

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖА БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЭГАМБЕРДИЕВ КУВОНЧБЕК КОСИМОВИЧ

**ЎТ ҚОПИ РАК ОЛДИ ҲОЛАТИНИНГ МОРФОГЕНЕЗИ ВА
МОРФОЛОГИК БЕЛГИЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Эгамбердиев Кувончбек Косимович

Ўт қопи рақ олди ҳолатининг морфогенези ва
морфологик белгилари 3

Эгамбердиев Кувончбек Косимович

Морфогенез и морфологические проявления
предрака желчного пузыря..... 23

Egamberdiyev Kuvonchbek Kosimovich

Morphogenesis and morphological manifestations
of gallbladder precancer..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖА БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЭГАМБЕРДИЕВ КУВОНЧБЕК КОСИМОВИЧ

**ЎТ ҚОПИ РАК ОЛДИ ҲОЛАТИНИНГ МОРФОГЕНЕЗИ ВА
МОРФОЛОГИК БЕЛГИЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib668 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Юлдашев Баҳром Собиржонович
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Исроилов Ражаббой
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Дауреханов Асатой Маметович
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Қозоғистон)

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «28» октябр соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фөробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (28 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фөробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (+99878) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2021 йил «14» октябр да куни тарқатилди. (2021 йил «14» октябр даги 17 рақамли реестр баённомаси).



Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Саидов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ўт пуфаги рак олди касалликлари тиббиётда кам ўрганилган ечими топилмаган муаммолардан биридир. Эпидемиологик текширувларга бағишланган илмий адабиётлар маълумотлари бўйича ўсма олди жараёнлари бўлган сурункали холецистит ва ўт-тош касаллиги ривожланган давлатлар ишга қобилиятли аҳоли орасида ўртача 10-15% ни ташкил қилади. Хорижий муаллифларнинг келтирган маълумотларига кўра «...ҳар хил касбдаги инсонлар орасида бу касалликлар 3-12% гача тарқалган. Сўнгги ўн йилликда ўт пуфагининг ўсма олди патологиялари, полипсимон ҳосилаларининг кўпайиш тенденцияси кузатилмоқда...»¹. Ўт пуфагининг полипсимон ҳосилалари билан жарроҳлик амалиёти ўтказилган беморлар ўртасида саратон 10% ни ташкил этади, аммо амалиёт вақтида асосий топилма бўлиб, полипозли холестероз 57-80% ҳолларда аниқланган. Ўт пуфагининг полипсимон ҳосилалари билан оғриган касалларни оператив йўл билан даволашнинг юқори кўрсаткичлари ўт пуфаги саратонининг этиологияси ва патогенези тўлиқ ўрганилмаганлиги билан боғлиқ бўлиб қолмоқда. Шу сабабли ўт қопи саратони олди ҳолатини юзага чиқарадиган турли омиллар таъсирида юзага келадиган патоморфологик белгиларини баҳолашни такомиллаштириш муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда ўт қопи рак олди ҳолатининг морфогенези ва морфологик белгиларини баҳолашни такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада биопсия материалида сурункали холецистит ҳар хил шакллариининг клиник-анамнестик таҳлили, ўсма олди жараёни сифатида учраш даражаси кўрсаткичларни, патоморфологик ўзгаришларини баҳолаш ҳамда сурункали холециститнинг ҳар хил шаклларида иммуногистохимёвий маркерларнинг Ki-67, Vcl-2, p53, циклин D₁ экспрессияланиш даражасини баҳолаш алгоритминини яратиш тартибинини такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, сурункали касалликларнинг асоратлари натижасида юзага келадиган саратон касаллигини олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва

¹ Akgam M, Buyukyavuz I, Ciriş M, Eriş N. Adenomyomatosis of the gallbladder resembling honeycomb in a child // Eur J Pediatr. 2008 Sep;167 (9):1079-81.

касалликларни профилактика қилиш...»² бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиқган ҳолда жумладан, ўт қопи саратони олди ҳолати оқибатида юзага келадиган касалликларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликларни олдини олиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

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» 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» 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 ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сурункали холецистит ва ўт-тош касаллиги ва унинг бир қатор асоратларининг замонавий диагностикаси ва давоси илмий тадқиқотчилар ва амалий шифокорлар орасида муаммо бўлиб қолмоқда (Lee J.M., 2018). Текширув натижалари кўрсатишича, сурункали холециститнинг учраш даражаси 18 дан 65 ёшгача бўлган инсонларда 6,7%-14,6% ташкил қилади. Ушбу касалликнинг келиб чиқишидаги хавф омилларига касаллар ёши, жинси, жигарнинг сурункали касалликлари, ортиқча тана вазни, гиперхолестеринемия, кам ҳаракатланиш ва қандли диабет, чекиш кабилар киради (Григорьева И.Н., 2002). Сурункали холецистит касаллигида жарроҳлик амалиётини қўллаш ҳозирги кунда 15-80% ни ташкил қилмоқда. Бу касалликда жарроҳлик муолажасини қачон ўтказилса фойдали бўлиш масаласи қарама-қаршиликларга учрамоқда. Фақат замонавий текшириш усулларида фойдаланиб, жарроҳлик амалиётини ўз вақтида ўтказишга эришиш мумкин (Бредер В.В., 2017). Шу билан биргаликда, жарроҳлик амалиётидан олдин ўт пуфаги девори қатламларида қандай турдаги патоморфологик ўзгаришлар борлигини билмаслик оқибатида операциядан кейин ҳар хил асоратларга олиб келиши мумкин

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонл «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

(Pang L., 2018). Ўт-тош касаллиги аксарият ҳолларда сурункали холецистит кўринишида давом этади. Яллиғланиш жараёни сурункали тусга ўтса, ўт пуфаги девори қатламларида яллиғланишга хос бўлган лимфоид ва гистиоцитар хужайраларнинг пролиферацияси амалга ошади. Бу турдаги яллиғланиш инфилтрати эса репаратив регенерацияга олиб келиши мумкин, натижада биринчи навбатда ўт пуфаги қопловчи ва без эпителийларининг такомил топиши бузилиб, метаплазия, дисплазия каби дисрегенератор ўзгаришлар ривожланиши мумкин. Булар эса рак олди ўзгаришлари ҳисобланади. Гейстер клапани гипертрофияси – «ўт пуфаги бўйинчаси касаллиги»га кирувчи кам учровчи патологиядир (В.В.Вахидов, 1987). Ошқозон ва ошқозон ости беги гетеротопиялари ўт пуфаги яхши сифатли ўсмалари гуруҳига киради. (Тюрюмин Я.Л., 2011). Амалиётда ўт пуфаги аденоматози ташхиси жуда кам ҳолларда қўйилади, лекин, бу касаллик бошқа дегенератив-дистрофик ўзгаришлар қаторида кўп учрайди. Холецистография амалиётида бу касаллик 5-21% ҳолларда аниқланади (Борисов А.Е., 2008). Аденомиоматознинг этиология ва патогенези ҳозирги кунга қадар тўлиқ ўрганилмаган. Касалликка олиб келувчи омилларга туғма ўзгаришлар, зарарланган аъзо деворининг мушак дисфункцияси, гиперпластик ва гипертрофик жараёнлар, ўт пуфаги бўшлиғида босимнинг ошиши кабилар киради (А.А.Ильченко, 2010). Ўт пуфаги аденомиоматози яллиғланиш билан боғлиқ бўлмаган касаллик бўлиб, у мушак деворининг қалинлашиши, шиллиқ қават эпителийси ўсиши ва унинг девор ичига кириб бориши натижасида девор ичи дивертикулини яъни, Рокитанский-Ашофф синусини ҳосил қилиш билан кечувчи гиперпластик жараёнлар билан характерланади (Марков П.В., 2018).

Ўзбекистонда сурункали холецистит касаллигида ўт қопидаги патологик ўзгаришларни баҳолаш борасида қатор олимлар илмий тадқиқотлар олиб боришган (Н.У.Арипова, 2000; Б.К.Алтиев, 2007; У.С.Исмоилов, 2005; Ф.Г.Назыров, 2008; И.Исроилов, 2018; Б.А.Магруппов, 2015). Бироқ ўт қопи рак олди ҳолати морфогенези ва морфологик ўзига хосликлари ўрганишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилмаган.

Шу сабабдан ушбу илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

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

Тадқиқотнинг мақсади сурункали холецистит ҳар хил формаларини рак олди жараёнида патоморфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришлари ҳақидаги маълумотларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

биопсия материалида сурункали холецистит ҳар-хил формалари бўйича клиник-анамнестик таҳлил ўтказиш;

сурункали холециститнинг ҳар-хил формаларини гистологик текширув натижасида ўсма олди жараёни сифатида учраш даражасини баҳолаш;

сурункали холецистит ҳар-хил формаларининг патоморфологик ўзгаришларини баҳолаш;

сурункали холецистит ҳар-хил формаларида иммуногистокимёвий маркерларнинг (Ki-67, Vcl-2, p53, Циклин D1) экспрессияланиш даражасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика патологик анатомия маркази Катталар патологияси ва биопсия ташхислаш бўлимида 2016-2020 йилларда назорат остига олинган 1247 та сурункали холецистит ва улардан 69 тасида ўсма олди дисрегенератор ўзгаришлар олинган.

Тадқиқотнинг предметини ўсма олди касаллиги ҳисобланган сурункали холециститнинг турли шаклларидаги патоморфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришларини баҳолаш материаллари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда морфологик ва иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

ўт пуфаги деворида ривожланган патоморфологик ўзгаришлар асосида сурункали холециститнинг турли шаклларида овқатланиш сифати, чекиш даражаси ҳамда жинсий фарқлилик хусусиятларга боғлиқлигининг патоморфологик ўзгаришлари асосланган;

сурункали холециститнинг морфологик шаклларида интерстициал пролифератив, интерстициал фиброматозли ва аденоматоз, полипозли турлари устунлик қилиши асосланган;

сурункали холециститда баҳоланган патоморфологик ўзгаришлардан 5,5 фоизда ўсма олди дисрегенератор жараёнлар очиб берилган;

сурункали холециститнинг морфологик шаклларида дисрегенератор ўсма олди жараёнларни иммуногистокимёвий маркерлар Ki-67, Vcl-2, p53, CiclinD₁ аденоматоз ва полипозда 56,4%, миксаматозли турида 18,2%, фиброматозли турида 15,6% ва пролифератив яллиғланишда 12,7% экспрессияланганлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

сурункали холециститларда ўсма олди жараёнлари бўлган дисрегенератор ўзгаришлар касалликларни даволашда эътиборга олиш тавсия қилинган;

сурункали холецистит аксарият ҳолларда аёлларда 62,1% ташкил қилиши, хавфли омиллар сифатида кўпроқ аёлларда ортиқча тана вазни, сифатсиз овқатланиши, эркакларда чекиш ва ошқозон ичак тракти касалликлари устун туриши исботланган;

интерстициал пролифератив васкулитли сурункали холецистит устунлигининг кетма-кетлиги, яъни, интерстициал фиброзланган, интерстициал миксаматоз ва муцинозли ва аденомиоматоз ва полипоз

гиперплазияли турлари ўсма олди дисрегенератор жараёнлар касалликларни хавфли ўсмага ўтиш жараёнини олдини олишда муҳим патоморфологик ташхислаш асоси ҳисобланган;

иммуногистокимёвий текширишларда хужайралар ядросида жойлашган ва унинг пролифератив фаоллигини кўрсатадиган махсус оқсил Ki-67, хужайранинг апоптозланишини блоклайдиган оқсил-ген Bcl-2, меъерий хужайранинг ўсма хужайрасига айланишини кўрсатадиган ген супрессор p53 ва хужайралар бўлиниши циклида G1/S-фазасини кейинги фазага ўтишини таъминлайдиган хужайра ичи оқсили-CiclinD₁ текширувлар асосида ўсма жараёнига ўтиш даражасини белгилашда катта аҳамият касб этиши очиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, иммуногистокимёвий ва статистик текширув усуллари асосида ўт қопи раки олди ҳолатининг морфогенези ва морфологик белгиларининг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўт қопи ракиннинг меъерий морфологик ҳолатидаги, жумладан, ўт қопи деворининг ўзига хос тузилиши, деворининг мушак қаватининг сурункали холецистит натижасида шикастланиши мушаклар ораси бириктирувчи тўқимасида лимфоид инфильтрациянинг пайдо бўлиши, мушак толаларининг атрофияланиши, айрим ҳолларда аденомиоз ривожланиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Ўт қопи шиллик қавати эпителийсининг гиперплазияси ҳисобига шиллик парда юзасида полипсимон хосила пайдо бўлиши, унинг таркибида рак олди ҳолатига хос ўзгаришлар ривожланиши кўрсатилганлиги билан патогенетик давосини режалаштиришда фойдаланиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти биопсия материалдан фойдаланиб ўт қопи рак олди ҳолати таъсирида кўплаб беморларда ракга олиб келадиган сабаблар ва иммуногистокимёвий текширув натижалари орқали 4 та маркер яъни Ki-67, Bcl-2, p53 ва CiclinD₁ маркерлари орқали уларнинг турли даражада экспрессияланиши бу касалликнинг ўсма жараёнига ўтиш даражасини белгилайди ва ўрганилган усулда баҳолашга шароит яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўт қопи рак олди ҳолатининг морфогенези ва морфологик белгиларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ўт қопи рак олди ҳолатининг морфологик белгиларини баҳолаш бўйича «Ўт қопи рак олди ҳолатини морфогенези ва морфологияси» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-р/391-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ўт

қопи рақ олди ҳолатининг патоморфологик белгиларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш тизимини ташкиллаштириш имконини берган.

Ўт қопи рақ олди ҳолатининг морфогенези ва морфологик белгиларини морфологик ташхислашни такомиллаштириш асосида олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Хоразм вилояти патологик анатомия экспертиза бюроси ва Республика патологик анатомия маркази катталар ва биопсия ташхислаш бўлими амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 26 ноябрдаги 8н-д/204-сон маълумотномаси). Натижада сурункали холециститнинг морфологик шакллари баҳолашда хужайралар ядросида жойлашган ва унинг пролифератив фаоллигини кўрсатадиган махсус оқсил Ki-67, хужайранинг апоптозланишини блоклайдиган оқсил - ген Bcl-2, меёрый хужайранинг ўсма хужайрасига айланишини кўрсатадиган ген супрессор p53 ва хужайралар бўлиниши циклида G1/S-фазасини кейинги фазага ўтишини таъминлайдиган хужайра ичи оқсили-CiclinD1 касаллик турига қараб ҳар хил даражада экспрессияланганлиги тартибини жорий қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 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 қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Ўт қопи рақ олди ҳолати, сурункали холецистит ва ўт тош касалликларидаги морфологик хусусиятларининг замонавий талқини» деб номланган биринчи бобида мавзуга тегишли хорижий ва маҳаллий илмий манбалар таҳлили келтирилган. Ўт қопи рақ олди ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари, касаллик ривожланишининг этиологияси, патогенези, касалликнинг ривожланишига таъсир қилувчи омилларнинг

таснифи, касалликни олдини олиш ва ташхислашдаги замонавий усулларнинг аҳамияти ёритилган. Кенг кўламдаги илмий тадқиқотлар мавжудлигига қарамай, ўт қопи рақ олди ҳолатининг ўзига хос патоморфологик ўзгаришлари ҳақидаги маълумотларнинг такомиллаштириш тўғрисидаги илмий ишлар маълумотлари тақдим этилган, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Ўт қопи рақ олди ҳолатининг морфогенези ва морфологик белгиларини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида материал ва тадқиқот усулларининг баёнига бағишланган.

Республика патологик анатомия маркази катталар патологияси ва биопсия ташхислаш бўлимида 2016-2020 йиллар давомида текширувдан ўтган, жами 1247 та сурункали холецистит билан касалланган пациентларнинг ўт пуфаги, улардаги саратон олди жараёнларини ташхислаш мақсадида ҳар томонлама ўрганиш оқибатида сурункали холециститнинг 4 хили танлаб олинди. Уларнинг ҳар бирида ўт пуфаги деворидан тайёрланган гистологик материалларни ўрганиб, нечтасида ўсмага олиб келувчи дисрегенератор жараёнлардан: патологик гиперплазия, метаплазия ва дисплазия каби патоморфологик ўзгаришларга учраган ҳолатлар ажратиб олинди ва ажратиб олинган ҳолатларни иммуногистохимёвий усулларда текширувдан ўтказилди, натижалар қуйидагича баҳоланди:

Тадқиқотда жами 1247 та танлаб олинган сурункали холецистит ҳасталигидан олинган биопсия материалларидан гистологик текширувлар натижалари бўйича 380 тасида интерстициал пролифератив васкулитли сурункали холецистит аниқланди, улардан 4,7% ўсмага олиб келувчи дисрегенератор ўзгаришлар аниқланди; 334 та сурункали холециститдан интерстициал фиброзланган тури 3,0%; 223 тасида сурункали холециститнинг интерстициал миксаматоз ва муцинозли тури 6,7%; 310 та сурункали холециститнинг аденоматоз ва полипоз гиперплазияли тури 8,4% ташкил қилди. Жами 1247 тадан 69 тасида ўсмага олиб келувчи дисрегенератор ўзгаришлар аниқланди ва 5,5% ташкил қилади.

Бу ҳолатларни барчасида клиник-анамнестик таҳлил ўтказилди, жарроҳликда олинган ўт пуфаги тўқима бўлакчлари формалиннинг 10% нейтралланган эритмасида 48 соат давомида қотирилди.

Бўлакчалар оқар сувда 4 соат ушланганидан кейин, концентрацияси ошиб борадиган спиртли идишларда сувсизлантирилди. Хлороформдан ўтказилгандан кейин парафин қуйилиб, парафин ғишчалар тайёрланди. Парафинли ғишчалардан 5-8 мкмли гистологик кесмалар тайёрланиб, улардан парафини кетказилиб, гематоксилин эозин бўёғида бўялди. Шу парафинли блоклардан тайёрланган гистологик кесмаларда иммуногистохимёвий текширувлар ўтказилди.

Имуногистохимёвий усуллар ўтказилиш тартиби. Ушбу тадқиқот: Лабораторияда олиб борилган тадқиқотлар: Premium Diagnostics Маъсулияти чекланган жамият. Манзил: Тошкент Учтепа тумани, 618а Уйғур кўчаси. № 1260-00 кетма-кет, бир 005951-сонли лицензияси. Дори бир рўйхатга

тасдиқлаш рақами Тв бор/х 00058/03/15, рўйхатга олиш санаси (13 март 2015 йил) бир рўйхатга тасдиқлаш муддати билан (13 март 2020 йил). Моноклонал антителаларни ишлаб чиқарувчи. Дания:С. 42.

Ўт пуфагининг бир қанча ўсма олди касалликлари сифатида баҳоланадиган сурункали холециститлар жарроҳлик йўли билан олиб ташлангандан кейин унинг деворидан тайёрланган гистологик материалларда хужайраларнинг хавфли ўсмага айланиш жараёни бўлган малигнизацияда катта аҳамият касб қиладиган бир қатор иммуногистокимёвий маркерлар ўрганилди.

Улар қуйидагилар: хужайралар ядросида жойлашган ва унинг пролифератив фаоллигини кўрсатадиган махсус оқсил Ki-67, мусбат экспрессияланган хужайралар саналиб хужайраларнинг пролифератив индекси ҳисобланди; хужайранинг апоптозланишини блоклайдиган оқсил - ген Bcl-2.; меъерий хужайранинг ўсма хужайрасига айланишини кўрсатадиган ген супрессори p53; хужайралар бўлиниши циклида G1/S-фазасини кейинги фазага ўтишини таъминлайдиган хужайра ичи оқсили - CyclinD1.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Сурункали холецистит билан хасталанган пациентларнинг клиник-анамнестик таҳлили**» деб номланган учинчи бобида ўсма олди жараёнларини аниқлаш мақсадида ҳар томонлама ўрганиш оқибатида сурункали холециститнинг 4 тури ажратилган. Уларнинг ҳар бирида ўт пуфаги деворидан тайёрланган гистологик материаллар тайёрланиб, нечтасида ўсмага олиб келувчи дисрегенератор жараёнлардан: патологик гиперплазия, метаплазия ва дисплазия каби патоморфологик ўзгаришлар қайт қилинганлари ажратиб олинди. Улардан 380 нафаридан интерстициал пролифератив васкулитли сурункали холецистит аниқланди ва 4,7% да ўсмага олиб келувчи дисрегенератор ўзгаришлар аниқланди. 334 нафаридан интерстициал фиброзланган сурункали холецистит ташхиси қўйилди ва улардан 3,0% да дисрегенератор ўзгаришлар аниқланди. 223 тасида интерстициал миксаматоз ва муцинозли сурункали холецистит ташхиси тасдиқланди ва улардан 15 тасида 6,7% дисрегенератор ўзгаришлар аниқланган. 310 тасида аденомиоматоз ва полипоз гиперплазияли сурункали холецистит ташхиси қўйилди ва улардан 26 тасида, яъни 8,4% ўсма олди дисрегенератор ўзгаришлар ташхисланган. Демак, жами 1247 та сурункали холециститнинг ҳар хил шаклларида 69 тасида ўсмага олиб келувчи дисрегенератор ўзгаришлар аниқланган ва бу 5,5% ташкил қилади (1-жадвалга қаранг).

Сурункали холециститни инсонлар жинсига қараб учраш даражаси таҳлил қилинганда шу ҳолат аниқландики, биз текширган 1247 та ҳолат бўйича аёлларда сезиларли даражада кўп учраганлиги, яъни, 62,1% да учраганлиги аниқланди. Сурункали холециститнинг морфологик шакллари бўйича таҳлил қилинганда, аёлларда энг кўп учраш даражаси интерстициал

фиброзланган сурункали холецистит аниқланди, яъни, жами 218 та ҳолатдан 65,3 % аёлларни ташкил қилди. Кейинги навбатда аденомиоматоз ва полипоз гиперплазияли сурункали холецистит таҳлил қилинганда жами 194 та ҳолатдан 62,6% яна аёлларга тўғри келди. Сурункали холециститнинг бошқа шаклларида ҳам аёлларда учраши юқори кўрсаткични ташкил қилганлиги аниқланди (2-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Сурункали холециститнинг шакллари бўйича учраш даражаси ва улардан ўсма олди жараёнининг учраш даражаси

№	турлари	Абс, сони	%	Ўсма олди ўзгаришлар аниқланган	
				абс., сони	%
1.	интерстициал пролифератив васкулитли сурункали холецистит	380	30,5	18	4,7
2.	интерстициал фиброзланган сурункали холецистит	334	26,8	10	3,0
3.	интерстициал миксаматоз ва муцинозли сурункали холецистит	223	17,9	15	6,7
4.	аденомиоматоз ва полипоз гиперплазияли сурункали холецистит	310	24,8	26	8,4
	Жами	1247	100%	69	5,5

2-жадвал

Сурункали холециститнинг турли шакллариини жинсга нисбатан учраш кўрсаткичи

№	Турлари	сон	аёл	%	эркак	%
	Жами	1247	764	62,1	483	37,9
1	Интерстициал пролифератив яллиғланишли сурункали холецистит	380	229	60,3	151	39,7
2	Интерстициал фиброзланган сурункали холецистит	334	218	65,3	116	34,7
3	Интерстициал миксаматоз ва муцинозли сурункали холецистит	223	134	60,1	89	39,9
4	Аденомиоматоз ва полипоз гиперплазияли сурункали холецистит	310	194	62,6	116	37,4

Бизнинг тадқиқотмизда жами 1247 та сурункали холециститдан 69 тасида ўсма олди дисрегенератор ўзгаришлар борлиги аниқланганлиги юқорида ҳам кўрсатиб ўтилган эди. Кейинги таҳлилимиз бу ҳолатларда беморларнинг хавfli омилларининг учраш даражасини таҳлил қилдик.

Ўсма олди жараёнларнинг ривожланишида хавфли омиллар катта аҳамиятга эга. Бизнинг материалимизда, ўсма олди дисрегенератор ўзгаришлар аниқланган 69 ҳолат бўйича хавфли омиллар таҳлил қилинганда шу ҳолат аниқландики, бу касаллик ривожланишига энг асосий хавфли омил сифатида беморларнинг жинси катта ўрин эгаллади.

Сурункали холециститда ўсма олди дисрегенератор ўзгаришларнинг ривожланиши аксарият ҳолларда аёлларда ривожланганлиги кузатилди.

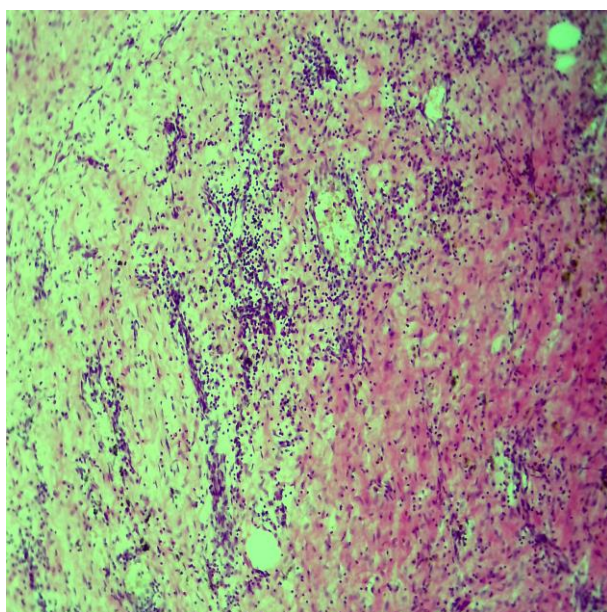
Аёлларда бу касалликнинг учраш даражаси 67,4% ни ташкил қилса, эркакларда анча кам нисбатда, яъни, бор-йўғи 32,6% эканлиги тасдиқланди. Кейинги хавфли омил, яъни, ортиқча тана вазн ҳам аёлларда 71,8%ни эркакларда 28,2 % ни ташкил қилганлиги кузатилди. Демак, аёлларимиз орасида ортиқча вазнга эга бўлганларда сурункали холецистит учраган ва унинг негизида ўсма олди жараёни ривожланиши юқори даражада бўлиши тасдиқланади. Хавфли омиллардан кейингиси нотўғри овқатланиш аёлларга нисбатан эркакларда юқори даражада бўлиши тасдиқланди. Эркакларда ортиқча тана вазнлиларнинг 71,8% да сурункали холецистит ва ўсма олди жараёнлар ривожланишида бу хавфли омилнинг аҳамияти юқорилиги кузатилди. Аёлларда эса бу хавфли омил нисбатан камроқ аҳамиятга эгалиги кузатилди. Овқат ҳазм қилиш тизими касалликлари аёлларга нисбатан эркакларда юқори даражада хавфли омил эканлиги тасдиқланди, яъни эркакларда 57,4% ни ташкил қилди. Касалликнинг давомийлиги бўйича ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, сурункали холецистит аслида узоқ вақт яширин ҳолда клиник симптомларсиз давом этади. Шунга қарамасдан бизнинг материалимиз бўйича ўтказилган таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, аксарият ҳолларда сурункали холецистит узоқ вақт давом этганлиги, касалликнинг бошланиш даври яширин ҳолда ўтганлиги, қачонки асоратлар ривожланса клиник жиҳатдан юзага чиқиши тасдиқланди. Биз ўз материалимизда 69 та ўсма олди жараёнлар аниқланган ҳолатлар бўйича касаллик давомийлигини ўрганиб чиқдик.

Натижалар шуни кўрсатдики, беморлар ёш бўлса касалликнинг давомийлиги ҳам қисқа, яъни, 20-39 ёшли беморларда бор-йўғи 4-5 йил давом этганлиги кузатилди. Беморларнинг ёши ўтган сари, касалликнинг давомийлиги ҳам узайиб бориши кузатилди, яъни, 50-59 ёшга келиб 10-12 йилга чўзилгани, 70-79 ёшда яъна ҳам узоқ вақт давом этганлиги кузатилади.

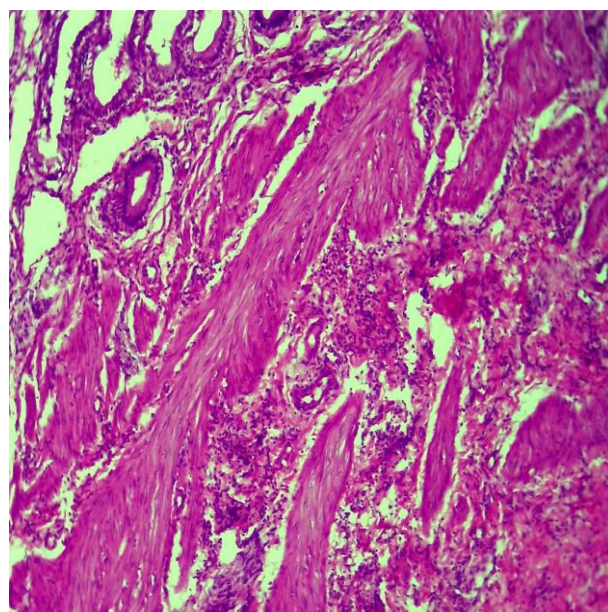
Қайт этилган клиник-анамнестик таҳлил маълумотларга асосланган ҳолда таъкидлашимиз жоизки, социологик маълумотлар, патологоанатомик кўрсаткичлар, уларнинг ўзгаришларидан кўриниб турибдики, сурункали холецистит беморлиги орасида морфологик жиҳатдан 4 та шакли ва тури фарқ қилдинди, уларнинг 5,5 % да ўсма олди жараёнлари бўлган дисрегенератор ўзгаришлар аниқланди. Уларнинг аксариятини аёллар ташкил қилди, яъни, 62,1% бўлиб, хавфли омиллар сифатида кўпроқ аёлларда ортиқча тана вазни, тартибсиз овқатланиш устун турса, эркакларда чекиш ва овқат ҳазм қилиш тизими касалликлари устун турганлигини изоҳлаш мумкин.

Диссертациянинг «Сурункали холециститнинг морфологик шакллари бўйича патоморфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришлар ҳақида маълумотлар» деб номланган тўртинчи бобида 380 та интерстициал пролифератив васкулитли сурункали холецистит, улардан 18(4,7%) тасида ўсмага олиб келувчи дисрегенератор ўзгаришлар; 334 та интерстициал фиброзланган сурункали холециститдан 10(3,0%)да; 223та интерстициал миксаматоз ва муцинозли сурункали холециститдан 15(6,7%); 310 та аденомиоматоз ва полипоз гиперплазияли сурункали холециститдан 26(8,4%) ташкил қилди.

Интерстициал пролифератив сурункали холециститда ўт пуфаги девори барча қатламларининг оралиқ тўқимаси тарқоқ ҳолда пролифератив инфильтрат, яъни, лимфо-гистиоцитар хужайралар билан инфильтрацияланганлиги кузатилади.



1-расм. Шиллик ости ва мушак қаватлари чегарасида яллиғланиш инфильтрати зич ва кучли ривожланган, мушак қават оралиқ тўқимасига тарқалган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x10.



2-расм. Ўт пуфаги девори мушак қавати кучли пролифератив инфильтрацияга учраган, мушак тутамлари титилган ва атрофияланган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x10.

Шиллик парда хусусий пластинкаси пролифератив инфильтрат пайдо бўлганлиги ҳисобига қалинлашган ҳолатда ва инфильтрат хужайралари базал мембрана томонга тарқалганлиги аниқланади. Бу қаватда пролифератив инфильтрат асосан қон томирлар атрофида зич ва кўп жойлашган, натижада қон томир девори хужайралари ҳам пролиферацияланиб, бўшлиғи топайган, натижада, атроф тўқимасида ишемия ҳолати пайдо бўлганлигидан хужайра-тўқима тузилмаларда некробиотик ўзгаришлар ривожланганлиги аниқланади.

Микроскопнинг катта объективида ўрганилганида маълум бўлдики, оралиқ тўқимадаги пролифератив инфильтрат қон томирлар ва нерв тутамларини ўраб олган, сиқиб деформацияга учратганлиги кузатилади. Нерв толаси атрофида кучли шиш ривожланиб, тўқима вакуоллашган ҳолатда, қон

томирлар атрофида ҳам шиш мавжуд ва томир девори хужайраларининг пролиферацияланиши оқибатида қалинлашган, бўшлиғи торайган.

Пролифератив яллиғланишли инфилтрат таркибида асосан ёш ва кам дифференциалланган лимфо-гистиоцитар хужайралар ўрин эгаллаган ва улар бириктирувчи тўқима тутамлари билан тутшиб, бирикиб кетганлиги аниқланади.

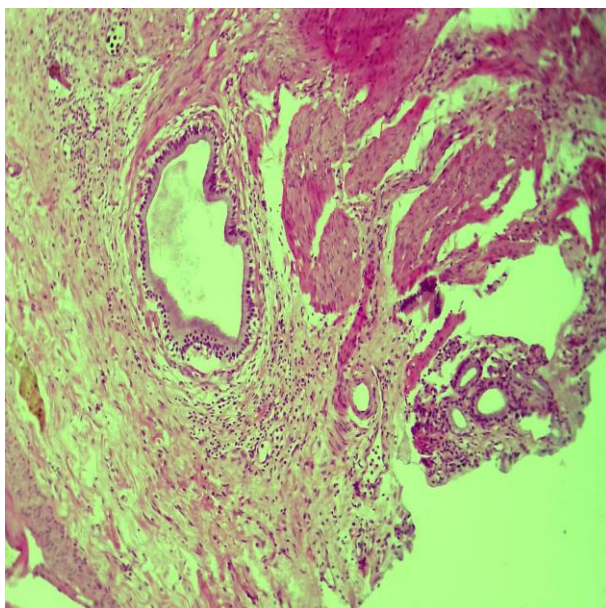
Иммуногистокимёвий текширув. Сурункали пролифератив яллиғланишли холецистит гуруҳининг 18 тасида ўсмага олиб келувчи дисрегенератор ўзгаришлар аниқланган ва уларда ўтказилган иммуногистокимёвий текширув натижалари қуйидагича бўлди. Иммуногистокимёвий текширув маркерларидан қуйидагилар бўйича текширув ўтказилди: хужайралар ядросида жойлашган ва унинг пролифератив фаоллигини кўрсатадиган махсус оқсил Ki-67; хужайранинг апоптозланишини блоклайдиган оқсил-ген Bcl-2; меъерий хужайранинг ўсма хужайрасига айланишини кўрсатадиган ген супрессор p53 ва хужайралар бўлиниши циклида G1/S-фазасини кейинги фазага ўтишини таъминлайдиган хужайра ичи оқсили - CyclinD1.

Иммуногистокимёвий тадқиқотимиз олдида қўйилган яна бир вазифамиз, бу – ҳар бир хужайранинг ичида жойлашган ва унинг ўсма хужайрасига айланишини кўрсатадиган оқсилли маркер Bcl-2 ўрганиш бўлди. Бу оқсил протоонкоген бўлиб, апоптозни блоклаб, хужайрани ўсма хужайрасига айланишини таъминлайди. Бу оқсил деярлик барча ўсма олди жараёнларда кучли экспрессияланади. Яна бир иммуногистокимёвий текширувимиз P53 оқсили, яъни, хавфли ўсма пайдо қилувчи ген супрессорга бағишланган. Бу ген организмнинг деярлик барча хужайраларида кам даражада бўлсада аниқланади, ва у меъерий хужайраларнинг хавфли ўсма хужайрасига айлантиришда кучли экспрессияланади. Бу ген супрессор хужайра ядросидаги ДНК шикастланганда экспрессияланиб бошлайди ва унинг фаоллашуви апоптозни тўхтадади. Бу ген супрессор ҳам барча ўсма олди сурункали касалликларида фаоллашади, пролиферацияланиши кучайган хужайраларда унинг концентрацияси ошади. Фаоллашган P53 ген супрессори хужайра ядросида жойлашади. Демак хулоса қилиш мумкинки, циклин D1 экспрессияланган без эпителий хужайраларининг пролифератив фаоллиги ошганлигини, уларнинг без тузилмаларида ҳар хил жойида бетартиб ҳолда жойлашганлиги тасдиқлайди.

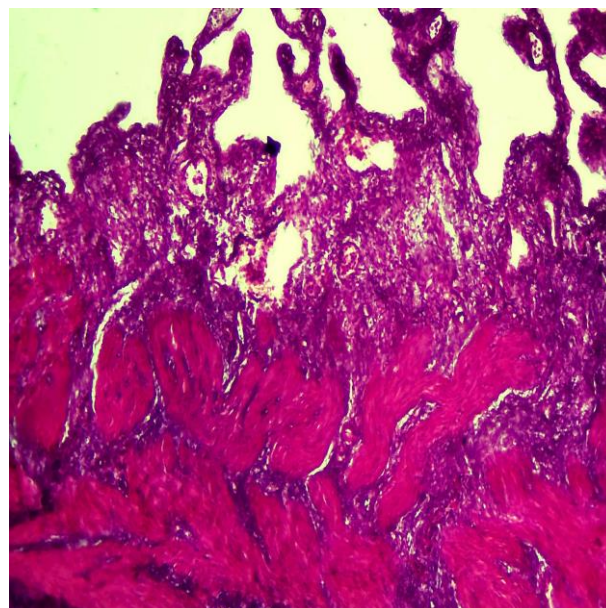
Сурункали фиброзланган холециститнинг патоморфологик ўзгаришлари, бу турининг ривожланиш механизми авваламбор ўт пуфаги деворининг узоқ вақт давомида яллиғланиш, механик таъсирот, дистрофия жараёнлари таъсирига боғлиқ. Асосий морфологик белгиси ўт пуфаги девори барча қатламлари оралиқ интерстициал тўқимасининг бириктирувчи тўқима ўсиб кўпайиши ҳисобига қалинлашади, натижада ўт пуфаги девори умумий ҳолда кескин қалин тортади.

3-расмдан кўриш мумкинки, ўт пуфаги девори мушак қавати оралиқ интерстициал қатлами кескин қалинлашган ва ҳар хил даражада такомил топган бириктирувчи тўқима билан қопланган. Без тузилмалари

бириктирувчи тўқима тутамлари билан зич ҳолда ўралган, без эпителийси дисрегенерацияга учраб шакли йириклашган, цитоплазмасида шилимшиқ модда кўпайиб муцинозли безларга метаплазияланган.



3-расм. Сурункали фиброзиланган холециститда аденомиоз ва дезларнинг дисрегенерацияси кузатилади. Бўёқ: Г-Э. X: 10x10.



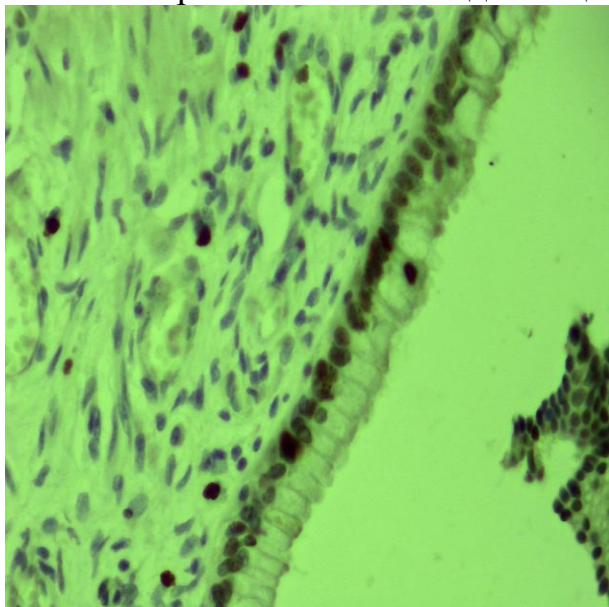
4-расм. Фиброзиланган бистриктирувчи тўқима шиллиқ ости ва шиллиқ қават хусусий пластинкасига ҳам тарқалган, қопловчи эпителий десквамацияга учраган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x10.

Сурункали фиброзиланган холециститнинг яна бир кўринишида ўт пуфаги деворининг ташқи сероз пардали қавати кескин қалинлашган, уни қалин ҳолда фиброзиланган бистриктирувчи тўқима қоплаб олган ва таркибида кўполлашган толали тузилмалари кўплиги ва дегенерацияланиб дағаг оксилли моддага айланганлиги кузатилади. Мушак қавати оралиқ интерстициал қавати ҳам қалинлашиб, фиброзиланган бистриктирувчи тўқима билан қопланган ва мушак тутамларини сиқиб, атрофияга учратган.

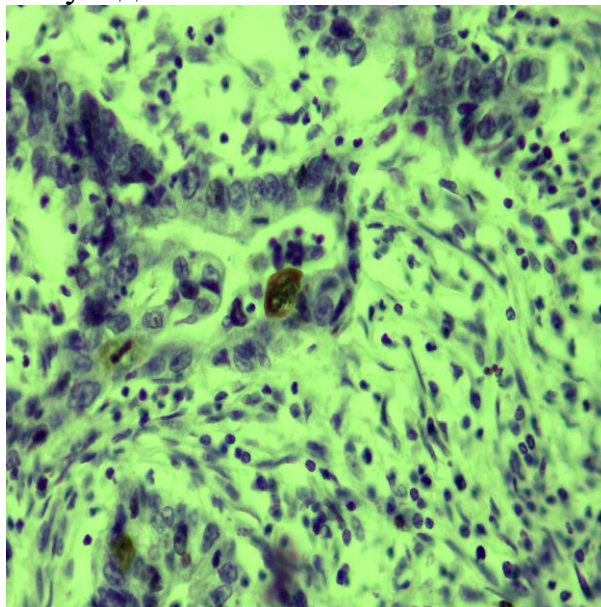
Сурункали холециститнинг фиброзиланиш шаклида ўт пуфаги девори барча қатламларида тарқоқ ҳолда фиброзиланган бистриктирувчи тўқима ўсиб кўпайган. Натижада бу тўқимада жойлашган паренхиматоз тўқима хужайралари, жумладан, без ва қопловчи эпителийнинг озикланиши бузилиб, доимий ҳолдаги ишемия ва гипоксияга учраши хужайралар яшаши, такомил топиши ва дифференциалланишининг бузилишига олиб келади, морфологик жиҳатдан дисрегенерация жараёнлари, жумладан метаплазия ва дисплазия ривожланишига олиб келади, бу ўзгаришлар рақ олди ҳолати ҳисобланади. Бунда хужайраларнинг пролиферацияланиш фаоллигини кўрсатадиган Ki-67 маркери қопловчи эпителийда ўрганилганда, шу ҳолат маълум бўладики, қопловчи эпителий нисбатан йириклашган, ядролари базал қисмида жойлашган, цитоплазмаси йириклашиб, вакуоллашган ҳолатдалиги кузатилади.

Сурункали фиброзиланган холециститда иммуногистохимёвий текширув ўтказилганда шу ҳолат аниқландики, ўт пуфаги шиллиқ пардаси қопловчи

эпителийсида хужайралар апоптозини блоклайдиган ген Bcl-2 деярлик экспрессияланмагани кузатилди. Бунда шиллик парда сўзгичлари стромал хусусий пластинкаси таркибидаги лимфо-гистиоцитар хужайралардан айримларида Bcl-2 мусбат даражада экспрессияланганлиги аниқланди. Сўрғичлар апикал қисмида йирик даражада, пастки соҳаларида майда-майда кўринишда экспрессияланганлиги кузатилди. Демак, бундан хулоса қилиш мумкинки, холециститнинг бу турида строма хужайраларининг айримларида апоптоз жараёни блокланган деб баҳоласа бўлади.



5-расм. Ўт пуфаги қопловчи эпителийсининг айримларида пролиферацияланиш фаоллигини кўрсатувчи Ki-67 мусбат бўлган. Бўёқ: Ki-67 га иммуногистохимия усули. X: 10x40.



6-расм. Без эпителий хужайралари орасида пролиферацияланиш фаоллигини кўрсатувчи Ki-67 маркери аниқ экспрессияланган. Бўёқ: Ki-67 га иммуногистохимия усули. X: 10x40.

Сурункали миксаматозли холециститдаги жараён, яъни, бириктирувчи тўқиманинг миксаматозланиши икки хил йўл билан ривожланади. Биринчиси, бу–наслга боғлиқ ҳолдаги бириктирувчи тўқиманинг миксаматозли дегенерацияси, иккинчиси, ҳар хил сурункали касалликлар оқибатида ривожланадиган миксаматозли дегенерация ҳисобланади. Миксаматоз жараёни шиллик ости ва шиллик парда хусусий пластинкасига тарқалганлиги кузатилади. Ушбу қатламлар таркибидаги бириктирувчи тўқимаси ҳам тўлиқ ҳолда титилиб, миксаматозланганлиги аниқланади. Бунда, бириктирувчи тўқима хужайралари сийрак жойлашган, хусусий пластинкада четга сурилган, базал мембрана атрофида хужайравий инфилтрат пайдо қилганлиги топилади. Миксаматозланган бириктирувчи тўқима таркибидаги коллаген толалар фрагментацияланиб, парчаланган ва гомогенлашган, оралиқ моддасида кучли шиш ривожланган.

Бизнинг асосий вазифаларимиздан бири, бу сурункали миксаматозли холециститда ўт пуфаги девори таркибидаги паренхиматоз хужайраларнинг дисрегенератор ўзгаришларини аниқлаш ҳисобланади. Ушбу микрофотографияда ўт пуфаги девори шиллик пардаси кўрсатилган, унда

оралиқ бириктиривчи тўқимали хусусий пластинкаси диффуз ҳолда миксаматозга учраганлиги тасдиқланади. Унинг таркибидаги без тузилмалари ҳар хил катталиқ ва шаклдаги тузилмалардан иборатлиги аниқланади. Аксариятининг бўшлиғи кенгайган шилимшиқ модда билан тўлган, эпителийси миксоид эпителийга метаплазияланиш ҳисобига бўкиб, катталашган, цитоплазмаси кенгайган, шилимшиқ модда билан тўлган.

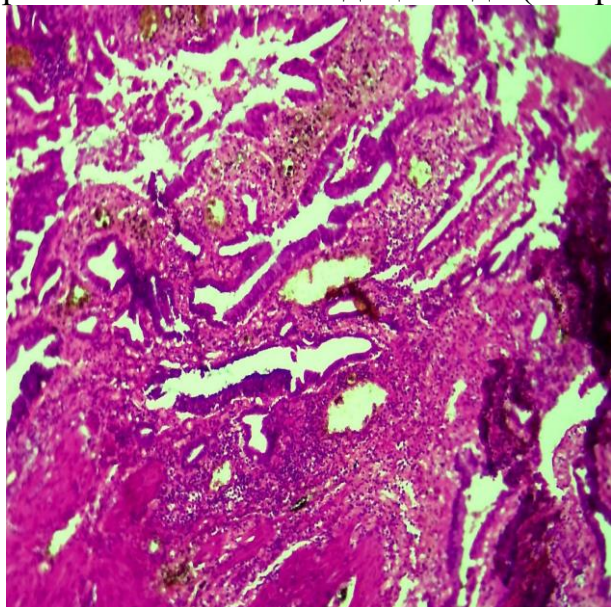
Сурункали миксаматозли холециститда ҳам иммуногистохимёвий маркерлардан қуйидагилар ўрганилди: хужайраларнинг пролиферацияланиш фаоллигини кўрсатадиган Ki-67; хужайралар апоптозини блоклайдиган ген Bcl-2; меёрий хужайрани ўсма хужайрасига айлантيرувчи ген супрессор p53; хужайралар бўлиниши циклида G1/S-фазасининг кейинги фазаларига ўтишини таъминлайдиган Циклин D1 сурункали холециститнинг бу турида барча иммуногистохимёвий маркерлар бошқа гуруҳларга нисбатан кам даражада экспрессияланганлиги кузатилди.

Хужайраларнинг пролиферацияланиш фаоллигини кўрсатадиган Ki-67 ҳам қопловчи, ҳам без тузилмалари эпителийси орасидаги айрим эпителий хужайраларда ҳар хил даражада экспрессияланганлиги кузатилади. Демак, ўт пуфаги эпителий хужайраларида пролиферацияланиш фаоллиги кескин пасайганлигидан далолат беради. Сурункали миксаматозли холецистит ўсма олди жараёни бўлганлиги учун, ўт пуфаги шиллиқ пардаси ҳам қопловчи, ҳам без эпителийсида кучли дисрегенератор ўзгаришлар юз берганлиги сабабли, апоптозни блоклайдиган хужайраици оксил Bcl-2 экспрессияланиб бошлайди. Бизнинг материалимизда қопловчи эпителийнинг айрим соҳаларида бир-нечта эпителийда ушбу оксил кучли даражада экспрессияланганлиги аниқланади. Бошқа эпителий хужайраларида ядролари чўзинчоқ шаклга кирганлиги ва паст даражада бўлсада бу оксилнинг экспрессияланиши кузатилади.

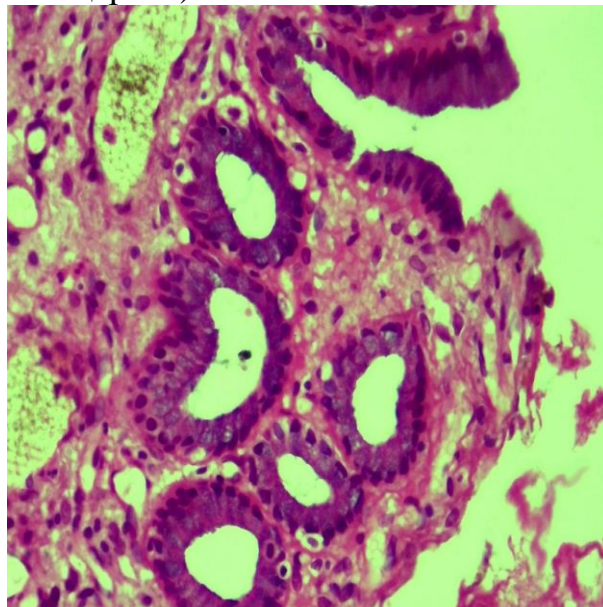
Юқорида таҳлил қилинган иммуногистохимёвий маркерлар билан бир каторда ўт пуфаги қопловчи ва без эпителийсида ушбу дисрегенератор ўсма олди жараёнлари фонида хужайравий ўсма антигени, яъни ген супрессор ҳам намоён бўлганлиги кузатилади. Бу ген, яъни p53 хужайравий оксил қопловчи эпителийда деярлик аниқланмади. Без эпителийсининг пролиферацияга учраган соҳаларида айрим эпителий хужайралари ядросида p53 ген супрессор сезиларли даражада экспрессияланганлиги, ўт пуфаги шиллиқ пардасида ҳақиқий ўсма олди жараёни ривожланганлигидан далолат беради.

Аденомиоматозли сурункали холецистит, бу ўт пуфагининг орттирилган гиперпластик касаллиги бўлиб, қопловчи эпителийсининг ҳаддан ташқари пролиферацияланиши, мушак қаватига инвагинацияланиши ва Рокитанский-Ашоффнинг сохта дивертикуларини пайдо қилиши билан намоён бўлади. ЖССТ наменклатурасида ўт пуфаги аденомиоматозли гиперплазияси (К.82.8) дейилади. Бу касалликнинг учраш даражаси кам ўрганилган, ўт пуфаги биопсияси ўрганилганда АММ 2-8,7% гача учрайди. Сабаблари номаълум, лекин, унинг ривожланиши қопловчи эпителийнинг туғма нуқсонига боғлиқ деган қарашлар бор. Шу билан бирга, бу касаллик ўт пуфаги деворининг сурункали яллиғланишида пролифератив жараён сифатида кузатилади.

Полипсимон гиперплазиянинг айримларида сўрғичсимон ўсиб кўпайган без тузилмалари деструкция ва деформацияга учраганлиги, уларнинг таркибидаги без эпителийси метаплазия ва дисплазияга учраганлиги аниқланади. Бунда метаплазия жараёнида без эпителийсининг мукоцитар хужайраларга айланганлиги, натижада хужайралар ҳажми катталашиб, шилимшиқ модда билан тўлганлиги кузатилади. Метаплазияга учраган без эпителийсининг айрим соҳаларида 1-ва 2- даражали дисплазия ривожланганлиги тасдиқланади (7-8-расмга қаранг).



7-расм. Метаплазияга учраган без эпителийсининг айрим соҳаларида 1- ва 2- даражали дисплазия ривожланган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x10.



8-расм. Без эпителий цитоплазмаси шилимшиқ модда билан тўпланганлиги сабабли шишиб катталашган ва базофил ҳолда бўялган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Муцинозли метаплазияга учраган ўт пуаги без тузилмаларини микроскопнинг катта объектида ўрганилганда маълум бўладики, гиперплазияланган ва метаплазияланган без тузилмалари нисбатан майда думалоқ шаклда, бир-бири билан шишга учраган бириктирувчи тўқимали строма билан ажралган ҳолатдалиги аниқланади. Без эпителийси меёрга нисбатан йириклашган, ядролари базал қаватда жойлашган, цитоплазмаси шилимшиқ модда тўпланганлиги сабабли шишиб катталашган ва базофил ҳолда бўялганлиги кузатилади. Полипоз гиперплазияланган сурункали холециститда сўрғичларнинг айримлари узун, бошқалари калта ва йўғонлиги кузатилади. Сўрғичлар қопловчи эпителийси нисбатан йириклашган, уларнинг ядролари ҳар хил катталиқда, бетартиб жойлашган, айримлари кучли гиперхромазияга учраганлиги аниқланади. Сўрғичлар таркибидаги без тузилмалари ҳам маълум даражада метаплазия ва дисплазияга учраганлиги топилади.

Айрим ҳолатларда гиперплазияга учраган без тузилмалари бир вақтнинг ўзида ўт пуфаги мушак қаватига ҳам ўсиб кирганлиги кузатилади. Бу морфологик ўзгаришлардан хулоса қилиш мумкинки, ўт пуфаги шиллик

пардасидаги гиперплазияли жараён оқибатида ҳам аденомиоматозли, ҳам полипозли гиперплазия бир вақтнинг ўзида ривожланганлиги тасдиқланади.

Аденомиоматозли ва полипозли сурункали холециститнинг жами 310 тадан 26 тасида 8,4% да гистологик текширув натижасида дисрегенератор ўзгаришлар бўлган метаплазия ва дисплазия жараёнлари у ёки бу даражада ривожланганлиги аниқланди. Иммуногистокимёвий текшириш натижалари ҳам шуни кўрсатдики, сурункали холециститнинг бу турида ўсма олди жараёнини тасдиқлайдиган иммуногистокимёвий маркерлар, яъни Ki-67, Vcl-2, P53 ва CiclinD1 сурункали холециститнинг бошқа гуруҳларига нисбатан кучлироқ экспрессияланганлиги аниқланди. Хужайра ядросида жойлашган ва унинг пролиферацияланишини фаоллаштирадиган оқсил Ki-67 полипоз кўринишида гиперплазияланган шиллик парда сўрғичларининг чуқур крипталарининг деярлик барча хужайраларида кучли даражада экспрессияланганлиги кузатилади. Бу турдаги ўзгариш ўт пуфаги шиллик пардаси қопловчи эпителийси ҳақиқий даражада гиперплазияланиб, полипли ўсимталар пайдо қилганлигини тасдиқлайди. Аденоматоз кўринишида гиперплазияланган без тузилмалар эпителийси кўп қаторли турга айланганлиги ва уларнинг орасида аксарият хужайралар ядросида Ki-67 оқсили мусбат даражада экспрессияланганлиги кузатилади. Эътибор берилса, ушбу без тузилмалар эпителий хужайралари орасида лимфоцитлар жойлашганлиги кузатилади, бу эса тўқимада ўсмага айланаётган хужайраларга нисбатан аутоиммун жараёни ривожланганлигини тасдиқлайди

Навбатдаги иммуногистокимёвий текширувимиз хужайралардаги циклинлар оиласига кирувчи оқсил, хужайралар бўлиниши циклида G1 / S-фазасининг кейинги фазаларига ўтишини таъминлайдиган Циклин D1 маркерига бағишланади. Циклин D1 оқсили хужайралар пролиферацияланиши кучайганда, ўсмага айланганда кўп миқдорда экспрессияланади. Бизнинг материалимизда бу оқсил полипоз тузилмалар сўрғичлари ва крипталарини қоплаган эпителий хужайралари ядроларида яхши экспрессияланганлиги кузатилади. Айниқса сўрғичлар эпителийсининг кўп қаторли эпителийга айланган соҳаларида яна ҳам яхши аниқланади. Аденомиоматозланган без тузилмалари аслида ҳар хил катталиқдаги ячейкаларни пайдо қилган, уларнинг орасида строма тузилмалари камлиги ҳақиқий аденоматоз гиперплазияланганлигини тасдиқлайди.

ХУЛОСАЛАР

«Ўт қоғи рак олди ҳолатининг морфогенези ва морфологик белгилари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Клиник-анамнестик таҳлиллар кўрсатишича сурункали холецистит касаллиги орасида 5,5 % да ўсма олди жараёнлари бўлган дисрегенератор ўзгаришлар аниқланди. Ўрганган материалларимизнинг жинси бўйича аксарияти аёллар бўлиб, жами 62,1% ни ташкил қилди. Хавф омиллари

сифатила аёллардаги ортиқча тана вазни, тартибсиз овқатланиш, эркакларда чекиш ва ошқозон ичак йўллари касалликлари устун туриши аниқланди.

2. Сурункали холециститларда аниқланган патоморфологик жараёнларнинг устунлигига қараб 4 та морфологик шакллари ажратилди ва номланди.

3. Сурункали холециститнинг 4 та морфологик шакли фарқ қилинди: улардан, интерстициал пролифератив васкулитли шаклининг 4,7%; интерстициал фиброзланган шаклининг 3,0%; интерстициал миксаматоз ва муцинозли шаклининг 6,7%; аденомиоматоз ва полипоз гиперплазияли формаснинг 8,4% да ўсма олди дисрегенератор жараёнлар аниқланди.

4. Сурункали холециститнинг морфологик шакллари бўйича дисрегенератор ўсма олди жараёнларни баҳоловчи 4 хил иммуногистохимёвий маркерлар, яъни, хужайралар пролифератив фаоллигини кўрсатувчи Ki-67; апоптоз гени Bcl-2; хужайранинг ўсмага айланишини кўрсатаувчи ген супрессор p53 ва хужайралар бўлиниши циклида G1/S-фазасини кўрсатувчи - CyclinD1 экспрессияланиш даражаси бўйича аденоматоз ва полипозли турида 56,4%, миксаматозли турида 18,2%, фиброматозли турида 15,6% ва пролифератив яллиғланишли турида 12,7% ҳолатларда экспрессияланганлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 04/30.12.2019.Тib.30.03 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЭГАМБЕРДИЕВ КУВОНЧБЕК КОСИМОВИЧ

**МОРФОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРЕДРАКА
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ**

14.00.15 – Патологическая анатомия

**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 № В2020.4.PhD/Tib668.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный руководитель: Юлдашев Бахром Собиржонович
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: Исроилов Ражаббой
доктор медицинских наук, профессор
Дауреханов Асатой Маметович
доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

Ведущая организация: Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «28» октября 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована № 788). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «14» октября 2021 года.
(реестр протокола рассылки № 17 от «14» октября 2021 года).



Г.И. Шайхова
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов
Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

А.Б. Саидов
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Предраковые заболевания желчного пузыря - одна из наименее изученных проблем мировой медицины. Согласно научной литературе по эпидемиологическим исследованиям, хронический холецистит и желчекаменная болезнь, являющиеся предраковыми процессами, составляют в среднем 10-15% трудоспособного населения развитых стран. По данным зарубежных авторов, «... эти заболевания распространены у 3–12% людей разных профессий. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к увеличению количества предраковых патологий и полиповидных образований желчного пузыря...»¹ Рак составляет 10% пациентов, перенесших операцию по поводу полиповидных образований желчного пузыря, но основной вывод во время операций заключался в том, что полипозный холестероз выявлялся в 57-80% случаев. Высокие показатели хирургического лечения пациентов с полиповидными образованиями желчного пузыря сохраняются в связи с тем, что этиология и патогенез рака желчного пузыря до конца не изучены. Поэтому одним из важных задач является улучшение оценки патоморфологических признаков, возникающих под влиянием различных факторов, способствующих предраку желчного пузыря.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований для улучшения оценки морфогенеза и морфологических особенностей предраковых поражений желчного пузыря. Особое значение имеют научные исследования по улучшению клинико-anamnestического анализа, частоты встречаемости как предопухолевого процесса, оценки патоморфологических изменений и разработки алгоритмов оценки степени экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67, Vcl-2, p53, циклина D1 в биопсийных материалах различных форм хронического холецистита.

В нашей стране принимаются комплексные меры по развитию медицинской отрасли, приведению медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, в том числе по профилактике онкологических заболеваний, связанных с осложнениями хронических заболеваний, и достигаются определенные результаты. Поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем «... повышения эффективности, качества и актуальности медицинской помощи среди населения в нашей стране, а также формированием системы медицинской стандартизации, внедрением высокотехнологичных методов диагностики и лечения, патронажной службой и созданием эффективных моделей диспансеризации...»² определены важными задачами. В связи с этими задачами, имеет большое научное и практическое значение и профилактика заболеваний желчного

¹ Akgam M, Buyukyavuz I, Ciriş M, Eriş N. Adenomyomatosis of the gallbladder resembling honeycomb in a child // Eur J Pediatr. 2008 Sep;167 (9):1079-81.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения».

пузыря вследствие предраковых поражений с помощью применения современных технологий диагностики и лечения.

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 развитии онкологической службы и усовершенствования оказания онкологической помощи населению» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Современная диагностика и лечение хронического холецистита, желчекаменной болезни и ряда ее осложнений остаются проблемой для исследователей и практических врачей (Lee J.M., 2018). Исследование показало, что заболеваемость хроническим холециститом колеблется от 6,7% до 14,6% у людей в возрасте от 18 до 65 лет. Факторами риска возникновения этого заболевания являются возраст, пол, хронические заболевания печени, избыточный вес, гиперхолестеринемия, малоподвижный образ жизни и сахарный диабет, курение (Григорьева И.Н., 2002). Использование хирургического вмешательства при хроническом холецистите в настоящее время составляет 15-80%. Вопрос о том, когда операция будет эффективна при этом заболевании, является спорным. Только с применением современных методов скрининга можно добиться своевременного проведения хирургических вмешательств (Бредер В.В., 2017). Однако незнание того, какие патоморфологические изменения присутствуют в слоях стенки желчного пузыря до операции, может привести к различным послеоперационным осложнениям (Pang L., 2018). Желчекаменная болезнь часто продолжается в виде хронического холецистита. Когда воспалительный процесс становится хроническим, в слоях стенки желчного пузыря происходит разрастание лимфоидных и гистиоцитарных клеток, характерное для воспаления. Воспалительный инфильтрат этого типа может приводить к репаративной регенерации, что приводит к нарушению развития покровного и железистого эпителия желчного пузыря, а также к развитию дисрегенеративных изменений, таких как метаплазия, дисплазия. Они, в свою очередь, являются предраковыми изменениями. Гипертрофия клапана Гейстера - редкая патология, относящаяся к «Болезням шейки желчного пузыря» (В.В. Вахидов, 1987). Гетеротопии желудка и поджелудочной

железы относятся к группе доброкачественных опухолей желчного пузыря. (Тюрюмин Я.Л., 2011). На практике диагноз аденоматоза желчного пузыря ставится очень редко, но это заболевание встречается чаще среди других дегенеративно-дистрофических изменений. В практике холецистографии это заболевание выявляют в 5-21% случаев (Борисов А.Е., 2008). Этиология и патогенез аденомиоматоза на сегодняшний день полностью не изучены. К факторам, приводящим к заболеванию, относятся врожденные изменения, мышечная дисфункция стенки пораженного органа, гиперпластические и гипертрофические процессы, повышение давления в полости желчного пузыря (А.А. Ильченко, 2010). Аденомиоматоз желчного пузыря - это невоспалительное заболевание, характеризующееся гиперпластическими процессами, которые приводят к образованию внутрисосудистого дивертикула, то есть синуса Рокитанского-Ашоффа, в результате утолщения мышечной стенки, роста эпителия слизистой оболочки и его проникновения в стенку (Марков П.В., 2018).

Ряд ученых провели исследования по оценке патологических изменений желчного пузыря при хроническом холецистите в Узбекистане (Н.Ю. Арипова, 2000; Б.К. Алтиев, 2007; У.С. Исмоилов, 2005; Ф.Г. Назыров, 2008; Р. Исроилов, 2018; Б.А. 2015), однако исследований по изучению морфогенеза и морфологических особенностей предраковых поражений не проводилось.

По этой причине имеется необходимость в продолжении научных исследований для решения данной проблемы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ № 005.01.1500216 Ташкентской медицинской академии по теме: «Современные возможности изучения особенностей, путей коррекции и экспертной оценки функциональных, метаболических и структурных изменений жизненных показателей организма людей и опытных животных под влиянием различных патологических факторов» (2018–2022).

Цель исследования: совершенствование данные о патоморфологических и иммуногистохимических изменениях в предраковом процессе различных форм хронического холецистита.

Задачи исследования:

клинико-anamnestический анализ различных форм хронического холецистита в биопсийном материале;

оценка частоты встречаемости предопухолевых процессов по результатам гистологического исследования при различных формах хронического холецистита;

оценка патоморфологических изменений различных форм хронического холецистита;

оценка степени экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki-67, Vcl-2, p53, Cyclin D1) при различных формах хронического холецистита.

Объектом исследования явились 1247 хронических холециститов, контролируемых в отделении взрослой патологии и биопсии Республиканского центра патологической анатомии в 2016-2020 годах, из них 69 были выделены как предопухолевые дисрегенеративные изменения.

Предметом исследования явились материалы для оценки патоморфологических и иммуногистохимических изменений при различных формах хронического холецистита, который является предраковым заболеванием.

Методы исследования. В диссертации использованы морфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

в основе патоморфологических изменений, развивающихся в стенке желчного пузыря, при различных формах хронического холецистита и их зависимости с качеством питания, уровнем курения и половыми различиями.

на основании преобладания в морфологических формах хронического холецистита интерстициального пролиферативного, интерстициального фиброматозного, аденоматозного и полипозного типов;

предопухолевые дисрегенеративные процессы выявлены в 5,5% патоморфологических изменений при хроническом холецистите;

доказано, что иммуногистохимические маркеры дисрегенеративных предопухолевых процессов Ki-67, Vcl-2, p53, CiclinD1 при морфологических формах хронического холецистита экспрессируются 56,4% при аденоматозе и полипозе, 18,2% при миксоматозном типе, 15,6% при фиброматозном типе и 12,7% при пролиферативном воспалении.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

рекомендуется учитывать при лечении дисрегенеративных изменений, которые являются предраковыми процессами при хроническом холецистите;

в большинстве случаев хронический холецистит составлял 62,1% у женщин, причем среди факторов риска преобладали избыточный вес, неправильное питание, у мужчин преобладали курение и заболевания желудочно-кишечного тракта;

последовательность преобладания хронического холецистита с интерстициальным пролиферативным васкулитом, то есть интерстициальным фиброзом, интерстициальным миксоматозом и муцинозом, а также аденомиоматозом и типов с полипозной гиперплазией предопухолевых дисрегенеративных процессов, является важной основой патоморфологической диагностики в предотвращении перехода заболевания в злокачественную опухоль;

при иммуногистохимических исследованиях специальный белок Ki-67, расположенный в ядре клетки и указывающий на его пролиферативную активность, белок-ген Vcl-2, который блокирует апоптоз клеток, ген-супрессор p53, указывающий на трансформацию нормальной клетки в опухолевую, и внутриклеточный белок CiclinD1, обеспечивающий переход G1/S-фазы в следующую в цикле клеточного деления имеют большое значение.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием в работе теоретического подхода и способов исследования, методологической правильностью ведения научного исследования, достаточным подбором материала, проведением современных, дополняющих друг друга морфологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования морфогенеза и морфологических признаков предраковых процессов желчного пузыря, сопоставлением результатов исследования с международными и республиканскими данными, подтверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования включает данные о нормальном морфологическом статусе рака желчного пузыря, в том числе об особенностях строения стенки желчного пузыря, повреждении мышечного слоя желчного пузыря в результате хронического холецистита, лимфоидной инфильтрации интерстициальной соединительной ткани, атрофия мышечных волокон и в некоторых случаях аденомиоз. Появление полиповидных образований на поверхности слизистой оболочки из-за гиперплазии эпителия слизистой оболочки желчного пузыря объясняется тем, что ее можно использовать при планировании патогенетического лечения, свидетельствуя о развитии изменений, характерных для предракового состояния.

Практическая значимость результатов исследования заключается в использовании биопсийного материала для выявления причины рака у многих пациентов вследствие предраковых состояний желчного пузыря и результаты иммуногистохимического исследования выявили их разные уровни экспрессии по 4 маркерам: Ki-67, Vcl-2, p53 и CiclinD1, и объясняется тем, что в изучаемом методе созданы условия для оценки.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных при оценке морфогенеза и морфологических особенностей предраковых образований:

утверждены методические рекомендации по оценке морфологических признаков предрака желчного пузыря «Морфогенез и морфология предрака желчного пузыря» (заключение МЗ РУз № 8н-р / 391 от 9 октября 2020 г.). Данная методическая рекомендация позволит организовать раннюю диагностику и эффективное лечение патоморфологических признаков рака желчного пузыря.

научные результаты, полученные на основе совершенствования морфогенеза и морфологической диагностики предраковых образований, нашли применение в медицинской практике, в том числе в практике Хорезмского областного бюро патологической анатомии и Республиканского центра патологической анатомии отделения взрослых и биопсии (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/204 от 26 ноября 2020). В результате морфологические формы хронического холецистита оцениваются с помощью специального белка Ki-67,

расположенного в ядре клетки и указывающего на его пролиферативную активность, гена, блокирующего апоптоз клетки, - гена Bcl-2, гена-супрессора p53, указывающего на трансформацию нормальных клеток в опухолевую клетку и внутриклеточного белка-CiclinD1, который способствует переходу G1/S-фазы в цикле клеточного деления в другие, позволяет вводить различные уровни режимов экспрессии в зависимости от типа заболевания.

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

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 11 научные работы, в том числе 4 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 3 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие данных исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены данные по внедрению в практику результатов исследований, опубликованных работ и структуре диссертации

Первая глава диссертации **«Современная интерпретация морфологических особенностей предрака желчного пузыря, хронического холецистита и желчекаменной болезни»** посвящена анализу отечественных и зарубежных научных трудов по данной теме. Описаны особенности предракового состояния желчного пузыря, этиология заболевания, его патогенез, классификация факторов, влияющих на развитие заболевания, значение современных методов в профилактике и диагностике заболевания. Несмотря на наличие многочисленных научных исследований, посвященных патоморфологическим изменениям предракового состояния желчного пузыря имеется необходимость в авторском подходе к научному решению этой проблемы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы оценки морфогенеза и морфологических особенностей предраковых желчного пузыря»** посвящена описанию материалов и методов исследования. Всего в отделении Взрослой патологии и биопсии Республиканского центра патологической

анатомии в 2016-2020 годах обследовано 1247 желчных пузырей больных хроническим холециститом, в результате комплексного исследования для выявления предопухолевых процессов из них было выбрано 4 типа хронического холецистита. В каждом из них были изучены гистологические материалы, приготовленные из стенок желчного пузыря, были отобраны дисрегенеративные процессы, приводящие к опухоли такие как: патологическая гиперплазия, метаплазия и дисплазия, из отобранных случаев провели иммуногистохимические методы исследования, результаты были оценены следующим образом:

Из общего числа 1247 отобранных материалов биопсии в исследовании от больных с хроническим холециститом гистологическое исследование выявило хронический холецистит с интерстициальным пролиферативным васкулитом у 380, из которых у 4,7 % выявили дисрегенераторные изменения, приводящие к опухоли; 334 случаев интерстициальных фиброзных хронических холециститов, что составило 3,0%; 223 случаев с интерстициальным миксоматозом и муцинозом, что составило 6,7%; 310 случаев хронического холецистита с аденоматозной и полипозной гиперплазией, что составило 8,4%. Всего было обнаружено 69 из 1247 опухолевых дисрегенеративных изменений, что составило 5,5%.

Во всех этих случаях был проведен клинико-anamнестический анализ, и полученные хирургическим путем фрагменты ткани желчного пузыря были фиксированы в 10% нейтрализованном растворе формалина в течение 48 часов. После выдержки кусков в проточной воде в течение 4 ч их обезвоживали в емкостях со спиртом возрастающей концентрации. После хлороформа залили парафин и приготовили блоки. Из парафиновых блоков приготовили гистологические срезы размером 5–8 мкм, из которых удаляли парафин и окрашивали гематоксилин-эозином. Иммуногистохимические исследования были выполнены на гистологических срезах, приготовленных из этих парафиновых блоков.

Порядок проведения иммуногистохимических методов. Настоящее исследование: Лабораторное исследование: ООО «Premium Diagnostics», адрес: г. Ташкент, Учтепинский район, ул. Уйгур, 618а. № 1260-00 лицензия номер 005951. Препарат имеет регистрационный номер разрешения Тв/х 00058/03/15, дата регистрации 13.03.2015, со сроком утверждения в одном списке 13.03.2020. Производитель моноклональных антител: Дания:/С, 42.

Ряд иммуногистохимических маркеров, которые играют важную роль в злокачественных новообразованиях, то есть в процессе превращения клеток в злокачественные опухоли, были изучены в гистологических препаратах, приготовленных из стенок желчного пузыря после хирургического удаления хронического холецистита, которые оцениваются как предраковые заболевания желчного пузыря.

Это:-специальный белок Ki-67, расположенный в ядре клеток и указывающий на его пролиферативную активность, считался положительно выраженным клеточным индексом пролиферации клеток;-белок-ген Bcl-2,

блокирующий апоптоз клеток;- ген-супрессор p53, который указывает на превращение нормальной клетки в опухолевую;-внутриклеточный белок CiclinD1, который позволяет G1/S-фазе переходить к следующей в фазе цикла деления клетки.

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет прикладных программ персонального компьютера «Statistica for Windows 7.0».

В третьей главе диссертации **«Клинико-анамнестический анализ больных хроническим холециститом»:** исследуемый материал проанализирован по клинико-анамнестическим показателям: в качестве материала исследования был проведен анализ 1247 случаев хронического холецистита, удаленных хирургическим путем и исследованных в отделении патологии Взрослых и биопсии РПАМ.

В результате комплексного исследования по выявлению предраковых процессов было выделено 4 вида хронического холецистита. В каждом из них изучали гистологические препараты, приготовленные из стенки желчного пузыря, и из них были отобраны препараты с дисрегенеративными процессами, приводящими к опухоли, такими как: патологическая гиперплазия, метаплазия и дисплазия. Из них хронический холецистит с интерстициальным пролиферативным васкулитом был выявлен у 380, а дисрегенеративные изменения, вызывающие опухоль, выявлены у 4,7 % случаев. У 334 был поставлен диагноз интерстициальный фиброзный хронический холецистит, у 3,0% из них были определены дисрегенеративные изменения. Диагноз интерстициального миксоматоза и хронического холецистита с муцинозом подтвержден в 223 случаях, из 15-ти них в 6,7% случаев наблюдались дисрегенеративные изменения. У 310 диагностирован хронический холецистит с аденомиоматозом и полипозной гиперплазией, у 26 из них, то есть у 8,4%, имелись дисрегенераторные предопухолевые поражения. Таким образом, в 69 из 1247 различных форм хронического холецистита были обнаружены дисрегенеративные изменения, вызывающие опухоль, на долю которых приходилось 5,5% (см. Таблицу 1).

Анализ распространенности хронического холецистита по полу показал, что из 1247 обследованных нами случаев она была значительно выше у женщин, т. е. в 62,1% случаев. При анализе морфологических форм хронического холецистита самый высокий процент у женщин был обнаружен при хроническом интерстициальном фиброзном холецистите, то есть 65,3% из 218 случаев составляли женщины. Последующий анализ хронического холецистита с аденомиоматозом и полипозной гиперплазией подтвердил, что 62,6% из 194 случаев составили женщины. Другие формы хронического холецистита также чаще встречаются у женщин (см. Таблицу 2).

Таблица 1**Заболеваемость различными формами хронического холецистита и процентное соотношение предопухолевого процесса из них**

№	Типы	Абсолют. число	Процент	Определенные предраковые изменения	
				Абс.числ.	%
1	Интерстициальный пролиферативный васкулитный хронический холецистит	380	30,5%	18	4,7%
2	Интерстициальный фиброзный хронический холецистит	334	26,8%	10	3,0%
3	Интерстициальный миксоматозный и муцинозный хронический холецистит	223	17,9%	15	6,7%
4	Аденомиоматозный и полипозный хронический холецистит с гиперплазией	310	24,8%	26	8,4%
	Всего	1247	100%	69	5,5%

Таблица 2**Количество и процент встречаемости хронического холецистита по формам и полу**

№	Типы	Число	жен	%	муж	%
	Всего	1247	764	62,1	483	37,9
1	Интерстициальный пролиферативный воспалительный хронический холецистит	380	229	60,3	151	39,7
2	Интерстициальный фиброзный хронический холецистит	334	218	65,3	116	34,7
3	Интерстициальный миксоматозный и муцинозный хронический холецистит	223	134	60,1	89	39,9
4	Аденомиоматозный и полипозный хронический холецистит с гиперплазией	310	194	62,6	116	37,4

В нашем исследовании были показано выше, что у 69 из 1247 хронических холециститов были обнаружены предопухолевые дисрегенеративные изменения. В нашем следующем анализе была изучена распространенность факторов риска у пациентов в этих случаях.

Факторы риска играют важную роль в развитии предопухолевых процессов. В нашем материале при анализе факторов риска для 69 случаев, в которых были выявлены предопухолевые дисрегенераторные изменения, было обнаружено, что пол пациентов играл важную роль как основной фактор риска развития этого заболевания.

Наблюдается, что развитие предопухолевых дисрегенеративных изменений при хроническом холецистите чаще встречается у женщин. Как видно из таблицы №4, заболеваемость этим заболеванием у женщин составила 67,4%, тогда как у мужчин подтверждено, что она намного ниже, то есть всего 32,6%. Следующий фактор риска, то есть избыточный вес, составил 71,8% у женщин и 28,2% у мужчин. Таким образом, подтверждено, что среди женщин с избыточным весом высока частота хронического холецистита и развития на его фоне предраковых процессов. Было подтверждено, что факторы риска неправильного питания у мужчин выше, чем у женщин. У 71,8% мужчин с избыточной массой тела прослежена роль этого фактора риска в развитии хронического холецистита и предраковых процессов. Однако у женщин этот фактор риска был относительно менее значительным. Было подтверждено, что ЖКТ заболевания являются более высоким фактором риска у мужчин, чем у женщин, составляя 57,4% у мужчин. Анализ длительности заболевания показал, что хронический холецистит в действительности длительно сохраняется без клинических симптомов. Тем не менее результаты анализа нашего материала показали, что в большинстве случаев хронический холецистит продолжался длительно, начало заболевания было латентным, а клинически подтверждено при развитии осложнений. В нашей работе мы исследовали продолжительность заболевания в выявленных нами 69 предопухолевых процессов. Результаты показали, что продолжительность заболевания была короче, когда пациенты были моложе, то есть у пациентов в возрасте 20-39 лет оно длилось всего 4-5 лет. С увеличением возраста больных увеличивалась и длительность заболевания: в возрасте 50-59 лет оно длилось 10-12 лет, а в возрасте 70-79 лет продолжалось еще дольше. На основании указанного клинико-анамнестического анализа следует отметить, что социологические данные, патологоанатомические показатели показывают, что среди больных хроническим холециститом морфологически различают 4 формы и типа, из них у 5,5% наблюдались дисрегенеративные изменения с предопухолевыми процессами. Большинство из них составляли женщины - 62,1%, что можно объяснить преобладанием избыточной массы тела, неправильным питанием у женщин, курением и заболеваниями желудочно-кишечного тракта у мужчин как факторов риска.

В четвертой главе диссертации «**Данные о патоморфологических и иммуногистохимических изменениях морфологических форм хронического холецистита**» выявлено 380 хронических холециститов с интерстициальным пролиферативным васкулитом, 18 из которых имели предопухолевые дисрегенеративные изменения, что составляло 4,7%; 3,0% в 10 из 334 интерстициальных фиброзных хронических холециститов; 6,7% в 15 из 223 интерстициальных миксоматозов и муцинозных хронических холециститов; у 26-ти из 310 хронических холециститов с аденомиоматозом и полипозной гиперплазией составило 8,4%.

При интерстициальном пролиферативном хроническом холецистите наблюдается инфильтрация интерстициальной ткани всех слоев стенки

желчного пузыря рыхлым пролиферативным инфильтратом, то есть лимфогистиоцитарными клетками. Собственная пластинка слизистой оболочки утолщается из-за появления пролиферативного инфильтрата, и обнаруживается, что клетки инфильтрата распространяются на базальную мембрану.

Подслизистый слой резко утолщается не только за счет пролиферативного инфильтрата или разрастания соединительной ткани. В этом слое пролиферативный инфильтрат в основном плотный и обильный вокруг кровеносных сосудов, что приводит к пролиферации клеток сосудистой стенки и сужению полости, что приводит к развитию некробиотических изменений в клеточно-тканевых структурах из-за ишемии в окружающей ткани.

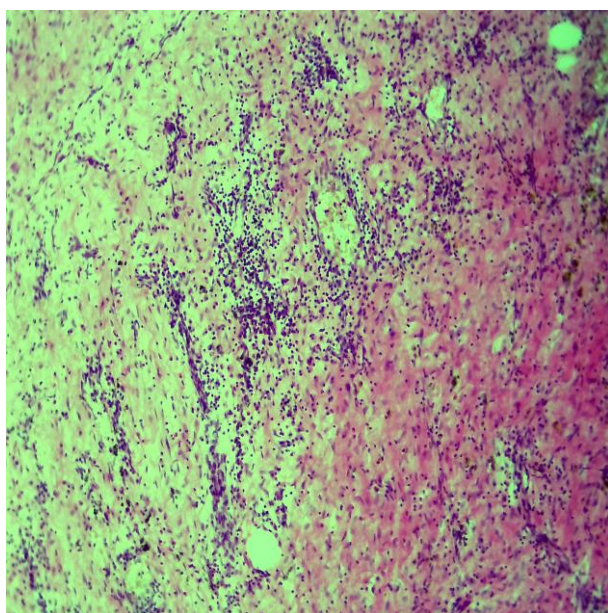


Рис. 1. Воспалительный инфильтрат на границе подслизистого и мышечного слоев плотный и сильно развитый, распространяется на промежуточную ткань мышечного слоя. Окраска: Г-Э. X: 10x10.

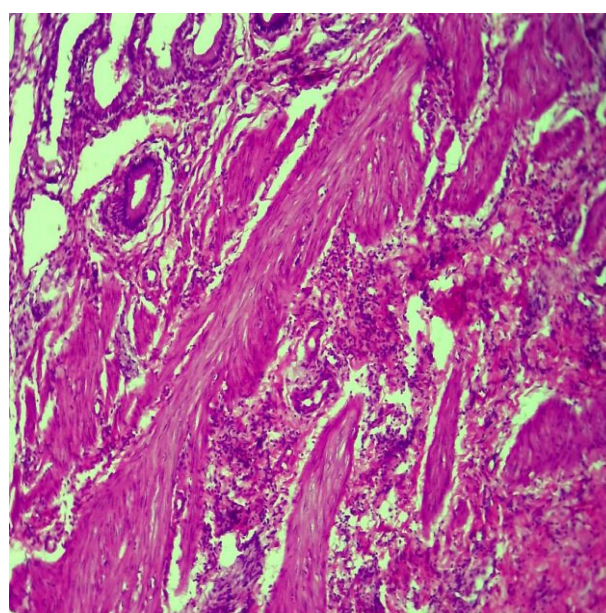


Рис. 2. Мышечный слой стенки желчного пузыря подвержен пролиферативной инфильтрации, мышечные пучки разорваны и атрофированы. Окраска: Г-Э. X: 10x10.

Исследование под большим объективом микроскопа показало, что пролиферативный инфильтрат в интерстициальной ткани окружая кровеносные сосуды и нервные пучки, сжал и деформировал их. Вокруг нервного волокна образуется сильный отек и ткань вакуолизируется, возникает также отек вокруг кровеносных сосудов и стенки сосуда утолщаются из-за пролиферации клеток, полость сужается.

Пролиферативный воспалительный инфильтрат состоит в основном из молодых и малодифференцированных лимфогистиоцитарных клеток, и обнаружено, что они связаны пучками соединительной ткани.

Иммуногистохимическое исследование. У 18 человек из группы хронического пролиферативного воспалительного холецистита выявлены

предопухолевые дисрегенеративные изменения, результаты иммуногистохимического исследования у них следующие. Среди маркеров иммуногистохимического исследования были использованы: специальный белок Ki-67, расположенный в ядре клетки и указывающий на его пролиферативную активность; белок, блокирующий апоптоз клеток - ген Bcl-2; ген-супрессор p53, указывающий на превращение нормальной клетки в опухолевую, и клеточный белок CyclinD1, обеспечивающий переход от G1 / S-фазы к следующей фазе цикла деления клетки. Другой задачей, которую мы поставили перед нашим иммуногистохимическим исследованием, было изучение белкового маркера Bcl-2, который находится внутри каждой клетки и показывает ее превращение в опухолевую клетку. Этот белок является протоонкогенным, блокирует апоптоз и обеспечивает превращение клетки в опухолевую. Этот белок сильно экспрессируется почти во всех предопухолевых процессах.

Другое иммуногистохимическое исследование было сосредоточено на белке P53, гене-супрессоре, образующего злокачественные опухоли. Этот ген выявляется, хотя и в меньшей степени, почти во всех клетках организма и сильно экспрессируется в превращении нормальных клеток в клетки злокачественных опухолей. Этот ген-супрессор начинает экспрессироваться, когда ДНК в ядре клетки повреждена, и его активация останавливает апоптоз. Этот ген-супрессор также активируется при всех предопухолевых хронических заболеваниях, его концентрация увеличивается в клетках с повышенной пролиферацией. Активированный ген-супрессор P53 находится в ядре клетки. Можно сделать вывод, что циклин D1 подтверждает повышенную пролиферативную активность экспрессируемых железистых эпителиальных клеток, их беспорядочное расположение в разных местах железистых структур.

Патоморфологические изменения хронического фиброзного холецистита, механизм развития этого вида зависит, прежде всего, от длительного воздействия воспалительных, механических воздействий, дистрофических процессов стенки желчного пузыря. Основная морфологическая особенность-утолщение всех слоев стенки желчного пузыря за счет разрастания соединительной ткани интерстициальной ткани, в результате чего стенка желчного пузыря обычно резко утолщается. Как видно на этом снимке, интерстициальный слой мышечного слоя стенки желчного пузыря резко утолщен и покрыт соединительной тканью, развитой в разной степени.

Поскольку заболевание носит хронический характер, установлено, что железистые структуры в стенке желчного пузыря, то есть в слизистой оболочке, прорастают в мышечный слой и образуют структуры аденомиотических железистых структур различного размера. Железистые структуры плотно обернуты пучками соединительной ткани, железистый эпителий увеличен за счет дисрегенерации, в цитоплазме увеличено слизистое вещество и метаплазировано в муцинозные железы (см. рис. 3).

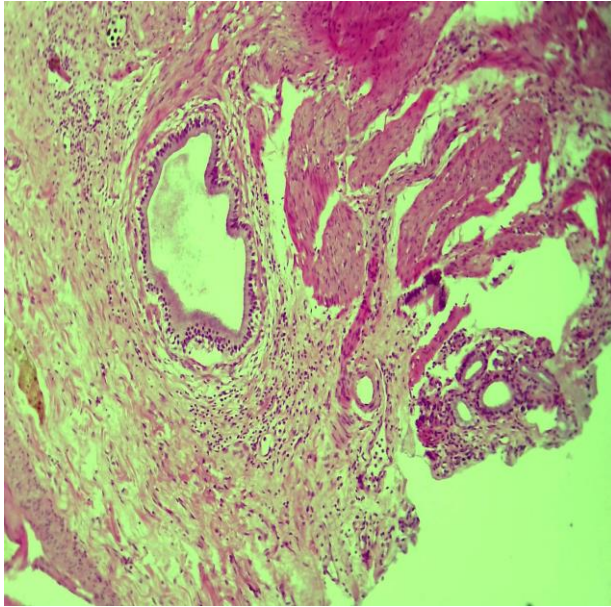


Рис. 3. При хроническом фиброзном холецистите наблюдаются аденомиоз и дисрегуляция желез. Окраска: Г-Э. X: 10x10.

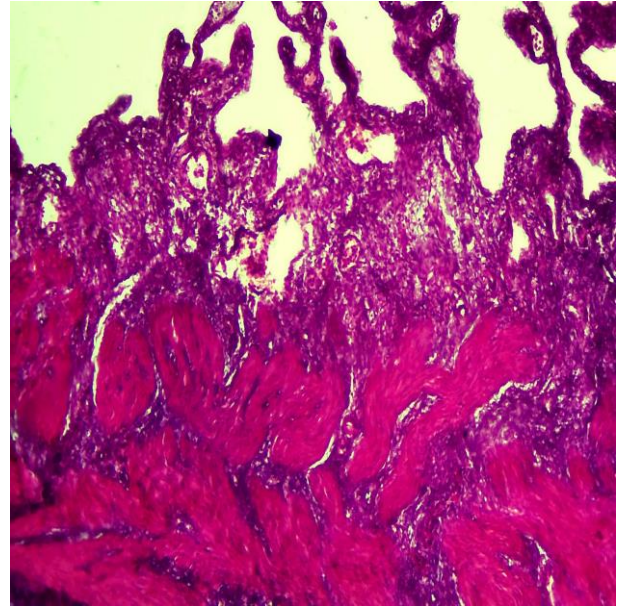


Рис. 4. Фиброзная соединительная ткань также распространяется на собственную пластинку слизистого слоя и подслизистые слои, покровный эпителий десквамирован. Окраска: Г-Э. X: 10x10.

Еще одним проявлением хронического фиброзного холецистита является резкое утолщение наружной серозной оболочки стенки желчного пузыря, которая покрыта толстой волокнистой соединительной тканью и содержит большое количество грубоволокнистых структур и превратился после дегенерирования в белок с грубыми фрагментами. Интерстициальный слой мышечного слоя также был утолщен, покрыт фиброзной соединительной тканью и атрофировался из-за сдавливания мышечных пучков.

При фиброзной форме хронического холецистита фиброзная соединительная ткань распространена во всех слоях стенки желчного пузыря. Когда исследовали маркер Ki-67 в покровном эпителии, указывающий на пролиферативную активность клеток, было известно, что покровный эпителий относительно увеличен, ядра расположены в базальной части, цитоплазма увеличена и вакуолизована.

Иммуногистохимическое исследование при хроническом фиброзном холецистите показало, что ген Bcl-2, блокирующий апоптоз клеток в эпителии слизистой оболочки желчного пузыря, практически не экспрессируется. Было обнаружено, что Bcl-2 положительно экспрессируется в лимфогистиоцитарных клетках стромальной собственной пластинки сосочков слизистой оболочки. Сосочки были экспрессированы в значительной степени в апикальной части, а в нижних областях - в мелких формах. Отсюда можно сделать вывод, что при этом типе холецистита процесс апоптоза в некоторых стромальных клетках можно оценить как блокированный.

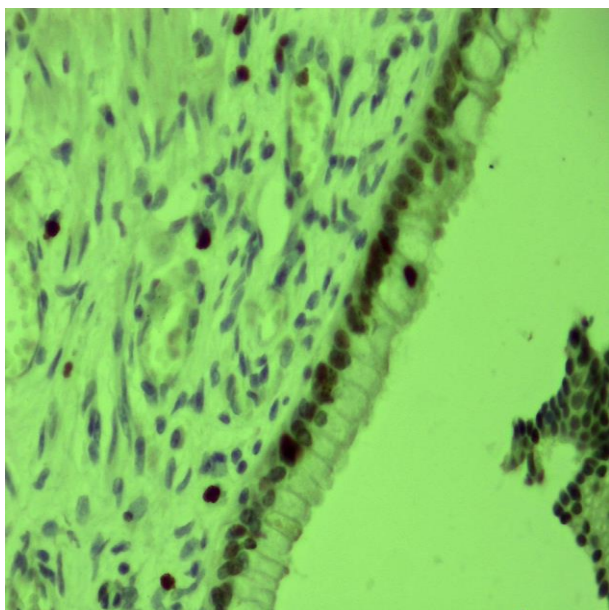


Рис. 5. Ki-67 окрашивается положительно, что указывает на пролиферативную активность в некоторых частях желчного пузыря, покрывающих эпителий. Окраска: Иммуногистохимический метод на Ki-67. X: 10x40.

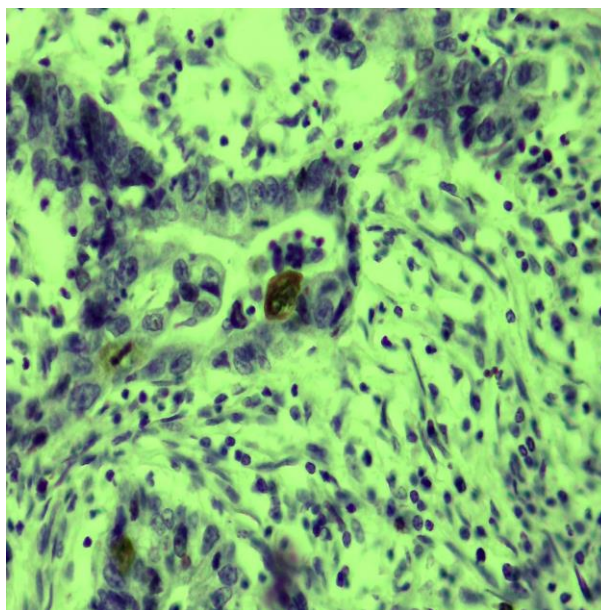


Рис. 6. Маркер Ki-67, который указывает на пролиферативную активность железистых эпителиальных клеток, четко выражен. Окраска: Иммуногистохимический метод на Ki-67. X: 10x40.

Процесс при хроническом миксоматозном холецистите, т. е. миксоматозе соединительной ткани, развивается двумя разными путями. Первый - это наследственная миксоматозная дегенерация соединительной ткани, а второй - миксоматозная дегенерация, развивающаяся в результате различных хронических заболеваний. Процесс миксоматоза наблюдается при распространении на подслизистую и на собственную пластинку слизистой оболочки. Соединительная ткань в этих слоях также полностью разорвана и подвержена миксоматозу. При этом обнаруживается, что клетки соединительной ткани расположены рыхло, отодвинуты в сторону на собственной пластинке, образуется клеточный инфильтрат вокруг базальной мембраны. Коллагеновые волокна в миксоматозной соединительной ткани фрагментируются, расщепляются и гомогенизируются, и в межклеточном пространстве развивается сильный отек.

Одна из наших основных задач - выявление дисрегенеративных изменений паренхиматозных клеток стенки желчного пузыря при хроническом миксоматозном холецистите. На этой микрофотографии показана слизистая оболочка стенки желчного пузыря, на которой подтверждено наличие диффузного миксоматоза собственной пластинки с интерстициальной соединительной тканью. Установлено, что железистые структуры в нем состоят из структур разного размера и формы. Большая часть полостей заполнена слизистым веществом, эпителий набух и увеличен за счет метаплазии в миксоидный эпителий, цитоплазма расширена, заполнена слизью.

Иммуногистохимические маркеры также изучались при хроническом миксоматозном холецистите: Ki-67, который указывает на пролиферативную активность клеток; ген Bcl-2, блокирующий апоптоз клеток, ген-супрессор p53, превращающий нормальную клетку в опухолевую; Циклин D1, который позволяет переход G1 / S-фазы в последующие фазы в цикле деления клетки. При этом типе хронического холецистита все иммуногистохимические маркеры были менее выражены, чем в других группах. Ki-67, который указывает на пролиферативную активность клеток, в разной степени экспрессируется в некоторых эпителиальных клетках между покровными эпителиальными и железистыми структурами. Следовательно, это указывает на резкое снижение пролиферативной активности эпителиальных клеток желчного пузыря. Поскольку хронический миксоматозный холецистит является предраковым процессом, клеточный белок Bcl-2, блокирующий апоптоз, начинает экспрессироваться из-за сильных дисрегенеративных изменений как в слизистой оболочке желчного пузыря, так и в железистом эпителии. В нашем материале обнаружено, что в некоторых областях покровного эпителия этот белок сильно экспрессируется в нескольких эпителиях. В других эпителиальных клетках ядра имеют удлиненную форму и наблюдается экспрессия этого белка, хотя и на низком уровне. Помимо проанализированных выше иммуногистохимических маркеров, наблюдается, что в эпителии желчного пузыря и железистом эпителии на фоне этих предраковых процессов также появился клеточный антиген опухоли, то есть супрессор генов. Этот ген, то есть клеточный белок p53, практически не обнаруживается в покровном эпителии. Тот факт, что супрессор гена p53 значительно экспрессируется в ядрах некоторых эпителиальных клеток в пролиферирующих областях железистого эпителия, указывает на развитие истинного предопухолевого процесса в слизистой оболочке желчного пузыря.

Хронический холецистит с аденомиоматозом - приобретенное гиперпластическое заболевание желчного пузыря, характеризующееся чрезмерным разрастанием покровного эпителия желчного пузыря, инвагинацией в мышечный слой и появлением ложных дивертикулов Рокитанского-Ашоффа. В номенклатуре ВОЗ это называется аденомиоматозной гиперплазией желчного пузыря (K.82.8). Частота этого заболевания плохо изучена, при изучении биопсии желчного пузыря АММ встречается в 2–8,7% случаев. Причины неизвестны, но есть теории, что его развитие зависит от врожденного дефекта покровного эпителия. Однако это заболевание наблюдается как пролиферативный процесс при хроническом воспалении стенки желчного пузыря.

В некоторых случаях полиповидной гиперплазии обнаруживается, что сосцевидно растущие железистые структуры разрушаются и деформируются, а железистый эпителий в них подвергается метаплазии и дисплазии. В процессе метаплазии наблюдается превращение железистого эпителия в мукоцитарные клетки, в результате чего клетки увеличиваются в размерах и наполняются слизью. Подтверждено, что в некоторых областях

метапластического железистого эпителия развилась дисплазия 1 и 2 степени (рис.7-8). Исследование структур желчного пузыря с муцинозной метаплазией под большим объективом микроскопом показывает, что структуры гиперплазии и метаплазии имеют относительно небольшую округлую форму, отделенную друг от друга набухшей стромой соединительной ткани. Железистый эпителий увеличен относительно нормы, ядра расположены в базальном слое, цитоплазма набухла за счет скопления слизи, окрашивается базофильно. При хроническом холецистите с полипозной гиперплазией одни сосочки длинные, другие короткие и толстые. Покровный эпителий сосочков относительно увеличен, их ядра разного размера, расположены беспорядочно, а некоторые из них оказываются сильно гиперхромными. Также обнаруживается, что железистые структуры в составе сосочков также подверглись в определенной степени метаплазии и дисплазии.

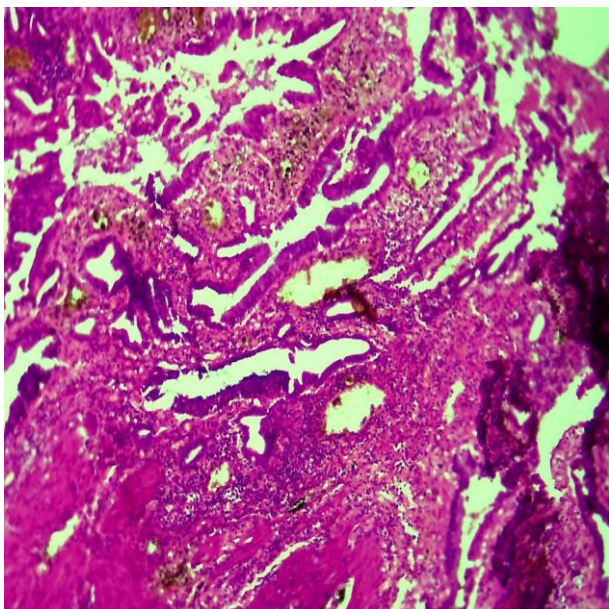


Рис. 7. Дисплазия 1 и 2 степени развилась в некоторых областях метапластического железистого эпителия. Окраска: Г-Э. X: 10x10.

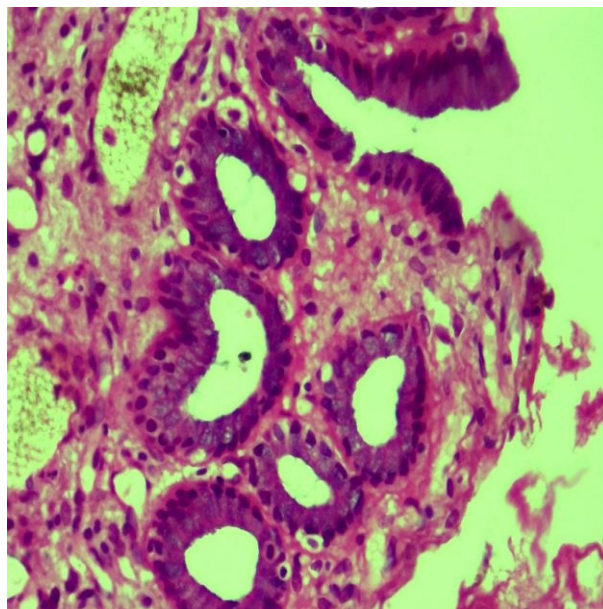


Рис. 8. Эпителиальная цитоплазма железы накапливается со слизью, опухоль увеличивается и окрашивается без базофилов. Окраска:Г-Э. X: 10x40.

В некоторых случаях наблюдается одновременное прорастание гиперплазированных железистых структур в мышечный слой желчного пузыря. На основании этих морфологических изменений можно сделать вывод, что и аденомиоматоз, и полипозная гиперплазия развиваются одновременно в результате процесса гиперплазии слизистой оболочки желчного пузыря.

Гистологическое исследование у 8,4% из 26 из 310 больных хроническим холециститом с аденомиоматозом и полипозной гиперплазией выявило развитие в той или иной степени дисрегенеративных изменений таких как: метаплазия и дисплазия. Результаты иммуногистохимического исследования также показали, что иммуногистохимические маркеры, подтверждающие предопухольный процесс при этом типе хронического

холецистита, т.е. Ki-67, Bcl-2, P53 и CiclinD1, были экспрессированы сильнее, чем в других группах хронического холецистита. Белок Ki-67, расположенный в ядре клетки и активирующий его пролиферацию в виде полипоза, сильно экспрессируется почти во всех клетках глубоких крипт гиперплазированных слизистых оболочек. Этот тип изменения подтверждает, что эпителий, выстилающий слизистую оболочку желчного пузыря, действительно гиперплазируется и образует полиповидные опухоли. Наблюдается превращение эпителия железистых структур, гиперплазированных в форме аденоматоза, в многослойный, и положительная экспрессия среди них белка Ki-67 в ядрах большинства клеток. Можно заметить, что лимфоциты расположены между эпителиальными клетками этих железистых структур, а это в свою очередь подтверждает развитие аутоиммунного процесса относительно клеток в ткани, превращающихся в опухолевые.

Наше следующее иммуногистохимическое исследование посвящено маркеру Cyclin D1, белку, принадлежащему к семейству циклинов, который обеспечивает переход G1 / S-фазы в следующие фазы цикла деления клетки. Белок циклин D1 экспрессируется в больших количествах, когда пролиферация клеток усиливается, когда они становятся опухолевыми. В нашем материале наблюдается, что этот белок хорошо экспрессируется в ядрах эпителиальных клеток, выстилающих сосочки и крипты полипозных структур. Он особенно хорошо выражен в областях перехода эпителия сосочков в многослойный эпителий. Аденомиоматозные железистые структуры сформировали ячейки различного размера, среди которых мало стромальных структур, что подтверждает истинную аденоматозную гиперплазию.

ВЫВОДЫ

По результатам исследований по диссертации доктора философских наук (PhD) на тему «Морфогенез и морфологические особенности предраковых поражений желчного пузыря» представлены следующие выводы:

1. Клинико-anamнестический анализ показал что у 5,5% были определены дисрегенеративные изменения, являющимися предопухолевыми процессами. Большинство из них составляли женщины, что составило 62,1%. Было подтверждено, что избыточный вес и неправильное питание более распространены, как факторы риска среди женщин, тогда как курение и заболевания желудочно-кишечного тракта более распространены среди мужчин.

2. Выявлены и названы 4 морфологические формы хронического холецистита по преобладанию патоморфологических признаков.

3. Выявлено 4 морфологической формы хронического холецистита: из них в 4,7% интерстициального пролиферативного васкулита, в 3% интерстициальной фиброзной формы, в 6,7% интерстициальной

миксоматозной и муцинозной формы, в 8,4% аленомиоматозной и полипозной гиперплазированной формы, было определено наличие предопухолевых процессов.

4. Была определена экспрессия 4 х типов иммуногистохимических маркеров, оценивающих дисрегенераторные предопухолевые процессы, то есть Ki67, показывающий пролиферативную активность клеток, Bcl-2 ген апоптоза, ген-супрессор p53, отвечающий за трансформацию клетки в опухолевую, Cyclin D1, показывающий фазу деления клетки в цикле G1/S по степеням экспрессии в адемомиоматозном, полипозном типе-56,4%, в миксоматозном типе-18,2%, фиброматозном типе-15,6%, пролиферативно воспалительном типе-12,7%.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

EGAMBERDIYEV KUVONCHBEK KOSIMOVICH

**MORPHOGENESIS AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF
GALL BLADDER PRECANCER**

14.00.15 – Pathological anatomy

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number № B2020.4.PhD/Tib668.

The dissertation has been prepared in the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) in placed on the website of the Scientific Council www.tma.uz and informative-educational portal «ZiyoNet» www.ziyo.net.

Scientific leader: **Yuldashev Bahrom Sobirjonovich**
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Israilov Rajabbay**
Doctor of medical sciences, professor
Daurehanov Asatay Mametovich
Doctor of medical sciences, professor (Kazakhstan)

Lead organization: **Bukhara State Medical Institute**

Defense will be held «28» october 2021, at 14⁰⁰ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № 788). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd educational building, «B» wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (99871) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out «14» october 2021.

(Protocol of maining № 17 from «14» october 2021).



G.I. Shaykhova
Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.Sh. Alimuhamedov
Secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

A.B. Saidov
Chairman of the academic seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of the study improvement of data on pathomorphological and immunohistochemical changes in the precancerous process of various forms of chronic cholecystitis.

The object of research were 1247 chronic cholecystitis, controlled in the Department of Adult Pathology and Biopsy of the Republican Center for Pathological Anatomy in 2016-2020, of which 69 were identified as precancerous dysregenerative changes.

The scientific novelty of the research is as follows:

at the heart of the pathomorphological changes developing in the wall of the gallbladder, with various forms of chronic cholecystitis and their dependence on the quality of nutrition, the level of smoking and sex differences.

on the basis of the predominance of interstitial proliferative, interstitial fibromatous, adenomatous and polyposis types in the morphological forms of chronic cholecystitis;

precancerous dysregenerative processes were detected in 5.5% of pathomorphological changes in chronic cholecystitis;

it was proved that immunohistochemical markers of dysregenerative precancerous processes Ki-67, Bcl-2, p53, CyclinD1 in morphological forms of chronic cholecystitis are expressed by 56.4% in adenomatosis and polyposis, 18.2% in myxomatous type, 15.6% in fibromatous type and 12.7% with proliferative inflammation.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained in assessing the morphogenesis and morphological features of precancerous formations:

approved guidelines for the assessment of morphological signs of gallbladder precancer «Morphogenesis and morphology of gallbladder precancer» (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 391 dated October 9, 2020). This methodological recommendation will allow organizing early diagnosis and effective treatment of pathomorphological signs of gallbladder cancer.

scientific results obtained on the basis of improving the morphogenesis and morphological diagnostics of precancerous formations have found application in medical practice, including in the practice of the Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy and the Republican Center for Pathological Anatomy of the Department of Adults and Biopsy (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 204 dated November 26, 2020). As a result, the morphological forms of chronic cholecystitis are assessed using a special Ki-67 protein located in the cell nucleus and indicating its proliferative activity, a gene that blocks cell apoptosis - the Bcl-2 gene, a p53 suppressor gene indicating the transformation of normal cells into tumor cell and intracellular protein-CyclinD1, which promotes the transition of the G1 / S-phase in the cycle of cell division to others, allows you to enter different levels of expression modes depending on the type of disease.

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

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Эгамбердиев К.К. ва бошқалар. Сурункали холециститда дисрегенератор ўзгаришлар //Журнал: Тошкет тиббиёт Академияси ахборотномаси. Тошкент– 2019, №3 – 88 - 91 бет (14.00.00; №13).

2. Эгамбердиев К.К. ва бошқалар. Патоморфология различных форм холестероза желчного пузыря. //Журнал: Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент– 2020, №2 – с 177-180 (14.00.00; №13).

3. Эгамбердиев К.К. ва бошқалар. Сурункали холециститнинг патоморфологик ўзгаришлари //Журнал. Тиббиётда янги кун.– Бухоро, 2020, 3 (31) – 550-552 бетлар (14.00.00; №22).

4. Egamberdiyev K.K., Ermatov N.J., Haitov A.O. The Role of Benign Polyps in the Formation of a Precancerous State of the Gallbladder. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021, America, 11(1) P. 33-35. (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; II part)

5. Egamberdiyev K.K. Benign polypoid formations of the gallbladder. Materials of the XV international scientific and practical conference scientific horizons – England, 30 - october 2019 – P. 86-87.

6. Egamberdiyev K.K. Morphological features of the mucosa in chronic cholecystitis. Modern views and research – 2020 International scientific and practical Conference September, 2020. – P. 28-29.

7. Эгамбердиев Қ.Қ. Морфологические особенности слизистой оболочки при хроническом холецистите. International Conference Europe, science and we evropa, veda a mu evropa, nauka i my. Praha, 2020 – P. 34-35.

8. Эгамбердиев Қ.Қ. Сурункали холециститда шиллик қаватнинг морфологик ўзгаришлари. // Абу Али Ибн Сино: Инсон саломатлиги ва экология халқаро илмий-амалий видео конференцияси 2020. – 373-374 бетлар.

9. Эгамбердиев Қ.Қ., Юлдашев Б.С. Сурункали холециститда ўт копидаги патоморфологик ўзгаришлар. //«Коронавирус инфекцияси (COVID-19) пандемияси пайтида атроф-мухитни муҳофаза қилиш ва аҳоли саломатлигини сақлашнинг долзарб масалалари» мавзусида халқаро online илмий-амалий конференция материаллари. Ташкент, 2020. – 210-211 бетлар.

10. Эгамбердиев Қ.Қ. Сурункали холециститда ўт пуфаги шиллик қавати холестерозли турининг патоморфологияси. // «Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар» мавзусидаги Республика 24-кўп тармоқли илмий масофавий онлайн конференция материаллари. Тошкент, 2021. – 11-12 бетлар.

11. Эгамбердиев Қ.Қ. Ўт қопи рақ олди ҳолатининг морфогенези ва морфологияси / Услубий тавсиянома. Тошкент, 2020. – 44 бет.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



Босма рухсат этилди: 09.10.2021 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆ «Times New Roman»
Гарнитурасида рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади 100. Буюртма № 115

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

