной группе при высокой экспрессии — $17,0 \pm 2,0\%$ (медиана $11,1 \pm 1,3$ мес.), при умеренной — $20,1 \pm 1,0\%$ (медиана $19,2 \pm 1,3$ мес.), при низкой — $29,2 \pm 2,2\%$ (медиана $25,7 \pm 1,4$ мес.; $\chi^2=19,929$, $p=0,001$). По мере увеличения экспрессии BCL-2 показатели выживаемости снижались в обеих группах (рис. 26–27).

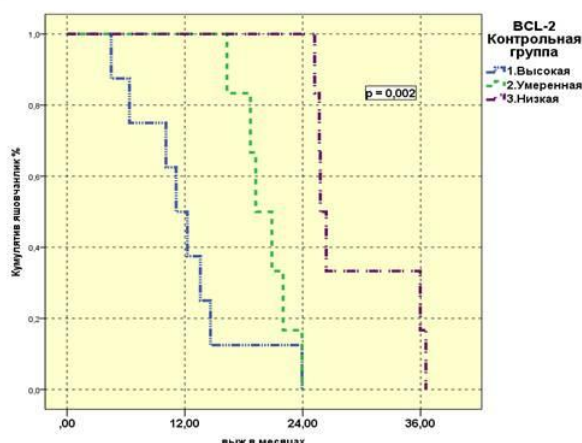
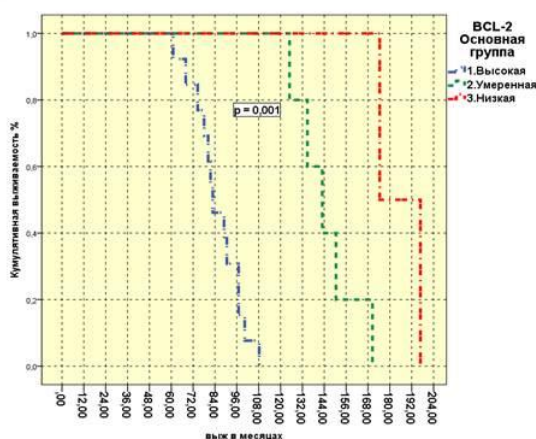


Рис. 26–27. Кумулятивная выживаемость больных местнораспространённым раком желудка в зависимости от уровня экспрессии BCL-2 в основной и контрольной группах

p53. В основной группе при высокой экспрессии p53 кумулятивная выживаемость составила $77,0 \pm 3,2\%$ (медиана $78,0 \pm 4,0$ мес.), при умеренной — $86,0 \pm 7,5\%$ (медиана $108,2 \pm 11,8$ мес.), при низкой — $92,3 \pm 8,1\%$ (медиана $114,4 \pm 3,2$ мес.; $\chi^2=17,051$, $p=0,001$). В контрольной группе при высокой экспрессии — $15,5 \pm 1,6\%$ (медиана $14,6 \pm 2,5$ мес.), при умеренной — $25,7 \pm 1,2\%$ (медиана $25,6 \pm 1,2$ мес.), при низкой — $36,2 \pm 1,2\%$ (медиана $35,9 \pm 1,0$ мес.; $\chi^2=15,061$, $p=0,001$). Погодовая выживаемость соответствовала аналогичной закономерности (рис.28,29.).

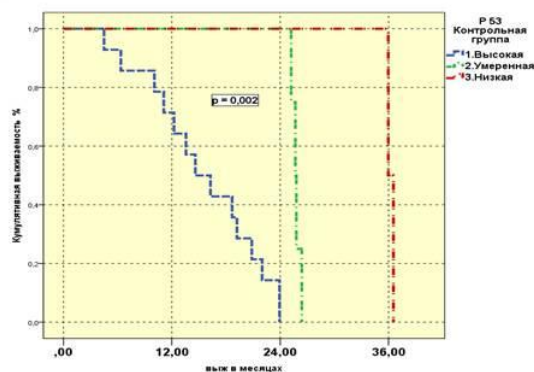
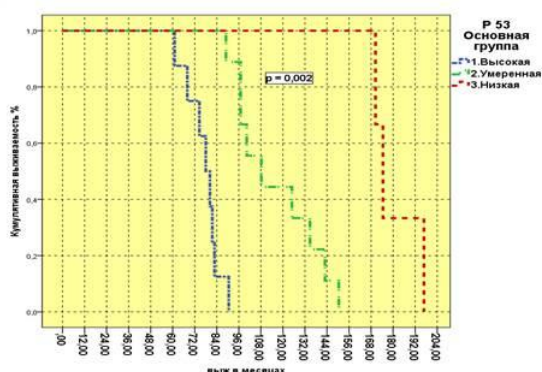


Рис. 28–29. Кумулятивная выживаемость больных местнораспространённым раком желудка в зависимости от уровня экспрессии p53 в основной и контрольной группах.

В главе представлен комплексный анализ отдалённых результатов лечения больных местнораспространённым раком желудка с учётом клинических, морфологических, хирургических и иммуногистохимических факторов прогноза. Установлено, что показатели выживаемости достоверно зависят от пола и возраста пациентов, морфологического типа опухоли, её локализации и объёма хирургического вмешательства. Наиболее благоприятные отдалённые результаты отмечены у пациентов женского пола в возрасте 45–60 лет, при кишечном типе опухоли, высокой и умеренной степени дифференцировки, а также при выполнении органосохраняющих операций. Гастрэктомия и расширенно-комбинированные вмешательства ассоциированы с худшими показателями отдалённой выживаемости. Показано, что высокая экспрессия маркеров Ki-67, VEGFR, p53 и BCL-2 является неблагоприятным прогностическим признаком и отражает агрессивный биологический потенциал опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Мультидисциплинарный подход в прогнозировании течения местно-распространенного рака желудка» сформулированы следующие выводы:

1. При местнораспространённом раке желудка 5- и 10-летняя выживаемость у женщин составила соответственно 73,0% и 27,0%, у мужчин - 54,6% и 8,8%, при этом наибольшая выживаемость наблюдалась в возрастной группе 45–60 лет (медиана - 94,7 мес), а при проксимальной локализации опухоли 10-летняя выживаемость достигала 33,3% ($p < 0,05$);

2. При кишечном типе по Lauren 5- и 10-летняя выживаемость составила 48,5% и 21,3% (медиана - 94,7 мес), при диффузном типе - 19,7% и 5,1% (медиана - 51,3 мес), при опухолях G1-G2 медиана выживаемости достигала 98,4 мес, тогда как при G3 не превышала 43,6 мес ($p = 0,001$);

3. Установлено, что при выполнении R0-резекции и D2-лимфодиссекции 10-летняя выживаемость после дистальной субтотальной резекции составила 38,0%, после проксимальной резекции - 41,2%, после гастрэктомии - 22,2% ($p = 0,003$);

4. При высокой экспрессии VEGFR выживаемость снижалась до 11,8%, при низкой экспрессии достигала 30,0%; при высокой экспрессии Ki-67 выживаемость снижалась до 14,1%, при низкой - достигала 90,0%, а высокая экспрессия p53 и BCL-2 была связана с сокращением медианы выживаемости до 11–15 месяцев ($p < 0,01$).

5. При комплексной оценке клинических, морфологических, хирургических и иммуногистохимических факторов неблагоприятный прогноз ассоциирован с мужским полом, возрастом старше 60 лет, диффузным типом по Lauren, G3, стадией IIIb и высокой экспрессией Ki-67, VEGFR, p53 и BCL-2, тогда как благоприятный прогноз связан с кишечным типом, G1–G2 и радикальным хирургическим лечением.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.08
ON AWARDING ACADEMIC DEGREES
AT TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

AZIZIY AZIZKHAN ABDULLAEVICH

**MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO PREDICTING THE
COURSE OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER**

14.00.14 – Oncology

**ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
DISSERTATION ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2026

The dissertation topic for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) was registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2024.1.PhD/Tib4292

The doctoral dissertation has been prepared at the Centre for the development of professional qualification of medical workers.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tashmeduni.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific mentor:	Gafur – Axunov Mirza Aliyevich Doctor of Medical Sciences, professor
Official opponents:	Khudoyarov Sanjarbek Sarvarovich Doctor of Medical Sciences Gulamov Olim Mirzokhitovich Doctor of Medical Sciences
Leading organization:	Samarkand State Medical University

The dissertation defense will take place on «____» _____ 2026 at _____ hours at the meeting of the Scientific council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.08 at Tashkent State Medical University (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: info@tashmeduni.uz).

The dissertation is can be found at the Information and Resource Center of Tashkent State Medical University (registration number No. ____). Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was sent out «____» _____ 2026 y.
(mailing report № ____ on «____» _____ 2026 y).

G.A. Yusupalieva
Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

L.R. Sultanova
Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of philosophy

N.M. Juraeva
Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of the study

The purpose of the study was to analyze the clinical, morphological and molecular-biological predictors of long-term survival in patients with locally advanced gastric cancer stage IIIA–IIIB using a multidisciplinary approach.

The object of the study

The study included 266 patients with morphologically verified locally advanced gastric cancer stage IIIA–IIIB who underwent surgical treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Republic of Uzbekistan between 2000 and 2010. Patients with long-term survival of 5 and 10 years or more were retrospectively identified and compared with a control group of patients with survival less than 5 years.

The scientific novelty of the study

it has been proven that in locally advanced gastric cancer stages IIIa–IIIb, 5-year and longer survival is observed in 63.2% of patients and is significantly associated with female sex, patient age under 60 years, Lauren intestinal type, and highly/moderately differentiated tumors ($p < 0.05$);

it has been proven that Lauren diffuse type, infiltrative growth forms of Borrmann types III–IV, and poorly differentiated tumors (G3) are characterized by high invasiveness, early lymphogenous dissemination, and a decrease in median survival to 24.5 months;

it has been substantiated that high expression of the immunohistochemical markers Ki-67, VEGFR, p53, and Bcl-2 is significantly associated with decreased overall and recurrence-free survival, and also plays an important role in the formation of an aggressive proliferative-angiogenic phenotype ($p < 0.05$);

it has been proven that comprehensive assessment of the clinical-morphological and immunohistochemical characteristics of the tumor in locally advanced gastric cancer makes it possible to perform prognostic stratification of patients and more accurately predict the long-term results of surgical treatment.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results devoted to the multidisciplinary approach in predicting the course of locally advanced gastric cancer, methodological recommendations entitled “Prognostic Factors of Locally Advanced Gastric Cancer” were developed and approved by the Scientific Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (Protocol No. 55, dated October 29, 2025).

The developed approach is based on the proven concept that long-term survival in patients with stage IIIA–IIIB locally advanced gastric cancer depends not only on the stage of the tumor process, but also on a complex of clinical and morphological factors, including patient age and sex, Borrmann tumor growth type, Lauren histological classification, degree of differentiation, and depth of invasion, allowing identification of prognostically different clinical groups.

The proposed approach was introduced into clinical practice according to the order of the Fergana branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology dated November 10, 2025, No. 19, and the order of the Khorezm branch of the same center dated November 11, 2025, No. 138-1. The implementation was confirmed by the conclusion of the Scientific and

Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 12, 2026, No. 01/28.

Implementation of the proposed clinical and morphological stratification system improved early identification of high-risk patient groups, increased the validity of treatment strategy selection, and reduced the frequency of unjustified surgical interventions, thereby contributing to improved quality of life and reduced disability among patients.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Азизий А.А., Абдихакимов А.Н., Гафур-Охунов М.А. Какой объём резекционной операции обеспечивает 5- и 10-летнюю выживаемость при местнораспространённом и диссеминированном раке желудка // *O'zbekiston xirurgiyasi*. – 2024. – №4. – С. 110–113. (14.00.00.№9)

2. Азизий А.А., Гафур-Охунов М.А., Абдихакимов А.Н. Прогностические факторы долгосрочной выживаемости при радикальном лечении рака желудка у пациентов зрелого возраста // *Евразийский вестник педиатрии*. – 2024. – №1(19). – С. 53–59. (14.00.00, №16)

<https://tashpmi.uz/nauka/nauchnye-zhurnaly/zhurnal-evrazijskij-vestnik-pediatric/>

3. Абдихакимов А.Н., Азизий А.А., Гафур-Охунов М.А. Долгосрочные исходы хирургического лечения местнораспространённого рака желудка // *O'zbekiston xirurgiyasi*. – 2025. – №2. – С. 86–91. (14.00.00.№9)

4. Азизий А.А., Абдихакимов А.Н., Алиев Р., Гафур-Охунов М.А., Шукурова М.А. Совершенствование системы оказания экстренной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // *O'zbekiston tibbiyot jurnali*. – 2026. - №3. - С. 247–257. (14.00.00. №8.)

<https://doi.org/10.64156/mju.9190>

5. Abdikhakimov A.N., Aliev R.A., Aziziy A.A., Mirzaev H.M., Mutalov H.I., Ergashev Sh.K. High and Ultra-High Anastomoses in Esophagogastric Junction Cancer with Extended Esophageal Involvement // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2026. - 16(4). – С. 2205-2208. (14.00.00, №2)

<http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20261604.135.html>

6. Aziziy A. A., Abdikhakimov A. N., Abdikhakimov U. N., Abdikhakimova M.I., Aliev R. A., Gafur-Okhunov M. A., Kasymova A. A., Mirzaev Kh. M., Mutalov Kh. I., Shukurova M. A., Yusupbekov A. A., Ergashev Sh. K. impact of specialized oncology centers on emergency surgical outcomes in patients with complicated malignancies // *Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing*. – 2026. Volume 4, Issue 4. – С 164-177.

<https://webofjournals.com/index.php/5/article/view/6310/6337>

II бўлим (II часть; part II)

7. Абдихакимов А.Н., Азизий А.А., Абдихакимов У.Н., Алиев Р.А. Основные показатели рака желудка в Ташкентской области // *Евразийский онкологический журнал*. – 2024. – Т.12, №2 (прил.). – С. 492.

https://recipe.by/wp-content/uploads/2025/01/YEL_OnkoTezisy_2024-finalnaya-versiya.pdf

8. Aziziy A.A., Gafur-Okhunov M.A., Abdikhakimov A.N. Sex characteristics of patients with locally advanced gastric cancer who achieved 10-year survival // *1st EduVision: Global Innovations in Learning and Teaching Conference*. – 2025. – P. 92–94.

<https://euro-conferences.org/index.php/eduvision/article/view/213/189>

9. Aziziy A.A., Gafur-Okhunov M.A., Abdikhakimov A.N., Abdikhakimov U.N. Optimizing the volume of resection intervention: achieving long-term survival in locally advanced and disseminated gastric cancer // *X International Scientific and Practical Conference*. – Zagreb, 2025. – P. 84–87.

<https://isg-konf.com/wp-content/uploads/2025/03/BUSINESS-DEVELOPMENT-CHALLENGES-PRIORITIES-REALITIES-AND-PROSPECTS.pdf>

10. Азизий А.А., Абдихакимов А.Н., Гафур-Охунов М.А. Половые особенности пациентов с местнораспространённым раком желудка, переживших более 10 лет после лечения // *1st EduVision Conference*. – 2025. – С. 416–417. <https://euro-conferences.org/index.php/eduvision/article/view/213/189>

11. Aziziy A.A., Abdikhakimov A.N. Clinicopathological factors associated with 10-year survival following radical surgery for gastric cancer // *International Conference on Medicine & Agriculture*. – 2026. – Vol. 2, No. 7. – P. 41–43. <https://doi.org/10.5281/zenodo.21701020>

12. Aziziy A.A., Abdikhakimov A.N., Abdikhakimov U.N., Abdikhakimova M.I., Aliev R.A., Gafur-Okhunov M.A., Kasymov A.A., Mirzaev Kh.M., Mutalov Kh.I., Shukurova M.A., Yusupbekov A.A., Ergashev Sh.K. Long-term outcomes of radical surgical treatment in patients with locally advanced gastric cancer // *Scottish International Conference on Multidisciplinary Research and Innovation (SICMRI 2026)*. – 2026. – Vol. 6, No. 02. – P. 16–18. <https://doi.org/10.5281/zenodo.21818472>

13. Гафур-Охунов М.А., Абдихакимов А.Н., Азизий А.А. Факторы прогноза местнораспространённого рака желудка. Методические рекомендации. – Ташкент, 2025. 27-стр.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар
ўзаро мувофиқлаштирилди

1715



Босишга рухсат этилди: 18.09.2026 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4.. Адади 100. Буюртма № 403

**«Fan va ta'lim poligraf» MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**