

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҚОШИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОРИПОВА МЕҲРИНИСО РАҲМОНОВНА

**БАЧАДОН САРКОМАЛАРИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШНИ
МУКАМАЛЛАШТИРИШДА ЦИТОГЕНЕТИК ВА
ИММУНОГИСТОХИМИК ТАҲЛИЛ МЕТОДЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.14 – Онкология

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

САМАРҚАНД - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Орипова Мехринисо Рахмоновна

Бачадон саркомаларини эрта ташхислашни
муккамаллаштиришда цитогенетик ва иммуогистохимик
таҳлил методларининг аҳамияти..... 3

Орипова Мехринисо Рахмоновна

Улучшеник ранней диагностики сарком матки путем
использования цитогенетических и иммуногистохимических
методов исследования..... 25

Oripova mehriniso Rahmanovna

Improving early diagnosis of uterine sarcomas by
use of cytogenetic and immunohistochemical research methods 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 51

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҚОШИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОРИПОВА МЕХРИНИСО РАХМОНОВНА

**БАЧАДОН САРКОМАЛАРИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШНИ
МУКАМАЛЛАШТИРИШДА ЦИТОГЕНЕТИК ВА
ИММУНОГИСТОХИМИК ТАҲЛИЛ МЕТОДЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.14 – Онкология

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

САМАРҚАНД - 2021

Фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib 657 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд Давлат Тиббиёт Институтида бажарилган.

Диссертациянинг автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-сайтида (www.sammi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталига (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Джураев Миржалол Дехканович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рахимов Нодир Махаматкулович
тиббиёт фанлари доктори

Исроилов Ражаббой
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Sarvodaya cancer institute (Ҳиндистон)

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18- уй) йиғилишида бўлиб ўтади. (Тел./факс: (99866)-233-07-66; e-mail: sammi@sammi.uz)

Диссертация билан Самарқанд тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд, Амир Темур кўчаси, 18. (Телефон/факс: (99866)-233-07-66)

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Ж.А.Ризаев

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

Г.У. Самиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

К.Э. Шомуродов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгашда қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бачадон ўсмаси аёллар онкологик касалликлари орасида иккинча ўринни эгаллайди. Қатор муаллифларнинг келтирган маълумотларига кўра «...барча генитал ўсмаларнинг орасида 95%ни эпителиал ўсма ва фақат 5% ни мезенхимал ўсма ташкил қилади. Дунёда йилига бир миллион аёллар орасида 10 ҳолатда бачадон саркомаси аниқланмоқда.....».¹ Бачадон хавфли мезенхимал ўсмалари-саркомани эрта ташхислаш муаммоси бугунги кунгача ҳал қилинмаган. Шиллиқ ости саркомаси бачадонда жойлашиб, ҳали туғилмаган бўлса, гистероскопия уни ташхислашда катта ёрдам беради. Бачадон бўшлиғини зондлаш, кейинчалик пункция қилиш билан гистероцервикография муҳим аҳамият касб этади. Бачадон саркомасини даволаш тактикаси муаммолари бугунги кунгача баҳслилигича қолмоқда. Юқори даражадаги хавфли саркомалар тез авж олиб борувчи, тез метастаз беришга мойил ва радикал жарроҳлик амалиётидан ташқари касалликни даволашда кўшимча кимё ва нур терапиясидан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Бачадон саркомаси ташхисланган беморлар периферик қонида хромосом абберациянинг аниқланиши даволаш ҳажмини танлаш, бу патологиянинг кечишини башоратлаш, гистологик шаклларига боғлиқ беморларнинг яшовчанлигини баҳолаш илмий тадқиқотнинг устувор йўналиши ҳисобланади.

Жаҳонда бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда цитогенетик ва иммуногистокимёвий таҳлил усулларни аҳамиятини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада бачадон мезенхимал ўсмаларининг гистологик верификацияси учун оператив ёндашувдан олдин бачадон трепанбиопсияни қўллаш билан ўсмани тарқалганлик даражасини баҳолашда замонавий ташхисот усуллари, касалликнинг хавфли шакллари ривожланиш хавф гуруҳларини баҳолашда бачадон мезенхимал ўсмалари кузатилган беморлар периферик қонидаги лейкоцитларни цитогенетик баҳолаш, хромосом абберацияни, хавфли ўсманинг хавфлилик даражасини ташхислашда иммунгистокимёвий таҳлил Ki-67, p53ни баҳолаш, ҳамда операциягача ва операция пайтидаги ўсмалар верификацияси самарадорлигини ошириш, асосий хатолар сабаблари ва уларнинг натижавийлигини яхшилаш усулларини ишлаб чиқишни такомиллаштириш тамойилларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавфли ўсма касалликларини камайтиришга қаратилган вазифалар белгиланган. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш

¹Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, Ind T, Philips K, van den Bosch T, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecol Surg* [Internet]. 2015 Feb 7; 12(1): 3–15

даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш....»² каби вазифалар қўйилган. Ушбу вазифалар бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда цитогенетик ва иммуногистохимик таҳлил асосида касалликни эрта босқичда ташхислаш ва самарали жаррохлик амалиётини амалга ошириш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши–нинг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охирги ўн йилликда саркома ташхисотида морфологик текширувдан ташқари электрон микроскопия ва иммуногистохимик усуллар ҳам оптик даражада қўлланилмоқда, улар саркоманинг турли гистологик вариантлари сингари хавфсиз ва хавфли мезенхимал ўсмалари ўртасида, шунингдек, ноаниқ хавфли потенциалли юмшоқ тўқима ўсмаларининг оралиқ шаклларида ҳам таққослаш имконини беради. Бугунги кунда бачадон саркомасини ташхислашда p53 ва Bcl-2 ни, альфа эстроген ҳамда прогестерон рецепторлари (ПР ва ЭР), экспрессиясини таҳлил қилиш кенг қўламда қўлланилмоқда. Адабиёт маълумотларининг таҳлили кўп ҳолатда бу икки асосий гормонларнинг аниқ бўлмаган хавфли потенциал билан юмшоқ тўқимада рецепторлар коэкспрессияси бирикмасига таъсири ўсма ўсиш оқсиллари миқдорининг ошишига, ўсишга мос ҳолда лейомиома малигнизациясининг авж олишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатади. Хавфли лейомиосаркома даражасининг ошиши рецепторларга позитив реакция билан ҳолатлар миқдорини камайтиради. Бироқ, олинган тафовутлар ўзига хос бўлмай, чегараланган ташхислаш аҳамият касб этади ва

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

мазкур муаммо бугунги кунгача баҳс мунозарага сабаб бўлиб қолмоқда (А.М.Авдалян, И.П.Борбов ва ҳаммуал. 2011).

Ўзбекистонда бачадон миомаси, тухумдон кистаси билан қорин олдинги вентрал чурраларида замонавий хирургик ёндошуви (Д.Ф.Қурбанова, 2015), бачадон миомаси билан хасталанган аёлларда таққосий иммунокоррекцияни патогенетик асослаш (Н.С.Нарзуллаева, 2020), репродуктив ёшдаги аёлларда ҳомиладорлик ва ҳомиласи бўлмаган даврларда бачадон миомасининг жарроҳлик тамойилларига (М.Т.Хусанхаджаева, 2020) бағишланган тадқиқотлар ўтказилган, бироқ, бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда цитогенетик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари такомиллаштирилмаган.

Шундай қилиб, аёллар жинсий аъзолари саркомасининг патогенези ва этиологияси ҳақидаги тушунчанинг йўқлиги, ўсманинг кам учраши, гистологик шакллариининг турли-туманлиги, скрининг ва касалликни эрта ташхислаш имконининг йўқлиги даволашда ягона тактикани қўллаш имконини бермайди.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №5.3.11.«Турли экологик шароитларда аёллар касалликларининг хавфини эрта ташхислаш, даволаш ва башоратлашнинг замонавий усуллар ёрдамида баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш» мавзусидаги (2018-2022 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бачадон мезенхимал ўсмаларини цитогенетик ва иммунгистокимёвий усуллари билан эрта ташхислашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бачадон мезенхимал ўсмаларининг гистологик верификацияси учун кор-трепанбиопсияни ўз ичига олиш билан жараёни тарқалганлик даражасини баҳолашда (ультратовуш текшируви, ультратовушдоплерография, компьютер томография, магнитрезонанс томография) замонавий ташхисот усуллари имкониятларини баҳолаш;

касалликнинг хавфли шакллари ривожланиш хавф гуруҳларини баҳолаш учун бачадон мезенхимал ўсмалари кузатилган беморлар периферик қони лейкоцитларида цитогенетик таҳлил орқали хромосом абберацияларни баҳолаш;

хавфлилик даражасини аниқлаш учун иммунгистокимёвий таҳлил (Ki-67, p53) қилиш;

операциягача ва операция давомидаги ўсмалар верификацияси самарадорлигини, асосий хатолар сабаблари ва уларнинг натижавийлигини яхшилаш усуллариини ишлаб чиқишни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали онкогинекология бўлимида 2011-2019 йиллар давомида даволанган

150 нафар бачадон ўсмалари ва саркомаси билан хасталанган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бачадон мезенхимал ўсмалари кузатилган бемор аёлларнинг бачадони мезинхимал тўқималаридаги морфологик ўзгаришларни хужайраларнинг пролеферацияси, хужайравий апаптози Ki-67 ва p53 маркерлари ҳамда хромосом абберацияларнинг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда клиник, цитогенетик ва иммуногистохимёвий, молекуляр-биологик ва статистик тадқиқот усуллари-дан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бачадон саркомасининг эрта ташхисотида магнит резонанс томография сезувчанлигининг юқорлиги, ташхисотида бу мезон ҳам КТ билан деярли бир хил Мэттьюст корреляция коэффициенти ўртача 0,66 ва Юден индексининг ўртача йиғиндиси 0,6 «одатда тавсия қилиниши мумкин эмас» индексининг кўрсаткичи асосланган;

ўсма хужайраларининг морфологик тавсифи, цитогенетик хусусиятлари хромосом абберацияси, пролифератив фаоллиги ва бачадон мезенхимал ўсмасининг хужайравий апаптози (Ki-67 ва p53) саркома ривожланишининг юқори хавфи билан беморлар гуруҳларини ажратиш имконини берган;

илк маратоба операциягача бўлган даврда бачадон саркомасининг гистологик турини ташхислаш учун ультратовуш назоратида бачадон трепанбиопсияси амалга оширилган;

хромосом абберация, пролифератив фаоллик даражаси ва бачадон мезенхимал ўсмасининг хужайравий апоптозини дифференциал ташхисотида олиб бориладиган операция хажми ва операциядан кейинги даволаш тактикасини танлаш ва касалликнинг кечишини башоратлаш исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

операциягача бўлган даврда ультратовуш назоратида бачадон саркомаси ташхисоти комплексига трепанбиопсиянинг тадбиқ қилиниши амбулатор босқичларда ўсманинг гистологик верификациясини амалга ошириш имконини берган;

ўсманинг гистологик тузилишига боғлиқликда жарроҳлик аралашувининг оптимал хажми, бачадон хавфсиз ўсмаларида аъзоларни сақлаш операцияни ва бачадон саркомасининг гистологик турларига қараб кенгайтирилган операцияларни танлаш имкони очиб берилган;

бачадон саркомаси агрессивлиги ва метастазланишининг кечишини башоратлаш учун хромосом абберациянинг ташхислаш ахамияти баҳоланган;

бачадон саркомасини ташхислаш, касаллик қайталанишини башоратлаш ва алоҳида метастазларни ташхислаш учун иммуногистохимёвий тадқиқот орқали ўсма тўқимасида ген экспрессияси ва пролифератив фаоллик баҳоланган;

бачадон саркомаси ривожланиш хавфини ташхислаш ва башоратлаш усуллари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар ва гистологик материаллар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, цитогенетик ва иммуногистокимёвий, молекуляр-биологик ва статистик тадқиқот усулларида бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда цитогенетик, иммуногистокимёвий таҳлил усулларни аҳамиятини такомиллаштириш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти беморларни дастлабки текшириш босқичларида ташхисотдаги хатоликлар даражасини камайтириш, бачадон саркомасининг турли шакллари эрта ташхислашни яхшилаш ва касалликнинг турли гистологик вариантлари учун жарроҳлик аралашувнинг оптимал вариантыни ишлаб чиқиш, беморлар яшовчанлик кўрсаткичини кучайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тавсия қилинган усуллар мажмуаси цитогенетик ва иммунгистокимёвий текшириш усуллари орқали бачадон саркомасини эрта ташхислаш, жарроҳлик аралашувнинг оптимал ҳажмини баҳолаш, гистологик текширув учун материаллар тўплаганлиги, УТТ назоратида бачадон трепанбиопсиясини яратилганлиги касалликни эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини тўғри танлаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда цитогенетик ва иммуногистохимик таҳлил методларни аҳамиятини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

Бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда цитогенетик ва иммуногистохимик таҳлил усуллари ёрдамида олинган илмий натижалар асосида «Бачадон саркомаларни эрта ташхислашда инструментал, цитогенетик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 июндаги 8н-д/188-сон маълумотномаси). Натижада аёлларда бачадон саркомаларни эрта ташхислашда цитогенетик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари ёрдамида олинган натижаларни таҳлил қилиш касалликни даволаш тактикасини танлаш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

Бачадон саркомаларни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда цитогенетик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари аҳамиятини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Бухоро ва Жиззах вилоятлари филиалларининг клиник амалий фаолиятига тадбиқ этилган

(Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 июлдаги 08-09/7829-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши бачадон саркомаларни ташхислашда мутант гени p53 супрессор экспрессиясининг мавжудлиги p53 мутант гени экспрессиясини такомиллашиб борувчи ўсма жараёни билан корреляция қилувчи ва касалликни башоратлашга манфий таъсир қилувчи омил сифатида баҳолаш, бачадон саркомасида Ki-67 антиген экспрессияси бўйича аниқланувчи ўсма ҳужайраларининг юқори пролифератив фаоллиги бу беморларнинг яшаб кетишида нохуш молекуляр генетик омил сифатида баҳолаш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблигини, мақсади ва вазифаларини асослайди, ўрганиш объекти ва мавзусини тавсифлайди. Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган. Тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, нашр этилган ишлар ва ишнинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Бачадон саркомасини ташхислаш ва даволашнинг замонавий аспектлари»** деб номланган биринчи бобида бачадон саркомаси келиб чиқиш сабаблари, этиологик омиллари, касалликнинг ташхислаш ва самарали даволаш усуллари баён этилган маҳаллий ва хорижий манбалар асосида таҳлил қилинган. Бачадон саркомасини эрта ташхислашнинг цитогенетик ва иммуногистокимёвий усуллари аҳамияти очиб берилган ва касалликни эрта ташхислаш ва даволашнинг долзарб вазифалари кўрсатилган муаллифлик ёндашуви танланган.

Диссертациянинг **«Бачадон саркомасини ташхислаш ва самарали даволашнинг тадқиқот материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида 2011-2019 йиллар мобайнида Республика ихтисослаштирилган

илмий-амалий онкология ва радиология тиббий марказининг Самарқанд филиалига мурожаат қилган бачадон саркомаси кузатилган беморларнинг клиник материаллари олинган. Мазкур тадқиқотда 40 нафар бачадон саркомаси ва саркомага гумон қилинган йирик тез ўсиб боровчи фибриомиома кузатилган 110 нафар беморнинг текширув ва даволаш натижалари ташкил қилди. Ёш гуруҳларини таҳлилида, қуйидаги маълумотларни олдик: 19-39 ёшлилар 55 (36,7%), 40-49 ёшлилар 68 (45,3%), 50-59 ёшдагилар—22 (14,7%), 60 ёш ва ундан катталар –5 (3,3%) нафар беморни ташкил қилди.

Ўсма жараёнларининг тарқалганилигини, маҳаллий лимфа тугунларни жалб қилиш учун комплекс ташхисот текширувлар ўтказилди, унга кичик тос ультрасонография, рентген текшируви, компьютер магнит–резонанс томография, шунингдек, иммуногистохимёвий текшириш билан операцион материални морфологик текшириш ҳам киритилди. Бачадон саркомаси ўсма шикастланишининг тарқалганлик даражаси хавфли ўсмаларнинг TNM (2012) 7- қайта қўрилган Халқаро таснифига мосликда баҳоланди.

Ўсма жараёнлари босқичлари бўйича беморларнинг тақсимланиши 1-жадвалда берилган.

1-жадвал

Бачадон хавфли ўсмаси бўлган беморларни текшириш усуллари

Текшириш усуллари	Бачадон миомаси (n=110)		Бачадон саркомаси (n=40)	
	абс	%	абс	%
Ўпкани рентгенологик текшириш	110	100,0	40	100,0
Умумий ва экскретор урография	91	82,73	34	85,0
Радиоизотоп ренография	5	4,55	6	15,0
Ультрасонография	110	100,0	40	100,0
Компьютер томография	82	74,55	37	92,5
Магнитли резонанс томография	0	0,0	22	70,0
Лаборатор усуллар	110	100,0	40	100,0
Беморлар сони	110		40	

Бачадон саркомаси кузатилган беморларни даволаш усуллари. Бачадон саркомасини жарроҳлик билан даволашни 2017 йил Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббий маркази томонидан тасдиқланган стандарт протоколи баённомасига асосландик. хавфлиликнинг паст даражасида стромал саркома (ХПДСС) кузатилган 17(11,3%) нафар бемор, лейомиосаркома (ЛМС) аниқланган 12(8%) нафар беморда бачадон ортиқлари билан экстирпацияси ва оментэктомия бажарилди. Шу билан бирга хавфлиликнинг оғир эндометрал стромал саркомаси кузатилган 6(4%) нафар бемор ва дифференцияланмайдиган

саркома аниқланган 5(3,3%) нафар беморда бачадон ортиқлари билан экстирпацияси ва кичик тос катталашган лимфа тугунлари лимфодиссекцияси ўтказилди.

Беморларнинг клиник текширув баённомаси анамнез ва шикоятларни йиғиш, физикал текширув, кичик тос аъзоларининг УТТ текшируви, рентген текшируви, сийдикнинг сифатли ва миқдорий микроскопик таҳлили, биокимёвий ва гематологик тестлар, қон лимфоцитларининг цитогенетик таҳлили, операцион материалларининг морфологик ва иммуногистокимёвий текширувларини ўз ичига олади.

Барча 150 нафар бемор ультратовуш текширувидан ўтказилди. Бунда ўсма контури ва ҳажми, жойлашиши, ўсма эхотузилиши, параметрал тўқима инфильтрацияси ва ўсма жараёнларининг кичик тос аъзоларига ўсиб ўтиши борлиги ўрганилди.

Буйрак ва сийдик айирув йўллари фаолиятини адекват баҳолаш учун вена ичига 76% урографин эритмасидан 20 мл қуйиш, контраст модданинг 7,15,25 дақиқа оралиғида юборишни назорат график текшируви билан экскретор урография қилинди.

Кичик тос компьютер томографияси бачадон ўсмаси кузатилган 150 беморнинг 119(79,3%) нафарида ўтказилди, 37(24,7%) нафар беморда бачадон саркомаси ўз ўрнига эгалиги кузатилди.

КТ ёрдамида ўсма ҳажми ва жойлашиши, бачадон контури ва ўсма, ўсма тузилиши ва унинг зичлиги, параметрал тўқима инфильтрацияси ва ўсма жараёнларининг кичик тос аъзоларига ўсиб ўтиши, шунингдек, лимфа тугунлари ва алоҳида аъзолардаги метастазларни аниқланди.

МРТ ёрдамида T1 spin-echo (SE) тартибида коронар, сагиттал ва аксиал тасвирда ярим тасвир ҳолатда ўтказилди. Беморнинг текширув вақтида ҳолати белга ётган ҳолат билан баҳоланади. Ҳамма тасвирда кесма (SL) 3-5мм қалинлиги, кесмалар ўртасидаги масофа (SP) 1-2мм, 12-16 кесмалар сони аниқланди. Кичик тос магнит резонанс томографияси 22 нафар жарроҳлик амалиёти ўтказилган беморларда ўтказилди.

МРТ ёрдамида ўсма ҳажми ва жойлашиши, бачадон контури ва ўсма, ўсма тузилиши, параметрал тўқима ва кичик чаноқ аъзоларига ўсманинг ўсиб бориши, шунингдек, лимфа тугунлари ва алоҳида аъзолардаги метастазларни аниқланди. Кўрсатма бўйича қизилўнгач ва ошқозонни эндоскопик текшируви умумқабул қилинган усул бўйича 10-моделнинг сўнги оптикиси билан «Olympus» фирмасининг фиброгастроскопи ёрдамида ўтказилди. Операцион материалнинг бачадон экстирпациясидан кейинги гистологик текшируви серияли парафин кесмаларида (ҳар қайси кузатувнинг 15 дан 20 -гача) Ван Гизон, қизил Конго бўйича гематоксилин, эозин, пикрофуксин бўёқларини қўллаш билан олиб борилди. Препаратлар ×10, ×20, ×40 окулярни катталаштириш билан ёруғлик микроскопида кўриб чиқилди.

Иммуногистокимёвий текширув (ИГК) серияли парафин кесмаларда жарроҳлик материаллари ўтказилди. Антиген материали 0,01М цитрат буфери эритмасида 120°C ҳароратдаги ретриверда 20 дақиқа мобайнида кесмани инкубация қилиш йўли билан олиб ташланди. Эндоген

пероксидазаси 3% водород перикиси эритмасида 10 дақиқа мобайнида кесмаларни қайта ишлашда блокланди. Кі-67 (клон МІВ-1, «Dako») ядро антигенига бирламчи антитана инкубацияси хона ҳароратида 20 дақиқа давомида 1:400 нисбатда суюлтирилди. Иммуно бўйлаш стрептавидин-биотин пероксидаз усулида («Dako», LSAB + Kit HRP) олиб борилди, унда хромоген сифатида 3,3-диаминобензидин эритмасидан фойдаланилди («Dako», Liquid DAB+). Негизли ядро бўйлаш учун гематоксилин қўлланилди. Негатив назорат бирламчи антитаначаларсиз амалга оширилди. Ҳар бир ҳолат х400 катталаштирилган шароитда ўсма зичлигига боғлиқликда 6-15 кўриш майдонида 1000 ўсма ҳужайраларини текширди. Ижобий бўйлашган ядролар сони аниқланди.

p53 экспрессиясини аниқлаш учун («Dako», Дания) фирмасида ишлаб чиқилган суюлтирилган p53 (1:50) да моноклонал антитаначадан фойдаланилди. Детекцион тизим сифатида бачадон саркомаси кузатилган 34 нафар беморда En Vision («Dako») полимер тизими жалб қилинди.

Цитогенетик усул. Лейкоцитар ўлчамни тайёрлаш. Лейкоцитар материал куйидаги таркибда (0,083% аммоний хлорид эритмасига 0,04г/л этилендиаминтетра ацетат қўшилади (ЭДТА)) гемолитик суюқлик эритроцитлари лизиси йўли билан олинади. Натрий бикорбанат эритмаси билан рН 7,2-7,4-7,5 га етказилади. Қолганига қон ҳужайралари центрифугиралангандан кейин 30 дақиқа мобайнида доимий аралаштирилган ҳолатда 5 мл гемолитик суюқлик қўшилади. Кейин ҳужайраларга гемолитик суюқлик таъсирини тўхтатиш учун 199 муҳитдан 5 мл қўшилади, 200-1000 айланмада 10 дақиқа центрифугираланади. Қонли суюқликка 3-5 сонияда 1-2 мл гемолитик суюқлик қўшилди, кейин 199 муҳитдан 10 мл қўшилди, дақиқасига 200 айланмада 10 дақиқа мобайнида центрифугираланади. Қонли суюқлик тўкилади. Суюқлик қолдиғи филтёр қоғози билан артиб ташланади. Олинган ҳужайра чўкмасига 199 муҳитдан 0,4 мл қўшилади. Хромосом таҳлили учун Аракаки бўйича қон лимфоцитлари культивация микро усули ёрдамида ўтказилади.

Усул тамойили. Фитогемаглютинин (ФГА-тозаланган митоген бобов) билан периферик қонда лимфоцитлар ҳар куни митотик даврда кузатилади. 72 соат ўтгач митоз ҳужайралар сони максимал ҳолатга етади. Колхицинни муҳитга қўшиш митозларни метафаза босқичида тўхтатади.

Беморнинг билан венасидан стерилланган бир маротаба ишлатиладиган шприц билан 2 мл қон олинади. Кейин қон 0,5 мг гепарин эритмаси бўлган стерилланган махсус шиша идишда 1/20 нисбатда қуйилади. Шундай тарзда тайёрланган қон музлатгичда 3 кунгача сақланиши мумкин. Экма боксда олиб борилади. Ундан кейин стерилланган пенициллин флаконига 2,0 мл аралаштирилган гепаринланган бутун қон стерилланган пипетка ёрдамида қуйилади.

Сўнгра ФГА қуйилган флаконга 5 мл стерилланган, бидистилизацияланган сув ёки 0,85% натрий хлор эритмаси қўшилади ва музлатгичда 15 дақиқа қолдирилади. Стерилланган микропипетка билан флаконга ПанЭКО (Москва) фирмасининг 100 мкг ФГА қони, 199 муҳитдан

5-6 мл ва 1мл йирик сигир зардоби кўшилади. Флакон стерилланган қопқоқ билан герметик беркитилади, куч билан силкитилади ва 72 соатга 37⁰С даражада термостатга кўйилади. 72 соат ўтгач стерилланмаган шароитда флаконга 1 мл колхицин эритмаси кўшилади (0,85% 100 мл натрий хлор эритмасига 1 мг) ва 2 соатга кўйилади. Ундан кейин 37 ⁰Сда 0,56% КСІ гипотоник эритма тайёрланди. 37 ⁰С да термостатда 15 дақиқа мобайнида гипотонизация қилинади.

Центрифугаш ва қонли суюқлик олиб ташланганидан кейин чўкмага махсус эритма кўшилади (эритманинг 1 қисми уксус кислотаси ва 3 қисми этил спиртидан ташкил топади). 3 каррали фиксациядан кейин шиша ойнага чўкма суртилади ва Романовский-Гимза бўёғи билан бўялади.

Бачадон саркомасида ўсмаларнинг тарқалиш даражасини аниқлашда тадқиқотнинг замонавий ташхисот усуллари (УТТ, КТ, МРТ) нинг аниқлиги ва ўзига хослиги, сезувчанлик даражасини ўрганиш учун P.S. Galen ва S.R. Gambino (Lyung B. et al., 1986) усулидан, шунингдек, Юден индекси, Мэттьюст корреляцияси коэффицентидан фойдаландик.

КТ ва МРТ, рентген текшируви, УТТ дан олинган маълумотларнинг ишончилиги, интраоперацион босқичлаш ва жарроҳлик материалларининг гистологик текшириш маълумот натижалари таққослаш йўли билан баҳоланди.

Бачадон трепанбиопсияси бачадондан қиринди олиш имконияти бўлмаганида ўсма марказида некроз кузатилган субсероз ва интерстициал йирик тугунларда – бачадон саркомаси гумон қилинган 27(67,5%) нафар беморларда ўтказилди. Трепанбиопсия учун бир марталик игна билан Trigger фирмасининг HIGH SPEED- MULTI аппаратида фойдаланилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «Бачадон саркомасида тадқиқотнинг инструментал, цитогенетик ва иммунгистокимёвий усуллари самарадорлигини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида бачадон саркомаси бўйича 2011-2019 йилларда РИОваРИАТМ Самарқанд вилояти филиалида текширилган 40 нафар беморнинг текширув натижалари берилган. УТТ, КТ ва МРТ усуллариининг ташхислаш имкониятларини таққослаш, бачадон саркомасини маҳаллий тарқалганлигини аниқлаш учун олинган маълумотлар асосида ташхислаш самарадорлик кўрсаткичларининг ҳажми ҳисобланди. Кичик тос, жигар, ўт пуфаги, ошқозон ости бези, қорин парда орти лимфа тугунларининг ультратовуш текшируви барча 150 нафар беморда ўтказилди. Ультратовуш текшируви орқали 140 (93,3%) нафар беморда бачадон ўсмасининг хавфсиз ва хавфли ўсмаларини аниқланди. Ўсма жараёнинг параметрал тўқимага инфильтрацияси 4 (2,6%) ҳолатда, 5 (3,3%) ҳолатда ўсманинг кичик тос аъзоларига ўсиб ўтиши аниқланди. Олиб борилган бачадон УТТ асосида 23 (57,5%) ҳолатда 2-босқич, 9 (22,5%) ҳолатда 3-босқич ва 8 (20%) ҳолатда Т4 босқичи кузатилди. Операция ичи жарроҳлик босқичлаш ва операцион материалларининг гистологик текширув

хулосалари бўйича 22 (55,0%) ҳолатда бачадон саркомасининг 2-босқичи, 13 (32,5%) 3-босқичи, 5 (12,5%) ҳолатда 4-босқичи аниқланди. Демак, 23 ҳолатда УТТ ёрдамида 2-босқич, 17 ҳолатда бачадон саркомаси тарқалишининг операция ичи 2-даражаси тасдиқланди, аммо 6 ҳолатда саркоманинг бошқа босқичлари аниқланди, яъни, 4 ҳолатда УТТ ҳам бачадон саркомасининг юқори босқичларини аниқланмади, 2 ҳолатда эса сохта мусбат натижалар кузатилди. УТТ ёрдамида бачадон саркомаси 3-босқичи аниқланган 9 ҳолатнинг 7 тасида ўсма тарқалганлигининг операция ичи даражаси кузатилди, 2 ҳолатда операция ичи 2 ва 4 босқичи аниқланди. УТТ ёрдамида бачадон саркомаси 4-босқичи аниқланган 8 ҳолатнинг фақат 2 тасида ўсма тарқалишининг операция ичи даражаси тасдиқланди, 3 ҳолатда эса операция ичи паст (1-ва 2-босқичи) босқичи аниқланди.

Олинган натижалар бачадон саркомаси кузатилган беморларни УТТ натижалари билан таққослаб, 2-босқични аниқлашда УТТ сезувчанлиги 86,7%, 3 – 83,3% ва 4 – 75% ни, 2-босқични аниқлашда ўзига хослик –75%, 3 – 33,3% ва 4 –50% дан иборат. 2-босқични аниқлашда ташхислаш аниқлиги – 86,6%, 3 – 71,4% ва 4 –60% ни ташкил қилади. Мэттьюст корреляция коэффиценти кузатилаётган ва олдиндан тахмин қилинган бинар тасниф ўртасида 0 ва+1 қийматга қайтади. Тадқиқотимизда 0,1 дан ва 0,5 коэффицент (ўртача 0,33) кузатув ва олдиндан тахмин қилиниш ўртасидаги ўртача қиймат ҳисобланади. Юден индекси, унинг қиймати 0 дан 1 диапазонда кузатилади, у нол қийматга эга эмас, текширувимизда ўртача 0,3 га тенг. Индекснинг ҳар иккала кўрсаткич қийматидан фойдаланиш одатда тавсия қилинмаган бўлиши керак, натижада бачадон саркомаси ташхисида фақат УТТдан фойдаланиш асосланмаган қарорни қабул қилиш эҳтимоли ҳисобланади.

Шундай қилиб, бачадон саркомаси ва уни маҳаллий тарқалишида УТТ ўртача маълумотли усул ҳисобланади.

Хавфсиз ва хавfli ўсмалар операция қилинган 150 нафар беморнинг 119 (79,3%) нафарида кичик тос, жигар ва қорин бўшлиғи ва қорин парда орти лимфа тугунлари компьютер томография қилинди, уларнинг 37 (24,7%) нафарида бачадон саркомаси аниқланди. 133 (88,6%) ҳолатда бачадон ўсмасининг тузилиши бир хил бўлмаган, 17 (11,4%) ҳолатда паст зичликдаги бир хиллиги кузатилган. КТ ёрдамида 8 (5,3%) ҳолатда ўсма некрози, 7 (4,7%) ҳолатда ўсма маркази тўқимасининг лизиси ва кистоз бўшлиқ аниқланди. Ўсманинг параметрал тўқимага инфилтрацияси 7 (20%) ҳолатда, кичик тос аъзоларига ўсиб ўтиши 9 (25,7%) ҳолатларда кузатилади. Олиб борилган КТ асосида 16 (43,2%) ҳолатда бачадон саркомасининг 2-босқичи, 12 (32,4%) ҳолатда 3-босқичи, 9 (24,3%) ҳолатда 4-босқичи аниқланди.

КТ ёрдамида ўсманинг 16 ҳолатда 2-босқич аниқланди, 15 ҳолатда бачадон ўсмасининг операция ичи 2- босқичи, саркоманинг 3-босқичи аниқланган 12 ҳолатнинг 7 тасида ўсма тарқалганлиги операция ичи тасдиқланди, саркоманинг 4-босқичи аниқланган 9 ҳолатнинг фақат 5 тасида ўсманинг тарқалганлик даражаси операция ичида тасдиқланди, 4 ҳолатда эса бачадон саркомасининг энг паст босқичи аниқланди.

Бачадон саркомаси кузатилган беморларни КТ ёрдамида текшириш натижаларини қиёсий баҳолаш бўйича олинган маълумотлар кўрсатишича, 2-босқични аниқлашда КТ сезувчанлиги–92,3%, 3-босқичда 88,9% ва 4-босқичда 83,3% ни, 2 –босқични аниқлашда КТ нинг ўзига хослиги 66,7%, 3-босқичда -50% ва 4 –босқичда 66,7% га тенг, 2-босқични аниқлашда КТ диагностик аниқлиги– 92,3%, 3 -босқичда– 88,9% ва 4 -босқичда– 83,9% ни ташкил қилади.

Кичик тос магнит резонанс томографияси (МРТ) операция қилинган 22 нафар беморда ўтказилди. Олиб борилган МРТ асосида 11 (50%) ҳолатда параметрал тўқимага инфилтратсия, 3 (13,6%) ҳолатда кичик тос аъзоларига ўсманинг инфилтратив ўсиши аниқланди. 7 (31,8%) ҳолатда 2 босқич, 11 (50%) ҳолатда 3-босқич, 4 (18,2%) ҳолатда 4 –босқич кузатилди.

Операция ичи жарроҳлик босқичлари ва бачадон саркомаси босқичлари операцион материални гистологик текшириш маълумотлари бўйича 7 (31,8%) ҳолатда 2-босқич, 11 (50%) ҳолатда 3-босқич, 2 (9,1%) ҳолатда 4-босқич аниқланди. Операция ичи жарроҳлик босқичлари ва операцион материалнинг гистологик текширув маълумотларига асосланган. Кузатилаётган ва олдиндан гумон қилинган бинар тасниф ўртасида Мэттьюст корреляция кэффиценти -1 ва +1 ўртасига қайтади. 0,2 дан 0,7 гача бўлган коэффициент (ўртача 0,5) кузатилаётган ва олдиндан гумон қилинган тасниф ўртасида ўртача кўрсаткичга эга. Юден индексида тасдиқланган унинг қиймати 0 дан 1 (1 ҳам киради) гача диапазонда бўлади, у нол қийматга эга, тадқиқотимизда у ўртача 0,6 га тенг.

Бачадон ўсмаси кузатилган беморларни МРТ натижаларини қиёсий баҳолашдан 2 –босқични аниқлашда МРТ сезувчанлиги 87,5%, 3-90% ва 4–66,7% ни, 2–босқични аниқлашда МРТ нинг ўзига хослиги 85,7%, 3–91,7% ва 4 – 50%, ташхислаш аниқлиги 2–77%, 3–90% ва 4–66,7%.

Кузатилаётган ва олдиндан гумон қилинган бинар тасниф ўртасидаги Мэттьюст корреляция коэффиценти-1 ва +1 ўртасига қайтади. 0,2 дан 0,7 гача бўлган коэффициент (ўртача 0,5) кузатилаётган ва олдиндан гумон қилинган тасниф ўртасида ўртача кўрсаткичга эга. Юден индексида тасдиқланган унинг қиймати 0 дан 1 (1 ҳам киради) гача диапазонда бўлади, у нол қийматга эга, тадқиқотимизда ўртача 0,6 га тенг. Индекснинг ҳар иккала кўрсаткичларидан фойдаланиш «одатда тавсия қилинмаслиги керак», шунинг учун бачадон саркомаси ташхисотида фақат МРТ дан фойдаланиш асосланмаган қарор қабул қилиш эҳтимоли ҳисобланади.

МРТ сезувчанлиги–83,3%, бу мезон ташхисотида ҳам КТ–81,5% ва УТТ–74,0% ($P<0,05$) га тенг. УТТ ўзига хослиги КТ ўзига хослигига 60% нисбатан – 73,3% юқори, МРТ 77% га нисбатан эса паст, бу мезон ташхисотида МРТ аниқлиги 86,4% юқори бўлиб, КТ -83,3% билан бир хил, УТТ -75% га нисбатан юқори.

Шундай қилиб, бачадон саркомаси ташхисотида УТТ ва/ёки МСКТ ёки МРТ билан бирга УТТ дан фойдаланиш асосланган қарор қабул қилиш эҳтимоли ҳисобланади.

Текшириш усуллари бўйича бачадон хавфли ўсмасини тарқалиш даражасини аниқлашда тестнинг аҳамияти

Кўрсаткичлар	Тестнинг аҳамияти		
	УТТ	КТ	МРТ
Сезувчанлик	74,0	81,5	83,3
Махсуслик	73,3	60,0	77,0
Аниқлик	75,0	83,3	86,4
Мэттьюст коэффиценти	0,43	0,756	0,812
Юден индекси	0,57	0,75	0,84
ROC-эгрилиги остидаги майдон катталиги	0,549	0,683	0,663

Операцион материални гистологик текшириш ва операция ичи жарроҳлик босқичлари натижалари билан МРТ, КТ ва УТТ материаллари асосида ҳар қайси келтирилган тадқиқот усуллари учун бачадон саркомаси тарқалганлигини баҳолашда ташхислаш мазкур усулларининг сезувчанлиги, ўзига хослиги ва самарадорлиги аниқланди.

Тадқиқотдан олинган натижалар кўрсатишича, бачадон саркомаси кузатилган беморларни комплекс текширишда УТТ, КТ ва МРТ каби замонавий ташхислаш усулларини киритиш саратоннинг тарқалганлик даражасини самарали аниқлаш, бачадон саркомасининг бирламчи генерализацияланган шаклидан саркоманинг эрта босқичини фарқлаш имконини беради.

Бачадон саркомасининг цитогенетик хусусиятлари. Периферик қон лимфоцитларида генетик альтерацияни ўрганиш учун 21 нафар беморда цитогенетик текширув олиб борилди. Беморлар ёши 24-72 ёшни ташкил қилиб, уларнинг ўртача ёши - $54,3 \pm 5,6$ га тенг.

Метафаза пластинкаларини ўрганишда хромосом абберрациянинг йўқлиги 6 нафар беморда аниқланди. Периферик қон лимфоцитларида хромосома абберрация 21 нафар беморнинг 14 (66,7%) нафарида кузатилди. Таъкидлаш жоизки, бир беморда периферик қон лимфоцитлари стимуляциясида ФГА нинг мавжуд эмаслиги аниқланди.

Абберрация билан метафаза пластинкалари миқдори бўйича тадқиқот натижалари таҳлили бачадон саркомаси кузатилган 14 нафар беморнинг 6 (42,9%) нафарида ягона абберрацияли метафаза пластинкаси кузатилган, 2-7 абберрацияли метафаза пластинкаси 8 (57,1%) беморда аниқланган.

Лимфоцитлар стимуляциясида кучсиз ФГА кузатилган беморлар сони бўйича тадқиқот таҳлили кўрсатишича, иммунсупрессиянинг келиб чиқишда кузатиладиган сабаблардан бири сингари мазкур белги 21 нафар беморнинг 5 (23,9%) нафарида аниқланди. Бу 10% ҳолатда (2/21) хромосома абберрация

даражаси соғлом кишиларда меъёрда ошмади (соғлом кишиларда 2,8%, текширилаётган беморларда бу кўрсаткич 3% гача). Қолган ҳолатларда 71% беморда (15/21) хромосома абберрацияси даражасининг ошиши кузатилди – бу 17 жуфт хромосома узун елка делециясида (17q-), 18 жуфтда (18q-) ва X хромосомада, шунингдек фрагмент ва анеуплодияда аниқланди. 19% (4/21) беморда хромосома тузилишли шикастланишининг энг юқори даражаси 28% гача кузатилди.

Мазкур беморлар морфологик ташхисотида ўсманинг юқори митотик фаоллиги, ҳужайрали атипия, қон қуйилиш, томирлар инвазияси, ҳужайраларда ядро контурининг тартибсизлиги, кўпол майда донали хроматин ва нафис нуклеолалар аниқланди.

Бачадон саркомаси кузатилган беморларда олиб борилган цитогенетик тадқиқот натижалари кўрсатишича, периферик қон лимфоцитларида хромосома ўзгаришлари кўпроқ кузатилади.

Бачадон саркомасида сифатли ва миқдорий ўзгаришларнинг аниқлашиши туфайли лимфоцитларда характерли генетик ўзгаришларни ўрганиш бачадон саркомаси скрининги ва эрта ташхислаш усули ҳисобланиб, иммундепрессия сабабларини очиб бериши мумкин.

3-жадвал

Бачадон саркомаси билан хасталанган беморлар периферик қондаги лимфоцитлардаги цитогенетик текширишларнинг таҳлили

Патологик ўзгаришлар	Беморлар сони (21)	Хромасомалар 17 жуфтида (17q-)	18 жуфтида (18q-)
Худди меъёрдагидек хромосом абберациялар	2 (10%)	Меъёр	Меъёр
Анеуплодиянинг мавжудлиги билан хромасомлар абберрацияси сонини ортиши	15 (71%)	17q- да узун елкани делецияси,	18q- узун елкани делецияси
Хромасомларнинг тузилмавий шикастланишини энг юқори сони	4 (19%)	28% гача хромасомларнинг тузилмавий шикастланишини энг юқори сони	28% гача хромасомларнинг тузилмавий шикастланишини энг юқори сони

Шундай қилиб, бачадон саркомаси кузатилган беморлар периферик қон лимфоцитларида хромосома ўзгаришлари кузатилади.

Тадқиқотнинг гистокимёвий усули билан ўсма фаоллигининг морфологик мезонларини аниқлаш. Ушбу бўлимда бачадон саркомаси пролиферацияси ва апаптоз маркерларининг клиник, прогностик аҳамияти баҳоланди. Шу мақсадда бачадон саркомаси кузатилган 34 нафар бемор ўсма ҳужайраларида апоптоз индуктори мр53 экспрессияси даражаси ва Ki-67 пролиферация маркери аниқланди.

Ўсма хужайрасида апоптоз индукциясига жавоб берувчи p53 мутант оксил экспрессияси даражаси бўйича олинган маълумотлар таҳлили 34 нафар беморнинг 15 (44,1%) нафарида p53 экспрессияси даражасининг қиймати манфий, 6 (17,6%) нафар беморда кучсиз мусбат, 6 (17,6%) нафар беморда ўртача мусбат ва 7 (20,6%) нафар беморда мусбат қиймат ифодаланганлигини кўрсатди. p53 апоптоз индуктори экспрессиясининг ифодаланган мусбат натижаси 20,6% беморда аниқланди.

Тадқиқот натижалари кўрсатишича, бачадон саркомасининг аксарият ҳолатида мутант ген-супрессор экспрессияси ва унга боғлиқ умрнинг қисқариши аниқланади, бунда эса касалликнинг кечки босқичларида бу оксил фаолиятининг чуқур бузулиши ҳақида гап кетиши мумкин. p53 мутант ген –супрессори экспрессиясининг мавжудлиги авж олувчи ўсма жараёни корреляцияси ва касаллик башоратига таъсир салбий қилади.

Шундай қилиб, аксарият ҳолатларда p53 мутант оксил экспрессияси аниқланди, бу p53 экспрессиясининг мавжудлиги омил сингари кўриб чиқиш имконини беради, ажратилган метастазлар мавжудлиги билан корреляция қилиниб, касаллик башоратлашга салбий таъсир қилади.

Ki-67 ёрдамида баҳоланган ўсмали без эпителиал хужайраларнинг пролифератив фаоллиги пролиферация индексида (ПИ) паст ифодаланганлиги сингари 0-20% тенг, 21-50% да ўртача ва 51-100% да юқори кўрсаткичга эга.

Бачадон саркомасида Ki-67 антитана экспрессияси бўйича аниқланувчи ўсма хужайрасининг юқори пролифератив фаоллиги бу беморлар яшаб кетишида нохуш молекуляр генетик омил ҳисобланади. Бачадон саркомасида Ki-67 экспрессияси кўрсаткичнинг аҳамияти ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги фойдаси ҳақида гапирувчи унинг ифодаланган экспрессиясининг мавжудлигини кўрсатади. Шунинг учун бачадон саркомасида молекуляр генетик омилларни аниқлаш нафақат ўсма хужайралар фаоллигини, балким ҳаёт давомийлигини башоратлашни баҳолаш имконини беради.

Диссертациянинг «**Бачадон саркомасининг эрта ташхислаш хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида бачадон саркомаси гистологик тузилишининг операциягача ташхислаш жарроҳлик амалиёти ҳажмини танлашда шифокорнинг хатосини камайтиришга имкон беради ва касалликни башоратлашга ижобий таъсир қилади. Бачадон саркомаси гумон қилинган 40 нафар беморда операциягача бўлган даврда ўсманинг морфологик верификацияси учун УТТ назоратида бачадон кор-трепанбиопсияси ўтказилди. Бачадон саркомаси гумон қилинган 40 (100%) беморнинг 15(37,5%) нафарида бачадоннинг йирик хужайрали лейомиосаркомаси ва 2(5,0%) ҳолатда бачадон эндометриал стромал саркомаси, 16(40%) нафар беморда пролиферацияланувчи бачадон фибролейомиомаси, 7(17,5%) нафар беморда бачадон тугунли фибриомиомаси аниқланди. Трепанбиопсия материални операциягача ва жарроҳлик амалиётидан кейин қиёсий ўрганишдан, 40 нафар беморда

операциягача гистологик верификацияда бачадон саркомаси 2 ҳолатда (5%) тасдиқланди, операциядан кейинги морфологик верификация тасдиқланмади. Мазкур тадқиқотлар кўрсатишича, бачадон саркомасининг операция олди гистологик верификацияси бемор ёшига боғлиқ ҳолда ва саркоманинг гистологик турига кўра жарроҳлик амалиёти ҳажмини аниқлаш имконини беради ва ўсма норезектабеллиги аниқланган ҳолатда операция олди неoadювант кимётерапия олиб боришга кўрсатма бўлади, ҳамда, жарроҳлик аралашув радикаллигини таъминлайди.

Бу тадқиқотда карциносаркома ҳолатларини таҳлилдан чиқариб юбордик, бу беморлар одатда аномал генитал қон кетиш ҳақида гапиришади, бундай ўсмаларнинг карциноматоз элементлари рутин усулида аниқланади. Умумий қийинликдаги 40 ҳолатдаги бачадон саркомаси ретроспектив таҳлилга киритилиб, гистологик усул билан верификация қилинди. 28 (70%) нафар бемор менопаузадан олдинги ва 12 (30%) нафар бемор менопаузадан кейинги ёшда бўлган. Энг кўп учрайдиган патологик тур хавфли ўсманинг паст даражадаги стромал саркомаси (ХЎПДСС) 17 (42,5%), ундан кейин лейомиосаркома (ЛМС) 12 (30%), хавфли ўсманинг паст даражадаги эндометрий стромал саркомаси (ХЎПДЭСС) 6 (15,8%), 5(12,5%) нафар беморда қиёсланмайдиган саркоманинг (ҚС) камроқ тарқалган патологик тури аниқланди. 15 (37,5%) нафар беморда операциягача визуализация усули билан инвазив ўсма ташхисланди. 27 нафар (67,5%) операциягача бачадон саркомаси гистологик верификацияси УТТназорати остида бачадон трепанбиопсияси усули билан, 13 (32,5%) нафар беморда гистологик верификациясиз қилинди. Бачадон саркомаси кузатилган 27 (67,5%) нафар беморда операциядан олдинги текширув босқичида верификация қилинди.

Бачадон саркомасига гумон қилинган 13 (32,5%) нафар беморда операция вақтида жарроҳлик амалиёти ҳажми лапаротомия, бачадоннинг ортиқлари билан/ортиқларисиз қин усти ампутацияси ва бачадоннинг ортиқлари билан/сиз эктирпацияси ҳажмида қилинди.

Бачадон саркомасини эрта ташхислаш учун УТТ ва МСКТ назоратида бачадон трепанбиопсияси усулидан фойдаландик.

Тақдим қилинган усул бачадон саркомасининг асосий гистологик шакллари операциядан олдинги даврда эрта ташхислаш имконини беради.

Бу усулнинг хусусияти бемор ёши ва ўсманинг гистологик тузилишига боғлиқликда жарроҳлик амалиётининг мақбул ҳажмини танлаш, жарроҳлик билан даволаш самарадорлигини яхшилаш, касалликнинг қайталанишисиз ва метастазланишсиз яшовчанлик даврини узайтириш имконини беради.

**Бачадон саркомаси билан касалланган беморларини трепанбиопсия
усулида ўсманинг гистологик тузилиши ва ўлчамлари бўйича
тақсимланиши**

Кўрсаткичлар	сон	ХЎПДСС		ХЎЮДСС		ЛМС		ПДС	
		абс.	М±m,%	абс.	М±m,%	абс.	М±m,%	абс.	М±m,%
Беморлар сон (n,%)	40	17	42,50± 7,82	6	15,00± 5,65	12	30,00± 7,25	5	12,50± 5,23
Ўши (йил)									
Медиана	55,0	53,00		55,0		58,5		55	
Вариация	24-78	45,5-65		44,25-57,75		48-64		38-66	
Хавфли ўсмани ўлчами (см)									
Медиана	10	10		8		10		11	
Вариация	2-12	9-11		5-11		7,5-11		7,5-11,5	

Шу билан боғлиқликда саркомани эрта ташхислаш усули аналогга эга эмас. Услуби жуда оддий, қиммат турувчи асбоб-ускуналар ва унинг аксессуарларини талаб қилмайди, шу билан бирга қуйидаги ижобий самарага эга: Кам инвазив усул; организм учун хавфли эмас; операциягача бўлган босқичда ўсмани гистологик верификация қилиш имкони бор; энг қулай жарроҳлик амалиёти ҳажмини танлашга имкон беради; олинган биоматериал ҳажми ўсмани патогистологик сингари ИГХ усулда ҳам верификация қилиш имконини беради.

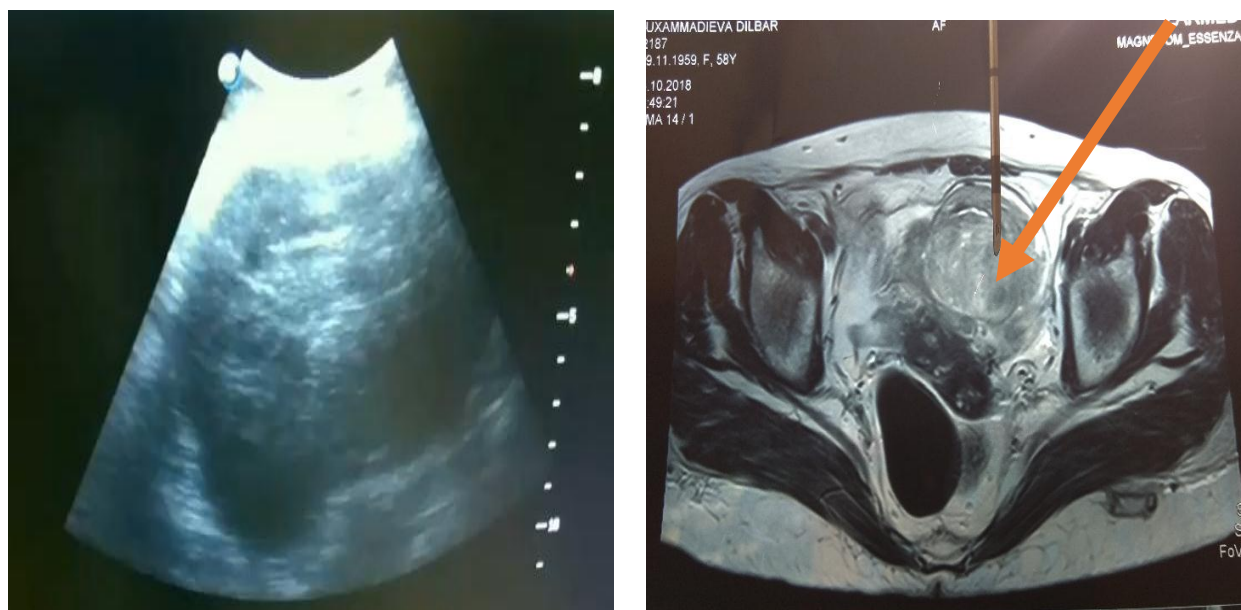
Трепанбиопсия учун бир марратали игна билан Trigger фирмасининг HIGH SPEED- MULTI аппаратидан фойдаланилди. УТТ ёки МСКТ назоратида гумон қилинган ўсма қисмидан трепанбиопсия қилинади. Бунда узунлиги 20мм, диаметри 16 мм микропрепарат олинади, морфологик (гистологик) ва ИГК таҳлили ўтказилади. Биоматериал кам бўлганда муолажани яна такрорлаш мумкин. Муолажа давомида бемор сийдик пуфагини бўшатади. Ётган ҳолатда УТТ назоратида санчиш жойи аниқланади. Маҳаллий инфилтратсион анестезия 2% -2,0 мл лидокаин эритмасида олиб борилади. Ўртача қон йўқотиш 5 мл (1-30 г диапазонда) ни ташкил қилади. Муолажа вақтида 20 мл қон йўқотилган 3 ҳолат (11,6%) кузатилган. 27 нафар беморнинг 22 (81,5%) нафарида трепанбиопсия пайтида оғриқ ва қулайлик эндометрий экилган даврига (альгометрия шкаласи бўйича 5-6 балл) нисбатан альгометрия шкаласи бўйича 3-4 баллга пасайди.

Инфекция, қориничи қон қуйилиши ёки қўшни аъзолар шикастланиши ёки тузилиши сингари ҳеч қандай жиддий асоратлар кузатилмади, жарроҳлик аралашувлар талаб қилинмади, муолажа бачадон бўшлиғини қириб олишдан кам бўлмай, УТТ да визуал усулда бажарилди. Ўсма гетерогенлиги меъёрий

ҳужайралар контаминацияси билан боғлиқ морфологик текширув аниқлигини қийинлаштиради, бундай ҳолатларда тўлиқ ишонч билан ИГК таҳлилини ўтказиш мумкинлигини кўрсатдик.



1-расм. Бир мартали игнали трепанбиопсияни амалга ошириш мосламаси



2-расм. УТТ ва МСКТ ёрдамида амалга оширилган бачадон трепанбиопсия амалиёти натижалари.

Лейомиосаркома аниқланган 12 нафар беморнинг 9 (75%) нафариди операциягача нотўғри ташхис қўйилган, қиёсланмайдиган саркома гуруҳида

бирорта ҳам беморга тўғри ташхис қўйилмаган. 13 (32,5%) нафар бемор операция ичи босқичланди, чунки уларда хавфли ўсмага гумони асосли бўлиб, кейинчалик тасдиқланиши талаб қилинди. Босқичлаш натижаси бўйича 8 ҳолатда (61,5%) жарроҳлик ҳажми коррекция қилинди ва хавфли ўсмани олиб ташлаш бўйича кенгайтирилган ҳамда комбинацияланган жарроҳлик амалиёти олиб боришни талаб қилди. Қолган ностандарт операция ичи кўрувидан такрорий жарроҳлик амалиётига эҳтиёж сезувчи 5 (38,4%) нафар беморга операция бекор қилинди. Уларга кўшимча поликимётерапия курси, ўсма резектабел ҳолга келгандан сўнгра жарроҳлик амалиёти тавсия қилинди. Операциядан олдин УТТ назорати остида бачадон трепанбиопсиясини қўллаб, бачадон хавфсиз ва хавфли ўсмасини ташхислашимиз мумкин.

Шундай қилиб, беморларда бачадон саркомасининг кенг тарқалган метастазланиши аниқланган ҳолатларида керак бўлмаган оператив даво ёки такрорий жарроҳлик амалиётидан қочиш, фертиллиқни сақлаш мақсадида лапароскопик ёки трансвагинал жарроҳлик амалиётларидан ташқари орган сақлаб қолувчи амалиётларни қўллаш, бачадон саркомаларида кенгайтирилган амалиётларни ҳам тадбиқ этиш мумкин. Операциядан олдин УТТ назоратида бачадон трепанбиопсия усулида биоптат текшируви жарроҳга ўз вақтида бемор учун зарур жарроҳлик амалиёти ҳажмини танлашга ёрдам бериши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

«Бачадон саркомаларини эрта ташхислашни мукамаллаштиришда циогенетик ва иммуногистокимёвий таҳлил методларининг аҳамияти» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бачадон саркомасининг эрта ташхисотида МРТ сезувчанлиги – 83,3%, ташхисотида бу мезон ҳам КТ билан деярли бир хил – 81,5% ва УТТ – 74,0% ($P < 0,05$) га тенглиқни ташкил қилди. УТТнинг ўзига хослиги – 73,3% бўлиб, КТ нинг ўзига хослигига нисбатан – 60% юқорироқ ва МРТ га нисбатан 77% пастроқ, МРТ аниқлиги бу мезон ташхисотида 86,4% юқорилиги кузатилди, уларнинг умумий кўрсаткичи амалий жиҳатдан КТ билан бир хил – 83,3 ва УТТ – 75% юқори. Мэттьюст корреляция коэффиенти ўртача 0,66 ва Юден индексининг ўртача йиғиндиси 0,6 «одатда тавсия қилиниши мумкин эмас» индексининг кўрсаткичи ҳисобланади. Бачадон саркомаси кузатилган беморларни комплекс текширишда замонавий ташхисот усуллар УТТ, КТ ва МРТдан фойдаланиш саркома тарқалганлик даражасини, саркомани ўсманинг бирламчи генерализацияланган шаклидан самарали фарқлаш имконини беради.

2. Бачадон саркомаси кузатилган беморларда олиб борилган циогенетик текшириш натижалари 42,9% ҳолатда ягона аберрация билан метафаза пластинкасини, 57,1% беморда 2-7 аберрацияни кўрсатади. 17-жуфт хромосомада (17q-) узун елка делецияси турида 18-жуфт (18q-) ва X

хромосомада, шунингдек, 28% ҳолатда фрагментлар ва анеуплоид мавжудлиги аниқланди. Цитогенетик усулнинг маълумотли сезувчанлиги 88%, ўзига хослиги 67%, аниқлик 85% ни ташкил қилди.

3. p53 мутант ген-супрессор экспрессияси 55,9% ҳолатда аниқланди, бу ушбу оксил фаолиятининг чуқур бузилиши борлигини кўрсатади. p53 мутант ген – супрессорининг мусбат экспрессияси p53 мутант экспрессияси омили сифатида мавжудлигини баҳолаш имконини беради, тараққий этаётган ўсма жараёни билан корреляция қилинадиган касаллик башоратлашга салбий таъсир қилади. Ki-67 антигени экспрессиясини аниқловчи ўсма хужайраларининг юқори пролифератив фаоллиги бу беморларнинг 61,7% яшаб кетишида нохуш омил ҳисобланади. Бачадон саркомасида Ki-67 экспрессияси кўрсаткичларининг аҳамияти, ўсманинг юқори пролифератив фаоллигида унинг ифодаланган экспрессияси мавжудлигини кўрсатди.

4. Ўсманинг операциядан олдин верификацияси 32,5% беморда операция ичи босқичланишига олиб келди, 61,5% беморда операция ҳажмини тузатиш талаб қилди, 38,4% беморда саркома верификациясидан кейин такрорий ташхислаш олиб борилди.

Трепанбиопсия йўли билан операция олди верификация 95% беморда тўғри ташхислаш ва даволашнинг мақбул усулини танлаш имконини берди, фақат 5% ҳолатда операция олди ва операция ичи ташхиси ўсма некрози ва ўсмада қон айланишининг бузилиши билан боғлиқ, бу қиёсий ташхислаш самарадорлигини оширади ҳамда даволашнинг мақбул усулини танлашга имкон беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ОРИПОВА МЕХРИНИСО РАҲМОНОВНА

**УЛУЧШЕНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ САРКОМЫ МАТКИ
ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

14. 00. 14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.2.PhD/Tib 657.

Диссертация выполнена в Самаркандском медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercentr.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Джураев Миржалол Дехканович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Рахимов Нодир Махаматкулович**
доктор медицинских наук, профессор
Исроилов Ражаббой
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Sarvodaya cancer institute (Индия)**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 при Самаркандском государственном медицинском институте (Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, 18. (Тел./факс: (99866) -233-07-66); e-mail: sammi@sammi.uz.)

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского института (зарегистрирован за № _____) Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, 18. (Тел./факс: (99866)-233-07-66)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2021 года).

Ж.А.Ризаев
председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.У. Самиева
учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

К.Э. Шомуродов
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. Опухоли матки занимают второе место среди онкологических заболеваний у женщин в мире. По данным ряда авторов «... среди всех опухолей гениталий 95% составляют эпителиальные опухоли и только 5% мезенхимальные опухоли. Ежегодно в мире среди одного млн женщин выявляется в 10 случаях саркома матки ...»¹. Проблема ранней диагностики злокачественных мезенхимальных опухолей матки – саркомы до сих пор не решена. Если подслизистая саркома локализуется в матке и не рождается, то большую помощь в диагностике оказывает гистероскопия. Важное значение имеет зондирование полости матки, гистероцервикография с последующей пункцией. Вопросы лечебной тактики саркомы матки остаются спорными до настоящего дня. Злокачественные саркомы высокой степени злокачественности имеют тенденцию быстро прогрессировать и метастазировать, вызывая необходимость использования дополнительно химию и лучевую терапии кроме радикального хирургического вмешательства при лечении заболевания. Хромосомные aberrации в периферической крови больных с диагностированной саркомой матки, способствуют прогнозировать течение этой патологии, изучать выживаемость больных в зависимости от гистологических форм заболевания и считаются приоритетным направлением данной исследования.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование роли цитогенетических и иммуногистохимических методов исследования. Применение трепанобиопсии для улучшения ранней диагностики сарком матки и гистологической верификации мезенхимальных опухолей матки до оперативного вмешательства, уровня распространения процесса, цитогенетическое исследование лейкоцитов периферической крови для выявления хромосомных aberrаций, иммуногистохимический анализ Ki-67, p53 для выявления степени злокачественности опухоли, а также, разработка принципов совершенствования методов ранней диагностики улучшения причин основных ошибок и их результативности имеет важное значение.

В нашей стране определены задачи, направленные на развитие медицинской сферы, адаптации медицинской системы мировым стандартам, снижение злокачественных опухолевых заболеваний. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы для повышения уровня на новую ступень оказания медицинской помощи населению определены следующие задачи: «... по повышению доступности и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшему реформированию

¹ Brölmann H., Tanos V., Grimbizis G., Ind T., Philips K., van den Bosch T. et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecol Surg* [Internet]. 2015 Feb 7; 12(1): 3–15.

системы скорой и экстренной медицинской помощи, профилактике инвалидности ...»². Эти задачи являются одним из актуальных научных направлений в совершенствовании ранней диагностики саркомы матки на основе цитогенетического и иммуногистохимического анализа и внедрения эффективных хирургических методов, что позволяет данным путем снизить инвалидность и смертность.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной деятельности.

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

Степень изученности данной проблемы. В последние десятилетия по диагностике сарком помимо морфологического исследования на оптическом уровне применяются методы электронной микроскопии и иммуногистохимии, которые позволяют сравнить (дифференциальная диагностика) как среди многочисленных гистологических вариантов сарком, так и между доброкачественными и злокачественными мезенхимальными опухолями, а также их промежуточными формами гладкомышечными опухолями неясного злокачественного потенциала. В настоящее время в диагностике сарком матки широко используется определение p53 и Vcl-2, анализ экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов альфа (РП и РЭ). Анализ литературных данных позволяет прийти к выводу, что в большей степени сочетанное воздействие этих двух основных гормонов в сочетании с коэкспрессией рецепторов в гладкомышечных опухолях с неясным злокачественным потенциалом может приводить к увеличению содержания белков опухолевого роста, прогрессированию малигнизации лейомиомы соответственно росту. Увеличение степени злокачественности лейомиосаркомы снижает количество случаев с позитивной реакцией на рецепторы. Однако полученные различия не являются специфичными и обладают ограниченной диагностической значимостью, и данная проблема

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

до настоящего времени остается обсуждаемой (А.М.Авдалян, И.П.Борбов и соавт., 2011).

В Узбекистане проводились исследования по современным хирургическим подходам при миоме матки, кисте яичников и передних вентральных грыжах живота (Д.Ф.Курбанова, 2015), патогенетическое обоснование сравнительной иммунокоррекции у женщин с миомой матки (Н.С.Нарзуллаева, 2020), проводились исследования, посвященные хирургическим принципам лечения миомы матки при беременности и в периодах вне беременности у женщин репродуктивного возраста (М.Т.Хусанхаджаева, 2020), однако не усовершенствованы методы цитогенетического и иммуногистохимического анализа для улучшения ранней диагностики сарком матки.

Таким образом, отсутствие представлений об этиологии и патогенезе саркомы женских половых органов, редкая встречаемость опухоли, разновидность гистологических форм, отсутствие скрининга и ранней диагностики заболевания не даёт возможности применения единой тактики в лечении.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра онкологии и радиологии в рамках прикладного гранта №5.3.11. «Разработка схемы оценки ранней диагностики, лечения и прогнозирования заболеваний женщин при различных экологических условиях с помощью современных методов» (2018–2022).

Целью исследования явилось совершенствование ранней диагностики мезенхиальных опухолей матки с цитогенетическими и иммуногистохимическими методами исследования.

Задачи исследования:

оценить возможности современных диагностических методов исследования (ультразвуковое исследование, ультразвуковая доплерография, компьютерная томография, магниторезонансная томография) при оценке степени распространенности процесса с включением кортрепанбиопсии для гистологической верификации мезенхимальных опухолей матки;

оценить хромосомные aberrации путем цитогенетического анализа в лейкоцитах периферической крови у больных с мезенхимальными опухолями матки, для оценки групп риска развития злокачественных форм заболевания;

провести иммуногистохимический анализ (Ki-67, p53) для определения степени злокачественности;

совершенствовать эффективность верификации дооперационных и интраоперационных опухолей, причин основных ошибок и выработки методов улучшения их результативности.

Объектом исследования взяты 150 больных с опухолями и саркомами матки, получавшие лечение в отделении онкогинекологии Самаркандского

филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии за период 2011–2019 гг.

Предметом исследования взяты маркеры Ki-67 и p53 клеточной пролиферации, клеточного апоптоза морфологических изменений в мезенхимальных тканях матки больных женщин с мезенхимальными опухолями матки, а также материалы хромосомных aberrаций.

Методы исследования. В исследовании при совершенствовании сарком матки были использованы клинические, цитогенетические и иммуногистохимические, молекулярно-биологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обосновано, что магнит резонанс томография имеет высокую чувствительность при ранней диагностике сарком матки, в диагностике данный показатель почти идентичен с КТ, значение коэффициента корреляции Мэтьюста в среднем 0,66 и среднее значение индекса Юдена 0,6, показатель индекса «как правило, не должно быть рекомендовано»;

морфологические характеристики опухолевых клеток, цитогенетические особенности, хромосомная aberrация, пролиферативная активность и апоптоз клеток мезенхимальной опухоли матки (Ki-67 и p53) позволили выделить группы пациентов с высоким риском развития саркомы;

впервые проведена трепан биопсия матки под контролем ультразвукового контроля для диагностики гистологического типа саркомы матки в предоперационном периоде;

доказаны хромосомная aberrация, уровень пролиферативной активности и объём операции при дифференциальной диагностике клеточного апоптоза мезенхимальной опухоли матки, выбор тактики послеоперационного лечения и прогноз заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

применение трепан биопсии в диагностическом комплексе саркомы матки под ультразвуковым контролем в предоперационном периоде позволило провести гистологическую верификацию опухоли в амбулаторных условиях;

оптимальный объём хирургического вмешательства в зависимости от гистологического строения опухоли, раскрыл возможности выбора органосохраняющих операций при доброкачественных опухолях и расширенных операций в зависимости от гистологического типа саркомы матки;

дана оценка роли диагностики хромосомных aberrаций для прогнозирования агрессивности и течения метастазирования сарком матки;

дана оценка генной экспрессии и пролиферативной активности в опухолевой ткани для своевременной диагностики саркомы матки, прогнозирования рецидива и диагностики отдаленных метастазов путем иммуногистохимического исследования;

совершенствованы методы диагностики и прогнозирования риска развития саркомы матки.

Достоверность результатов исследования определяются применением теоретических и практических подходов и методов, методологически правильных проведенных исследований, достаточного количества обследованных больных и гистологические материалы, порядок совершенствования применяемых в исследовании важности цитогенетических, иммуногистохимических методов анализа при совершенствовании ранней диагностики сарком матки в современных взаимодополняющих клинических, цитогенетических и иммуногистохимических, молекулярно-биологических и статистических методов были сопоставлены с международным и местным опытом, заключения и полученные результаты были подтверждены компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что позволили снизить уровень диагностических ошибок при раннем этапе обследовании пациентов, улучшить раннюю диагностику различных форм саркомы матки и разработать оптимальный вариант хирургического вмешательства для разных гистологических вариантов заболевания, усилить показатель выживаемости больных и улучшить качество жизни больных.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что предложенный комплекс методов позволяет проводить раннюю диагностику саркомы матки цитогенетическими и иммуногистохимическими методами исследования, оценить оптимальный объем хирургического вмешательства, собранность достаточные материалы для гистологического исследования, созданием трепан биопсии матки под контролем УЗИ, правильного выбора тактики ранней диагностики и лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оценке значения цитогенетических и иммуногистохимических методов анализа при совершенствовании ранней диагностики марко матки:

утверждена методическая рекомендация «Методы инструментального, цитогенетического и иммуногистохимического анализа при ранней диагностике саркомы матки» на основе научных результатов, полученных на основе цитогенетических и иммуногистохимических методов анализа при совершенствовании ранней диагностики сарком матки (Заключение № 8н-д/188 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 11 июня 2021 года). В результате анализа результатов, полученных при ранней диагностике сарком матки у женщин методами цитогенетического и иммуногистохимического анализа, позволило улучшить качество жизни пациенток за счет выбора тактики лечения заболевания;

результаты исследований, направленных на улучшение роли цитогенетических и иммуногистохимических методов анализа в совершенствовании ранней диагностики сарком матки, внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику Бухарского и Джизакского областных филиалов Республиканского специализированного

научно-практического медицинского Центра онкологии и медицины (Заключение № 08-09/7829 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 9 июля 2021 года). Полученные результаты позволили оценить наличие экспрессии супрессора мутантного гена p53 в диагностике сарком матки как фактора, коррелирующего экспрессию мутантного гена p53 с прогрессирующим опухолевым процессом и отрицательно влияющего на прогноз заболевания, высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, обнаруживаемых по экспрессии антигена Ki-67 в саркоме матки позволила оценить ее как плохой молекулярно-генетический фактор выживаемости пациентов.

Апробация научных результатов. Результаты работы доложены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 3 в республиканских и 4 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современные аспекты диагностики и лечения саркомы матки»** проанализированы описанные причины возникновения саркомы матки, этиологические факторы, методы диагностики и эффективного лечения заболевания на основе отечественных и зарубежных источников. Раскрыты значения цитогенетических и иммуногистохимических методов ранней диагностики саркомы матки и актуальные задачи ранней диагностики и лечения заболевания авторским подходом.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы диагностики эффективного лечения саркомы матки»** получены клинические материалы больных с саркомой матки, обратившихся за период 2011–2019 гг. в Самаркандский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра онкологии и радиологии. В

данном исследовании изучены результаты обследования и лечения 110 больных с гигантской быстро растущей фибромиомой с подозрением на саркому и 40 больных с саркомой матки. При анализе возрастных групп мы получили следующие данные: 19–39 лет составили 55 (36,7%) женщин, 40–49 лет – 68 (45,3%), 50–59 лет – 22 (14,7%), 60 лет и выше – 5 (3,3%).

Для уточнения распространенности опухолевого процесса и вовлечения регионарных лимфоузлов проводили комплекс диагностических исследований, включающих ультразвунографию, рентгенологическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также морфологическое исследование операционного материала с иммуногистохимическим исследованием.

Степень распространенности опухолевого поражения саркомы матки оценивали в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей TNM (2012) 7-го пересмотра.

Таблица 1

Методы исследования больных с опухолями матки

Методы исследования	Миома матки (n=110)		Саркома матки (n=40)	
	абс	M±m,%	абс	M±m,%
Рентген исследование легких	110	100,00±0,00	40	100,00±0,00
Обзорная и экскреторная урография	91	82,73±3,60	34	85,00±5,65
Радиоизотопная реография	5	4,55±1,99	6	15,00±5,65
Ультрасонография	110	100,00±0,00	40	100,00±0,00
Компьютерная томография	82	74,55±4,15	37	92,50±4,16
Магниторезонансная томография	0	0,00±0,00	32	80,00±6,32
Лабораторные методы	110	100,00±0,00	40	100,00±0,00
Кол-во больных	110		40	

На обзорной урографии определялось наличие тени камня и её интенсивность, структура, контуры и размеры камня, наличие дополнительных включений, а также костных изменений. Экскреторная урография выполнялась с целью определения раздельной функции почек.

Компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию выполняли по показаниям с целью определения степени распространенности опухоли.

Методы лечения больных с саркомой матки. При хирургическом лечении саркомы матки мы обосновались на протокол стандарта утвержденный Республиканским специализированным научно-

практическим медицинским Центром онкологии и радиологии РУз от 2017 года. 17(11,3%) больным с стромальной саркомой низкой степени злокачественности (ССНСЗ) и у 12(8%) больных с лейомиосаркомой (ЛМС) выполнено экстирпация матки с омментэктомией. В то же время 6(4%) больным с стромальной саркомой эндометрия высокой степени злокачественности и 5(3,3%) больным с недифференцированной саркомой проведена экстирпация матки с лимфодиссекцией.

Методы исследования. Протокол клинического обследования больных включал сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, рентгенологическое исследование, качественный и количественный микроскопический анализ мочи, биохимические и гематологические тесты, цитогенетический анализ лимфоцитов крови, иммунологический анализ крови, морфологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала.

Ультразвуковое исследование проведено всем 150 больным. При этом изучались размеры и контуры матки и опухоли, локализация, эхоструктура опухоли, наличие инфильтрации параметральной клетчатки и органов малого таза опухолевым процессом.

Для адекватной оценки функции почек и мочевыводящих путей выполнена экскреторная урография с введением 20 мл 76% раствора урографина внутривенно, с контрольным графическим исследованием выведения контрастного вещества через 7, 15, 25 минут.

Компьютерная томография малого таза проведена 119 (79,3%) больным из 150 больных с опухолями матки, у 37 (24,7%) имела место саркома матки.

С помощью КТ определяли локализацию и размеры опухоли, контуры матки и опухоли, структуру опухоли и ее плотность, инфильтрация параметральной клетчатки и прорастание в органов малого таза, а также метастазов в отдаленных органах и лимфатических узлах.

Магниторезонансная томография (МРТ) проводилась полипроеекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). Положение пациента при исследовании – лежа на спине. Во всех проекциях определены толщина срезов (SL) 3–5мм, расстояние между срезами (SP) 1-2мм, количество срезов 12–16.

Магниторезонансная томография малого таза проведена 22 оперированным больным. С помощью МРТ определяли локализацию и размеры опухоли, контуры матки и опухоли, структуру опухоли, инфильтрации параметральной клетчатки и прорастание в органов малого таза, а также наличие метастазов в отдаленных органах и лимфатических узлах.

По показаниям проводилось эндоскопическое исследование пищевода и желудка с помощью фиброгастроскопа фирмы “Olympus” с торцевой оптикой 10 модели по общепринятой методике.

Гистологическое исследование операционного материала после экстирпации матки проводили на серийных парафиновых срезах (от 15 до 20 для каждого наблюдения) с использованием окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным. Препараты просматривались на световом микроскопе с увеличением окуляра $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала проводилось на серийных парафиновых срезах. Демаскировка антигена происходила путем инкубации срезов в течение 20 минут в ретривере при температуре 120°C в растворе $0,01\text{M}$ цитратного буфера. Эндogenous пероксидазу блокировали при обработке срезов в течении 10 минут в 3% растворе перекиси водорода. Инкубация с первичными антителами к ядерному антигену Ki-67 (клон MIB-1, "Dako") в разведении 1:400 длилась в течение 20 минут при комнатной температуре. Иммуноокрашивание проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом ("Dako", LSAB + Kit HRP), в качестве хромогена использовали раствор 3,3-диаминобензидина ("Dako", Liquid DAB+). Для фонового ядерного окрашивания применяли гематоксилин. Негативный контроль осуществляли без первичных антител. В каждом случае исследовали 1000 опухолевых клеток в 6–15 полях зрения в зависимости от плотности опухоли, при увеличении $\times 400$. Определяли число положительно окрашенных ядер. Для определения экспрессии p53 использовали моноклональные антитела в разведении p53 (1:50) производства фирмы ("Dako", Дания). В качестве детекционной системы была задействована полимерная система En Vision (Dako) у 34 больных с саркомой матки.

Цитогенетический метод. Приготовление лейкоцитарной взвеси лейкоцитарную взвесь получают путем лизиса эритроцитов гемолитической жидкостью следующего состава (к $0,083\%$ раствору хлористого аммония добавляют $0,04\text{г/л}$ этилендиамнтетраацетата (ЭДТА). Доводят pH раствора до $7,2-7,4-7,5$ раствором бикарбоната натрия. К оставшимся после центрифугирования клеткам крови добавляют 5 мл гемолитической жидкости на 30 мин при постоянном перемешивании, затем добавляют 5 мл среды 199 для прекращения действия гемолитической жидкости на клетки, центрифугируют 10 мин при $200-1000$ оборотах. Сливают над осадочную жидкость, осадок осторожно встряхивают, добавляют 1-2 мл гемолитической жидкости на 3–5 сек, затем добавляют 10 мл среды 199, центрифугируют в течении 10 мин при 200 оборотах в минуту. Остатки жидкости удаляют фильтровальной бумагой. К полученному осадку клеток добавляют среду 199 в количестве $0,4$ мл. Микро метод культивирования лимфоцитов цельной крови для хромосомного анализа по Аракаки. Принцип метода. В культуре периферической крови с фитогемаглютинином (ФГА-очищенный митоген бобов) лимфоциты вступают в митотический цикл ежедневно. Через 72 часа достигается

максимальное число митозов. Добавленный в культуру колхицин останавливает митозы на стадии метафазы – наиболее пригодной для анализа, культуру добавляли колхицин с целью остановки митозов на стадии метафазы. Готовые препараты окрашивали красителем Романовского-Гимза.

Для изучения степени чувствительности, специфичности и точности современных диагностических методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли при саркоме матки мы пользовались методом P.S.Galen и S.R.Gambino (B. Lyung et al., 1986), а также использовался коэффициент корреляции Мэттьюса и индекс Юдена

Достоверность информации, полученной при УЗИ, рентгенологическом исследовании, КТ и МРТ оценивали путем сравнения с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала.

Трепанбиопсия произведена 27(67,5%) больным с подозрением на саркому матки – при субсерозных и интерстициальных гигантских узлов с некрозом в центре опухоли, в случаях, когда нет возможности соскоба. Для трепанбиопсии использовали аппарат HIGH SPEED-MULTI фирма Trigger с одноразовой иглой.

Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение Statistica для Windows 7.0.

Третья глава диссертации **«Оценка эффективности инструментальных, цитогенетических и иммуногистохимических методов исследования при саркоме матки»**. В данном разделе представлены результаты обследования и лечения 40 больных, которые в период 2011–2019 годы обследованы в Самаркандском областном филиале РСНПМЦОиР по поводу саркомы матки. Для установления диагноза и определения степени распространения опухоли больным проведено комплексное обследование, которое включало: клиническое обследование, ультразвуковое и рентгенологические исследования, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. УЗИ малого таза, печени и желчного пузыря, поджелудочной железы и забрюшинных лимфоузлов проведено всем 150 больным. С помощью УЗИ у 140 (93,3%) больных была выявлена опухоль матки как доброкачественные, так и злокачественные. Кроме того, у 12 (8%) пациентов опухоль матки с распространением органов малого таза. На основании проведенных ультразвуковых исследований матки в 23 (57,5%) случаях – стадия 2, в 9 (22,5%) случаях – стадия 3 и в 8 (20%) случаях – стадия T4. По данным интраоперационной хирургической стадирования и гистологического исследования операционного материала стадия саркомы матки в 22 (55,0%) случаях – стадия 2, в 13 (32,5%) случаях – стадия 3, в 5 (12,5%) случаях – стадия 4.

Полученные данные по сравнительной оценке результатов УЗИ больных с саркомой матки показали, что чувствительность УЗИ при

определении стадии 2 составляет 86,7%, 3 – 83,3% и 4 – 75% соответственно. Специфичность в определении стадии 2 – 75%, 3 – 33,3% и 4 – 50%. Диагностическая точность в определении стадии 2 – 86,6%, 3 – 71,4% и 4 – 60%. Коэффициент корреляции Мэттьюса между наблюдаемой и предсказанной бинарными классификациями возвращает значение между 0 и +1. Коэффициент от 0,1 и 0,5 (среднее 0,33) в нашем случае представляет собой среднее значение между предсказанием и наблюдением. Что подтверждается индексом Юдена, его значение находится в диапазоне от 0 до 1 (включительно) и имеет ненулевое значение, в нашем случае среднее значение 0,3. Использование суммы обоих показателей индекса «как правило, не должны быть рекомендованы», таким образом использование только УЗИ в диагностике саркомы матки является вероятностью принятия необоснованного решения.

Таким образом, определили, что УЗИ является средне информативным методом исследования в диагностике саркомы матки рака и в определении степени его местного распространения.

Компьютерная томография малого таза, печени и забрюшинных лимфоузлов проведено 119 (79,3%) из 150 больных оперированным больным с доброкачественной и злокачественной опухолью, из них у 37 (24,7%) имело место саркома матки. Структура опухоли матки была неоднородной в 133 (88,6%) случаях, однородной низкой плотности – в 17 (11,4%) случае. С помощью КТ в 8 (5,3%) случаях обнаружены некроз опухоли, в 7 (4,7%) случаях – участки разрежения внутри опухоли с образованием кистозной полости. Прорастание опухоли в параметральную клетчатку обнаружено в 7 (20%) случаях, в окружающие ткани и органы малого таза – в 9 (25,7%) случаях. Из 16 случаев была установлена стадия 2, в 15 случаях интраоперационно степень распространения опухоли матки 2 была подтверждена. Из 12 случаев выявлена саркома в стадии 3, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено в 7 случаях, а в 4 случаях интраоперационно установлена стадия 2. Из 9 случаев саркома матки стадии 4, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено только в 5 случаях, а в 4 случаях интраоперационно установлена менее низкая стадия саркомы матки.

Полученные данные, по сравнительной оценке, результатов КТ исследования больных с саркомой матки показали, что чувствительность стадии 2 – 92,3%, в стадии 3 – 88,9% и 4 – 83,3%. Специфичность КТ в определении стадии 2 равна 66,7%, 3 стадии – 50% и 4 – 66,7%. Диагностическая точность стадии 2 – 92,3%, 3 – 88,9% и 4 – 83,9%.

Магниторезонансная томография (МРТ) малого таза проведена 22 оперированным больным.

Инфильтрация опухоли в параметральную клетчатку обнаружено в 11 (50%) случаях, в прорастание в окружающие ткани и органы малого таза – в 3 (13,6%) случаях.

На основании проведенных МРТ исследований в 7 (31,8%) случаях – стадия 2, в 11 (50%) случаях – стадия 3, в 4 (18,2%) случаях – стадия 4.

По данным интраоперационной хирургической стадировании и гистологического исследования операционного материала стадия саркома матки в 7 (31,8%) случаях – стадия 2, в 11 (50%) случаях – стадия 3, в 2 (9,1%) случаях – стадия 4.

Полученные данные, по сравнительной оценке, результатов МРТ больных с опухолями матки показали, что чувствительность при стадии 2 – 87,5%, 3 – 90% и 4 – 66,7%. Специфичность при стадии 2 равна 85,7%, 3 – 91,7% и 4 – 50%. Диагностическая точность при стадии 2 – 77%, 3 – 90% и 4 – 66,7%.

Коэффициент корреляции Мэттьюста между наблюдаемой и предсказанной бинарными классификациями возвращает значение между -1 и +1. Коэффициент от 0,2 и 0,7 (среднее 0,5) в нашем случае представляет собой среднее значения между предсказанием и наблюдением. Что подтверждается индексом Юдена, его значение находится в диапазоне от 0 до 1 (включительно), и оно имеет ненулевое значение, в нашем случае среднее значение 0,6.

Использование суммы обеих показателей индекса «как правило, должны быть рекомендовано», таким образом использование только МРТ в диагностике саркомы матки является вероятностью принятия необоснованного решения.

Чувствительность МРТ – 83,3%, при диагностике этого критерия, также оказалась практически одинаковой с КТ – 81,5% и УЗИ – 74,0% ($P < 0,05$). Специфичность УЗИ – 73,3% оказалась выше, чем специфичность КТ – 60% и ниже чем МРТ – 77%, точность МРТ – 86,4% оказалось выше при диагностике этого критерия, оказалась практически одинаковой с КТ – 83,3 и выше УЗИ – 75%.

Таблица 2

Значения теста в определении степени распространения опухоли матки по методам исследования

Показатель	Значение теста		
	УЗИ	КТ	МРТ
Чувствительность	74,0	81,5	83,3
Специфичность	73,3	60,0	77,0
Точность	75,0	83,3	86,4
Коэффициент корреляции Мэттьюста	0,43	0,756	0,812
Индекс Юдена	0,57	0,75	0,84
Величина площади под ROC-кривой	0,549	0,683	0,663

Полученные результаты исследования показали, что включение в комплексный план обследования больных с саркомой матки современных методов диагностики, таких как УЗИ, КТ и МРТ позволяют достаточно эффективно определить степень распространенности рака, различить локальную саркому от первично-генерализованных форм опухоли, что в конечном итоге влияет на тактику лечения данной категории больных.

Цитогенетические особенности Сарком матки. С целью изучения генетических альтераций в лимфоцитах периферической крови проведены цитогенетические исследования 21 больным. Возраст пациентов составил от 24 до 72 лет, средний возраст – $54,3 \pm 5,6$ лет.

Анализ результатов исследования по количеству метафазных пластинок с абберациями показал, что у больных с саркомой матки метафазные пластинки с одиночными абберациями были у 6 (42,9%) из 14 пациентов, метафазные пластинки с 2–7 абберациями – у 8 (57,1%).

У больных с саркомой матки в периферической крови обнаруживаются большее количество мутированных Т-лимфоцитов.

Анализ результатов исследования по количеству больных со слабой ФГА стимуляцией лимфоцитов, как одного из возможных признаков возникновения иммуносупрессии показал, что данный признак наблюдался у 5 (23,9%) из 21 больных.

Таблица 3

Анализ цитогенетических изменений в лимфоцитах периферической крови больных саркома матки

Патологические изменения	Кол-во больных (21)	17 паре хромосом (17q-),	18 паре (18q-)
Хромосомные абберации как в норме	2 (10%)	норма	Норма
Увеличение частоты аббераций хромосом с наличием анеуплоидии	15 (71%)	делеции длинного плеча в17q-,	делеции длинного плеча в18q-
самая высокая частота структурных повреждений хромосом	4 (19%)	самая высокая частота структурных повреждений хромосом – до 28%.	самая высокая частота структурных повреждений хромосом – до 28%.

Из выше указанной таблице показана, что в 10% случаев (2/21) уровень аббераций хромосом не превышал таковой у здоровых людей (в норме у здоровых людей 2,8%, у обследованных больных этот показатель до 3%).

В остальных случаях – у 71% больных (15/21) наблюдается увеличение частоты аббераций хромосом – это преимущественно

делеции длинного плеча в 17 паре хромосом (17q-), в 18 паре (18q-) и в X хромосоме, а также наличие фрагментов и анеуплоидии. У 19% (4/21) пациенток выявлена самая высокая частота структурных повреждений хромосом – до 28%. При морфологической диагностике у данных больных была обнаружена высокая митотическая активность опухоли, значительная клеточная атипия, наличие кровоизлияний, инвазия сосудов, кроме этого при всей относительной мономорфности картины имеются некоторые варианты в размере ядер, неровность контуров ядер в отдельных клетках, грубоватый мелкозернистый хроматин и нежные нуклеолы.

Изучение характерных генетических изменений в лимфоцитах при саркоме матки, благодаря обнаружению количественных и качественных изменений является методикой ранней диагностики и скрининга саркомы матки и возможно раскрывает причину иммунодепрессии.

Таким образом, у больных с саркомой матки наблюдаются выраженные отклонения хромосомных изменений в лимфоцитах периферической крови.

Определение морфологических критериев активности опухоли методом иммуногистохимического исследования. В данном разделе главы оценили клиническое и прогностическое значение экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации саркомы матки. С этой целью была определена степень экспрессии p53 – индуктора апоптоза и маркера пролиферации Ki-67 в опухолевых клетках у 34 больных с саркомой матки.

Анализ полученных данных по степени экспрессии мутантного белка p53, отвечающего за индукцию апоптоза в опухолевых клетках показал, что из 34 больных у 15 (44,1%) значения степени экспрессии p53 были отрицательными, у 6 (17,6%) – слабоположительными, у 6 (17,6%) – умеренно-положительными и у 7 (20,6%) – выраженно-положительными.

Таким образом, более чем в половине случаев выявлена экспрессия мутантного белка p53, что позволяет рассматривать наличие экспрессии p53 как фактора, отрицательно влияющего на прогноз заболевания, коррелируя с наличием отдаленных метастазов.

Результаты исследования показали, что в более чем в половине случаев саркомы матки отмечается экспрессия мутантного ген-супрессора p53, и связанное с этим уменьшение продолжительности жизни, что возможно говорит о глубоком нарушении функции этого белка, на поздних стадиях заболевания. Значит наличие экспрессии мутантного ген-супрессора p53, позволяет расценивать наличие экспрессии мутантного p53 как фактор, отрицательно влияющий на прогноз заболевания и коррелирующий с прогрессированием опухолевого процесса.

Пролиферативную активность опухолевых железистых эпителиальных клеток, которую оценивали с помощью Ki-67, обозначали как низкую при индексе пролиферации (ИП), равном 0–20%, среднюю – при 21–50% и высокую – при 51–100%. Таким образом, слабоположительные и умеренно-положительные значения теста встречаются с одинаковой частотой у больных саркомой матки.

Высокая пролиферативная активность опухолевых клеток, определяемая по экспрессии антигена Ki-67 при саркоме матки, является неблагоприятным молекулярно-генетическим фактором прогноза в выживаемости этих больных. Значение показателей экспрессии Ki-67 при саркоме матки показало наличие его выраженной экспрессии, говорящей в пользу высокой пролиферативной активности опухоли. Поэтому определение молекулярно-генетических факторов при СМ позволяет не только оценить активность опухолевых клеток, но также и прогнозировать продолжительность жизни.

Четвертая глава диссертации **«Особенности ранней диагностики сарком матки»** рассматривает дооперационное диагностирование гистологической структуры саркомы матки, позволяющее уменьшить частоту врачебных ошибок при выборе объема операции, и положительно влияет на прогноз заболевания. Для морфологической верификации опухоли в дооперационном периоде 40 больным с подозрением на саркому матки произведены кор-трепанбиопсия матки под контролем УЗИ. При первичном обращении больной в онкологическое учреждение в соответствии жалобами, анамнеза, после гинекологического осмотра проведено УЗИ обследование. Из 40 (100%) больных с подозрением на саркому матки, выявлено 15 (37,5%) случаев с гигантоклеточной лейомиосаркомой матки и в 2 (5,0%) случаях эндометральная стромальная саркома матки, пролиферирующая фибролейомиома тела матки у 16 (40%) больных, узловатая фибромиома тела матки у 7 (17,5%) больных.

При сравнительном изучении полученный материал трепанбиопсии и после операционного у 40 больных подтвержденного саркома матки в до операционном гистологическом верификации в 2х (5%) случаях после операционная морфологическая верификация не подтвердилась. Данные исследования показывают, что предоперационная гистологическая верификация саркомы матки позволяет нам сосредоточиться с объемом хирургического вмешательства в зависимости и от возраста пациенток и даёт нам возможность проведения неоадьювантной химиотерапии в случаях нерезектабельности опухоли и обеспечивает радикализм операционного вмешательства. В этом исследовании мы исключили случаи карциносаркомы из анализа, карциноматозные элементы таких опухолей обычно обнаруживаются рутинными методами. В общей сложности 40 случаев саркомы матки были верифицированы гистологическим способом и включены в ретроспективный анализ.

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составлял 47 лет (от 20 до 79 лет). 28 (70%) больных были в пременопаузе и 12 (30%) в постменопаузе. Наиболее частым патологическим типом была стромальная саркома низкой степени злокачественности (ССНСЗ) 17 (42,5%), за ним следовали лейомиосаркома (ЛМС) 12 больных (30%), стромальная саркома эндометрия высокой степени злокачественности (ССЭВСЗ) отмечено у 6 больных (15,8%), не дифференцированная саркома (НДС) 5 (12,5%) был наименее распространенным патологическим типом. У 15 (37,5%) пациентов до операции методом визуализации диагностирована инвазивная опухоль.

Таблица 4

Сравнение материалов трепанбиопсии по гистологическому строению и по размеру опухоли больных саркомой матки

Показатели	Общее количество	ССНСЗ		ССЭВСЗ		ЛМС		ПДС	
		абс.	М±m,%	абс.	М±m,%	абс.	М±m,%	абс.	М±m,%
Количество больных (n,%)	40	17	42,50±7,82	6	15,00±5,65	12	30,00±7,25	5	12,50±5,23
Возраст (лет)									
Медиана	55,0	53,00		55,0		58,5		55	
Вариация	24-78	45,5-65		44,25-57,75		48-64		38-66	
Размер опухоли (см)									
Медиана	10	10		8		10		11	
Вариация	2-12	9-11		5-11		7,5-11		7,5-11,5	

У 27 (67,5%) пациентов с саркомой матки были верифицированы на предоперационном этапе обследования методом трепанбиопсии. У 13 (32,5%) пациентов во время операции в связи с подозрением на саркому матки операция была произведена в объеме лапаротомия эктирпация с/без придатков и над влагалищная ампутация матки с/без придатков

Для ранней диагностики саркомы матки мы использовали метод-трепанбиопсия матки под контролем УЗИ или МСКТ. Предлагаемый метод позволяет диагностировать основные гистологические формы саркомы матки. Особенность этого метода является в том, что он позволяет выбрать оптимальный объем операции в зависимости от возраста и гистологической структуры опухоли, улучшая эффективность хирургического лечения и продолжительность без рецидивной выживаемости больных.

В связи с этим разработанный нами способ ранней диагностики саркомы не имеет аналога. Методика очень проста в выполнении и не

требует дорогостоящих оборудований и его аксессуаров, при этом имеет следующие положительные эффекты: малоинвазивный метод; не представляет для организма большой риск; возможность гистологической верификации опухоли до операционном этапе обследования; позволяет выбрать наиболее оптимальный объем операции; объем полученного биоматериала позволяет верифицировать опухоль как патогистологический, так и методом ИГХ.

Для трепанбиопсии использовали аппарат HIGH SPEED-MULTI фирма Trigger с одноразовой иглой.



Рис 1. Аппарат для трепанбиопсии с одноразовой иглой

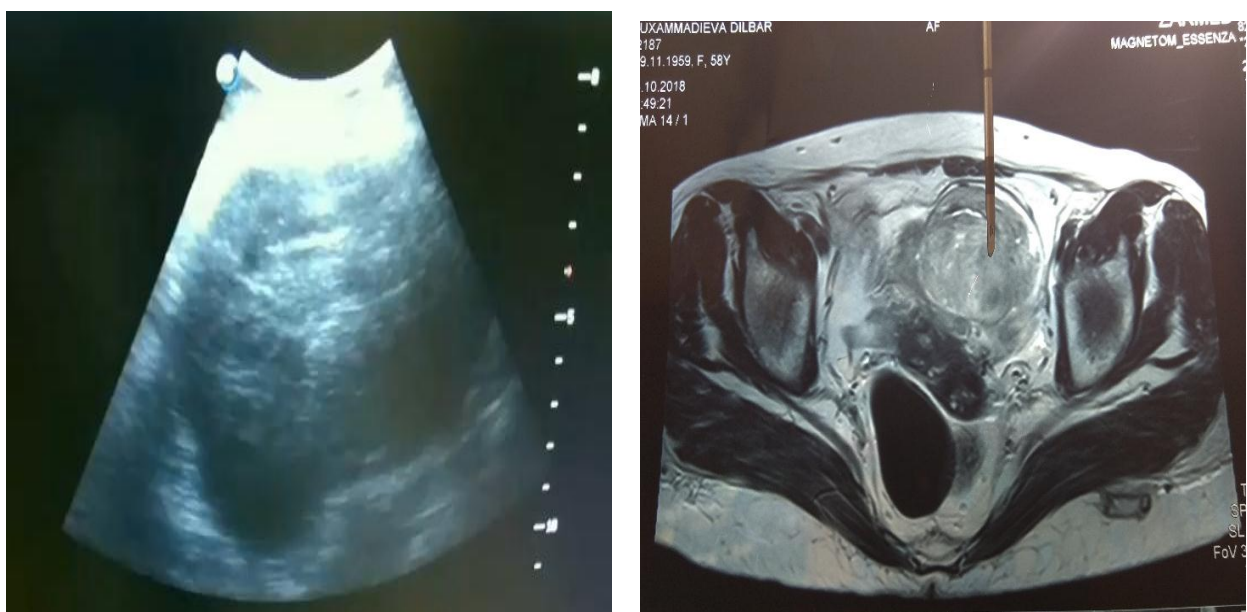


Рис 2. Биопсия при помощи УЗ наведением и МСКТ наведением.

Под контролем УЗИ или МСКТ производится трепанбиопсия из подозреваемой части опухоли. При этом достается нам макропрепарат длиной 20мм, диаметром 16мм, которая позволяет нам провести морфологический (гистологический) так и ИГХ анализы. При наличии скудного биоматериала процедуру можно повторить. Больная накануне процедуры опорожняет мочевой пузырь. В положении лежа определяют место прокола под контролем УЗИ. Проводят местную инфильтрационную анестезию 2% – 2.0 мл раствором лидокаина. Средняя кровопотеря составила 11 мл (диапазон 1–30 г). Было 3 случая (11,6%), в которых кровопотеря во время процедуры было более 20 мл. Боль и дискомфорт во время трепан биопсии по шкале альгометрии колебался на уровне 3-4 баллов, и были ниже, чем при выскабливании эндометрия (по шкале альгометрии 5-6 баллов) у 22(81,5%) больных из 27 пациентов. Никаких серьезных осложнений, таких как инфекция, внутрибрюшинное кровоизлияние или травма соседних органов и прилегающих структур, которым потребовалось бы хирургические вмешательства не было, так как процедура выполнено не в скупую, как при выскабливании полости матки, а методом визуализации на УЗИ.

У 9 (75%) из 12 больных с лейомиосаркомой были неверно диагностированы до операции, и ни одному пациенту в группе с недифференцированной саркомой не был поставлен неправильный диагноз. 13 (32,5%) больным пришлось интраоперационно рестадирировать, которые имели основательные подозрения на злокачественную опухоль, включая случаи, которые требовали дальнейшего подтверждения. По результатам рестадирирования в 8 случаях (61,5%) скорректировали хирургический объем и перешли к расширенным или комбинированным операциям по удалению злокачественной опухоли. Остальным 5 (38,4%) пациентам, нуждающихся в повторной операции из-за нестандартного интраоперационного осмотра экспресс биопсии была отложена операция. Далее этим больным была проведена неоадьювантная полихимиотерапия, с последующей операцией. Выполняя трепанбиопсию опухоли перед операцией, мы можем диагностировать, доброкачественная или злокачественная опухоль матки.

Таким образом, мы можем избежать повторных операций или ненужных операций в случаях отдаленных метастазов или выполнять только ограниченные операции, такие как операции по сохранению фертильности, лапароскопические операции или транс вагинальные операции.

Предоперационное биопсионное исследование с помощью трепанбиопсии матки под контролем УЗИ может помочь хирургу своевременно выбрать объем хирургического вмешательства, необходимой для пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

В результате исследования диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Улучшение ранней диагностики саркомы матки путем использования цитогенетических и иммуногистохимических методов исследований» были сформулированы следующие выводы:

1. В ранней диагностике саркомы матки чувствительность МРТ – 83,3%, при диагностике, данный критерий также практически одинаковый с КТ – 81,5% и УЗИ – 74,0% ($P < 0,05$). Специфичность УЗИ – 73,3% оказалась выше, чем специфичность КТ на 60% и ниже чем МРТ на 77%, точность МРТ оказалось выше при диагностике этого критерия – 86,4%, оказалась практически одинаковой с КТ – 83,3 и выше УЗИ – 75%. Коэффициент корреляции Мэттьюса в среднем 0,66 и индекс Юдена со средним значением 0,6 является показателем индекса «как правило, не должно быть рекомендовано». Использование в комплексном обследовании больных с саркомой матки современных методов диагностики, таких как УЗИ, КТ и МРТ позволяет эффективно дифференцировать степень распространенности саркомы, различить локальную саркому от первично-генерализованных форм опухоли.

2. Результаты цитогенетических исследований, проведенных больным саркомой матки, показали, что метафазные пластинки с одиночными aberrациями отмечены в 42,9% случаях, 2–7 aberrациями – у 57,1% больных. На 17-парной хромосоме (17q-) по типу делеции длинного плеча, на 18-парной (18q-) и X-хромосоме наличие фрагментов и анеуплоидов также выявлено в 28% случаев. Информационная чувствительность цитогенетического метода составила 88%, специфичность – 67%, точность – 85%.

3. Экспрессия мутантного ген-супрессора p53 выявлено 55,9% случаях, что говорит о глубоком нарушении функции этого белка. Положительная экспрессия мутантного ген-супрессора p53, позволяют расценивать наличие экспрессии мутантного p53 как фактор, отрицательно влияющий на прогноз заболевания и коррелирующий с прогрессированием опухолевого процесса. Высокая пролиферативная активность опухолевых клеток определяемой экспрессией антигена Ki-67 выявлено у 61,7%, что является неблагоприятным фактором прогноза в выживаемости этих больных. Значение показателей экспрессии Ki-67 при саркоме матки показало наличие его выраженной экспрессии, говорящей в пользу высокой пролиферативной активности опухоли.

4. Предоперационная верификация опухоли привели к интраоперационному стадированию у 32,5% больных, у 61,5% потребовалось скорректированию хирургического объема, 38,4% больным проведена повторная операция после верификации саркомы.

Предоперационная верификация путем трепанбиопсии позволила правильно установить диагноз и выбрать оптимальный объем лечения у

95% больных, только в 5% случаях расхождение пред- и интраоперационного диагноза связано с нарушением кровообращения в опухоли и некрозом опухоли, что повышает эффективность дифференциальной диагностики и позволяет выбрать оптимальной лечебной тактики.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/05. 06. 2020. Tib. 102. 02 FOR
AWARDING ACADEMIC DEGREES AT THE
SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

ORIPOVA MEHRINISO RAHMANOVNA

**IMPROVING EARLY DIAGNOSIS OF UTERINE SARCOMAS BY USE
OF CYTOGENETIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH
METHODS**

14.00.14 - Oncology

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL (pHd) DISSERTATION
IN MEDICAL SCIENCES**

SAMARKAND-2021

The topic of the doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2018.2.PhD/Tib 657

The dissertation was completed at the Samarkand state medical Institute
Abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary) posted on the web page of the Scientific council (www.sammi.uz) and on the Information and Educational portal "Ziyonet" at (www.ziyonet.uz)

Scientific leader:

Juraev Mirjalol Dehkanovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Raximov Nodir Maxamatkulovich
Doctor of Medical Sciences

Isroilov Rajabboy
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Sarvodaya cancer institute(India)

Defence will take place «___» _____ 2021 at _____ the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 at the Samarkand state medical Institute (Address: 140100, Samarkand city, street Amir Temur, 18. (Tel/Fax: (99866) -233-07-66); e-mail: sammi@sammi.uz

It is possible to review with doctoral dissertation in Informative-resource center of Samarkand state medical Institute (registered № _____) Address: 140100, Samarkand city, street Amir Temur, 18. (Tel/Fax: (99866)-233-07-66)

Abstract of dissertation sent out «___» _____ 2021 year.

(Protocol of mailing №___ from «___» _____ 2021 year).

J.A. Rizaev

Deputy Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.U. Samieva

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

K.E. Shomurodov

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor Philosophy (PhD))

The purpose of the study the aim was to improve the early diagnosis of mesenchymal tumors of the uterus with cytogenetic and immunohistochemical methods of research.

The object of the study: 150 patients with tumors and sarcomas of the uterus who were treated in the department of oncogynecology of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology for the period 2011-2019 were taken.

Scientific novelty of the research is as follows:

it is proved that magnetic resonance imaging has high sensitivity in the early diagnosis of sarcomas of the uterus, in the diagnosis of this figure is almost identical with CT, the value of the correlation coefficient Matuta on average 0.66 and the average value of the index Udena 0.6 the index "as a rule, should not be recommended";

the morphological characteristics of tumor cells, cytogenetic characteristics, chromosomal aberration, proliferative activity and apoptosis of cells of mesenchymal uterine tumors (Ki-67 and p53) allowed to identify groups of patients with high risk of developing sarcomas;

for the first time, a trepan biopsy of the uterus was performed under the control of ultrasound control to diagnose the histological type of uterine sarcoma in the preoperative period;

the chromosomal aberration, the level of proliferative activity and the volume of surgery in the differential diagnosis of cellular apoptosis of the mesenchymal tumor of the uterus, the choice of postoperative treatment tactics and the prognosis of the disease were proved.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the assessment of the value of cytogenetic and immunohistochemical methods of analysis in improving the early diagnosis of marko uterus:

The methodological recommendation "Methods of instrumental, cytogenetic and immunohistochemical analysis in the early diagnosis of uterine sarcoma" was approved on the basis of scientific results obtained on the basis of cytogenetic and immunohistochemical methods of analysis in improving the early diagnosis of uterine sarcoma (Conclusion No. 8n-d/188 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 11, 2021). As a result of the analysis of the results obtained during the early diagnosis of uterine sarcomas in women by cytogenetic and immunohistochemical analysis, it was possible to improve the quality of life of patients by choosing the tactics of treatment of the disease;

The results of research aimed at improving the role of cytogenetic and immunohistochemical methods of analysis in improving the early diagnosis of uterine sarcomas have been introduced into healthcare practice, including in the clinical practice of the Bukhara and Jizzakh regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Medicine (Conclusion No. 08-09/7829 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated July 9, 2021). The obtained results allowed us to assess the

presence of the expression of the suppressor of the mutant p53 gene in the diagnosis of uterine sarcoma as a factor correlating the expression of the mutant p53 gene with the progressive tumor process and negatively affecting the prognosis of the disease, the high proliferative activity of tumor cells detected by the expression of the Ki-67 antigen in uterine sarcoma allowed us to assess it as a poor molecular genetic factor of patient survival.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS**

I часть (I қисм; I part)

1. Орипова М.Р., Ортикова Х.У., Хасанов Ш.Р., Гильдиева М.С. Изучение цитогенетических изменений в лимфоцитах периферической крови у больных эндометральной стромальной саркомы матки // Журнал Проблемы медицины и биологии. Самарканд, 2017, № 3 (96) – С. 91–96 (14.00.00. № 17).

2. Орипова М.Р., Ортикова Х., Жураев М.Д., Орифова Ф., Сулимова О. Ретроспективный анализ комплексного лечения больных саркомами матки // Журнал Eurepan Science Review. Австрия. 2018 № 11-12. – С. 133–135 (14.00.00. № 27).

3. Орипова М.Р., Джураев М.Д. Современные методы диагностики и лечение сарком матки // Журнал Eurepan journal of pharmaceutical and medical research, 2019 – С. 198–200 (14.00.00. № 40).

4. Орипова М.Р., Джураев М.Д. Современные методы ранней диагностики сарком матки // Журнал Eurepan journal of pharmaceutical and medical research, 2019, № 6 (7) – С. 408-409 (14.00.00. № 3).

5. Орипова М.Р., Джураев М.Д. Современные методы диагностики рецидива и прогнозирования сарком матки // Журнал Клиническая и экспериментальная онкология. Ташкент, 2020, № 2(12) – С. 48–51 (14.00.00. № 3).

6. Орипова М.Р., Джураев М.Д. Результаты ранней диагностики сарком матки // Журнал проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2020, № 4. (120). – С. 100–104 (14.00.00. № 19).

7. Джураев М.Д., Орипова М.Р. и соав. Cytogenetic Study Of peripheral Blood Leucocytes In Patients With Uterine Mesenchymal Tumors // Журнал American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2021, Volume 3 – P. 9894–9913 (14.00.00. № 3).

II часть (II қисм; II part):

8. Орипова М.Р., Ортикова Х.У., Орифова Ф., Сулимова О. Результаты ретроспективного анализа методов лечения больных саркомами матки по данным СФРСНПМЦОиР с 2014–2017 годы // Клиническая и экспериментальная онкология, 2018, № 3(5) – С. 178.

9. Орипова М.Р., Ортикова Х., Гильдиева М.С., Орифова Ф., Сулимова О.Г. Изучение цитогенетических изменений в лимфоцитах периферической крови у больных мезенхимальными опухолями матки // Клиническая и экспериментальная онкология, 2018, № 3(5) – С. 175.

10. Орипова М.Р., Асланова Л.М., Орифова Ф.М., Сулимова О.Г., Рауфова Н.У. Изучение результатов различных методов диагностики сарком матки // Клиническая и экспериментальная онкология, 2019, № 2(8) – С. 177.

11. Орипова М.Р., Асланова Л.М., Орифова Ф.М., Сулимова О.Г., Рауфова Н.У. Современные методы ранней диагностики сарком матки // Клиническая и экспериментальная онкология, 2018, № 3(5) – С. 175.

12. Орипова М.Р., Джураев М.Д. Цитогенетические особенности больных саркомой матки / XXV Международная научно-практическая конференция: «Современное состояние и перспективы развития науки и образования», 2021, Алепа, Россия. – С. 75.

13. Орипова М.Р. Морфологические критерии активности опухоли больных саркомой матки / XXV Международная научно-практическая конференция: «Современное состояние и перспективы развития науки и образования», 2021, Алепа, Россия. – С. 85.

14. Джураев М.Д., Орипова М.Р., Гильдиева М.С. Ранняя диагностика сарком матки путем использования инструментальных, цитогенетических и иммуногистохимических методов исследования.-Методическая рекомендация. Самарканд,- 2020.27С.

15. Орипова М.Р., Джукраев М.Д., Махаров Қ.Т. Бақадон сарқомасида даволаш усулини танлашни аниқлаш учун дастур.№DCU08645.27 апрел 2020.

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

Босишга рухсат этилди: 15.07.2021 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма услда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3.75. Адади 100. Буюртма № 99

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